

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

26 juin 2018

Faisant suite à l'examen du 26 juin 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 26 juin 2018

CONCLUSIONS

PRO KINETIC ENERGY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbure de silicium (produit sans action pharmacologique)

Demandeur : BIOTRONIK France SAS

Fabricant : BIOTRONIK AG

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

Indication retenue :	Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de carbure de silicium PRO-KINETIC ENERGY dans l'indication retenue, – l'intérêt de santé publique du stent enrobé de carbure de silicium PRO-KINETIC ENERGY compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Stents métalliques nus non résorbables.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque selon la nomenclature actuelle. Description générique selon la proposition de nomenclature recommandée par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique relatif aux endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude spécifique du stent PRO-KINETIC ENERGY a été retenue. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique non randomisée non comparative menée dans 33 centres ayant inclus 329 patients avec des lésions <i>de novo</i> ou resténotiques dans une artère coronaire native. Le critère de jugement principal est le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 9 mois.
Éléments conditionnant le SR :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Spécifications techniques :	
Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre d'unités implantées de PRO-KINETIC ENERGY doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 1 mois. La prise en charge de PRO-KINETIC ENERGY est recommandée sous réserve des conditions suivantes : – Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ; – Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre ; – 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 :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir PRO-KINETIC ENERGY, est estimée à 15 000 patients par an. Toutefois, la population cible devrait diminuer dans les années à venir.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent PRO-KINETIC ENERGY est disponible en plusieurs tailles et diamètres.
Les références sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Longueur du stent (mm)		Diamètre du stent (mm)								
		2	2,25	2,5	2,75	3	3,5	4	4,5	5
	9	360490	360491	360492	360493	360494	360495	360496		
	13	360497	360498	360499	360500	360501	360502	360503	360504	360505
	15	360506	360507	360508	360509	360510	360511	360512	360513	360514
	18	360515	360516	360517	360518	360519	360520	360521	360522	360523
	20	360524	360525	360526	360527	360528	360529	360530	360531	360532
	22			360533	360534	360535	360536	360537		
	26				360538	360539	360540	360541	360542	360543
	30				360544	360545	360546	360547	360548	360549
	35						360550	360551		
	40						360552	360553	360554	360555

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

Le système est composé d'un stent coronaire PRO-KINETIC ENERGY monté sur ballonnet dans une poche scellée stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Les comparateurs revendiqués sont les stents coronaires nus non résorbables.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent PRO-KINETIC ENERGY a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 21 Juillet 2009¹ (publication au Journal Officiel du 28 Juillet 2009).

La dernière évaluation de PRO-KINETIC ENERGY par la Commission date du 8 septembre 2015². Son renouvellement de prise en charge par l'assurance maladie, sous nom de

¹ Arrêté du 21 juillet 2009 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) pro-Kinetic Energy de la société Biotronik France au chapitre 1er 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 28 juillet 2009. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000020907533 [consulté le 06/06/2018]

marque, fait suite à l'avis relatif au renouvellement d'inscription publié au journal officiel du 13 décembre 2016³.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le BSI (n°0086), Suisse.

03.2. DESCRIPTION

Le stent PRO-KINETIC ENERGY se compose de trois éléments :

- La plate-forme (stent métallique en alliage chrome cobalt 605L) ;
- L'enrobage de carbure de silicium (a-SiC:H) recouvrant la plate-forme métallique ;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néo-intimale *in situ*).

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Les stents de la gamme PRO-KINETIC ENERGY sont enrobés de carbure de silicium amorphe (sans action pharmacologique) destiné à réduire l'activation des plaquettes et la formation de thrombus à la surface de l'endoprothèse.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁴ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

² Avis de la commission du 8 septembre 2015 relatif à pro-kinetic Energy, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbure de silicium (produit sans action pharmacologique). HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4855_PRO-KINETIC%20ENERGY%204855.pdf [consulté le 06/06/2018]

³ Avis relatif au renouvellement d'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbure de silicium PRO-KINETIC ENERGY de la société BIOTRONIK France visée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000033578736 [consulté le 06/06/2018]

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 06/06/2018]

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 06-06-2018]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel; 16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

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 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2016
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1350
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11371
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	33427
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	17665
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	97030
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1650
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	4488
Total		166981

04 SERVICE RENDU

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 8 septembre 2015², la Commission s'est prononcée sur un service rendu suffisant et sur l'absence d'amélioration du service rendu par rapport aux stents métalliques nus non résorbables sur la base des données suivantes :

- une étude descriptive multicentrique⁵ menée en 2010 dans 48 centres en Europe et en Israël ayant des patients consécutifs avec des lésions *de novo* ou resténotiques en dehors d'une resténose intrastent. Au total, 866 sur les 1 016 patients inclus ont été suivis de façon prospective pendant 2 ans.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018⁶.
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁷

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.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009.

⁵ Erbel R, Eggebrecht H, Roguin A, Schroeder E, Philipp S, Heitzer T *et al.* Prospective, multi-center evaluation of a silicon carbide coated cobalt chromium bare metal stent for percutaneous coronary interventions: Two-year results of the ENERGY Registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014;15(8):381-7.

⁶ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 06/06/2018]

⁷ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS :

En termes d'indication :

La Commission recommande la prise en charge des stents nus ou non actifs dans une niche thérapeutique (lésion(s) à bas risque de resténose dans un contexte de risque hémorragique élevé ou de difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire). Les stents nus présentent un intérêt thérapeutique comparable à celui des stents non actifs (avis de la CNEDiMTS du 15 mai 2018).

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité. Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission précise que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel.

En termes de modalité de remboursement:

La CNEDiMTS recommande les modalités de remboursement suivantes pour la catégorie des stents non actifs :

– Endoprothèses coronaires métalliques non résorbables enrobées de substance non pharmacologiquement active 'stents non actifs' (à base d'oxynitride de titane, ou de carbure de silicium). Actuellement, les gammes TITAN et ENERGY entrant dans cette catégorie homogène sont inscrits en nom de marque. Compte tenu de l'équivalence entre ces produits, il est proposé de les regrouper au sein d'une description générique.

Données d'utilisation en vie réelle

Concernant les données disponibles en vie réelle, le rapport de réévaluation des endoprothèses coronaires⁶ rapporte que les patients implantés d'un stent de la gamme ENERGY (au total 4 723 en 2014) ont :

- plus de caractères de gravité que ceux traités par stents actifs (ils sont plus à risque hémorragique, thrombotique et/ou à faible espérance de vie) ;
- les mêmes caractéristiques que ceux implantés de stents nus et les risques de complications ischémiques et hémorragiques à 1 an ne diffèrent pas entre les gammes de stents nus et de non actifs actuellement remboursées.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études spécifiques au stent PRO-KINETIC ENERGY ont été fournies par le demandeur (5,8,9).

- L'étude prospective multicentrique randomisée PEBSI⁸. Cette étude n'a pas été retenue car la population de patients étudiés (patients avec SCA ST+ de moins de 12h) ne correspond pas aux indications revendiquées par le demandeur.
- Le registre prospectif ENERGY⁵ n'a pas été rapporté car celui a été décrit dans le dernier avis de la commission du 8 septembre 2015² relatif à PRO-KINETIC ENERGY.
- Sont rapportés les résultats d'une étude prospective non randomisée et non comparative « BIOHELIX-I »⁹.

Denis la Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/risques_ischemiques_et_hemorragiques_lies_aux_gammes_dendoprotheses_stents_coronaires_en_france_2018-02-21_11-01-10_880.pdf [consulté le 06/06/2018]

⁸ García-Touchard A1, Goicolea J, Sabaté M, Alfonso F, Ruiz-Salmerón R, Bethencourt A *et al.* A randomised trial of paclitaxel-eluting balloon after bare metal stent implantation vs. bare metal stent in ST-elevation myocardial infarction (the PEBSI study) *Eurointervention*. 2017;12(13):1587-1594.

⁹ Michael TT, Richardt G, Lansky A, Carney RJ, Khan MA, Shehadeh A *et al.* Nine-month results of the BIOHELIX-I clinical trial study: Evaluation of the PRO-Kinetic Energy cobalt chromium bare-metal stent system. *Catheter Cardiovasc Interv*.2017; 1-10.

Etude BIOHELIX-I

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (33 centres : Etats-Unis, Colombie, Europe) spécifique non randomisée non comparative spécifique du stent coronaire non actif PRO-KINETIC ENERGY.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du stent PRO-KINETIC ENERGY chez des patients éligibles à une intervention coronaire percutanée pour le traitement des lésions *de novo* ou de resténose dans une artère coronaire native (les lésions resténotiques ayant été traitées par angioplastie coronaire au moins un an avant). Le diamètre des vaisseaux cibles était compris entre 2,25 et 4mm. Les patients ayant l'une des pathologies suivantes n'ont pas été inclus: fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, angioplastie dans les 30 jours précédant l'inclusion, accident vasculaire ischémique ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents l'inclusion, refus de transfusion de sanguine.

Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation du vaisseau cible à 9 mois (TVF : *Target vessel failure*), critère clinique composite regroupant les décès d'origine cardiaque, les infarctus du myocarde (IDM) et la revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (TVR : *Target vessel revascularisation*). Le taux de TVF a été comparé à une norme prédéfinie de 18,7% issue d'une revue de la littérature en utilisant un test exact binomial avec un niveau d'erreur de type 1 $\leq 0,025$ à 9 mois.

Résultats

329 patients ont été inclus entre Novembre 2012 et Novembre 2014. Parmi les 329 patients inclus, 9 patients n'ont pas été analysés à 9 mois (5 décès, 3 retraits de consentement et 1 perdu de vue à 1 mois).

Les principales caractéristiques des patients étaient :

- âge moyen : $69 \pm 9,3$ ans ;
- 94 patients diabétiques (28,6 %) ;
- 60 patients fumeurs (18,2%) ;
- 100 patients ayant un antécédent d'angioplastie (30,4%) ;
- 27 patients ayant un antécédent de pontage (8,2%).

Les lésions étaient majoritairement *de novo* (99,4%, n=327) sans implication de branche latérale (90,9% n=299), avaient un diamètre moyen de $2,9 \pm 0,5$ mm et une longueur moyenne de $13,7 \pm 6$ mm.

Les principaux résultats de l'analyse BIOHELIX sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement évalués à 9 mois	
	n=320
Critère de jugement principal	
Echec de revascularisation du vaisseau cible, % [IC 95 %] (TVF : décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible)	9,06 % IC 95 % [6,15-12,76]
Critères de jugement secondaires	
Revascularisation du vaisseau cible (TVR), % [IC 95 %]	7,89% IC 95% [5,17-11,42]
Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF), % [IC 95 %]	8,44% IC 95% [5,63-12,04]
Revascularisation de la lésion cible (TLR), % [IC 95 %]	7,26% IC 95 % [4,65-10,69]
Mortalité toutes causes, % [IC 95 %]	3,13% IC 95 % [1,51-5,67]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Thromboses du stent certaines ou probables, %	1,26%
---	-------

A 9 mois, le taux de TVF est de 9,06% (n=29/320) IC95 [6,15-12,76%] comprenant 0,95% cas de décès cardiaques (n=3/317) IC95 [6,15-12,76%], 1,58% d'infarctus du myocarde (n=5/316) IC95 [0,52%-3,65%] et 7,26% de TVR (n=23/317) IC95 [4,65%-10,69%].

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

L'étude BIOHELIX rapporte 5 décès et aucun événement indésirable inhérent au dispositif.

4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2013 et 2017, le nombre d'unités d'endoprothèses de la gamme PRO-KINETIC ENERGY distribués dans le monde est estimé à [REDACTED] unités dont environ [REDACTED] unités en France. Sur cette même période, ont été rapportés 6 événements de matériovigilance dans le cadre de l'utilisation de PRO-KINETIC ENERGY en France. Il s'agissait de 2 desserrages du stent au moment de la préparation, 2 ruptures du ballon lors de l'inflation, 1 stent abimé avant la pose et 1 stent avec cathéter courbé à différents endroits.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une nouvelle étude spécifique de PRO KINETIC ENERGY a été retenue. Cette étude rapporte un taux de TVF à 9 mois de 9,06%. IC 95 % [6,15-12,76].

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 thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 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, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- 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 optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée 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 sublinguale.

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant

SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- **L'angioplastie coronaire :**

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹⁰.

- **Le pontage aorto-coronarien :**

Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

- **Maladie coronarienne 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.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de comorbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

- **SCA**

SCA ST+

Lors d'un SCA 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).

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 ballonnet.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 06/06/2018]

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention. La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en terme 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 ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

SCA non ST+

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : 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 diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM 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. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement 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.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment.

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). Ils feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. 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.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique. Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation. Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

○ **Place des stents dans l'insuffisance coronaire**

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹¹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- 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 actifs 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) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées

Dans les situations à bas risque de resténose chez un patient ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie anti-agrégante plaquettaire, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique peuvent être utilisés comme alternatives aux stents actifs sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

La Commission estime que le stent PRO-KINETIC ENERGY a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre) chez un patient non diabétique ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission confirme l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de carbure de silicium PRO-KINETIC ENERGY dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie.

¹¹ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès.¹²

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes¹³.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{14,15}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁶.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent 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. Le système PRO-KINETIC ENERGY répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

¹² OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹³ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques#> [consulté le 06/06/2018]

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014.

¹⁵ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 06/06/2018]

¹⁶ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.

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 de carbure de silicium PRO-KINETIC ENERGY présente un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé considère que le Service Rendu de PRO-KINETIC ENERGY est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication suivante:

Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre d'unités implanté de PRO-KINETIC ENERGY doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).

La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 1 mois.

La prise en charge de PRO-KINETIC ENERGY est recommandée sous réserve des conditions suivantes

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre;
- 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 RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les stents métalliques nus non résorbables.

06.2. NIVEAUX D'ASR

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de PRO-KINETIC ENERGY par rapport aux stents métalliques nus non résorbables.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations¹⁷.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

En 2016, 18 498 stents non actifs ou nus ont été implantés¹⁸. Compte tenu du nombre moyen d'unités implantées de 1,25/patient, la population cible des patients recevant un stent non actif est estimé à 15 000/an⁶.

La population cible susceptible de recevoir PRO-KINETIC ENERGY, est estimée à 15 000 patients par an. Toutefois, la population cible devrait diminuer dans les années à venir.

¹⁷ HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 à déposer auprès de la CNEDiMTS. 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf [consulté le 06-06-2018]

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.