

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

01 juillet 2014

CONCLUSIONS**HELISTENT TITAN 2**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitrure de titane (produit sans action pharmacologique)

Demandeur : HEXACATH France

Fabricant : HEXACATH France

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (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 enrobé d'oxynitrure de titane HELISTENT TITAN 2 dans les indications retenues, - l'intérêt de santé publique du stent enrobé d'oxynitrure de titane HELISTENT TITAN 2 compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu:	-stents nus
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport aux stents nus.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle (31 mars 2015)

Données analysées :	Les données fournies spécifiques au stent HELISTENT TITAN 2 regroupent un essai de non-infériorité et une étude descriptive. Les objectifs des études étaient les suivants : - Dans l'essai de non-infériorité: comparer le stent HELISTENT TITAN 2 à un stent actif enrobé d'éverolimus XIENCE V dans le syndrome coronaire aigu chez des patients qui n'étaient pas à haut risque de resténose (n=417 vs n=410 jusqu'à 2 ans de suivi). - Dans l'étude descriptive : évaluer l'efficacité et la sécurité chez des patients ayant une seule lésion qui n'était pas à haut risque de resténose (n=533 à 1 an de suivi). Les résultats de ces études ne permettent pas de conclure dans l'indication revendiquée du syndrome coronaire aigu en dehors des lésions à haut risque de resténose. En effet, le comparateur utilisé dans l'essai n'est pas le traitement de référence reconnu par la HAS dans les lésions à bas risque de resténose et la population de l'étude descriptive ne correspond pas à celle de l'indication revendiquée. Ces résultats ne remettent pas en cause les indications actuellement prises en charge pour HELISTENT TITAN 2.
---------------------	---

Eléments conditionnant le SA :	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– 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 :	Pour rappel (avis du 09/06/09) - Communication des résultats de l'étude médico-économique comparant HELISTENT TITAN2 aux stents métalliques nus dont l'alliage est à base de chrome/cobalt dans leurs indications. Les données recueillies porteront notamment sur un critère clinique (TLR cliniquement documenté, taux d'évènements cardiaques majeurs MACE, thromboses de stents selon les critères de l'Academic Research Consortium¹) avec le suivi de tous les patients à au moins un an. Les coûts par TLR et MACE évités devront être renseignés, incluant le traitement anti-agrégant, dans une comparaison entre HELISTENT TITAN2 et les stents nus. La durée de la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires devra être renseignée en fonction de l'indication clinique de l'angioplastie.
Population cible :	Entre 45 000 et 55 000 patients par an.

Avis 2 définitif

¹ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.

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.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent HELISTENT TITAN 2 existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau :

		Longueur (mm)							
		7	10	13	16	19	22	28	38
Diamètre (mm)	2,0	LICM 2.0-7 STI2	LICM 2.0-10 STI2	LICM 2.0-13 STI2					
	2,25	LICM 2.25-7 STI2	LICM 2.25-10 STI2	LICM 2.25-13 STI2					
	2,5	LICM 2.5-7 STI2	LICM 2.5-10 STI2	LICM 2.5-13 STI2	LICM 2.5-16 STI2	LICM 2.5-19 STI2	LICM 2.5-22 STI2	LICM 2.5-28 STI2	
	2,75	LICM 2.75-7 STI2	LICM 2.75-10 STI2	LICM 2.75-13 STI2	LICM 2.75-16 STI2	LICM 2.75-19 STI2	LICM 2.75-22 STI2	LICM 2.75-28 STI2	
	3,0	LICM 3.0-7 STI2	LICM 3.0-10 STI2	LICM 3.0-13 STI2	LICM 3.0-16 STI2	LICM 3.0-19 STI2	LICM 3.0-22 STI2	LICM 3.0-28 STI2	LICM 3.0-38 STI2
	3,5	LICM 3.5-7 STI2	LICM 3.5-10 STI2	LICM 3.5-13 STI2	LICM 3.5-16 STI2	LICM 3.5-19 STI2	LICM 3.5-22 STI2	LICM 3.5-28 STI2	LICM 3.5-38 STI2
	4,0		LICM 4.0-10 STI2	LICM 4.0-13 STI2	LICM 4.0-16 STI2	LICM 4.0-19 STI2	LICM 4.0-22 STI2	LICM 4.0-28 STI2	LICM 4.0-38 STI2
	4,5			LICM 4.5-13 STI2	LICM 4.5-16 STI2	LICM 4.5-19 STI2			
	5,0			LICM 5.0-13 STI2	LICM 5.0-16 STI2	LICM 5.0-19 STI2			

01.2 CONDITIONNEMENT

- unitaire et stérile.
- système composé d'un stent pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne le changement de libellé des indications de prise en charge d'HELISTENT TITAN 2 par le libellé suivant : le syndrome coronarien avec et sans sus-décalage du segment ST à l'exclusion des patients à haut risque de resténose (c'est à dire en dehors des indications actuelles de prise en charge des endoprothèses coronaires enrobées de produits pharmacologiquement actifs).

Les indications revendiquées sont un sous-ensemble des indications actuellement prises en charge pour HELISTENT TITAN 2 ; ces dernières étant rappelées ci-après :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;
- sténoses longues (de 20 mm à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre $\geq$ 3 mm ;
- sténoses de greffons veineux ;
- occlusions coronaires totales ;
- accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les endoprothèses coronaires enrobées de produits pharmacologiquement actifs ou stents actifs.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Pris en charge depuis 2006 (arrêté du 24-03-06 - Journal Officiel du 6-10-06), HELISTENT TITAN 2 a été renouvelé pour son inscription au remboursement sous nom de marque en 2008 suite à l'avis de la Commission du 27 mai. En 2009, HELISTENT TITAN 2 a été réexaminé par la Commission pour une demande de modification des conditions d'inscription (avis du 09 juin²).

² Avis du 09-06-2009 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant HELISTENT TITAN 2. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/cepp-1956_helistent-titan2.pdf [consulté le 25-03-2014]

Depuis le renouvellement d'inscription d'HELISTENT, les indications de prise en charge d'HELISTENT sont restées inchangées par la Commission. La prise en charge d'HELISTENT TITAN 2 est 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.

Le renouvellement de prise en charge et la modification des conditions de prise en charge ont fait suite à l'arrêté³ du 15-03-2011 (Journal Officiel du 18-03-2011).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par le LNE (0459), France.

03.2 DESCRIPTION

Les stents de la gamme HELISTENT TITAN 2 comprennent trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique, constituée d'acier 316 L,
- l'enrobage d'oxynitride de titane recouvrant le stent (TINO),
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle sur lequel est fixée la plate-forme enrobé.

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 HELISTENT TITAN 2 sont enrobés d'oxynitride de titane destiné à améliorer la thromborésistance. L'oxynitride de titane est dénué d'action pharmacologique.

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.

³ Arrêté du 15-03-2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire HELISTENT TITAN 2 de la société HEXACATH au chapitre 1 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 15-01-2010
http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110318&numTexte=27&pageDebut=04916&pageFin=04917 [consulté le 06-03-2014]

⁴ Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique
<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]

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 31 applicable au 09/01/2013).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

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 DU DERNIER AVIS EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 09/06/2009², la Commission s'était prononcée sur un SA suffisant pour le stent HELISTENT TITAN 2 avec un niveau d'ASR IV en comparaison avec les stents nus non résorbables dans les sténoses <20 mm, les sténoses sur vaisseaux ≥3 mm ainsi que dans les greffons veineux ; les occlusions coronaires totales et les accidents aigus de l'angioplastie.

Pour rappel ; les éléments de preuve comprenait 1 étude randomisée multicentrique de supériorité TiNOX qui montrait à 6 mois une diminution de la perte de lumière tardive (critère principal angiographique) avec un stent enrobé d'oxynitride de titane par rapport au stent nu ($0,55 \pm 0,63$ (n=40) vs $0,90 \pm 0,76$ (n=42); p=0,03).

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les données disponibles sont spécifiques à HELISTENT TITAN 2. Elles regroupent un essai randomisé BASE ACS⁵ (Bio Active Stent versus Everolimus stent in Acute coronary Syndrome) et une étude non comparative BALAD (Bio Active Stent in left Anterior descending artery)⁶.

BASE ACS est un essai randomisé multicentrique de non-infériorité en simple aveugle mené dans 14 centres de 6 pays en Europe et Indonésie. L'objectif était de comparer le stent HELISTENT TITAN 2 au stent enrobé d'éverolimus XIENCE V chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) nécessitant une angioplastie. Etaient inclus des patients ayant des lésions *de novo* (sténose de plus de 50%) des artères coronaires natives ou non (couverture stentée ≤28 mm de

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]

⁵ Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, Rivero-Crespo F, Romppanen H, Sia J, Lalmand J et al. A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention*. 2012;8:306-15.

Romppanen H, Nammas W, Kervinen K, Airaksinen JK, Pietilä M, Rivero-Crespo F et al. Stent-oriented versus patient-oriented outcome in patients undergoing early percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: 2-year report from the BASE-ACS trial. *Ann Med*. 2013;45: 488-93.

⁶ Hexacath. Rapport d'analyse statistique Etude BALAD Bio Active Stent in left Anterior Descending artery. Version 1.4, 21-01-2014.

longueur et de diamètre ≤ 4 mm). Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs à 12 mois, critère clinique composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) non fatal et nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (seuil de non-infériorité fixé à 5%). La population d'étude concernait 823 patients (417 vs 406) qui n'étaient pas à haut risque de resténose (longueur moyenne des lésions : $14,4 \pm 5,4$ vs $14,3 \pm 6,5$ mm ; diamètre moyen du vaisseau de référence : $3,13 \pm 0,43$ vs $3,14 \pm 0,43$ mm ; non diabétiques : 84,4 vs 81,7%). Dans cet essai de non-infériorité, l'utilisation d'un comparateur qui n'est pas le traitement de référence reconnu par la HAS dans les lésions à bas risque de resténose des artères coronaires (natives ou non) rend les résultats non interprétables.

L'étude non comparative BALAD a été menée dans 27 centres en France. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent HELISTENT TITAN 2 (suivi maximal prévu de 1 an). Pour être inclus, les patients devaient avoir une seule lésion de novo (sténose de plus de 50 %) située sur l'artère coronaire interventriculaire antérieure proximale. Au total, 533 patients ont été inclus, 493 (92,5%) ont été analysés en raison d'exclusion pour violation majeure au protocole et 476 (89,3%) ont été suivis à 1 an. A l'inclusion, la longueur moyenne de la lésion était de $13,9 \pm 4,4$ mm (n=484), le diamètre moyen du vaisseau de référence de $3,3 \pm 0,4$ mm (n=489). Parmi les patients inclus, 63/493 (12,8%) étaient diabétiques et 355/493 (72%) avaient un SCA. Dans cette étude descriptive exposée aux biais de sélection, de suivi et d'attrition, les patients recrutés ne correspondent pas à la population de l'indication revendiquée (28% des patients à l'inclusion avaient un angor stable ou une ischémie silencieuse).

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

Selon le demandeur, depuis août 2004 et jusqu'à fin 2012, le nombre d'unités d'endoprothèses de la gamme distribuées en Europe est estimé à 207 618. Sur cette même période, 14 incidents de matériovigilance ont été rapportés. Ces signalements étaient les suivants : 8 dessertissements, 2 stents endommagés, 2 ruptures du cathéter, 1 fuite du ballonnet, 1 plicature, 1 thrombose aiguë.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure dans l'indication revendiquée (utilisation d'un comparateur dans l'essai qui n'est pas le traitement de référence reconnu par la HAS dans les lésions à bas risque de resténose, population de l'étude descriptive ne correspondant pas à celle de l'indication revendiquée).

Ces données ne remettent pas en cause les indications prises en charge pour HELISTENT TITAN 2 qui sont les suivantes:

- ***sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;***
- ***sténoses longues (de 20 mm à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre ≥ 3 mm ;***
- ***sténoses de greffons veineux, occlusions coronaires totales et accidents aigus de l'angioplastie.***

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 pronostic⁷. 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

⁷ 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]

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 optimal⁷

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 sublinguale⁷

– 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^{8,9}.

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^{8,9}.

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 coronaire⁹. 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).

⁸ 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]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁰ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹¹, 2011¹² et 2012¹³.

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)¹⁰.

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 ballonnet¹⁰.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁰.

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^{10, 13}.

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)^{10, 13}.

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^{11, 12}.

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^{12, 14}.

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

¹⁰ 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹² 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.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33; 2569-2619.

¹⁴ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009; 53 :530-533.

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^{10, 12}.

o Place des stents dans l'insuffisance coronaire

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹⁵. L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire (SCA et maladie coronarienne stable) 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)^{15, 16}. Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁷, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans les lésions pluritronculaires à haut risque de resténose, la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures), la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

Dans les autres situations (sténoses courtes, sténoses sur vaisseaux de gros diamètre, greffons veineux ; occlusions coronaires totales et accidents aigus de l'angioplastie), 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 le stent HELISTENT TITAN 2 a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance coronaire.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission confirme l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'oxynitride de titane HELISTENT TITAN 2 dans les indications actuelles (sténoses courtes des vaisseaux coronaires; les sténoses longues sur des vaisseaux de diamètre ≥ 3 mm ainsi que les sténoses de greffons veineux, les occlusions coronaires totales et les accidents aigus de l'angioplastie).

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 français¹⁸ 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.

¹⁵ 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]

¹⁶ Avis du 27-09-2011 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé relatif concernant XIENCE V http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/xience_v-27_septembre_2011_3857_avis.pdf [consulté le 18-03-2014]

¹⁷ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

¹⁸ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

- 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 ans¹⁹. 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.

Le stent HELISTENT TITAN 2 répond à un besoin déjà couvert.

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'oxynitride de titane HELISTENT TITAN 2 a un intérêt de santé publique.

La commission considère que l'indication revendiquée (syndrome coronaire aigu en dehors de lésions à haut risque de resténose) est un sous-ensemble des indications actuellement prises en charge pour HELISTENT TITAN 2.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé maintient que le Service Attendu de HELISTENT TITAN 2 est suffisant dans les indications suivantes :

- les sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;
- les sténoses longues (de 20 mm à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre ≥ 3 mm ;
- les sténoses de greffons veineux, les occlusions coronaires totales et les accidents aigus de l'angioplastie de type dissections, occlusions.

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 3).

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.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après la pose d'un stent sans action pharmacologique diffère selon la forme de l'insuffisance coronaire.

Lorsqu'il s'agit d'un infarctus du myocarde, elle doit être d'un an après survenue de l'évènement²⁰.

¹⁹ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

²⁰ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 17-06-2014]

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est les stents métalliques nus non résorbables. La Commission n'a pas retenu comme compareur, les stents actifs car ces derniers sont recommandés par la HAS et inscrits au remboursement uniquement chez les patients à haut risque de resténose^{15, 16}. Les recommandations européennes de 2011 et 2012^{12, 13} sur la prise en charge des syndromes coronaires aigus ne permettent pas à la HAS de modifier ses recommandations d'admission au remboursement en raison de l'absence de données spécifiques aux patients à bas risque de resténose.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Compte tenu de l'impossibilité de prendre en compte les résultats de l'essai BASE ACS comparant HELISTENT TITAN 2 à un stent actif, la Commission maintient l'ASA octroyée en juin 2009 pour HELISTENT TITAN 2.

Dans les sténoses courtes, les sténoses longues sur des vaisseaux de diamètre ≥ 3 mm ainsi que les sténoses de greffons veineux, les occlusions coronaires totales et les accidents aigus de l'angioplastie, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV) par rapport aux stents nus.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS attend pour le renouvellement d'inscription d'HELISTENT TITAN 2, la communication des résultats de l'étude demandée dans l'avis de juin 2009². Pour rappel, il s'agissait d'une étude médico-économique comparant HELISTENT TITAN2 aux stents métalliques nus dont l'alliage est à base de chrome/cobalt dans leurs indications. Les données recueillies porteront notamment sur un critère clinique (TLR cliniquement documenté, taux d'événements cardiaques majeurs MACE, thromboses de stents selon les critères de l'Academic Research Consortium¹) avec le suivi de tous les patients à au moins un an. Les coûts par TLR et MACE évités devront être renseignés, incluant le traitement anti-agrégant, dans une comparaison entre HELISTENT TITAN2 et les stents nus. La durée de la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires devra être renseignée en fonction de l'indication clinique de l'angioplastie.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents HELISTENT TITAN 2 (31 mars 2015).

08 POPULATION CIBLE

En France, 66 748 stents sans action pharmacologique ont été posés en 2013²¹. Si on considère qu'entre 1,2 et 1,5 stents sont implantés par patient, entre 45 000 et 55 000 seraient concernés par l'implantation d'un stent sans action pharmacologique.

La population cible susceptible de recevoir un stent enrobé d'oxynitride de titane HELISTENT TITAN 2 est estimée entre 45 000 et 55 000 patients par an.

²¹ Tableau des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables de la liste en sus. <http://www.atih.sante.fr/tableau-des-molecules-onereuses-et-dispositifs-medicaux-implantables-de-la-liste-en-sus> [consulté le 17-06-2014]