



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

22 mars 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	XIENCE PRIME , endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Sont prises en charge les références revendiquées en page 3
Fabricant :	ABBOTT ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS (ACS) (Etats-Unis)
Demandeur :	ABBOTT (France)
Données disponibles :	Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme), elles regroupent deux études avec un suivi maximum prévisionnel de 5 ans. Il s'agit d'un essai randomisé néerlandais comparant XIENCE V au stent TAXUS et d'un registre observationnel américain non comparatif. L'essai randomisé concerne 1 800 patients tout venant sans restriction sur les caractéristiques cliniques ou lésionnelles. Comparé au groupe TAXUS, les résultats mettent en évidence dans le groupe XIENCE V une diminution significative des taux d'évènements cardiaques majeurs cliniquement documentés (RR de 0,69 [0,50-0,95] à 1 an). Dans le sous groupe des 452 patients ayant un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST, le taux d'évènements cardiaques majeurs est concordant avec celui de la population totale de l'essai (RR de 0,71 [0,38-1,33]). Le registre observationnel en pratique courante concerne 5 054 patients inclus de façon consécutive et suivis prospectivement jusqu'à 1 an. Les résultats rapportent un taux de thromboses de stent de 0,9% et un taux de décès cardiaques et infarctus du myocarde de 6,5% à 407 jours. Dans le sous groupe des 132 patients ayant un SCA ST+, les résultats sont concordants avec ceux de la population totale du registre (0,8% et 9,1%).
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME. - 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 :	Compte tenu de la levée d'exclusion de la phase aigue de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST), les indications retenues sont : -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). -Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en

	tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé. -Sont exclus 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 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). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. 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>Levée d'exclusion de la phase aigue de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST)</u> La Commission maintient ses recommandations sur les niveaux d'Amélioration du Service Rendu prononcés dans l'avis du 29 juin 2010.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu' à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme XIENCE (01 janvier 2015)
Conditions du renouvellement :	Les endoprothèses coronaires XIENCE PRIME doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment par la Commission pour les stents de la gamme XIENCE.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

■ **Modèles et références**

Le stent XIENCE PRIME 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	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	1011706-08	1011706-12	1011706-15	1011706-18	1011706-23	1011706-28	-	-
	2,5 mm	1011707-08	1011707-12	1011707-15	1011707-18	1011707-23	1011707-28	1011707-33	1011707-38
	2,75 mm	1011708-08	1011708-12	1011708-15	1011708-18	1011708-23	1011708-28	1011708-33	1011708-38
	3,0 mm	1011709-08	1011709-12	1011709-15	1011709-18	1011709-23	1011709-28	1011709-33	1011709-38
	3,5 mm	1011710-08	1011710-12	1011710-15	1011710-18	1011710-23	1011710-28	1011710-33	1011710-38
	4,0 mm	1011711-08	1011711-12	1011711-15	1011711-18	1011711-23	1011711-28	1011711-33	1011711-38

■ **Conditionnement** : unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

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

■ **Applications**

La demande concerne la levée de l'exclusion des patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72h (correspondant au syndrome coronaire avec sus décalage du segment ST SCA ST+).

Historique du remboursement

XIENCE PRIME est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 14 avril 2010 (date de publication au JO).

L'indication actuellement admise au remboursement est 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 présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

Les stents de la gamme XIENCE 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 pour XIENCE PRIME est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 60 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

XIENCE PRIME diffère de XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) 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).

■ 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

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 DDAF003 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.

Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V, elles regroupent :

- l'essai randomisé COMPARE comparant le stent à TAXUS liberté

- un registre américain non comparatif .

COMPARE² est un essai randomisé monocentrique néerlandais de supériorité qui rassemble 1 800 patients suivis pendant 1 an. Les patients insuffisants coronariens étaient inclus sans limite sur le nombre de lésions ou vaisseaux traités, la longueur ou la localisation de la lésion. Le critère principal de jugement était les événements cardiaques majeurs (regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation du vaisseau cible (TVR)). Les critères secondaires incluaient notamment les événements cardiaques majeurs cliniquement documentés (regroupant décès toutes causes, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentées ID-TLR) ainsi que les thromboses de stent (définitives, certaines et probables).³

Mille soixante quinze patients avaient un syndrome coronarien aigu (SCA) et pour 452 (25%), l'électrocardiogramme montrait un sus décalage du segment ST (SCA ST+). Le nombre moyen de lésions par patient était de $1,4 \pm 0,7$.

Les résultats montraient dans le groupe XIENCE V, une diminution significative du taux d'évènements cardiaques majeurs comparé à TAXUS (RR=0,69 [0,50-0,95]). Cette diminution significative se retrouvait notamment avec les taux de revascularisation du vaisseau cible et de la lésion cible cliniquement documentée (RR de 0,39 [0,24-0,64] et de 0,35 [0,20-0,63] respectivement).

Dans le sous groupe des 452 patients ayant un SCA ST+ sans analyse prévue au protocole, les résultats relatifs aux événements cardiaques majeurs étaient concordants avec ceux retrouvés dans la population totale de l'essai sans atteindre la significativité excepté pour le taux de revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (3/240 (1,3%) vs 10/212 (4,7%), p=0,04) (Tableau 1).

Tableau 1 : Evènements cardiaques majeurs à 1 an (essai randomisé COMPARE)

Dans la population totale de l'essai

A 1 an

	XIENCE V (n=897)	TAXUS (n=903)	RR [95% IC]
Evènements cardiaques majeurs (décès, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible)	56 (6%)	82 (9%)	0,69 [0,50-0,95] p=0,02
Evènements cardiaques majeurs cliniquement documentés (décès cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	44 (5%)	74 (8%)	0,60 [0,42-0,86] p=0,005
Revascularisation du vaisseau cible	21 (2%)	54 (6%)	0,39 [0,24-0,64] p=0,0001
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	15 (2%)	43 (5%)	0,35 [0,20-0,63] p=0,0002

² Kedhi E *et al.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice : a randomised trial. Lancet, 2010, 375 (9710): 201-9.

Abbott. Statistical Analysis XIENCE V Eu label expansion on AMI. Tables and Figures. 17 février 2011.

³ Cutlip D.E. *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351.

Dans le sous-groupe de patients ayant un SCA ST+ (analyse non prévue au protocole)

A 1 an

	XIENCE V (n=240)	TAXUS (n=212)	RR [95% IC]
Evènements cardiaques majeurs (décès , infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	16 (6,7%)	20 (9,4%)	0,71 [0,38-1,33] p=0,28
Evènements cardiaques majeurs cliniquement documentés (décès cardiaque , infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	15 (6,3%)	17 (8,0%)	0,78 [0,40-1,52] p=0,46
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	3 (1,3%)	10 (4,7%)	p=0,04
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	3 (1,3%)	9 (4,3%)	p=0,08

Le registre⁴ mené dans 275 centres aux Etats-Unis a inclus de façon consécutive 5 054 patients ayant 7 445 lésions. Cette étude au recueil prospectif a été découpée en 2 phases distinctes avec des périodes d'inclusion et des objectifs différents. Seuls sont disponibles les résultats de la 1^{ière} phase dont l'objectif est d'évaluer à 1 an l'efficacité et la sécurité du stent XIENCE V après commercialisation sans restriction sur les critères de non-inclusion. Dans cette 1^{ière} phase, les critères de jugement principaux étaient les thromboses de stents définitives ou probables² et le critère composite regroupant décès cardiaques et infarctus du myocarde IDM à 1 an. Les critères secondaires étaient : les décès, les IDM et les procédures de revascularisation. A 1 an, les données sont disponibles chez 4 838/5 054 (95,7%) des patients inclus. Dans cette phase, 1 279/4 574 (28%) avaient un SCA et 132/4 169 (3,2%) patients avaient un SCA ST+ objectivé par l'ECG. Les lésions étaient majoritairement de novo 6 757 /7 442 lésions (91%) avec une longueur moyenne de 16,1 ± 9,8 mm et un nombre moyen de lésions traitées par patient de 1,4 ± 0,7. Les résultats, rapportent un taux de thromboses de stent à 1 an de 41/4 887 (0,84%) à 407 jours de 42/4 887 (0,86%) et un % de décès cardiaques et IDM de 320/ 4958 (6,5%) à 407 jours.

Les résultats de l'analyse non prévue au protocole du sous groupe SCA ST+ rapportent à 407 jours des thromboses de stent de 1/118 (0,8%) et un % pour le critère composite de 11/121 (9,1%).

En acceptant l'extrapolation des données portant sur XIENCE au bénéfice du stent XIENCE PRIME, la Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt de XIENCE PRIME dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous groupes à haut risque de resténose quelle que soit la forme de l'insuffisance coronarienne.

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 pronostic.⁵ 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

⁴ Abbott. XV USA 24 month report. 26 June 2010.

⁵ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

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 optimal.⁵ Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.⁵

- 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^{6,7}.

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.^{6,7}

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 coronaire.⁶ 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^{8,9} et de la société européenne de cardiologie¹⁰.

⁶ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

⁸ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

⁹ 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.

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

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).⁸

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.⁸

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.⁸

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 ») : 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 bêta-bloquants), 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, bêta-bloquants 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.^{8,10}

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 ventriculaire.¹¹

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 revascularisation.⁸

¹¹ 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 lésionnelles.¹²

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, ENDEAVOR, TAXUS, XIENCE/PROMUS ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹³, 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, ENDEAVOR, ENDEAVOR SPRINT RX, TAXUS, XIENCE/PROMUS 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 recommande la levée d'exclusion concernant les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (ou Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST).

La Commission maintient les autres exclusions : 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 présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

Les indications retenues sont celles de l'avis du 29 juin 2010 c'est à dire:

¹²HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

¹³ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

-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).

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX),

-Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

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 français 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.¹⁴

- 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 ans.¹⁵ 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 études 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.¹² 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 pluritronculaires, 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 de santé publique. XIENCE PRIME répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

La Commission considère que le service attendu de XIENCE PRIME est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

¹⁴ Ducimetière P *et al.* Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁵ Lecarpentier Y *et al.* Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

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	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	1011706-08	1011706-12	1011706-15	1011706-18	1011706-23	1011706-28	-	-
	2,5 mm	1011707-08	1011707-12	1011707-15	1011707-18	1011707-23	1011707-28	1011707-33	1011707-38
	2,75 mm	1011708-08	1011708-12	1011708-15	1011708-18	1011708-23	1011708-28	1011708-33	1011708-38
	3,0 mm	1011709-08	1011709-12	1011709-15	1011709-18	1011709-23	1011709-28	1011709-33	1011709-38
	3,5 mm	1011710-08	1011710-12	1011710-15	1011710-18	1011710-23	1011710-28	1011710-33	1011710-38
	4,0 mm	1011711-08	1011711-12	1011711-15	1011711-18	1011711-23	1011711-28	1011711-33	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). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

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

Dans le cadre de la levée d'exclusion de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST), la Commission maintient ses recommandations sur les niveaux d'Amélioration du Service Rendu prononcés dans l'avis du 29 juin 2010.

Pour rappel, les niveaux d'ASR figurant dans l'avis du 29 juin 2010 étaient les suivantes :

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) :

ASR de niveau IV par rapport aux stents de la gamme TAXUS.

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :

Partage d'ASR de niveau III avec les stents de la gamme TAXUS par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire,

Partage d'ASR de niveau IV avec les stents de la gamme TAXUS par rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé.

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 précédemment par la Commission pour les stents de la gamme XIENCE. Pour rappel, une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs 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 : jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme XIENCE (01 janvier 2015).

Population cible

L'évaluation de la population cible, selon les experts, est basée sur une estimation chiffrée du nombre de nouveaux cas susceptibles de bénéficier d'un stent actif à partir des éléments suivants :

- l'incidence de l'insuffisance coronarienne,
- les indications et contre-indications des stents actifs,
- les éventuels critères de sélection des patients.

Les experts estiment que le nombre de patients atteints d'insuffisance coronarienne susceptibles de recevoir une angioplastie serait d'environ 120 000 cas par an en France. Selon eux, 4% des 120 000 cas d'angioplastie concerneraient des cas de SCA avec sus décalage du segment ST qui seraient susceptibles de recevoir un stent actif. Cela représente environ 4800 patients.

Ces cas s'ajoutent à la population cible initial de patients ayant des lésions à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm, patients diabétiques) qui représente environ 55 000 patients par an.¹²

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE est estimée à 60 000 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION			
Références	COMPARE -Kedhi E <i>et al.</i> Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice : a randomised trial. Lancet, 2010, 375 (9710): 201-9. -Abbott. Statistical Analysis XIENCE V Eu label expansion on AMI. Tables and Figures. 17 février 2011.			
Type de l'étude	Essai de supériorité, monocentrique, randomisé et en simple aveugle.			
Date et durée de l'étude	Recrutement : de février 2007 à septembre 2008.			
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité du stent XIENCE V comparé au stent TAXUS en pratique clinique.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans sans limite sur le nombre de lésions/vaisseaux traités, localisation de la lésion ou de la longueur de la lésion à traiter			
Critères de non-inclusion	Contre-indication aux antiagrégants plaquettaires, intervention chirurgicale moins de 30 jours avant l'angioplastie, non obtention du consentement éclairé, participation à une autre étude du même type			
Cadre et lieu de l'étude	1 centre néerlandais			
Produits étudiés	Stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V) <i>versus</i> stent enrobé de paclitaxel (TAXUS LIBERTE)			
Critère de jugement principal	Evènements cardiaques majeurs (Major Acute Coronary Events MACE : décès toutes causes, Infarctus Du Myocarde IDM, revascularisation du vaisseau cible Target Lesion Revascularisation TVR)			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-MACE cliniquement documentés (décès cardiaques, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée Target Lesion Revascularisation TLR) -Décès, IDM, TLR et TVR cliniquement documentées -Thromboses de stent (selon définition de l'ARC)			
Taille de l'échantillon	1 800 patients inclus dont 897 dans le groupe XIENCE V et 903 dans le groupe TAXUS.			
Méthode de randomisation	Renseignée (allocation informatique)			
Méthode d'analyse des résultats	Supériorité, nombre de sujet nécessaires : 1 800 patients pour atteindre une puissance de 85% et un risque alpha de 5% en tenant compte d'un taux de perdus de vue de 3,4% Analyses en sous groupes -non prévues au protocole : diabète, syndrome coronaire aigu , nombre de vaisseaux traités, présence d'une resténose, lésions de l'IVA proximale, longueur de la lésion, diamètre du vaisseau de référence			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Analyse en ITT : 1 800 patients (2 580 lésions) au total 897 (1 286 lésions) dans le groupe XIENCE V 903 (1 294 lésions) dans le groupe TAXUS			
Durée du suivi	Suivi des patients à 1 mois, 1, 3 ans et jusqu'à 5 ans Avancement de l'étude : résultats disponibles à 1 an			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		XIENCE V (N=897)	TAXUS (N=903)	
	Age (ans)	62,9 [55,4-71,1]	63,6 [55,7-72,9]	NS
	Diabète	153 (17%)	172 (19%)	NS
	Antécédents			
	IDM	136 (15%)	159 (18%)	NS
	Pontage	60 (7%)	53 (6%)	NS
	Revascularisation	117 (13%)	123 (14%)	NS
	SCA*	541 (60%)	534 (59%)	NS
	SCA ST+	240 (27%)	212 (23%)	NS
	Atteinte pluritronculaire	244 (27%)	239 (26%)	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
		XIENCE V (N=1 286)	TAXUS (N=1 294)	
	Lésions <i>de novo</i>	1 252 (97%)	1 267 (98%)	NS
	Lésions de l'IVA	513 (40%)	485 (37%)	NS
	Lésions de greffon veineux	27 (2%)	24 (2%)	NS
	Occlusion chronique totale	39 (3%)	53 (4%)	NS
	Lésions de bifurcation	223 (17%)	237 (18%)	NS
Lésions calcifiées	422 (33%)	444 (34%)	NS	
Thrombus présent	310 (24%)	314 (24%)	NS	

	Longueur de la lésion (mm)	16,8 [9,5-31,5]	16,0 [9,2-31,0]	NS
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,56 [2,19-2,95]	2,55 [2,21-3,0]	NS
	Nb de lésions par patient	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,7	NS
	Nb de stents par patient	1,7 ± 0,9	1,6 ± 0,9	p=0,007
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 12 mois			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Population totale de l'essai			
	1 an	XIENCE V (N=897)	TAXUS (N=903)	RR [IC 95%]
	MACE (décès, IDM, TVR)	56 (6%)	82 (9%)	0,69 [0,50-0,95] p=0,02
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Population totale de l'essai			
	1 an	XIENCE V (N=897)	TAXUS (N=903)	RR [IC 95%]
	MACE (décès cardiaque, IDM, TLR cliniquement documentée)	44 (5%)	74 (8%)	0,60 [0,42-0,86] p=0,005
	Décès	18 (2%)	15 (2%)	1,21 [0,61-2,38]
	Décès de causes cardiaques	11 (1%)	10 (1%)	1,11 [0,47-2,59]
	IDM	25 (3%)	48 (5%)	0,52 [0,33-0,84] p=0,007
	IDM avec onde Q	3 (0,3%)	11 (1%)	0,27 [0,08-0,98] p=0,03
	Décès ou IDM	42 (5%)	62 (7%)	0,68 [0,47-1,00]
	Décès de causes cardiaques ou IDM	35 (4%)	57 (6%)	0,62 [0,41-0,93] p=0,02
	TVR	21 (2%)	54 (6%)	0,39 [0,24-0,64] p=0,0001
	TLR cliniquement documentée	15 (2%)	43 (5%)	0,35 [0,20-0,63] p=0,0002
	Thromboses de stent certaines ou probables	6 (0,7%)	23 (3%)	0,26 [0,11-0,64] p=0,002
	Analyses en sous-groupe non prévues au protocole			
	1 an	XIENCE V	TAXUS	RR [IC 95%]
	MACE (décès, IDM, TVR)			
	Sans SCA (n=725)	21/356 (6%)	50/369 (8%)	0,70 [0,41-1,20] p=0,19
	Avec SCA* (n=1 075)	19/541 (8%)	32/534 (10%)	0,68 [0,45-1,02] p=0,06
	SCA ST+ (n=452)			
	1 an	XIENCE V (N=240)	TAXUS (N=212)	
	MACE (décès, IDM, TVR cliniquement documentée)	16 (6,7%)	20 (9,4%)	0,71 [0,38-1,33] p=0,28
	MACE (décès cardiaque, IDM, TLR cliniquement documentée)	15 (6,3%)	17 (8,0%)	0,78 [0,40-1,52] p=0,46
	Décès	7 (2,9%)	7 (3,3%)	p=0,81
	Décès de causes cardiaques	6 (2,5%)	5 (2,4%)	p=1,00
	IDM**	8 (3,3%)	9 (4,3%)	p=0,63
	TVR cliniquement documentée	3 (1,3%)	10 (4,7%)	p=0,04
	TLR cliniquement documentée	3 (1,3%)	9 (4,3%)	p=0,08
	Thromboses de stent certaines ou probables	2 (0,8%)	4 (1,9%)	p=0,43
Commentaires	- Etude en simple aveugle, sponsorisée par la firme. Cependant la rédaction du protocole, la conduite de l'étude et l'analyse des données étaient indépendantes - Population d'étude en pratique clinique monocentrique - Absence de suivi angiographique programmé, suivi clinique programmé à 1 mois, 6 mois et 1 an - 3 perdus de vue au total - Analyses en sous groupes non prévues au protocoles			

*regroupe dans l'étude angor instable, SCA ST+, SCA ST-

**aucun cas d'IDM avec onde Q

NS :différence statistique non significative entre les deux groupes comparés (p>0,05)