

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

21 juillet 2020

Faisant suite à l'examen du 19/05/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 02/06/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 21/07/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 21/07/2020.

CONCLUSIONS

TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitride de titane (produit sans action pharmacologique)

Demandeur : HEXACATH France

Fabricant : HEXACATH SAS (France)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (cf. page 4). Il s'agit des références correspondantes aux stents de diamètre ≥ 3 mm et de longueur ≤ 19 mm.

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 antiagrégante plaquettaire.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Stents métalliques nus
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque selon la nomenclature actuelle Description générique issue de la proposition de nomenclature recommandée par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique relatif aux endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018 pour la catégorie des stents non actifs dont TITAN OPTIMAX fait partie
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Nouvelles données non spécifiques : - l'étude TITAX AMI (Tuomainen <i>et al.</i>, 2013) : il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, de supériorité, en simple aveugle, qui comparait 214 patients bénéficiant d'un stent enrobé d'oxynitride de titane à 211 patients ayant reçu un stent au paclitaxel (TAXUS LIBERTE) dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le critère de jugement principal était le taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) à 1 an. Seuls les résultats à 5 ans sont de nouvelles données. - l'étude BASE ACS (Karjalainen <i>et al.</i>, 2016) : il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, de non-infériorité, en simple aveugle. L'objectif était de comparer le stent HELISTENT TITAN 2 implantés chez 417 patients au stent enrobé d'éverolimus XIENCE V (410 patients). Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs à 12 mois, critère clinique composite regroupant les décès cardiaques, l'infarctus du myocarde (IDM) non fatal et la revascularisation de la lésion cible. Seuls les résultats à 5 ans sont de nouvelles données. Nouvelles données spécifiques : - l'étude TIDES ACS (protocole et rapport fournis) : il s'agit d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, simple aveugle de non-infériorité totalisant 1 491 patients (989 patients avec TITAN OPTIMAX <i>versus</i> 502 patients avec SYNERGY). L'objectif était de comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN OPTIMAX <i>versus</i> SYNERGY dans le traitement des syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI) en évaluant deux critères de jugement principaux composites : • le critère composite « MACE » à 12 mois défini par le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde (IDM) et la revascularisation de la lésion cible (TLR) (non infériorité) ; • le co-critère composite défini par le décès cardiaque, IDM et le saignement majeur jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité). - le registre TIOMAX (López-Mínguez <i>et al.</i>, 2017) : il s'agit d'un registre prospectif et multicentrique dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent TITAN OPTIMAX par rapport à la version antérieure TITAN 2. 814 patients ont été inclus dont 784 sujets analysés (273 dans le groupe TITAN 2 et 511 dans le groupe TITAN OPTIMAX). Le critère de jugement principal était l'incidence du critère composite défini par le décès, l'infarctus du myocarde aigu non-fatal, la thrombose de stent et la revascularisation de la lésion cible à 12 mois.
Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Les références retenues sont celles correspondantes aux stents de diamètre ≥ 3 mm et de longueur ≤ 19 mm.

- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Le nombre d'unités implantées 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 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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir TITAN OPTIMAX, est estimée à 5 000 patients par an, en diminution depuis 2016.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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 TITAN OPTIMAX est disponible en plusieurs longueurs et diamètres.

Seules les références soulignées et en gras ont été retenues par la Commission :

		Longueur (mm)									
		7	10	13	16	19	22	25	28	32	38
Diamètre (mm)	2,0	LICM 2.0-7 OPTI	LICM 2.0-10 OPTI	LICM 2.0-13 OPTI	LICM 2.0-16 OPTI						
	2,25	LICM 2.25-7 OPTI	LICM 2.25-10 OPTI	LICM 2.25-13 OPTI	LICM 2.25-16 OPTI						
	2,5	LICM 2.5-7 OPTI	LICM 2.5-10 OPTI	LICM 2.5-13 OPTI	LICM 2.5-16 OPTI	LICM 2.5-19 OPTI	LICM 2.5-22 OPTI	LICM 2.5-25 OPTI	LICM 2.5-28 OPTI		
	2,75	LICM 2.75-7 OPTI	LICM 2.75-10 OPTI	LICM 2.75-13 OPTI	LICM 2.75-16 OPTI	LICM 2.75-19 OPTI	LICM 2.75-22 OPTI	LICM 2.75-25 OPTI	LICM 2.75-28 OPTI	LICM 2.75-32 OPTI	LICM 2.75-38 OPTI
	3,0	<u>LICM 3.0-7 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-10 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-13 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-16 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-19 OPTI</u>	LICM 3.0-22 OPTI	LICM 3.0-25 OPTI	LICM 3.0-28 OPTI	LICM 3.0-32 OPTI	LICM 3.0-38 OPTI
	3,5	<u>LICM 3.5-7 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-10 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-13 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-16 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-19 OPTI</u>	LICM 3.5-22 OPTI	LICM 3.5-25 OPTI	LICM 3.5-28 OPTI	LICM 3.5-32 OPTI	LICM 3.5-38 OPTI
	4,0		<u>LICM 4.0-10 OPTI</u>	<u>LICM 4.0-13 OPTI</u>	<u>LICM 4.0-16 OPTI</u>	<u>LICM 4.0-19 OPTI</u>	LICM 4.0-22 OPTI	LICM 4.0-25 OPTI	LICM 4.0-28 OPTI	LICM 4.0-32 OPTI	LICM 4.0-38 OPTI
	4,5			<u>LICM 4.5-13 OPTI</u>	<u>LICM 4.5-16 OPTI</u>	<u>LICM 4.5-19 OPTI</u>					
5,0			LICM 5.0-13 OPTI	LICM 5.0-16 OPTI	LICM 5.0-19 OPTI						

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'indication revendiquée suivante :

Traitement des syndromes coronariens aigus (SCA) avec sus-décalage du segment ST (infarctus aigu du myocarde) ou sans sus-décalage du segment ST imputables à des lésions *de novo* des artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les stents actifs déjà pris en charge dans l'indication revendiquée.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent TITAN OPTIMAX a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 03/06/2014¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 05/02/2015 (Journal officiel du 10/02/2015) : Endoprothèse coronaire dite stent, Hexacath, TITAN OPTIMAX. Endoprothèse coronaire dite stent, enrobée d'oxynitride de titane

¹ Avis de la Commission du 03/06/2014 relatif à TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitride de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4654_TITAN%20OPTIMAX_03_juin_2014_\(4654\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4654_TITAN%20OPTIMAX_03_juin_2014_(4654)_avis.pdf)

² Arrêté du 05/02/2015 relatif à l'inscription du stent TITAN OPTIMAX de la société Hexacath 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 10/02/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 06/03/2020]

sans action pharmacologique, TITAN OPTIMAX, de la société Hexacath France (code LPP 3180468).

La deuxième et dernière évaluation du stent TITAN OPTIMAX par la Commission date du 12/09/2017³ pour son renouvellement d'inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 15/12/2017 (Journal officiel du 19/12/2017).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le GMED (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Le stent TITAN OPTIMAX se compose de 3 éléments :

- la plate-forme en alliage chrome-cobalt,
- 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 enrobée.

La différence avec le stent HELISTENT TITAN 2, version antérieure dans la gamme porte sur le métal de la plate-forme (en acier 316 L pour HELISTENT TITAN 2). Par ailleurs, TITAN OPTIMAX a une maille de 75 µm alors que le stent HELISTENT TITAN 2 a une maille de 90 µm.

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.

Le stent TITAN OPTIMAX est enrobé d'oxynitride de titane (sans action pharmacologique) destiné à réduire le phénomène d'agrégation plaquettaire à la surface de l'endoprothèse.

³ Avis de la Commission du 12/09/2017 relatif à TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitride de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4901_TITAN%20OPTIMAX_12_septembre_2017_\(4901\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4901_TITAN%20OPTIMAX_12_septembre_2017_(4901)_avis.pdf)

⁴ Arrêté du 15/12/2017 relatif au renouvellement d'inscription du stent TITAN OPTIMAX de la société Hexacath 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 19/12/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 06/03/2020]

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁵ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau ci-après) (version 63 du 01/04/2020).

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2018
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 434
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 664
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35 401
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	20 811
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	106 908
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 783
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5 990
Total		184 991

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

HELISTENT TITAN 2

Dans son avis du 09/06/2009⁶, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau IV du stent HELISTENT TITAN 2 par rapport aux stents métalliques nus non résorbables dans les indications retenues qui étaient les suivantes :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;

⁵Arrêté 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 09/03/2020]

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 09/03/2020]

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 09/03/2020]

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 09/03/2020]

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.

⁶ Avis de la Commission du 09/06/2009 relatif à HELISTENT TITAN 2, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitride de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/cepp-1956_helistent-titan2.pdf

- 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.

Cet avis reposait sur :

- l'essai randomisé et multicentrique TINOX incluant 92 patients qui comparait un stent enrobé d'oxynitride de titane (autre que HELISTENT TITAN 2, n=45) à un stent nu (n=47) avec un recul de 6 mois.
- l'étude multicentrique et randomisée TITAX AMI qui comparait HELISTENT TITAN 2 au stent TAXUS LIBERTE au paclitaxel (214 patients vs 211 patients respectivement).
- l'étude non randomisée et unicentrique PORI qui comparait HELISTENT TITAN 2 (n=201) au stent TAXUS au paclitaxel (n=204) avec un recul de 3 ans.
- Le registre multicentrique (MOSSERI *et al.*) avec 296 patients ayant reçu un stent HELISTENT TITAN 2.
- une cohorte TITAN II demandée par la commission en 2005 qui comportait 356 patients consécutifs.

Dans son avis du 01/07/2014⁷, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV du stent HELISTENT TITAN 2 par rapport aux stents nus, dans les mêmes indications que l'avis du 09/06/2009 sur la base des éléments suivants :

- l'essai randomisé, multicentrique, de non-infériorité, en simple aveugle BASE-ACS qui comparait le stent HELISTENT TITAN 2 à un stent actif enrobé d'évérolimus 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).
- l'essai non comparatif BALAD qui avait pour objectif d'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).

TITAN OPTIMAX

Dans son avis du 03/06/2014¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V de TITAN OPTIMAX par rapport au stent HELISTENT TITAN 2 dans les indications suivantes :

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

Cet avis reposait sur une étude spécifique au stent TITAN OPTIMAX, non comparative ayant suivi 118 patients de façon consécutive et prospective jusqu'à 6 mois.

Les résultats cliniques portant sur le taux d'événements cardiaques majeurs avec la pose du stent TITAN OPTIMAX concordaient avec ceux du stent HELISTENT TITAN 2 (version antérieure dans la gamme). Pour ce dernier, la Commission avait recommandé la prise en charge dans les sténoses courtes quel que soit le diamètre du vaisseau atteint, les sténoses longues sur des vaisseaux de diamètre ≥ 3 mm, les sténoses de greffons veineux, les occlusions coronaires totales ainsi que les accidents aigus de l'angioplastie.

⁷ Avis de la Commission du 01/07/2014 relatif à HELISTENT TITAN 2, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitride de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4595_HELISTENT%20TITAN%202_01_juillet_2014_\(4595\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4595_HELISTENT%20TITAN%202_01_juillet_2014_(4595)_avis.pdf)

Dans son avis du 12/09/2017³, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V de TITAN OPTIMAX par rapport aux stents métalliques nus, dans les mêmes indications que l'avis du 03/06/2014 sur la base des éléments suivants :

- l'étude post-inscription EVIDENCE II, essai randomisé comparant un stent de génération antérieure à TITAN OPTIMAX aux stents nus en alliage chrome-cobalt avec une évaluation des événements cardiaques majeurs à 24 mois chez 1 084 patients.
- l'étude spécifique à TITAN OPTIMAX monocentrique non comparative chez 224 patients suivis 1 an.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018⁸ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁹ ;
- deux études intitulées TITAX AMI et BASE-ACS, spécifiques à HELISTENT TITAN 2, qui ont été fournies par le demandeur et déjà analysées dans des avis précédents ou/et dans le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires de 2018. Seuls les résultats à 5 ans de ces deux études sont de nouvelles données.

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.

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'oxynitrure 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.

⁸ 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

⁹ 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 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

Données d'utilisation en vie réelle

Concernant les données disponibles en vie réelle, le rapport de réévaluation des endoprothèses coronaires⁸ rapporte que les patients implantés d'un stent de la gamme ENERGY (au total 4 723 en 2014) ou TITAN (au total 3 815 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 et les décès toutes causes à 1 an ne diffèrent pas entre les gammes de stents nus et de non actifs actuellement remboursées.

➤ Etude TITAX AMI^{10, 11} :

L'étude TITAX AMI est présentée à travers deux publications : Karjalainen *et al.*, 2008¹⁰ évaluant le critère de jugement principal à 12 mois de suivi qui a déjà été analysée dans l'avis HELISTENT TITAN 2 du 09/06/2009 et une nouvelle publication Tuomainen *et al.*, 2013¹¹ avec un suivi plus long de cette même étude (recul de 5 ans) détaillée ci-après.

Pour rappel, il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, de supériorité, en simple aveugle, qui comparait 214 patients bénéficiant d'un stent enrobé d'oxynitride de titane à 211 patients ayant reçu un stent au paclitaxel (TAXUS LIBERTE) dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le critère de jugement principal était le taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) à 1 an.

Les nouvelles données sont les résultats de cette étude à 5 ans détaillés ci-après :

Résultats à 5 ans

	TITAN 2	TAXUS LIBERTE
N	214	211
	n (%)	n (%)
MACE	35 (16,4)	53 (25,1)
Décès cardiaque	4 (1,9)	12 (5,7)
Récidive IDM	18 (8,4)	38 (18,0)
TLR avec ischémie	24 (11,2)	23 (10,9)
Décès toute cause	19 (8,9)	22 (10,4)
Décès cardiaque ou récidive IDM	18 (8,4)	42 (19,9)
Thrombose certaine	2 (0,9)	15 (7,1)

La publication de cette étude avec les résultats à 5 ans sont détaillés en annexe.

Commentaire sur l'étude TITAX AMI : Les résultats de cette étude à 5 ans sont des critères secondaires à valeur exploratoire. De plus, le stent TAXUS LIBERTE étant un stent actif de première génération, il ne peut être considéré, à ce jour, comme un comparateur cliniquement pertinent.

¹⁰ Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K et al. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial. *EuroIntervention*. 2008 Aug;4(2):234-41.

¹¹ Tuomainen PO, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K et al. Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up from the TITAX AMI trial. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1214-9.

➤ **Etude BASE-ACS^{12, 13} :**

L'étude BASE-ACS est présentée à travers deux publications : Karjalainen *et al.*, 2012¹² évaluant le critère de jugement principal à 12 mois de suivi qui a déjà été analysée dans l'avis HELISTENT TITAN 2 du 01/07/2014 avec un suivi de 1 an et de 2 ans et Karjalainen *et al.*, 2016¹³ avec un suivi plus long de cette étude (recul de 5 ans) détaillée ci-après et qui a été prise en compte dans le rapport d'évaluation des stents coronaires de 2018.

Pour rappel, il s'agit d'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. 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 au total.

Les nouvelles données sont les résultats de cette étude à 5 ans détaillés ci-après :

Résultats à 5 ans

	TITAN 2	XIENCE V
N	417	410
	n (%)	n (%)
MACE	57 (14,4)	69 (17,8)
Décès cardiaque	11 (2,8)	13 (3,8)
Décès non-cardiaque	20 (5,7)	17 (5,6)
Décès totaux	31 (8,4)	30 (9,2)
IDM non-fatals	21 (5,9)	37 (9,7)
Décès cardiaque ou IDM	30 (8,1)	48 (12,7)
TLR avec ischémie	33 (8,3)	37 (9,9)
TS certaine	4 (1,1)	14 (3,8)

La publication de cette étude avec les résultats à 5 ans sont détaillées en annexe.

Commentaire sur l'étude BASE-ACS : Les résultats de cette étude à 5 ans sont des critères secondaires à valeur exploratoire.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

L'étude OPTIMAX First in man study¹⁴, spécifique à TITAN OPTIMAX, a déjà été prise en compte dans l'avis TITAN OPTIMAX du 12/09/2017 et ne sera donc pas analysée à travers cette nouvelle demande.

Le document de soumission de l'article de Daoud *et al.*¹⁵ n'a pas été retenu car cet article n'étant pas encore publié, une attestation stipulant que cet article a été accepté pour publication n'a pas été transmise par le demandeur et à défaut, le protocole et le rapport d'étude complet n'ont pas été fournis également.

¹² Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, et al.; BACE-ACS study investigators. 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 Jul 20;8(3):306-15.

¹³ Karjalainen PP, Nammas W, Ylitalo A, et al. Long-term clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated stents versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: Final report of the BASE ACS trial. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:275-80.

¹⁴ Karjalainen PP, Mikkelsen J, Paana T, Nammas W. Clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated cobalt-chromium stents in patients with de novo coronary lesions: 12 months results of the OPTIMAX first-in-man study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015 Mar;87(4) E122-7.

¹⁵ Daoud *et al.*, Efficacy and safety of percutaneous coronary intervention using titanium-nitride-oxide coated bioactive stents versus drug-eluting stents in coronary artery disease. A systematic literature review and meta-analysis. PROSPERO N°CRD42018090622, version 2018, article en cours de soumission.

L'étude TIDES-ACS et le registre TIOMAX, spécifiques à TITAN OPTIMAX, fournis par le demandeur ont été retenues et analysées :

➤ **Etude TIDES-ACS^{16, 17} :**

L'étude TIDES-ACS, dont les résultats n'ont pas été publiés, est présentée à travers une première version de protocole datée du 29/07/2013¹⁶ et un rapport d'étude complet¹⁷, dans lequel un nouveau calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué dans une version amendée du protocole en date du 24/04/2017¹⁸.

Il s'agit d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, simple aveugle de non-infériorité totalisant 1 491 patients inclus de janvier 2014 à août 2016 sur 12 centres (6 en Finlande, 2 aux Pays-Bas, 1 en Belgique, 1 au Luxembourg et 2 en Espagne).

D'après le protocole, l'objectif était de comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN OPTIMAX *versus* SYNERGY dans le traitement des syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI) en évaluant deux critères de jugement principaux composites :

- le critère composite « MACE » à 12 mois défini par le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde (IDM) et la revascularisation de la lésion cible (TLR) (non infériorité) ;
- le co-critère composite défini par le décès cardiaque, IDM et le saignement majeur jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité).

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe TITAN OPTIMAX (N=989) ;
- Groupe SYNERGY (N=502).

Dans la première version du protocole, il est stipulé qu'en supposant que le taux de MACE à 12 mois avec SYNERGY est de 8,5%, et que la marge de non-infériorité est de 3,5%, un effectif N=1800 patients (1200 avec TITAN OPTIMAX et 600 avec SYNERGY) est nécessaire sur la base d'un test unilatéral de non-infériorité avec $\alpha=0,05$ et une puissance $\geq 90\%$ et que l'analyse des données serait réalisée sur la population de patients en intention de traiter (ITT) uniquement.

Dans la deuxième version du protocole, il est stipulé qu'une analyse intermédiaire, réalisée pendant le suivi, a révélé que le taux de MACE attendu dans le groupe SYNERGY a été estimé à environ 7% à 12 mois. Un deuxième calcul de la taille de l'échantillon basé sur cette nouvelle hypothèse a été effectué et un total de 1476 patients (984 *versus* 492 respectivement) serait alors nécessaire pour détecter la non-infériorité sur ce critère de jugement principal. La marge de non-infériorité à 3,5% n'était pas changée après cette analyse intermédiaire.

Dans le rapport d'étude, l'analyse des résultats a été conduite sur la population de patients en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP).

Résultats

Critère de jugement principal

	TITAN OPTIMAX	SYNERGY	HR & IC 95%	p	p non inf.
MACE à 12 mois en ITT	62/989 (6,3%)	35/502 (7,0%)	0,90 (0,59 – 1,36)	0,6	<0,01
MACE à 12 mois en PP	62/986 (6,3%)	35/497 (7,0%)	1,13 (0,74 – 1,73)	0,33	N.R.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires à 12 mois en ITT et en PP sont détaillés en annexe.

¹⁶ Protocole TIDES-ACS Comparison of Titanium-Nitride-Oxide coated Bio-Active-Stent (OPTIMAX) to the Drug (Everolimus) - Eluting Stent (SYNERGY) in Acute Coronary Syndrome, v-1.3 ; 29.07.2013

¹⁷ Rapport d'étude clinique TIDES-ACS à 12 mois de suivi, version 1 du 8 novembre 2019

¹⁸ Protocole TIDES-ACS Comparison of Titanium-Nitride-Oxide coated Bio-Active-Stent (OPTIMAX) to the Drug (Everolimus) - Eluting Stent (SYNERGY) in Acute Coronary Syndrome, v-4 ; 24.04.2017

Commentaire sur l'étude TIDES-ACS :

L'hypothèse initiale de l'étude a été modifiée : le taux de MACE supposé initialement à 12 mois avec SYNERGY (groupe contrôle) était de 8,5% avec un calcul de la taille de l'échantillon estimé à 1800 patients. Une analyse intermédiaire réalisée pendant le suivi a révélé que le taux de MACE attendu dans le groupe SYNERGY a été estimé à environ 7 % à 12 mois et un deuxième calcul de la taille de l'échantillon basé sur cette dernière hypothèse a alors été effectué. Un total de 1476 patients (984 *versus* 492 respectivement) a été déterminé nécessaire pour détecter la non-infériorité sur ce critère de jugement principal. Ce deuxième calcul de la taille de l'échantillon, stipulé dans la version 4 du protocole datant du 24/04/2017 (non signée contrairement à la première version du protocole du 29/07/2013), n'était pas prévu au protocole.

De plus, les résultats sur la non-infériorité ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95% en bilatéral sur les populations de patients en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) alors qu'un calcul en unilatéral à 95%, tel qu'il était mentionné dans le protocole, est nécessaire dans le cadre d'une étude non-infériorité.

Par ailleurs, il est stipulé dans le rapport d'étude que les patients présentant au moins 1 lésion *de novo* avec sténose $\geq 50\%$ à l'estimation visuelle dans une artère coronaire native ou un greffon de pontage est un critère d'éligibilité supplémentaire pour l'inclusion alors qu'il n'était pas stipulé dans le protocole. Seule l'analyse des données en intention de traiter était prévue au protocole. Le co-critère composite défini par le décès cardiaque, IDM et le saignement majeur jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité) et mentionné en co-critère de jugement principal avec le MACE dans le protocole n'a pas été rapporté dans le rapport d'étude.

Ainsi, au vu des limites méthodologiques majeures mentionnées ci-dessus, la non-infériorité de cette étude ne peut pas être conclue.

➤ Registre TIOMAX¹⁹ :

L'objectif de ce registre prospectif, multicentrique était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent TITAN OPTIMAX avec son prédécesseur TITAN 2. 814 patients ont été inclus du 1^{er} mars 2013 au 31 juillet 2014 dans 21 établissements hospitaliers en Espagne lors de deux phases d'inclusion : 1^{ère} phase où le stent TITAN 2 a été étudié puis une 2^{ème} phase d'inclusion où le stent TITAN OPTIMAX a été étudié. 30 patients ont été exclus pour non-respect du protocole. 784 sujets ont été analysés (273 dans le groupe TITAN 2 et 511 dans le groupe TITAN OPTIMAX). Les critères de non-inclusion étaient la revascularisation d'une même artère effectuée dans les 9 mois précédents, l'implantation d'un stent autre que TITAN 2 ou TITAN OPTIMAX, l'existence d'un précédent stent à élution ou de stent dans le vaisseau traité, une lésion dans la veine saphène, un choc cardiogénique, une espérance de vie de moins d'un an, grossesse et les allergies à l'aspirine, héparine et aux thiénopyridines. Les stents évalués sont TITAN 2 avec une maille de 90 μm et TITAN OPTIMAX avec une maille de 75 μm . Ces stents sont commercialisés avec des longueurs de 7 à 28 mm et des diamètres de 2,25 à 4,0 mm.

Le critère de jugement principal était l'incidence du critère composite défini par le décès, l'infarctus du myocarde (IDM) aigu non-fatal, la thrombose de stent et la revascularisation de la lésion cible.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- les décès ;
- les infarctus du myocarde aigus non-fatals ;
- les thromboses de stent ;
- les revascularisations de la lésion cible (TLR) ;
- le critère composite lié au dispositif composé du TLR, IDM et le décès cardiaque ;

¹⁹ López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Romani S, et al. TIOMAX: A Spanish Multicenter Registry of the real-world use of the Tiltanium OptiMAX® biostent. TIOMAX: Registro Español Multicéntrico Del Biostent De Titanio OptiMAX® En La Vida Real. Catheter Cardiovasc Interv. 2017 Sep 30.

- le critère composite non-fatal composé du TLR, IDM et les thromboses de stent (TS).

Ces deux derniers critères ont été analysés séparément en sous-groupe chez les patients présentant un SCA avec élévation du segment ST. Le suivi avec consultation externe et/ou par téléphone à 1, 6 et 12 mois après intervention était réalisé par un comité indépendant.

Caractéristiques des patients

Critère	TITAN 2	TITAN OPTIMAX
N	273	511
Age	66,2±12,9	65,6±13,0
Hommes	207 (75,8%)	405 (79,3%)
HTA	171 (62,6%)	306 (59,9%)
Hypercholest	127 (45,8%)	264 (51,4%)
Fumeur	98 (35,9%)	171 (3,5%)
Ex-fumeur	68 (24,9%)	156 (30,4%)
Diabète	55 (20,1%)	122 (23,8%)
Vasculopat péri.	22 (7,9%)	44 (8,6%)
IDM	25 (8,1%)	55 (10,7%)
Angor	64 (23,4%)	71 (13,8%)
ATC (PCI)	20 (7,3%)	54 (10,5%)
Chir coronaire	5 (1,8%)	12 (2,3%)
Insuf card	20 (7,3%)	17 (3,3%)
Fibril, auricul,	32 (11,7%)	47 (9,1%)
Ac Cérébrovas.	11 (4,0%)	24 (4,7%)
Insuf card	31 (11,4%)	37 (7,2%)
STEACS	103 (37,7%)	219 (42,9%)
NSTEACS	124 (45,4%)	203 (39,7%)

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes à l'exception des antécédents d'angor (23,4 % dans le groupe TITAN 2 et 13,8 % dans le groupe TITAN OPTIMAX) et de l'insuffisance cardiaque congestive (7,3 % dans le groupe TITAN 2 et 3,3 % dans le groupe TITAN OPTIMAX).

Caractéristiques des lésions traitées

Critère	TITAN 2	TITAN OPTIMAX
N	378	703
Type ACC/AHA		
A	94 (24,9%)	1 (12,4%)
B1	119 (31,5%)	1 (39,7%)
B2	95 (25,1%)	1 (30,7%)
C	70 (18,5%)	121 (17,2%)
Thrombose	58 (15,3%)	211 (30%)
- Calcification	51 (13,5%)	114 (16,2%)
- Ulcération	43 (11,4%)	86 (12,2%)
- Bifurcation	18 (4,8%)	66 (9,4%)
% sténose	87,43±11,15	87,82±11,24
Stent diam mm	3,19±0,44	3,30±0,54
Stent long mm	14,25±4,99	13,74±4,15
Prédilatation	115 (30,4%)	227 (32,3%)
Postdilatation	38 (10,1%)	72 (10,2%)
Succès proc	358 (94,7%)	684 (97,3%)

Les caractéristiques des lésions étaient similaires entre les deux groupes à l'exception du type des lésions traitées, des thromboses (15,3 % dans le groupe TITAN 2 et 30 % dans le groupe TITAN OPTIMAX y compris des bifurcations 4,8 % dans le groupe TITAN 2 et 9,4 % dans le groupe TITAN OPTIMAX) et du taux de succès de la procédure (94,7 % dans le groupe TITAN 2 et 97,3 % dans le groupe TITAN OPTIMAX).

Résultats

Critère composite principal (CCP) défini par le décès, IDM aigu non fatal, la thrombose de stent et la revascularisation de la lésion cible à 12 mois

	TITAN 2 N=273	TITAN OPTIMAX N=511
CCP	28 (10,3%)	39 (7,6%)

Résultats sur les critères de jugement secondaires à 12 mois :

Critère	TITAN 2	TITAN OPTIMAX
N	273	511
Décès	15 (5,5%)	21 (4,1%)
Décès cardiaque	14 (1,8%)	5 (1,8%)
Thrombose de stent (TS)	3 (1,1%)	3 (0,6%)
TS certaine	2 (0,7%)	3 (0,6%)
TS probable	1 (0,4%)	-
IDM	9 (3,3%)	13 (2,5%)
TLR	10 (3,7%)	15 (2,9%)
CCPD**	18 (6,6%)	27 (5,3%)
IDM/ST/TLR	16 (5,9%)	20 (3,9%)

**Critère composite principal lié au dispositif (CCPD) défini par le décès cardiaque, IDM et TLR.

Résultats à 12 mois chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST à l'inclusion :

Critère	TITAN 2	TITAN OPTIMAX
N	103	219
Décès	4 (3,9%)	7 (3,2%)
Décès cardiaque	1 (1,0%)	5 (2,3%)
Thromboses de stent (TS)	2 (1,9%)	2 (0,9%)
TS certaine	2 (1,9%)	2 (0,9%)
TS probable	-	-
IDM	6 (5,8%)	4 (1,8%)
TLR	5 (4,9%)	4 (1,8%)
CCP	11 (10,7%)	13 (5,9%)
CCPD**	8 (7,8%)	11 (5,0%)
IDM/TS/TLR	8 (7,8%)	6 (2,7%)

** Critère composite principal lié au dispositif (CCPD) défini par le décès cardiaque, IDM et TLR.

Commentaire sur le registre TIOMAX : Cette étude observationnelle apporte des informations descriptives sur une cohorte de patients implantés avec TITAN 2 ou TITAN OPTIMAX avec une analyse supplémentaire en sous-groupe pour les patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST. Néanmoins, elle n'apporte pas d'information sur le stent TITAN OPTIMAX par rapport aux stents actifs.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés dans les paragraphes 04.1.1.2. et 04.1.1.3.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au total 89 événements indésirables de 2013 à septembre 2019 dans le monde :

Dénomination – Monde	2013	2014	2015	2016	2017	2018	09/2019	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance								
Nombre total d'événements rapportés	2	8	21	32	12	5	9	89
Type d'événements rapportés								
Resténose	0	0	0	9	0	0	0	9
Décès non lié au dispositif	0	0	0	9	5	0	2	16
Evénements concernant le cathéter								
Rupture du ballon	0	0	1	2	1	0	0	4
Rupture du corps du cathéter	1	2	6	1	1	1	4	16
Blocage du guide dans le cathéter	0	0	1	3	0	0	0	4
Plicature du corps du cathéter	1	0	3	0	3	2	0	9
Fuite de l'embase	0	0	1	0	1	1	0	3
Evénements concernant le stent								
Blocage dans la valve hémostatique	0	0	1	0	0	0	0	1
Endommagement	0	5	0	2	0	0	1	8
Dessertissage	0	1	8	6	1	1	2	19

Dont 46 événements indésirables au total en France sur la même période :

Dénomination – France	2013	2014	2015	2016	2017	2018	09/2019	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance								
Nombre total d'événements rapportés	0	0	7	24	5	2	8	46
Type d'événements rapportés								
Resténose	0	0	0	9	0	0	0	9
Décès non lié au dispositif	0	0	0	9	5	0	2	16
Evénements concernant le cathéter								
Rupture du ballon	0	0	0	2	0	0	0	2
Rupture du corps du cathéter	0	0	3	0	0	0	4	7
Blocage du guide dans le cathéter	0	0	1	0	0	0	0	1
Plicature du corps du cathéter	0	0	0	0	0	1	0	1
Fuite de l'embase	0	0	0	0	0	1	0	1
Evénements concernant le stent								
Blocage dans la valve hémostatique	0	0	1	0	0	0	0	1
Endommagement	0	0	0	0	0	0	1	1
Dessertissage	0	0	2	4	0	0	1	7

Au total, par rapport aux précédentes évaluations de la commission portant sur HELISTENT TITAN 2 et sur TITAN OPTIMAX, deux nouvelles études, spécifiques de TITAN OPTIMAX, ont été analysées :

- ***l'étude de TIDES-ACS dont la méthodologie ne permet pas de conclure à la non-infériorité de TITAN OPTIMAX par rapport à SYNERGY (modification de l'hypothèse de départ de l'essai assujettie d'un deuxième calcul de la taille de l'échantillon non prévu au protocole initial et les résultats sur la non-infériorité calculés en ITT et en PP avec un intervalle de confiance à 95% en bilatéral au lieu d'être en unilatéral),***
- ***et le registre TIOMAX, relatant des informations descriptives sur les stents TITAN 2 et TITAN OPTIMAX.***

Ainsi, les données disponibles ne permettent pas de conclure dans l'indication revendiquée.

De plus, le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié en 2018 retient pour les stents non actifs dont TITAN OPTIMAX fait partie 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 antiagrégante plaquettaire.

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 2016²⁰.

²⁰ 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 09/03/2020]

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronaire 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 co-morbidités 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. 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 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 ») : 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-chirurgicale²¹, 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.

²¹ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- 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 1ère 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 antiagrégante 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 TITAN OPTIMAX 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 antiagrégante plaquettaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'oxynitrure de titane TITAN OPTIMAX 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 antiagrégante plaquettaire.

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.²²

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 femmes²³.

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^{24,25}.

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 cas²⁶.

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 stent TITAN OPTIMAX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt du stent TITAN OPTIMAX 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) $\leq$ 15 mm de vaisseau(x) $\geq$ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire qui est une pathologie grave de la maladie coronaire, le stent enrobé d'oxynitride de titane TITAN OPTIMAX a un intérêt de santé publique.

²² OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²³ 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 09/03/2020]

²⁴ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014.

²⁵ 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 09/03/2020]

²⁶ 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.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé considère que le Service Attendu de TITAN OPTIMAX 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 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 antiagrégante plaquettaire.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Les références retenues sont celles correspondantes aux stents de diamètre ≥ 3 mm et de longueur ≤ 19 mm :

		Longueur (mm)				
		7	10	13	16	19
Diamètre (mm)	3,0	LICM 3.0-7 OPTI	LICM 3.0-10 OPTI	LICM 3.0-13 OPTI	LICM 3.0-16 OPTI	LICM 3.0-19 OPTI
	3,5	LICM 3.5-7 OPTI	LICM 3.5-10 OPTI	LICM 3.5-13 OPTI	LICM 3.5-16 OPTI	LICM 3.5-19 OPTI
	4,0		LICM 4.0-10 OPTI	LICM 4.0-13 OPTI	LICM 4.0-16 OPTI	LICM 4.0-19 OPTI
	4,5			LICM 4.5-13 OPTI	LICM 4.5-16 OPTI	LICM 4.5-19 OPTI
	5,0			LICM 5.0-13 OPTI	LICM 5.0-16 OPTI	LICM 5.0-19 OPTI

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Le nombre d'unités implantées 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 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 ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

D'après les conclusions du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié en 2018, les stents métalliques nus et les stents non actifs ayant la même indication, la commission retient comme compareur les stents métalliques nus.

Compareur : Stents métalliques nus.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les stents nus présentent un intérêt thérapeutique comparable à celui des stents non actifs⁸.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de TITAN OPTIMAX par rapport aux stents métalliques nus.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

En 2016, selon l'ATIH, 18 498 stents non actifs ou nus ont été implantés²⁷. 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/an⁸. En 2017 et en 2018, selon l'ATIH, 11 275 et 6 468 stents non actifs ou nus ont été implantés respectivement. Ainsi, la population cible des patients recevant un stent non actif est estimée à 5 000/an en 2018.

La population cible susceptible de recevoir TITAN OPTIMAX, est estimée à 5 000 patients par an, en diminution depuis 2016.

²⁷ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tableau des codes LPP. 2017
<http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

ANNEXE Données cliniques - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Etude TITAX AMI → suivi à 5 ans Tuomainen PO, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K et al. Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up from the TITAX AMI trial. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):1214-9.
Type de l'étude	Essai prospectif, simple aveugle, multicentrique, randomisé, contrôlé
Date et durée de l'étude	Randomisation de décembre 2005 à novembre 2006. Suivi de 5 ans
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN 2 <i>versus</i> TAXUS-LIBERTE pour des patients avec un infarctus du myocarde aigu.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec diagnostic : - sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) - avec sus-décalage du segment ST (STEMI) Critères de non-inclusion : - Tronc commun coronaire non-protégé - Lésion aorto-ostiale - Resténoses - Contrindications à aspirine, clopidogrel, héparines - Espérance de vie < 12 mois - Nécessité de stent de longueur > 28mm
Cadre et lieu de l'étude	6 centres en Finlande
Produits étudiés	- TITAN 2 (HEXACATH) - TAXUS LIBERTE (stent à base de paclitaxel) (BOSTON SCIENTIFIC).
Critère de jugement principal	critère composite « MACE » à 12 mois défini par le premier événement tel que décès cardiaque, récurrence d'infarctus du myocarde (IDM) et revascularisation de la lésion cible pour ischémie.
Critères de jugement secondaires	- décès toute cause - critère composite : décès cardiaque ou récurrence d'infarctus du myocarde - thrombose de stent
Taille de l'échantillon	Un total de 200 patients est nécessaire pour chaque groupe afin d'atteindre 80 % de puissance avec un niveau de significativité à 5 % pour détecter une différence de 8 % sur le critère de jugement principal entre les deux groupes.
Méthode de randomisation	Randomisation en 1:1 (méthode non renseignée)
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT)

RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	425 patients analysés Groupe TITAN 2 : 214 randomisés Groupe TAXUS LIBERTE : 211 randomisés		
Durée du suivi	5 ans		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Critères	TITAN 2	TAXUS LIBERTE
	N	214	211
	Age	64 ± 11	64 ± 11
	Hommes	162 (76)	157 (74)
	Facteurs de risque		
	Coronaropathie familiale	103 (48)	95 (45)
	Diabète	48 (22)	33 (16)
	Hypertension	122 (57)	106 (50)
	Hypercholestérolémie	141 (66)	151 (72)
	Tabac	113 (53)	97 (46)
	Antécédents médicaux		
	IDM antérieur	33 (15)	20 (9)
	ICP antérieure	22 (10)	10 (5)
	Pontage antérieur	16 (7)	13 (6)
	Traitements		
	Thrombolyse	26 (12)	40 (19)
	Inhibiteur IIb IIIa	116 (54)	96 (45)
	Indication pour ICP		
	NSTEMI	131 (61)	114 (54)
	STEMI	83 (39)	97 (46)
	Caractéristiques de la lésion		
	Lésion sur bifurcation	53 (25)	50 (24)
	Diam. du vaisseau de réf., mm	3,16 ± 0,45	3,11 ± 0,50
	Longueur lésion, mm	13,6 ± 5,6	13,2 ± 6,4
	TIMI initiale flux grade		
	0	46 (21)	45 (21)
	1	10 (5)	14 (7)
	2	61 (29)	38 (18)
	3	97 (45)	114 (54)
	Caractéristiques de la procédure		
	Pose d'un stent direct	26 (12)	32 (15)
	Post-dilatation	89 (42)	73 (35)
	Diamètre des stents, mm	3,16 ± 0,42	3,11 ± 0,45
	Longueur des stents, mm	17,4 ± 4,5	17,7 ± 5,3
	Long. totale de stent/lésion, mm	18,5 ± 6,4	19,2 ± 7,2
	Nombre de stents par lésion	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4
	ICP de plusieurs vaisseaux	30 (14)	19 (9)
	TIMI finale flux grade 3	211 (98,6)	204 (96,7)
	Succès de procédure	213 (99,5)	207 (98,1)
Résultat inhérent au critère de jugement principal	/		

	Résultats à 5 ans		
		TITAN 2	TAXUS LIBERTE
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	N	214	211
		n (%)	n (%)
	MACE	35 (16,4)	53 (25,1)
	Décès cardiaque	4 (1,9)	12 (5,7)
	Récidive IDM	18 (8,4)	38 (18,0)
	TLR avec ischémie	24 (11,2)	23 (10,9)
	Décès toute cause	19 (8,9)	22 (10,4)
	Décès cardiaque ou récidive IDM	18 (8,4)	42 (19,9)
	Thrombose certaine	2 (0,9)	15 (7,1)
Effets indésirables	Les effets indésirables sont mentionnés ci-avant.		

	Etude BASE ACS→ suivi à 5 ans		
Référence	Karjalainen PP, Namas W, Ylitalo A, et al. Long-term clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated stents versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: Final report of the BASE ACS trial. Int J Cardiol. 2016 Nov 1;222:275-80.		
Type de l'étude	Essai prospectif, randomisé, contrôlé, multicentrique de non-infériorité		
Date et durée de l'étude	Randomisation de janvier 2009 à septembre 2010. Suivi de 5 ans		
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN 2 versus XIENCE V dans le traitement des syndromes coronaires aigus		
METHODE			
Critères de sélection	cf. résumé tabulé précédent		
Cadre et lieu de l'étude	14 centres		
Produits étudiés	- TITAN 2 (HEXACATH) - XIENCE V (ABBOTT VASCULAR)		
Critère de jugement principal	Efficacité : critère composite « MACE » à 12 mois défini par le premier événement tel que décès cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) non fatal et revascularisation de la lésion cible pour ischémie		
Critères de jugement secondaires	- décès toute cause - décès non cardiaque - critère composite : décès cardiaque ou infarctus du myocarde non fatal et thrombose de stent		
Taille de l'échantillon	cf. résumé tabulé précédent		
Méthode de randomisation	Randomisation en 1:1 (cf. résumé tabulé précédent)		
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT)		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	827 patients analysés Groupe TITAN 2 : 417 randomisés (480 lésions) Groupe XIENCE V : 410 randomisés (484 lésions)		
Durée du suivi	moyen 4,2 ± 1,9 ans (médiane : 5,0 ans).		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Critère	TITAN 2	XIENCE V
	N	417	410
	Age	62,9 ± 12	63 ± 11,8
	Femmes	100 (24%)	98 (23,9%)
	Diabète	65 (15,6%)	75 (18,3%)
	Tabac	144 (34,5%)	134 (32,7%)
	Hyperlipidémie	191 (45,8%)	197 (48%)
	HTA	201 (48,2%)	212 (51,7%)
	IDM antérieur	56 (13,4%)	40 (9,8%)
	ICP antérieure	40 (9,6%)	43 (10,5%)
	Pontage antérieur	20 (4,8%)	17 (4,1%)
	IDM sus-décalage ST	162 (38,8%)	159 (38,8%)
	Héparine non-fractionnée	105 (25,2%)	110 (26,8%)
	HBPM	248 (59,5%)	235 (57,3%)
	Inhibiteur IIb IIIa	123 (29,5%)	119 (29,0%)
	Bivalirudine	59 (14.1%)	62 (15.1%)

	Thrombose	193 (46,3%)	171 (41,7%)
	Lésion calcifiée	183 (43,9%)	169 (41,2%)
	Lésion sur bifurcation	81 (19,4%)	96 (23,4%)
	Diamètre de référence (mm)	3,13 ± 0,43	3,14 ± 0,43
	Longueur lésion (mm)	14,4 ± 5,4	14,3 ± 6,5
	Diamètre des stents (mm)	3,15 ± 0,44	3,15 ± 0,45
	Longueur des stents (mm)	17,9 ± 5,2	18,5 ± 5,6
	N de stents par lésion	1,15 ± 0,38	1,14 ± 0,36
	Long. totale de stent/lésion (mm)	20,8 ± 9,4	20,6 ± 8,2
	N de lésions traitées/patient	1,15 ± 0,42	1,23 ± 0,57
	N de vaisseaux traités/patient	1,12 ± 0,34	1,17 ± 0,44
	Stenting direct	134 (32,1%)	126 (30,7%)
	Post-dilatation	177 (42,2%)	180 (43,9%)
	Echec de stent	0 (0%)	5 (1,2%)
	Succès de la procédure	416 (99,8%)	409 (99,8%)
Résultat inhérent au critère de jugement principal	/		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Résultats à 5 ans		
	N	TITAN 2 417 n (%)	XIENCE V 410 n (%)
	MACE	57 (14,4)	69 (17,8)
	Décès cardiaque	11 (2,8)	13 (3,8)
	Décès non-cardiaque	20 (5,7)	17 (5,6)
	Décès totaux	31 (8,4)	30 (9,2)
	IDM non-fatals	21 (5,9)	37 (9,7)
	Décès cardiaque ou IDM	30 (8,1)	48 (12,7)
	TLR avec ischémie	33 (8,3)	37 (9,9)
	TS certaine	4 (1,1)	14 (3,8)
Effets indésirables	Les effets indésirables sont mentionnés ci-avant.		

Référence	Etude TIDES-ACS (non publiée) Protocole TIDES-ACS Comparison of Titanium-Nitride-Oxide coated Bio-Active-Stent (OPTIMAX) to the Drug (Everolimus) -Eluting Stent (SYNERGY) in Acute Coronary Syndrome, v-1.3 ; 29.07.2013 Rapport d'étude clinique TIDES-ACS à 12 mois de suivi, version 1 du 8 novembre 2019 NCT02049229
Type de l'étude	Essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, simple aveugle de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Inclusion : janv. 2014 à août 2016. Suivi de 1 an.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN OPTIMAX <i>versus</i> SYNERGY dans le traitement des syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Syndrome coronarien aigu (SCA) sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) et SCA avec sus-décalage du segment ST (STEMI) - Patients avec au moins 1 lésion <i>de novo</i> avec sténose $\geq 50\%$ à l'estimation visuelle dans une artère coronaire native ou un greffon de pontage Critères de non-inclusion : - Espérance de vie < 1 an - Allergies : aspirine, clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, héparines, inhibiteurs IIb/IIIa, bivalirudine, everolimus - Saignement aigu ou augmentation significative du risque de saignement - Nécessité de stent de longueur > 28 mm ou diamètre > 4,0 mm - Pontage coronaire antérieur - Lésion aorto-ostiale - Stenting antérieur du vaisseau cible - Thrombolyse - Choc cardiogénique - Chirurgie prévue dans les 12 mois de l'angioplastie transcutanée coronaire à condition qu'une bithérapie antiplaquettaire peut être maintenue durant la période préopératoire
Cadre et lieu de l'étude	12 centres : 6 en Finlande, 2 aux Pays-Bas, 1 en Belgique, 1 au Luxembourg, 2 en Espagne
Produits étudiés	- TITAN OPTIMAX (HEXACATH) : longueurs de 7, 10, 13, 16, 19, 22 et 28 mm et diamètres de 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,5 et 4,0 mm. - SYNERGY (BOSTON SCIENTIFIC) : longueurs de 8, 12, 16, 20, 24 et 28 mm et diamètres de 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,5 et 4,0 mm.
Critères de jugement principaux	- critère composite « MACE » défini par les décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisations de la lésion cible (TLR) jusqu'à 12 mois de suivi (non infériorité) - critère composite défini par les décès cardiaques, IDM et les saignements majeurs jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité)
Critères de jugement secondaires	A 1, 6, 12 et 18 mois, puis 2, 3, 4, 5 ans : - critère composite : décès cardiaque, IDM, thrombose de stent et TLR - décès cardiaque ou IDM - décès cardiaque - IDM - thrombose de stent - décès toute cause - TLR

	- revascularisation du vaisseau cible (TVR) - saignement majeurs (définition ARC) jusqu'à 18 mois - succès clinique de la procédure - succès « aigu » technique		
Taille de l'échantillon	Prévu au protocole v-1.3 du 29.07.2013 : En supposant que le taux de MACE à 12 mois avec SYNERGY est de 8,5%, et que la marge de non-infériorité est de 3,5%, un effectif n=1800 patients (1200 TITAN OPTIMAX et 600 SYNERGY) est nécessaire sur la base d'un test unilatéral de non-infériorité avec α=0,05 et une puissance ≥ 90%. Le critère de non-infériorité sera atteint si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence entre les groupes n'excède pas 3,5% de plus que la proportion observée de MACE dans le groupe SYNERGY.		
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée par bloc (taille de bloc de 15) au sein de chaque centre avec 2/3 de TITAN OPTIMAX et 1/3 de SYNERGY. Chez les patients nécessitant plus d'un stent, tous les stents sont du même type.		
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT) prévu au protocole		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	1491 patients analysés - Groupe TITAN OPTIMAX : 989 randomisés - Groupe SYNERGY : 502 randomisés		
Durée du suivi	12 mois		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Critère	TITAN OPTIMAX	SYNERGY
	N	989	502
	Age	62,7 ± 10,9	62,6 ± 10,5
	Femmes	244 (24,7%)	119 (23,7%)
	Diabète	140 (14,2%)	63 (12,5%)
	Hyperlipidémie	410 (41,5%)	202 (40,2%)
	Tabac	309 (31,2%)	180 (35,9%)
	Cardiopathie ischémique familiale	503 (50,9%)	247 (49,2%)
	ATC antérieure	69 (7,0%)	33 (6,6%)
	Pontage antérieur	6 (6,0%)	6 (1,2%)
	Insuffis. cardiaque antérieure	5 (0,5%)	4 (0,8%)
	Vasculopathie périphérique	22 (2,2%)	8 (1,6%)
	AVC antérieur	21 (2,2%)	15 (3,0%)
	Présentation Clinique		
	IDM sus-décalage ST	444 (44,9%)	239 (47,6%)
	IDM sans sus-décalage ST	458 (46,3%)	226 (45,0%)
	Angor instable	126 (12,7%)	61 (12,2%)
	Héparine non-fractionnée	537 (54,3%)	281 (56,0%)
	HBPM	616 (62,3%)	311 (62,0%)
	Inhibiteur IIb IIIa	89 (9,0%)	39 (7,8%)
	Bivalirudine	114 (11,5%)	55 (11,0%)
	Voie radiale	750 (75,8%)	386 (77,0%)
	Vaisseaux coronaires concernés		
	1 vaisseau	633 (64,0%)	318 (63,3%)
	2 vaisseaux	270 (27,3%)	137 (27,3%)
	3 vaisseaux	86 (8,7%)	47 (9,4%)
	Lésion type ACC/AHA B2 ou C	336 (34,0%)	175 (35,1%)
Thrombose	327 (33,1%)	184 (36,7%)	
Lésion cible calcifiée	254 (25,9%)	133 (26,7%)	
Lésion cible sur bifurcation	143 (14,5%)	73 (14,5%)	
TIMI initial grade 0	273 (27,8%)	134 (26,8%)	
longueurs et diamètres en mm :			
Diamètre de référence	3,20 ± 0,45	3,21 ± 0,45	
Longueur lésion	14,9 ± 6,5	14,8 ± 5,9	
Diamètre des stents	3,22 ± 1,14	3,19 ± 0,43	

	Longueur des stents	18,6 ± 4,7	19,0 ± 4,9		
	N de stents par lésion	1,13 ± 0,38	1,14 ± 0,37		
	Longueur totale de stent/lésion	20,5 ± 7,8	20,6 ± 7,2		
	N de lésions traitées/patient	1,17 ± 0,44	1,18 ± 0,49		
	Stenting direct	225 (22,8%)	145 (28,9%)		
	Post-dilatation	326 (33,0%)	190 (38,0%)		
	Echec de stent	3 (0,3%)	5 (1,0%)		
	Succès de procédure	965 (97,6%)	489 (97,4%)		
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	<u>Résultats à 12 mois en ITT</u>				
		TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
	N	989	502		
		n (%)	n (%)	HR & IC 95%	p p non inf.
	MACE	62 (6,3)	35 (7,0)	0,90 (0,59 – 1,36)	0,60 <0,01
	Composé de :				
	Décès cardiaque	5 (0,5)	8 (1,6)		
	IDM non fatal	18 (1,8)	23 (4,6)		
	TLR avec ischémie	53 (5,4)	17 (3,4)		
	<u>Résultats à 12 mois en PP</u>				
		TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
	N	986	497		
		n (%)	n (%)	HR & IC 95%	p p non inf.
	MACE	62 (6,3)	35 (7,0)	1,13 (0,74 – 1,73)	0,33 N.R.
	Composé de :				
	Décès cardiaque	5 (0,5)	8 (1,6)		
	IDM non fatal	18 (1,8)	23 (4,6)		
	TLR avec ischémie	56 (5,4)	17 (3,4)		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Résultats à 12 mois en ITT</u>				
		TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
	N	989	502		
		n (%)	n (%)		
	Décès non-cardiaque	4 (0,4)	5 (1,0)		
	Décès totaux	9 (0,9)	13 (2,6)		
	Décès cardiaque ou IDM	23 (2,3)	25 (5,0)		
	TVR avec ischémie	65 (6,6)	21 (4,2)		
	Thrombose de stent				
	certaine	10 (1,0)	10 (2,0)		
	probable	1 (0,1)	4 (0,8)		
	cert. ou prob.	11 (1,1)	14 (2,8)		
	possible	0 (0,0)	1 (0,2)		
	saignement majeur	12 (1,2)	10 (2,0)		
	<u>Résultats à 12 mois en PP</u>				
		TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
	N	989	502		
		n (%)	n (%)		
	Décès non-cardiaque	4 (0,4)	5 (1,0)		
	Thrombose de stent				
	certaine	10 (1,0)	10 (2,0)		
	probable	1 (0,1)	4 (0,8)		
	saignement majeur	12 (1,2)	10 (2,0)		
Effets indésirables	Les effets indésirables sont mentionnés ci-avant.				