



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

01 septembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	XIENCE V , endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Sont prises en charge les références revendiquées en page 3 de cet avis
Fabricant :	ABBOTT ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS (ACS) (Etats-Unis)
Demandeur :	ABBOTT (France)
Données disponibles :	A partir d'une revue exhaustive de la littérature, le rapport d'évaluation des endoprothèses à élution de principe actif permet d'analyser l'intérêt clinique de XIENCE V. <i>Traitement de lésions de novo d'artères coronaires natives</i> Un essai randomisé mené chez des patients ayant des lésions simples <i>de novo</i> des artères coronaires natives (stent de 18 mm de long et diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,8 et 3,2 mm) compare XIENCE V (28 patients) aux stents nus. Les données montrent, à 6 mois, une réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée par rapport aux stents nus (de 85% [-31%-98%]). Les résultats sont inchangés à 4 ans. A 6 mois, la perte tardive intrastent (critère de jugement principal) est significativement inférieure à celle observée avec un stent nu (différence de 0,74 mm [0,57-0,91], $p < 0,0001$). Un cas d'infarctus du myocarde est recensé dans chacun des bras tandis qu'aucun cas de décès et de thromboses de stent n'est rapporté.
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE V dans l'indication retenue. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus XIENCE V compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Indications :	- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). - Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. - Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. - En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois), - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée), - En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).
Amélioration du SR :	<u>Lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) :</u> Les résultats des études comparant XIENCE V aux stents nus montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation de la lésion cible) sans procurer de gain notamment en termes de survie. ASR de niveau IV par rapport aux stents nus.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies transmises lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Réévaluation du service rendu des endoprothèses coronaires à libération de principe actif inscrits sur la liste prévue à l'article L.165-1 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'auto-saisine de la Haute Autorité de santé en avril 2007.

■ Modèles et références

Le stent XIENCE V existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale					
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,25 mm	1009532-08	1009532-12	1009532-15	1009532-18	1009527-23	1009532-28
	2,5 mm	1009527-08	1009527-12	1009527-15	1009527-18	1009527-23	1009527-28
	2,75 mm	1009528-08	1009528-12	1009528-15	1009528-18	1009528-23	1009528-28
	3,0 mm	1009529-08	1009529-12	1009529-15	1009529-18	1009529-23	1009529-28
	3,5 mm	1009530-08	1009530-12	1009530-15	1009530-18	1009530-23	1009530-28
	4,0 mm	1009531-08	1009531-12	1009531-15	1009531-18	1009531-23	1009531-28

■ Conditionnement : unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- o un système d'endoprothèse XIENCE V et son système de pose,
- o un dispositif de purge.

■ Applications

L'objectif de la saisine concerne la réévaluation des indications des endoprothèses coronaires à libération de principe actif actuellement admises au remboursement afin de les positionner par rapport aux alternatives médicamenteuses, chirurgicales et interventionnelles.

Historique du remboursement

XIENCE V et PROMUS (stents identiques) sont inscrits sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 24 janvier 2008 (date de publication au JO).

L'indication actuellement admise au remboursement est le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives, uniquement chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose :

- Patient diabétique
- Lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
- Lésion longue (de plus de 15 mm de long)
- Sténose de l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par MEDCERT (n°0482), Allemagne.

■ Description

Les stents XIENCE V comprennent trois éléments :

- La plate-forme, ou stent nu métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome,
- L'enrobage polymérique non érodable recouvrant la plate-forme associé à l'everolimus,
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée est le stent MULTI-LINK VISION (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement sur 60 jours dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

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

Le stent XIENCE V, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'everolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

En 2009, un arrêté et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF001 à 9).

¹Arrêté 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 et 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.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Le groupe de travail mandaté par la CEPP a réalisé une recherche exhaustive des données sur la période 2002-2008. Les critères retenus, la sélection des études, leurs analyses méthodologiques ainsi que l'argumentaire les concernant sont détaillés dans le rapport HAS 2009 « Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif ». Les données rapportées ci-dessous reprennent les points de l'analyse critique du rapport concernant le stent XIENCE V.

Lésions à haut risque de resténose (>15 mm, de vaisseaux de diamètre <3 mm, diabète)

Un essai randomisé mené chez des patients ayant des lésions simples *de novo* des artères coronaires natives (stent de 18 mm de long et diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,8 et 3,2 mm) compare le stent XIENCE V (28 patients) aux stents nus. Les données montrent à 6 mois, une réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée par rapport aux stents nus (de 85% [-31%-98%]). Les résultats sont inchangés à 4 ans. A 6 mois, la perte tardive intrastent (critère de jugement principal) est significativement inférieure à celle observée avec un stent nu (différence de 0,74 mm [0,57-0,91], $p < 0,0001$).

Un cas d'infarctus du myocarde est recensé dans chacun des bras tandis qu'aucun cas de décès et de thromboses de stent n'est rapporté.

Lésions pluritronculaires

Aucune donnée spécifique ne permet de montrer l'intérêt du stent XIENCE V par rapport au pontage lorsque les lésions pluritronculaires sont accessibles à l'angioplastie chez des patients à risque chirurgical élevé.

Les données fournies concernent l'étude poolée des essais SPIRIT II et SPIRIT III ainsi que les résultats préliminaires du registre SPIRIT V. Elles n'ont pas été retenues car elles ne répondent pas aux critères de sélection de l'évaluation. Pour rappel, les critères de sélection portaient sur des méta-analyses, des essais randomisés ainsi que des registres de patients consécutifs en nombre suffisant et suivis au minimum 6 mois (protocole et population d'étude définis). L'analyse poolée des études SPIRIT II et SPIRIT III porte sur un nombre limité de patients et ne permet pas de conclure.

La Commission attend la présentation des résultats définitifs issus du registre SPIRIT V ainsi que la démonstration de l'intérêt de XIENCE V par rapport au pontage lorsque les lésions pluritronculaires sont accessibles à l'angioplastie chez des patients à risque chirurgical élevé.

Comparaison avec d'autres stents actifs.

XIENCE V vs TAXUS

Une méta-analyse (de 2 essais) rapporte des données chez 894 patients implantés d'un stent XIENCE V pour des lésions *de novo* des artères coronaires natives (avec au maximum 2 lésions de longueur <28 mm et un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 4,25 mm). Les résultats sont faveur de XIENCE V comparé à TAXUS en termes de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée, à 1 an (RR de 0,47 [0,27-0,84]).

Aucune différence n'est observée en termes de décès ou d'infarctus du myocarde (3,7% vs 5%). Quant aux taux de thromboses de stent certaines ou probables selon l'« Academic Research consortium ARC»², les résultats vont dans le même sens (1,1% vs 0,6%).

XIENCE V vs CYPHER

²Cutlip D.E. et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351

La méta-analyse présentée ci-dessus a également procédé à une comparaison indirecte en s'appuyant sur des données d'une méta-analyse comparant TAXUS à CYPHER (avec 16 essais ayant inclus 8 695 patients tout venant non sélectionnés sur des caractéristiques cliniques ou lésionnelles). Il n'est pas observé de différence entre les stents XIENCE V et CYPHER avec un recul de 1 an en termes de recours à une nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (RR de 0,68 [0,41-1,11]).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic³. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal³. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit³ 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 un syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

o Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{4,5}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des

³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

⁴ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{4,5}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁵. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{6,7} et de la société européenne de cardiologie⁸.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)⁶.

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 ballonnet⁶.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁶.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la deuxième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

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 sans sus-décalage de ST à la phase aiguë (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du

⁶ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

⁷ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{6,8}. Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire⁹.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation⁶.

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹⁰.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE et PROMUS.

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 :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.
- 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 CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs CYPHER et TAXUS sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.

⁹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹⁰ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

¹¹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'everolimus XIENCE V dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

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

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹² menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹³. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁰ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication

¹² Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹³ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonctionnelles, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé d'everolimus XIENCE V présente un intérêt pour la santé publique.

Les données cliniques disponibles confirment l'intérêt de XIENCE V. Au total, la Commission considère que le service rendu de XIENCE V est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans l'indication retenue.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale					
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,25 mm	1009532-08	1009532-12	1009532-15	1009532-18	1009527-23	1009532-28
	2,5 mm	1009527-08	1009527-12	1009527-15	1009527-18	1009527-23	1009527-28
	2,75 mm	1009528-08	1009528-12	1009528-15	1009528-18	1009528-23	1009528-28
	3,0 mm	1009529-08	1009529-12	1009529-15	1009529-18	1009529-23	1009529-28
	3,5 mm	1009530-08	1009530-12	1009530-15	1009530-18	1009530-23	1009530-28
	4,0 mm	1009531-08	1009531-12	1009531-15	1009531-18	1009531-23	1009531-28

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum).

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois),
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée),
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Amélioration du Service Rendu

Lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :

Les résultats des études comparant XIENCE V aux stents nus montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation de la lésion cible) sans procurer de gain notamment en termes de survie.

ASR de niveau IV par rapport aux stents nus.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place, et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE V est estimée à 50 000 patients par an¹⁰.