

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 décembre 2012

CONCLUSIONS

XIENCE PRIME, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis)

Fabricant : ABBOTT (France)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

Indications
retenues :

-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 chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

-Sont exclues 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.

Suffisant en raison de :

Service Rendu (SR) : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME dans les indications retenues.

Comparateur(s) retenu(s) :	- 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. -Stents actifs de la gamme TAXUS enrobés de paclitaxel. Dans le cas particulier de certaines lésions pluritronculaires : pontage (en cas de contre-indication au pontage : absence d'alternatives)
Amélioration du SR :	<i>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) :</i> ASR de niveau IV par rapport aux stents de la gamme TAXUS. <i>Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, certaines 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) :</i> ASR de niveau III par rapport à l'absence d'alternative chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire, ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé.
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)
Données analysées :	Les données fournies sont spécifiques au stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme)/PROMUS (stent identique à XIENCE V). Elles regroupent 3 méta-analyses (1 de comparaison directe et 2 comparaisons indirectes) ainsi que 2 études observationnelles. Les méta-analyses concernaient 7 370 patients pour celle de comparaison directe et pour celles de comparaison indirecte entre 50 844 et de 57 138 patients. Etaient principalement incluses des lésions à haut risque de resténose. Les résultats comparant XIENCE V/PROMUS à CYPHER ne montraient pas de différence en terme d'événements cardiaques majeurs jusqu'à 2 ans de suivi excepté une diminution significative du risque de survenue d'un infarctus du myocarde après 1 an de 23% avec XIENCE V. Les résultats comparant XIENCE V/PROMUS à TAXUS montraient avec XIENCE V, une diminution significative des risques de nouvelle revascularisation (vaisseau ou lésion cible) et de survenue d'un infarctus du myocarde d'environ 40 % sans gain en terme de survie. En termes de thromboses de stent classées comme certaines selon l'Academic Research Consortium, le risque avec XIENCE V était diminué significativement de 60% comparé à CYPHER avant 1 an et de 70% comparé à TAXUS jusqu'à 2 ans. Concernant les lésions pluritronculaires, les analyses de sous-groupes prévues au protocole et issues de 3 essais randomisés de non-infériorité ne montraient pas de différence entre XIENCE V et CYPHER en termes d'évènements cardiaques majeurs jusqu'à 1 an de suivi chez au total, 1 713 patients. La Commission considère que les données sont extrapolables au stent XIENCE PRIME.
Eléments conditionnant le SR : – Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

– Modalités de prescription et d'utilisation :	La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 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 :
Conditions du renouvellement :	-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -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) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement. 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.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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. Cette demande porte sur les lésions *de novo* à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) des artères coronaires natives.

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

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

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande concerne une modification des conditions d'inscription 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). Il s'agit d'une réévaluation des niveaux d'ASR dans les lésions à haut risque de resténose.

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le stent nu avec un niveau d'ASR III.

En cas de lésions pluritrunculaires accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé après concertation pluridisciplinaire, le comparateur revendiqué est le pontage à risque chirurgical élevé avec un ASR de niveau IV (en cas de contre-indication au pontage le comparateur est l'absence d'alternative avec ASR de niveau II).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

En Septembre 2009, suite au rapport d'évaluation de juillet 2009¹, la Commission a évalué pour la première fois les endoprothèses XIENCE PRIME et a émis un avis favorable 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) ». La prise en charge sous nom de marque des endoprothèses XIENCE PRIME fait suite à l'arrêté² du 14-04-10 (Journal Officiel du 20-04-10).

En Juin 2010, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications des stents XIENCE PRIME aux patients ayant des lésions pluritronculaires. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 21-02-11 (Journal officiel du 24-02-11).

En Mars 2011, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications des stents XIENCE PRIME aux patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (correspondant au syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST, SCA ST+). La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 06-09-11 (Journal officiel du 09-09-11).

En juillet 2011, la Commission a donné un avis défavorable pour XIENCE PRIME quant à la levée de restriction à des patients ayant une sténose des vaisseaux > 3 mm de diamètre.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

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

03.2 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 a 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).

¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif. [consulté le 02-10-2012]

HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs. [consulté le 02-10-2012]

² Arrêté du 14-04-2010 relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE PRIME de la société ABBOTT France SA au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 20-04-2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 02-10-2012]

03.4 FONCTIONS ASSUREES

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.

Les stents de la gamme XIENCE, qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'évérolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret³ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminaire des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 25 applicable au 9/01/2012).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2011
DDAF003	Dilatation intraluminaire de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 232
DDAF004	Dilatation intraluminaire de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 858
DDAF006	Dilatation intraluminaire d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	27 908
DDAF007	Dilatation intraluminaire de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 458
DDAF008	Dilatation intraluminaire d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	75 070
DDAF009	Dilatation intraluminaire de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	945
Total		128 230

³ Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

04 SERVICE RENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 29/06/2010⁴, la Commission s'était prononcée sur une réévaluation de l'ASR dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose, avec une ASR de niveau IV par rapport aux stents de la gamme TAXUS sur la base des éléments suivants :

- 3 études randomisées comparant le stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) au stent TAXUS portant sur au total 6 789 patients avec un suivi moyen de 1 à 2 ans (analyse poolée des essais randomisés SPIRIT II, et III, essai SPIRIT IV et essai COMPARE) ;
- 2 registres observationnels non comparatifs portant sur au total 3 312 patients suivis prospectivement jusqu'à 1 an (registres SPIRIT V et X SEARCH).

Dans le cas particulier de certaines lésions pluritronculaires, la Commission s'était prononcée pour un partage d'ASR de niveau IV par rapport aux stents de la gamme TAXUS sur la base d'analyses en sous-groupes issues des études randomisées SPIRIT III, SPIRIT IV, COMPARE.

Les données concernaient le stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) pour lesquelles la Commission avait accepté l'extrapolation au bénéfice du stent XIENCE PRIME.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les nouvelles données disponibles sont spécifiques à XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) et/ou PROMUS (stent identique à XIENCE V). Les données retenues et analysées sont décrites en Annexe 1.

Méta-analyses et essais randomisés

Trois méta-analyses ont été analysées : 2 méta-analyses par comparaison indirecte de Bangalore *et al.* et de Palmerini *et al.*^{5,6} avec 1 méta-analyse par comparaison directe de Waha *et al.*⁷. La méta-analyse de Waha *et al.* avait pour objectif de pooler l'ensemble des critères de jugement issus des essais randomisés comparant XIENCE V/PROMUS à CYPHER en se fondant sur une méthode de comparaison directe par effet aléatoire. Le critère de jugement primaire était le taux d'événements cardiaques (décès cardiaques, infarctus du myocarde, revascularisation, thromboses intrastent). La méta-analyse de Bangalore *et al.* avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité relative des stents actifs actuellement disponibles *versus* stents nus et entre eux pour des critères de jugement à court et long terme en utilisant un modèle linéaire mixte. La méta-analyse de Palmerini *et al.* avait l'objectif d'évaluer s'il y avait une différence majeure de risque de thromboses intrastent entre les stents actifs ou entre les stents actifs et les stents nus. Compte tenu des objectifs différents des méta-analyses, les effectifs de patients concernés étaient de 7 370

⁴ Avis du 29-06-2010 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé relatif concernant XIENCE PRIME. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_973407/xience-prime-29-juin-2010-2532-avis?xtmc=&xtcr=10 [consulté le 02-10-2012]

⁵ Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2873-91.

⁶ Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Stettler C., Sangiorgi D., D'Ascenzo F. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012 ; 379 (982) : 1393-1402.

⁷ de Waha A, Dibra A, Byrne RA, Ndrepepa G, Mehilli J, Fusaro M *et al.* Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: an meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:371-7.%

pour 5 essais randomisés de comparaison directe inclus dans la méta-analyse de De Waha *et al.*, de 50 844 patients pour les 49 essais randomisés inclus dans la méta-analyse de Palmerini *et al.* et de 57 138 patients inclus pour les 76 essais randomisés inclus dans la méta-analyse de Bangalore *et al.*

Les essais randomisés inclus dans les méta-analyses concernaient principalement des patients ayant des lésions à haut risque de resténose (lésions longues, lésions intéressant des petits vaisseaux ou patients diabétiques). Les essais randomisés inclus qui comparaient le stent XIENCE V à d'autres stents concernaient principalement des lésions *de novo* des artères coronaires natives à l'exception de quelques essais comme RESET, SORT OUT IV, COMPARE, RESOLUTE ALL COMERS et TWENTE menés chez des patients tout venant.

Les résultats des 3 méta-analyses comparant XIENCE V/PROMUS à CYPHER ne montraient pas de différence en terme d'événements cardiaques majeurs jusqu'à 2 ans de suivi excepté une diminution significative du risque de survenue d'un infarctus du myocarde après 1 an de 23% avec XIENCE V. Comparé à TAXUS, les résultats des méta-analyses de comparaison indirecte montraient que le risque de nouvelle revascularisation (du vaisseau ou de la lésion cible) ainsi que celui de survenue d'un infarctus du myocarde étaient significativement diminués d'environ 40 % avec XIENCE V sans gain en terme de survie. En termes de thromboses de stent classées comme certaines selon l'Academic Research Consortium, le risque de thromboses était diminué significativement de 60% avec XIENCE V comparé à CYPHER avant 1 an ou et 70% comparé à TAXUS jusqu' à 2 ans (tableau 2).

Tableau 2 – Résultats des méta-analyses comparant XIENCEV/PROMUS à CYPHER et TAXUS dans les lésions à haut risque de resténose.

Méta-analyses	Suivi (mois)	Revascularisation cible		Infarctus myocarde	du	Décès toutes causes	Décès cardiaques	Thromboses stent	
		Vaisseau	Lésion					Certaines	Probables
Waha <i>et al.</i> 2012 7 370 patients	13,3	Vs C : 0,85 [0,68-1,07]		Vs C : 0,97 [0,66-1,35]		Non évalué	Vs C : 1,02 [0,73-1,41]	Non évalué	
Bangalore <i>et al.</i> 2012 57 138 patients	≤12	Vs C : 1,08 [0,83-1,40] Vs T : 0,60 [0,46-0,78]	Vs C : 1,03 [0,75-1,45] Vs T : 0,53 [0,38-0,73]	Vs C : 0,82 [0,65-1,03] Vs T : 0,63 [0,52-0,81]	Vs C : 0,91 [0,69-1,15] Vs T : 0,88 [0,70-1,19]	Non évalué	Vs C : 0,62 [0,35-1,05] Vs T : 0,44 [0,25-0,72] Vs C : 0,36 [0,20-0,70] Vs T : 0,34 [0,18-0,61] Vs C : 0,57 [0,39-0,84]		
117 762 patients-années	>12	Vs C : 0,98 [0,79-1,20] Vs T : 0,63 [0,52-0,78]	Vs C : 0,88 [0,69-1,15] Vs T : 0,59 [0,45-0,76]	Vs C : 0,77 [0,64-0,95] Vs T : 0,61 [0,51-0,75]	/s C : 0,87 [0,71-1,07] /s T : 0,87 [0,71-1,08]		Vs T : 0,41 [0,29-0,60] Vs C : 0,37 [0,20-0,66] Vs T : 0,30 [0,15-0,50] Vs C : 0,41 [0,24-0,70] Vs T : 0,28 [0,16-0,48]		
Palmerini <i>et al.</i> 2012 50 844 patients	12	Non évalué					≤1 m : Vs C : 0,40 [0,21-0,79] Vs T : 0,27 [0,14-0,51]		
	24						>1 m : Vs C : 0,52 [0,20-1,34] Vs T : 0,24 [0,08-0,62] Vs C : 0,49 [0,23-1,03] Vs T : 0,34 [0,19-0,62]		

Vs C : versus CYPHER
Vs T : versus TAXUS

Dans les 3 méta-analyses, la recherche a été exhaustive avec recherche des essais randomisés non publiés, les critères de sélection des études retenues sont renseignés après une extraction réalisée au moins en en double. L'évaluation de la validité interne des essais randomisés a également été effectuée. Le nombre d'études exclues et les raisons des exclusions sont renseignées dans les méta-analyses ayant procédé à des comparaisons indirectes. Pour ces méta-analyses en réseau avec modèle linéaire mixte reposant sur une

méthode d'estimation Bayésienne, l'hétérogénéité et la cohérence ont été testées (tests de Cochran ou du I² non significatifs). Les analyses de sensibilité (restreintes aux essais à faible risque de biais, sans suivi angiographique, sans syndrome coronaire aigu ou avec une bithérapie antiplaquettaire de plus de 6 mois) ont montré des résultats comparables.

Concernant les patients ayant des lésions pluritronculaires, les données proviennent d'analyses en sous groupes prévues au protocole à partir des essais randomisés de non-infériorité RESET, EXCELLENT et SORT OUT IV. Au total, sur les 1 713 patients ayant des lésions pluritronculaires issus des analyses en sous-groupes, les résultats ne montraient pas de différence entre XIENCE V et CYPHER en termes de critères composites regroupant décès, infarctus, revascularisation avec un recul allant de 9 à 12 mois (tableau 3).

Tableau 3 – Résultats des essais randomisés comparant directement XIENCE V à CYPHER dans le sous-groupe prévu au protocole de patients pluritronculaires

Essais randomisés de comparaison directe vs CYPHER	Critères inclusion	Nombre patients	Critère évalué	Population totale	Sous-groupe Pluritronculaires prévu au protocole
RESET	Sans restriction	1 597	Principal : Revascularisation de la lésion cible à 1 an	65 (4,3%) vs 76 (5,0%) ; p non inf<0,0001 Borne sup [IC 95%]=0,8%<seuil non inf=3,4%	n=186 vs 160
		Vs 1 600		Risque = 0,85 [0,61-1,18] ; p sup>0,05	Risque = 0,52 [0,24-1,05] ; p sup >0,05 p interaction NS
EXCELLENT	Au moins 1 lésion Coronaire native Non inclusions : tronc gauche, pontage, occlusion chronique, SCA ST+, bifurcation, <2,5mm ou >4,25 mm	1079	Principal : Perte tardive intra-segment à 9 mois	n=708 vs 216 0,11±0,38 vs 0,06±0,36 mm ; p non-inf= 0,038 Seuil non-infériorité=0,1 mm ; p sup>0,05	n=450 vs 99 0,15±0,41 vs 0,02±0,25 mm ; p non-inf> 0,05 Borne sup [IC 95%]=0,199>seuil non-inf=0,1 mm
		vs 364	Secondaire : Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, revascularisation du vaisseau cible lié à l'infarctus, revascularisation de la lésion cible) à 1 an	n=1 067 vs 361 40/1 067 (3,75%) vs 11/361 (3,05%) Risque = 1,23 [0,64-2,37] ; p sup>0,05	n=392 5,8 % vs 6,0% p sup>0,05 ; p interaction NS
SORT OUT IV	Sans restriction	1 390	Principal : Décès cardiaque, infarctus du myocarde, thrombose intrastent certaine, revascularisation du vaisseau cible à 9 mois	A 9 mois 68 (4,9%) vs 72 (5,2%) ; p non inf=0,02 Borne sup [IC 95%]=1,1%<seuil non inf=1,5% Risque = 0,94 [0,67-1,31] ; p sup>0,05	
		Vs 1 384		A 18 mois 99 (7,2%) vs 105 (7,6%) Risque = 0,94 [0,71-1,23] ; p sup>0,05	A 18 mois 27/224 (12,1%) vs 16/202 (7,9%) Risque = 1,57 [0,85-2,91] ; p sup>0,05 p interaction NS

Etudes observationnelles

Deux études observationnelles sont analysées, il s'agit de l'étude de Raber *et al.*⁸ et de l'étude de Waksman *et al.*⁹.

L'étude de Raber *et al.* est une cohorte de patients issus de 2 centres aux Pays-Bas et en Suisse. Les patients ayant reçu XIENCE V/PROMUS entre novembre 2006 et mars 2009 étaient comparés à 2 groupes contrôles historiques de patients consécutifs qui avaient reçu entre avril 2002 et décembre 2005 CYPHER et TAXUS. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence des thromboses de stent entre les 3 types de stent sur un recul de 4 ans. Les résultats ajustés sur un score de propension montraient une diminution significative du risque de thromboses de stent certaines d'environ 60% avec XIENCE V/PROMUS comparé aux stents CYPHER ou TAXUS (jusqu' à 4 ans : vs CYPHER 0,41 [0,27-0,62] , p<0,0001; vs TAXUS 0,33 [0,23-0,48], p<0,0001 ; après 1 an : vs CYPHER 0,33 [0,15-0,72], p=0,006 vs TAXUS 0,24 [0,13-0,47], p<0,0001). Aucune différence n'était observée vs

⁸ Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y *et al.* Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012;125:1110-21.

⁹ Waksman R, Barbash IM, Dvir D, Torguson R, Ben-Dor I, Maluenda G *et al.* Safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent compared to first-generation drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Am J Cardiol.* 2012;109:1288-94.

CYPHER concernant le critère composite décès et infarctus du myocarde alors qu'une différence significative en faveur de XIENCE V/PROMUS était mise en évidence vs TAXUS (risque ajusté sur le score de propension vs CYPHER 0,86 [0,74-1,02], $p=0,07$; vs TAXUS 0,65 [0,56-0,75], $p<0,0001$).

L'étude de Waksman et al est une cohorte prospective monocentrique de patients ayant reçu XIENCE V entre 2003 et 2009 comparé à 2 groupes contrôles de patients ayant reçu CYPHER et TAXUS sur la même période. L'objectif était de comparer XIENCE V à CYPHER et à TAXUS avec comme critère de jugement principal les événements cardiaques majeurs à 1 an regroupant décès, infarctus du myocarde et revascularisation de la lésion cible. Les résultats concernant le critère principal ne montraient pas de différence entre les 3 groupes (92/996 (9,3%) vs 334/3 423 (9,8%) vs 189 (11,5%) ; $p>0,05$).

Les résultats de ces études observationnelles doivent être interprétés avec précaution en raison de leur caractère observationnel.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, depuis juillet 2009 et jusqu'au 31 août 2011, le nombre d'unités d'endoprothèses XIENCE PRIME distribuées en Europe est estimé à 317 936 035 dont 30 254 en France. Sur cette même période, 148 incidents de matériovigilance ont été rapportés pour l'endoprothèse XIENCE PRIME en Europe.

En France, il y a eu 24 signalements de matériovigilance qui ont fait l'objet de déclaration auprès du département de matériovigilance de l'ANSM. Ces signalements étaient principalement liés à une difficulté de retrait, un problème de déflation du ballon du système de pose, une mauvaise utilisation. Les conséquences des signalements les plus fréquents regroupaient traitement médical complémentaire (0.0331%), dissection intinale (0.0099%), prolongation d'hospitalisation (0.0099%).

En acceptant l'extrapolation des données portant sur XIENCE V au bénéfice du stent XIENCE PRIME, la Commission considère que les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé d'éverolimus XIENCE PRIME dans le traitement des lésions *de novo* des artères natives chez certains sous groupes à haut risque de resténose.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic¹⁰. 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.

¹⁰ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

- 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 optimal¹⁰. 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 sublinguale¹⁰.
- 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^{11,12}.

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^{11,12}.

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 coronaire¹². 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 2007¹³ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁴, 2011¹⁵ et 2012¹⁶.

¹¹ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum> [consulté le 02-10-2012]

¹² ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (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)¹³.

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 ballonnet¹³.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹³.

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^{13, 16}.

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)^{13, 16}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (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^{13, 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

¹³ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

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 ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999–3054.

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

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 l'état de la dysfonction ventriculaire^{15, 17}.

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^{13,15}.

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 lésionnelles¹.

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 dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux des gammes CYPHER, ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY. Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes CYPHER, PROMUS, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁸, 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 RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY, PROMUS, TAXUS et XIENCE 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

¹⁷ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

¹⁸ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés.

Dans les autres situations :

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

les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME dans les indications suivantes :

-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.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁹ 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 ans²⁰. 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).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans

¹⁹ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁰ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

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 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.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de XIENCE PRIME est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et reprend les indications figurant dans l'avis du 22 mars 2011:

-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 chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

Sont exclues 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.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES 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 recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²¹.

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

-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) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose, le comparateur retenu est TAXUS gamme de stents actifs au paclitaxel au vu des données cliniques fournies. La Commission n'a pas retenu comme comparateur, les stents actifs au sirolimus de la gamme CYPHER en raison de l'arrêt de commercialisation de ces produits.

Dans le cas particulier de certaines lésions *de novo* pluritronculaires des artères coronaires natives à haut risque de resténose, le comparateur retenu est le pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives).

06.2 NIVEAU(x) D'ASR

Dans les méta-analyses, les comparaisons vs TAXUS montraient jusqu'à 2 ans une diminution avec XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) des risques de nouvelle revascularisation (vaisseau ou lésion cible) d'environ 40 %, de survenue d'un infarctus du myocarde d'environ 40 % et de thromboses certaines de 70% sans gain en terme de survie.

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, certaines 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

²¹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :

ASR de niveau III par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire.

ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Les endoprothèses coronaires de la gamme XIENCE doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment. 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.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme XIENCE (01 janvier 2015).

08 POPULATION CIBLE

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE dans les lésions à haut risque de restenose, est estimée à 60 000 patients par an²².

²² Avis du 22-03-2011 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant XIENCE PRIME. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1033013/xience-prime-22-mars-2011-3399-avis?xtmc=&xtcr=4 [consulté le 02-10-2012]

ANNEXE 1

DESCRIPTION des META-ANALYSES RETENUES²³

			Bangalore, 2012	Palmerini, 2012	De Waha, 2012
Comparaison			Indirecte	Indirecte	Directe
Nombre essais randomisés inclus			76	49	5
Nombre d'essais randomisés de comparaison directe inclus avec XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme)			13	15	5
DESCRIPTION des essais de comparaison directe	Nombre patients	Suivi (mois)			
RESET, 2012 vs CYPHER Non infériorité	3 197	12	*	*	
EXCELLENT, 2011 vs CYPHER Non infériorité	1 443	12	*	*	*
LONG DES III, 2011 vs CYPHER Supériorité	450	12	*	*	
ESSENCE DIABETES, 2011 vs CYPHER Non infériorité	300	12	*	*	*
ISAR TEST IV, 2011 vs CYPHER Non infériorité	1 304	24 à 36 selon méta-analyses		*	*
SORT OUT IV, 2012 vs CYPHER Non infériorité	2 774	12	*	*	*
BASKET PROVE, 2010 vs CYPHER vs stents nus Supériorité	2 314	24	*	*	*
EXAMINATION, 2012 vs stents nus Supériorité	1 504	12	*	*	
COMPARE, 2010/2011 vs TAXUS Supériorité	1 800	24	*	*	
SPIRIT II, 2007/2011 vs TAXUS Non infériorité	300	24 à 48 selon méta-analyses	*	*	
SPIRIT III, 2008/2009 vs TAXUS Non infériorité	1 001	24	*	*	
SPIRIT IV, 2010/2011 vs TAXUS Non infériorité	3 717	24	*	*	
SPIRIT V diabétiques vs TAXUS Supériorité	324	12		*	
TWENTE, 2011/2012 vs ENDEAVOR RESOLUTE Non infériorité	1 391	12	*	*	
RESOLUTE, 2010/2011 vs ENDEAVOR RESOLUTE Non infériorité	2 292	24	*	*	

²³ Les méta-analyses de Baber *et al.* et Cassese *et al.* n'ont pas été analysées en l'absence de résultats par type de stent actif.

-Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW *et al.* Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011 4;58(15):1569-77.

-Cassese S, Piccolo R, Galasso G, De Rosa R, Piscione F. Twelve-month clinical outcomes of everolimus-eluting stent as compared to paclitaxel- and sirolimus-eluting stent in patients undergoing percutaneous coronary interventions. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2011;150(1):84-9.

L'essai randomisé monocentrique de Sakakibara *et al.* n'a pas été analysé en raison de la population de l'étude restreinte à des patients sous hémodialyse chronique

-Sakakibara T, Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Kamoi D *et al.* Sirolimus-eluting stent vs. everolimus-eluting stent for coronary intervention in patients on chronic hemodialysis. *Circ J* 2012;76(2):351-5.

RESULTATS des META-ANALYSES

Auteur principal, année, sponsor Recherche	Nombre patients	Revascularisation cible		Décès		Infarctus myocarde	Thromboses des stents selon l'Academic Research Consortium ARC ²⁴		
		Vaisseau	Lésion	Toutes causes	Causes cardiaques		≤1 m	de 1 à 12 mois	>12 mois
Bangalore, 2012 Comparaison indirecte au total, 76 essais randomisés dont 13 essais de comparaison directe Suivi (mois) : de 9 à 24 Moyenne : 2,5 ans	57 138 117 762 patients années	≤1 an vs SES : 1,08 [0,83-1,40] vs PES : 0,60 [0,46-0,78] vs ZES : 0,58 [0,40-0,84] vs ZES-R : 0,90 [0,53-1,54] vs nus : 0,28 [0,21-0,37]	≤1 an vs SES : 1,03 [0,75-1,45] vs PES : 0,53 [0,38-0,73] vs ZES : 0,45 [0,29-0,69] vs ZES-R : 0,70 [0,37-1,28] vs nus : 0,21 [0,14-0,29]	≤1 an vs SES : 0,91 [0,69-1,15] vs PES : 0,88 [0,70-1,19] vs ZES : 0,70 [0,44-1,03] vs ZES-R : 1,31 [0,85-2,13] vs nus : 0,87 [0,64-1,16]	Non évalué	≤1 an vs SES : 0,82 [0,65-1,03] vs PES : 0,63 [0,52-0,81] vs ZES : 0,85 [0,61-1,17] vs ZES-R : 1,0 [0,77-1,28] vs nus : 0,55 [0,41-0,73]	Certaines vs SES : 0,36 [0,20-0,70] vs PES : 0,34 [0,18-0,61] vs ZES : 0,19 [0,08-0,48] vs ZES-R : 0,13 [0,02-0,53] vs nus : 0,27 [0,14-0,55]		
		>1 an vs SES : 0,98 [0,79-1,20] vs PES : 0,63 [0,52-0,78] vs ZES : 0,63 [0,47-0,83] vs ZES-R : 0,88 [0,59-1,31] vs nus : 0,39 [0,31-0,48]	>1 an vs SES : 0,88 [0,69-1,15] vs PES : 0,59 [0,45-0,76] vs ZES : 0,51 [0,36-0,72] vs ZES-R : 0,73 [0,47-1,11] vs nus : 0,28 [0,22-0,38]	>1 an vs SES : 0,87 [0,71-1,07] vs PES : 0,87 [0,71-1,08] vs ZES : 0,81 [0,65-1,14] vs ZES-R : 1,15 [0,76-2,20] vs nus : 0,81 [0,64-1,01]		>1 an vs SES : 0,77 [0,64-0,95] vs PES : 0,61 [0,51-0,75] vs ZES : 0,92 [0,67-1,23] vs ZES-R : 0,92 [0,86-1,31] vs nus : 0,63 [0,51-0,80]	vs SES : 0,62 [0,35-1,05] vs PES : 0,44 [0,25-0,72] vs ZES : 0,40 [0,18-0,85] vs ZES-R : 0,68 [0,28-1,69] vs nus : 0,41 [0,22-0,72]		
Palmerini, 2012 Comparaison indirecte au total 49 essais randomisés dont 15 essais de comparaison directe Suivi (mois) : de 12 à 24	50 844	Non évalué				Certaines : principal à 1 an 46 études, n= 49 969 vs SES : 0,41 [0,24-0,70] vs PES : 0,28 [0,16-0,48] vs ZES : 0,21 [0,10-0,44] vs ZES-R : 0,14 [0,03-0,47] vs nus : 0,23 [0,13-0,41]			
						39 études, n= 45 418 vs SES : 0,40 [0,21-0,79] vs PES : 0,27 [0,14-0,51] vs ZES : 0,22 [0,09-0,54] vs ZES-R : 0,07 [0,0-0,46] vs nus : 0,21 [0,11-0,42]	33 études, n= 41 611 vs SES : 0,52 [0,20-1,34] vs PES : 0,24 [0,08-0,62] vs ZES : 0,13 [0,02-0,56] vs ZES-R : 0,20 [0,02-1,06] vs nus : 0,27 [0,08-0,74]	19 études, n=23 429 vs SES : 0,54 [0,11-2,66] vs PES : 0,26 [0,09-0,78] vs ZES : 1,70 [0,14-67,69] vs ZES-R : 1,57 [0,16-18,62] vs nus : 0,57 [0,15-2,48]	
						Certaines ou probables : secondaire à 1 an 44 études, n=47 222 vs SES : 0,69 [0,46-1,06] vs PES : 0,42 [0,27-0,64] vs ZES : 0,30 [0,15-0,61] vs ZES-R : 0,65 [0,31-1,40] vs nus : 0,34 [0,21-0,53]			
						38 études, n= 43 279 vs SES : 0,69 [0,39-1,23] vs PES : 0,39 [0,21-0,70] vs ZES : 0,27 [0,10-0,67] vs ZES-R : 1,0 [0,38-2,89] vs nus : 0,32 [0,17-0,60]	34 études, n= 41 764 vs SES : 0,82 [0,38-1,73] vs PES : 0,33 [0,15-0,71] vs ZES : 0,19 [0,04-0,75] vs ZES-R : 0,24 [0,05-0,94] vs nus : 0,42 [0,17-0,95]	2 ans : 24 études, n=26 156 vs SES : 0,49 [0,23-1,03] vs PES : 0,34 [0,19-0,62] vs ZES : 0,40 [0,15-1,10] vs ZES-R : 0,35 [0,10-1,07] vs nus : 0,35 [0,17-0,69]	
						20 études, n=24 284 vs SES : 0,42 [0,07-2,09] vs PES : 0,41 [0,14-1,30] vs ZES : 1,02 [0,11-8,81] vs ZES-R : 0,97 [0,09-10,56] vs nus : 0,92 [0,25-4,95]			
						2 ans : 23 études, n=25 100 vs SES : 0,65 [0,35-1,27] vs PES : 0,38 [0,24-0,64] vs ZES : 0,40 [0,17-0,89] vs ZES-R : 0,49 [0,19-1,19] vs nus : 0,39 [0,23-0,69]			

²⁴ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG *et al.* Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. Circulation. 2007 May 1;115(17):2344-51.

Auteur principal, année, sponsor Recherche	Nombre patients	Revascularisation cible		Décès		Infarctus myocarde	Thromboses des stents selon l'Academic Research Consortium ARC			
		Vaisseau	Lésion	Toutes causes	Causes cardiaques		≤1 m	de 1 à 12 mois	≥12 mois	
De Waha, 2012	7 370	13,3 mois EES : 153 Vs SES : 161	Non évalué	13,3 mois EES : 87 Vs SES : 86	13,3 mois EES : 69 Vs SES : 63	Certaines ou probables				
Comparaison directe 5 essais randomisés Suivi médian (mois) : 13,3 [9-36] Age moyen (ans) : [63-67] Hommes (%) : [59-75]	EES : 4 044 Vs SES : 3 326					0,85 [0,68-1,07] Après exclusion de l'essai BASKET PROVE : 0,84 [0,65-1,09]	1,02 [0,73-1,41]	0,97 [0,66-1,35]	13,3 mois EES : 31 Vs SES : 35 0,79 [0,49-1,27]	Non évalué

Abréviations utilisées :
 EES : stent à libération d'évérolimus (gamme XIENCE)
 SES : stent à libération de sirolimus (gamme CYPHER)
 PES : stent à libération de paclitaxel (gamme TAXUS)
 ZES : stent à libération de zotarolimus (gamme ENDEAVOR)
 ZES-R : stent à libération de zotarolimus (gamme ENDEAVOR RESOLUTE)

DESCRIPTION DES ETUDES OBSERVATIONNELLES RETENUES²⁵

1 ^{er} Auteur et/ou nom étude	Type étude	Localisation Nombre centres	Nombre patients	Suivi (mois)
Waksman et al.	Cohorte <i>groupes contrôles contemporains</i>	USA 1 centre	EES : 996 Vs SES : 3 423 Vs PES : 1 650	12
Raber et al. ²⁶	Cohorte <i>groupes contrôles non contemporains</i>	Suisse et Pays-Bas 2 centres	EES : 4 212 Vs SES : 3 819 Vs PES : 4 308	48

Abréviations utilisées :

EES : stent à libération d'éverolimus (gamme XIENCE)

SES : stent à libération de sirolimus (gamme CYPHER)

PES : stent à libération de paclitaxel (gamme TAXUS)

²⁵ L'étude de Mahmoudi *et al.* n'a pas été analysée en raison de son caractère rétrospectif monocentrique

-Mahmoudi M, Delhaye C, Wakabayashi K, Ben-Dor I, Gonzalez M, Maluenda G, *et al.* Outcomes after unrestricted use of everolimus-eluting stent compared to paclitaxel- and sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 2011;107(12):1757-1762.

²⁶ Les études de Raber *et al.* et de Kalesan *et al.* n'ont pas été analysées compte tenu du chevauchement entre les patients inclus dans ces études et ceux de l'étude plus récente de Raber *et al.* de 2012

-Räber L, Jüni P, Nüesch E, Kalesan B, Wenaweser P, Moschovitis A *et al.* Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2143-51.

-Kalesan B, Stefanini GG, Raber Lo, Schmutz M, Baumgartner S, Hitz S *et al.* Long-term comparison of everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5 :145-54.