



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

22 septembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	XIENCE PRIME , endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	cf page 3
Fabricant :	ABBOTT Laboratories
Demandeur :	ABBOTT France SAS
Données disponibles :	Une méta-analyse et un registre évaluant l'efficacité du stent XIENCE V (version antérieure de XIENCE PRIME) sont retenus : - la méta-analyse regroupe deux essais (SPIRIT II et SPIRIT III) qui visent à comparer la sécurité et l'efficacité de XIENCE V par rapport à TAXUS EXPRESS (à élution de paclitaxel). Les résultats montrent à 6-8 mois une réduction significative de la perte tardive intrastent dans le groupe XIENCE V par rapport aux patients du groupe TAXUS EXPRESS (différence : -0.19 [-0.25, -0.12] ; $p < 0.0001$). A un an, le taux de revascularisation de la lésion cible (HR 0.53 [0.30, 0.92]) ainsi que le taux d'évènements cardiaques majeurs (HR 0.51 [0.33, 0.78]) sont significativement diminués chez les patients du groupe XIENCE V par rapport à ceux du groupe TAXUS EXPRESS. - le registre X-SEARCH montre à 6 mois chez 649 patients ayant reçu au moins un stent XIENCE V, un taux de revascularisation du vaisseau cible de 3.1% et un taux d'évènements cardiaques majeurs de 9.2%.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME dans l'indication retenue. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME 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 SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigue (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 du 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 SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE V dans les indications retenues.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents XIENCE V.
Conditions du renouvellement :	Les endoprothèses coronaires XIENCE PRIME doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la Commission pour les endoprothèses coronaires XIENCE V. Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mis en place, et les données recueillies présentées 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

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnées à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

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

		Diamètre du stent (mm)				
		2.25	2.5	3.0	3.5	4.0
Longueur du stent (mm)	8	1011706-08	1011707-08	1011709-08	1011710-08	1011711-08
	12	1011706-12	1011707-12	1011709-12	1011710-12	1011711-12
	15	1011706-15	1011707-15	1011709-15	1011710-15	1011711-15
	18	1011706-18	1011707-18	1011709-18	1011710-18	1011711-18
	23	1011706-23	1011707-23	1011709-23	1011710-23	1011711-23
	28	1011706-28	1011707-28	1011709-28	1011710-28	1011711-28
	33	-	1011707-33	1011709-33	1011710-33	1011711-33
	38	-	1011707-38	1011709-38	1011710-38	1011711-38

■ Conditionnement : unitaire et stérile

Les stents de la gamme XIENCE PRIME se présentent en double emballage (sachet et boîte) à raison d'une endoprothèse intégrée à son système de pose. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande concerne 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 :

- patient diabétique ;
- lésions de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre) ;
- lésions longues (de plus de 15 mm de long).

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

XIENCE V (stent à élution d'everolimus de génération antérieure) est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 24 janvier 2008 (date de publication au JO).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le MED/CERT GmbH (n°4 82), Allemagne, le 04 juin 2009.

■ Description

Les stents XIENCE PRIME se composent de quatre éléments :

- La plate-forme (stent métallique en alliage cobalt-chrome L605, gamme MULTI-LINK 8) ;
- La matrice polymérique non érodable recouvrant la plate-forme ;
- L'everolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Les systèmes d'endoprothèses des gammes XIENCE V et XIENCE PRIME diffèrent par les éléments suivants :

- le design de la maille de la plate-forme métallique ;
- le système de pose qui présente une pression de rupture du ballon plus élevée ;
- le corps du cathéter avec des épaulements plus courts, un hypotube plus large et une jonction de l'hypotube en acier inoxydable ;
- une gamme de taille plus importante (avec des longueurs de 33 et 38 mm).

La matrice polymérique et la concentration totale du principe actif (100µg/cm²) sont identiques pour les deux gammes.

■ 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 PRIME, 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

Depuis avril 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 Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Pour rappel, la Commission a attribué un SA suffisant à la gamme d'endoprothèses coronaires de XIENCE V (génération antérieure à XIENCE PRIME) sur la base de trois études cliniques (avis de la CEPP datant du 31 octobre 2007) :

- L'étude SPIRIT I portant sur 60 patients et comparant XIENCE V au stent nu, montrait une supériorité de XIENCE V à 6 mois sur le critère principal du Late Loss à 6 mois.
- L'étude SPIRIT II portant sur 300 patients et comparant XIENCE V à TAXUS EXPRESS, montrait une non infériorité du stent XIENCE V sur le critère principal de perte tardive à 6 mois.
- L'étude SPIRIT III portant sur 1 002 patients et comparant XIENCE V à TAXUS EXPRESS, montrait une supériorité du stent XIENCE V sur le critère principal de perte tardive à 8 mois. Cette étude montrait également la non infériorité de XIENCE V par rapport à TAXUS sur le critère secondaire de taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) et la supériorité de XIENCE V sur les critères secondaires de TLR et MACE.

Dans le cadre de la demande de remboursement de la gamme des endoprothèses coronaires XIENCE PRIME, aucune donnée propre à cette gamme n'est fournie. La firme s'appuie sur des études portant sur le stent XIENCE V :

- La méta-analyse regroupant les études SPIRIT II et SPIRIT III
- le registre X-SEARCH
- le registre SPIRIT V

SPIRIT II / SPIRIT III (étude poolée)

Les essais SPIRIT II et SPIRIT III ont fait l'objet d'une étude poolée publiée en 2009². Cette étude consiste à comparer XIENCE V à TAXUS EXPRESS sur des critères d'efficacité (angiographique et clinique) et de sécurité. Les patients inclus avaient des lésions *de novo* sur des artères coronaires natives dont le diamètre du vaisseau de référence était compris entre 2.5 et 4.5 mm (3.75 mm pour SPIRIT III) et une longueur de lésion ≤ 28 mm. La durée de la bithérapie à base d'antiagrégants plaquettaires était de 6 mois minimum. Les résultats issus de cette méta-analyse sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	XIENCE V	TAXUS EXPRESS	[95% CI]
A 6-8 mois			
Perte tardive intrastent	0.14 ± 0.36 mm	0.33 ± 0.48 mm	diff : -0.19 [-0.25, -0.12] p<0.0001
Perte tardive intrasegment	0.11 ± 0.37 mm	0.22 ± 0.44 mm	diff : -0.11 [-0.18, -0.05] p=0.0004
A 1 an			
Revascularisation de la lésion cible	3.1%	5.8%	HR : 0.53 [0.30, 0.92] p=0.02
Décès d'origine cardiaque ou infarctus du myocarde	2.7%	4.5%	HR : 0.60 [0.33, 1.11] p=0.10
Taux d'évènements cardiaques majeurs ³	5.2%	10.0%	HR : 0.51 [0.33, 0.78] p=0.002
Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible	7.6%	10.7%	HR : 0.70 [0.47, 1.02] p=0.06

² Miu R. *et al.*, Performance of everolimus-eluting stents: pooled analysis from the SPIRIT trials; Journal of Interventional Cardiology, 2009(22):S41-S47

³ Critère composite : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde ou revascularisation de la lésion cible

X-SEARCH (registre)

X-SEARCH⁵ est un registre unicentrique portant sur 649 patients consécutifs ayant des lésions *de novo* des artères coronaires natives. L'objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de XIENCE V. La durée du double traitement antiagrégant plaquettaire préconisé suite à l'angioplastie avec pose de stent (XIENCE V) était de 12 mois. A 6 mois, les résultats sont les suivants :

- Décès toutes causes confondues : 5.9%
- Décès toutes causes confondues ou infarctus du myocarde : 6.9%
- Revascularisation du vaisseau cible : 3.1%
- Taux d'évènements cardiaques majeurs⁴ : 9.2%

Des cas de thromboses (non définies selon l'ARC) sont également rapportés.

Ce registre a fait l'objet d'une comparaison avec trois cohortes historiques^{5,6} : patients ayant reçu un stent métallique nu, un stent enrobé de sirolimus ou un stent enrobé de paclitaxel (patients issus des registres RESEARCH et T-SEARCH). La durée du traitement antiplaquettaire était variable selon le type de stent implanté (au moins un mois pour les stents nus, au moins trois mois pour les stents au sirolimus, plus de six mois pour les stents au paclitaxel, un an pour les stents à l'everolimus). Compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison, les résultats de cette comparaison ne sont pas présentés.

SPIRIT V (registre)

SPIRIT V est un registre qui a fait l'objet d'une communication orale lors de l'ESC en 2008⁷. Ce registre multicentrique visait à évaluer chez 2 663 patients la sécurité et l'efficacité clinique du stent XIENCE V. Les patients inclus sont des patients ayant des lésions *de novo* d'une longueur ≤ 28 mm et ayant un diamètre de vaisseau de référence compris entre 2.5 et 4.0 mm. Les patients pouvaient recevoir un maximum de 4 stents durant la procédure. Les patients recevaient de l'aspirine associée au clopidogrel pour une durée d'au moins 3 mois. Le critère de jugement principal se basait sur le taux d'évènements cardiaques majeurs⁴ à 30 jours. Les résultats, fournis sous forme de diaporama sans protocole ou rapport d'étude à l'appui, rapportent un taux d'évènements cardiaques majeurs de 2.6% à 30 jours (décès toutes causes confondues : 0.5% ; infarctus du myocarde : 2.0% ; revascularisation du vaisseau cible : 0.1%). Les résultats sont fournis sous forme parcellaire (diaporama) et ne peuvent conduire à aucune conclusion.

Dans le cadre de la réévaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif⁸, la Commission a évalué que pour une demande de remboursement concernant un stent dont la plate-forme a été modifiée (sans modification du type, de la dose ou de la concentration de l'agent actif) par rapport à un stent actif déjà pris en charge, aucune donnée spécifique supplémentaire à celle du stent actif déjà pris en charge n'est à fournir. **Ainsi, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur XIENCE V au bénéfice de XIENCE PRIME.**

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 :

⁴ critère composite : décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible

⁵ Onuma Y. *et al.*, The everolimus-eluting stent in real-world patients: six-month follow-up of the Xience V stent evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital (X-SEARCH) registry; JACC, 2009(54):269-276

⁶ Kukreja N *et al.*, Unrestricted use of everolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: The Xience V stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (X-SEARCH) registry; Oral communication, EuroPCR09, the Netherlands

⁷ Grube E., Relevance of early outcome data after DES – Insights from SPIRIT V, Oral communication, ESC congress 2008, Germany

⁸ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁹. 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 optimal⁹. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit⁹ 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/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien

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

o Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{10,11}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{10,11}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹¹. 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 coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{12,13} et de la société européenne de cardiologie¹⁴.

⁹ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

¹⁰ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

¹² HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

¹³ 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.

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)¹².

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 ballonnet¹².

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹².

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 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^{12,14}. 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 ventriculaire¹⁵.

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 revascularisation¹².

¹⁴ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

¹⁵ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

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 lésionnelles⁸.

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 V et PROMUS.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁶, 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 des 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.
- 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 PRIME 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

¹⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

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 français¹⁷ 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 ans¹⁸. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études⁸ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonculaires, 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 PRIME présente un intérêt pour la santé publique.

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

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

¹⁷ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁸ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

Sont prises en charge les références suivantes :

	Diamètre du stent (mm)					
		2.25	2.5	3.0	3.5	4.0
Longueur du stent (mm)	8	1011706-08	1011707-08	1011709-08	1011710-08	1011711-08
	12	1011706-12	1011707-12	1011709-12	1011710-12	1011711-12
	15	1011706-15	1011707-15	1011709-15	1011710-15	1011711-15
	18	1011706-18	1011707-18	1011709-18	1011710-18	1011711-18
	23	1011706-23	1011707-23	1011709-23	1011710-23	1011711-23
	28	1011706-28	1011707-28	1011709-28	1011710-28	1011711-28
	33	-	1011707-33	1011709-33	1011710-33	1011711-33
	38	-	1011707-38	1011709-38	1011710-38	1011711-38

■ 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 Attendu

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme XIENCE V dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : les endoprothèses coronaires XIENCE PRIME doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la Commission pour les endoprothèses coronaires XIENCE V. Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mis 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 : Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents XIENCE V.

Population cible

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE PRIME est identique à celle de XIENCE V. Celle-ci est estimée à 50 000 patients par an⁸.