

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

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 3)

Indications revendiquées :	Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale : • Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable. • Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). • Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. L'intérêt thérapeutique du stent XIENCE PRIME ne peut être établi dans l'occlusion coronaire totale, la première resténose intrastent et la sténose du tronc commun gauche non protégé.
Données analysées :	Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme). <i>Traitement de l'occlusion coronaire totale</i> Les données analysées proviennent d'études prospectives observationnelles, une étude comparant XIENCE V à TAXUS et des études non comparatives (regroupant une série de cas monocentrique allemande et une analyse poolée de 2 études de suivis post commercialisation). L'étude comparative reposait sur une analyse restreinte à un sous groupe de patients ayant une occlusion chronique totale depuis au moins 3

mois nécessitant un stenting multiple. Le sous-groupe provenait d'une cohorte ayant inclus de façon consécutive des patients depuis 2003 dans un centre italien. Sur les 258 patients du sous-groupe, les résultats à 9 mois montraient notamment une diminution significative du taux de revascularisation du vaisseau cible avec XIENCE V comparé à TAXUS (9/112 (8%) vs 30/146 (20,5%) $p=0,005$). Cinq cas de thromboses de stent certaines ou probables étaient rapportés dans le groupe TAXUS. Malgré la comparabilité des groupes à l'inclusion, les résultats de l'étude doivent être interprétés avec précaution en raison de son caractère observationnel. Les 2 études non comparatives portaient sur au total, 246 patients suivis jusqu' à 1 an.

Traitement de la première resténose intrastent de stent nu

Les données proviennent d'études prospectives observationnelles, une étude comparant XIENCE V à un groupe contrôle non contemporain TAXUS et une série de cas multicentrique française. L'étude comparative concernait des patients consécutifs traités pour une 1^{ière} resténose intra-stent nu de plus de 50% dans un centre allemand (79 patients recevant XIENCE V avec un suivi moyen de $18,3 \pm 8,3$ vs 95 patients recevant TAXUS avec un suivi moyen de $42,2 \pm 22,2$ mois). Les résultats à 1 an montraient une diminution significative du taux revascularisation de la lésion cible avec XIENCE V comparé à TAXUS (1/66 (2%) vs 11/95 (12%) ; $p=0,019$) sans différence entre les 2 groupes concernant les événements cardiaques majeurs. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de la comparaison non contemporaine des groupes. La série de cas portait sur 95 patients suivis 9 mois.

Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé

Les données proviennent d'études prospectives observationnelles, une étude comparant un stent à l'évérolimus à deux groupes contrôles issus de PRECOMBAT (essai randomisé antérieur) et une série de cas multicentrique française. Dans l'étude comparative mise en place dans 28 centres coréens, 334 patients recevant le stent à l'évérolimus étaient comparés aux 327 patients recevant le stent au sirolimus et aux 272 patients pontés issus de PRECOMBAT. Après ajustement sur l'âge, le sexe et les caractéristiques cliniques à l'inclusion, les résultats à 18 mois ne montraient pas de différence entre les 3 groupes comparés en terme d'événements cardiaques majeurs. Néanmoins, le risque de revascularisation du vaisseau cible était environ 3 fois élevé avec le stent à l'évérolimus de façon significative comparé au pontage (risque ajusté de 2,77 [1,17-6,58]). Les limites de l'étude tiennent à la comparaison historique avec l'existence de facteurs confondants non pris en compte comme par exemple la variabilité dans les pratiques. La série de cas portait sur 173 patients suivis 12 mois.

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 (LPPR dans la suite du document). Cette demande porte sur des cas particuliers de lésions coronaires des artères coronaires natives (la resténose intrastent de stent nu, l'occlusion coronaire chronique totale, et la sténose du tronc commun gauche non protégé).

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 trois indications concernant des situations cliniques particulières d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire par rapport aux indications déjà prises en charge. Il s'agit du traitement de :

- la resténose intrastent de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- l'occlusion coronaire chronique totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Dans la resténose intrastent de stent nu, le comparateur revendiqué est l'angioplastie par ballon seul.

Dans l'occlusion coronaire chronique totale, le comparateur revendiqué est le stent nu.

Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, le comparateur revendiqué est le pontage aorto-coronaire lorsque le risque chirurgical est élevé (ou l'absence d'alternatives en cas de contre-indication au pontage).

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).

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 coronaire : 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]

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).

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 intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 25 applicable au 9/01/2012).

³Arrêté 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]

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

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1 DONNEES SPECIFIQUES

Les données disponibles portent principalement sur 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.

OCCLUSION CORONAIRE CHRONIQUE TOTALE

Trois études observationnelles sont analysées. Il s'agit de l'étude de Valenti *et al.*⁴, celle de Wohrle *et al.*⁵ et d'une analyse poolée des études de suivi post commercialisation XIENCE V et SPIRIT V⁶.

L'étude de Valenti *et al* reposait sur une analyse restreinte à un sous groupe de patients multistentés provenant d'une cohorte « The Florence CTO percutaneous coronary intervention » initiée en 2003 dans un centre italien. Dans cette cohorte, tous les patients inclus de façon consécutive étaient traités pour des occlusions chroniques totales complexes. Le type de stent implanté était laissé au choix de l'opérateur. Un suivi angiographique était prévu entre 6 et 9 mois. La durée de la bithérapie antiagrégante était d'au moins 1 an. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de XIENCE V/PROMUS comparé à TAXUS chez des patients ayant une occlusion chronique totale depuis au moins 3 mois nécessitant un stenting multiple (longueur totale stentée de plus de 40 mm). Le critère principal était la resténose intra-segment au moment du suivi angiographique. Les critères secondaires à 9 mois étaient d'une part les thromboses de stents et d'autre part le critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation du vaisseau cible TVR. Au total 258 patients ont été inclus et suivis. Les résultats à 9 mois montraient notamment une diminution significative du taux de revascularisation du vaisseau cible avec XIENCE V comparé à TAXUS (9/112 (8%) vs 30/146 (20,5%) p=0,005). Aucun cas de thromboses de stent n'était à déplorer avec XIENCE et 5 cas ont été rapportées avec TAXUS (tableau 2). Malgré la comparabilité des groupes à l'inclusion, les résultats de l'étude doivent être interprétés avec précaution en raison de son caractère observationnel.

⁴Valenti R, Vergara R, Migliorini A, Parodi G, Buonamici P, Cerisano G *et al.* Am J Cardiol. Comparison of everolimus-eluting stent with paclitaxel-eluting stent in long chronic total occlusions. Am J Cardiol 2011 ;107 :1768-71.

⁵Wohrle J, Rottbauer W, Imhof A. Everolimus-eluting stents for treatment of chronic total coronary occlusions. Clin Res Cardiol 2012;101:23-8.

⁶ Abbott Vascular. Pooled SPIRIT V registry + XV USA. CTO vs non CTO subgroup. February 2011.

L'étude de Wohrle et *al.* est une série de cas prospective menée dans un centre en Allemagne. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de XIENCE V à 1 an chez des patients traités pour une occlusion chronique totale d'une artère coronaire native. Les critères d'inclusion étaient d'avoir une occlusion coronaire totale d'au moins 3 mois nécessitant une thrombolyse sur une artère coronaire dont le diamètre était compris entre 2,5 et 4,0 mm. il n'y avait pas de restriction concernant la longueur de la lésion ou de l'occlusion. La durée de la bithérapie antiagrégante était de 6 mois. Un suivi angiographique était prévu à 6 mois. Le critère principal était la perte tardive du site de l'occlusion au moment du suivi angiographique. Les critères secondaires regroupaient à 1 an les décès cardiaques, l'infarctus du myocarde non attribuable à un vaisseau cible IDM, la revascularisation de la lésion cible TLR et les thromboses de stent. Au total 53 patients ont été inclus et suivis (résultats tableau 2). Les limites de l'étude tiennent à l'absence de groupe contrôle.

XIENCE V USA et SPIRIT sont des études de suivi post-commercialisation. XIENCE V USA menée dans 275 centres aux Etats-Unis a été découpée en 2 phases distinctes. La première phase avait inclus de façon consécutive 5 054 patients avec 7 445 lésions sans restriction sur les critères de non-inclusion. Le critère de jugement principal était les thromboses de stents certaines ou probables, et le critère composite regroupant décès et infarctus du myocarde IDM à 1 an. L'étude SPIRIT V a été menée dans 93 centres en dehors des Etats-Unis ayant inclus 2 663 patients ayant des lésions *de novo* ≤28 mm avec un diamètre de référence du vaisseau compris entre 2,25 et 4,0 mm sans autres critères de non inclusion. Les patients de l'étude pouvaient recevoir jusqu'à 4 stents durant la procédure. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde IDM et revascularisation du vaisseau cible TVR à 1 mois. Ces études au recueil prospectif avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent XIENCE V en pratique clinique avec un suivi prévu jusqu'à 5 ans. Les patients ayant une occlusion chronique totale dans chacune des 2 études de suivi ont été regroupés et ont fait l'objet d'une analyse poolée posthoc. Au total 193 patients ayant 218 lésions de ce type étaient concernés avec un recul d'1 an (résultats tableau 2).

Tableau 2 – Résultats des études observationnelles concernant un stent XIENCE dans l'occlusion chronique totale

Populations d'étude	Caractéristiques	Suivi (mois)	Critères de jugement principal et/ou secondaire	Thromboses stent certaines ou probables
de Valenti <i>et al.</i> XIENCE V vs TAXUS : 112 vs 146 Suivi angiographique chez 81%	SCA à l'exclusion du ST+ : 30 (27%) vs 52 (36%) ; p>0,05 Pluritrunculaires dont tritrunculaires : 94 (84%) vs 124 (85%) dont 50% vs 52% ; p>0,05 Localisation coronaire droite : 58 (52%) vs 80 (55%) ; p>0,05 Longueur de l'occlusion : 50±19 vs 49±18 mm ; p>0,05 Diamètre de référence du vaisseau cible : 2,74±0,48 vs 2,76±0,44 mm ; p>0,05 Stents/patient : 2,71 vs 2,61 ; p=NR	9	Décès cardiaques, IDM et TVR 10/112 (8,9%) vs 33/146 (22,6%) p=0,003 Dont TVR 9/112 (8%) vs 30/146 (20,5%) p=0,005	0 vs 5 (3,4%) ; p=0,05 Durée minimale de la bithérapie : 1 an
de Wohrle <i>et al.</i> XIENCE V : 53 patients Suivi angiographique chez 89%	Tritrunculaires : 27 (51%) Localisation coronaire droite : 26 (49%) Longueur de l'occlusion : 24±17 mm Diamètre de référence du vaisseau cible : 3,27±0,58 mm Stents/patient : 3,30±1,5	9 à 12	Perte tardive à 9 mois : 0,22±0,69 mm Décès cardiaques à 12 mois : 0 IDM à 12 mois : 0 TLR à 12 mois : 3/53 (6%)	0 Durée de la bithérapie : 6 mois
Sous groupes de XIENCE V et SPIRIT V XIENCE V : 193 patients, 218 lésions	Pluritrunculaires : 84 (43,5%) Localisation coronaire droite : 62/147 (42,2%) Bifurcation : 25/217 (11,5%) Longueur de l'occlusion : 26,0±17,9 mm Diamètre de référence du vaisseau cible : 2,96±0,50 mm Stents/patient : 2,21±1,28	12	Décès toutes causes : 2/189 (1,1%) Décès cardiaques : 2/189 (1,1%) IDM : 4/189 (2,1%) TVR : 1/189 (0,5%) TLR : 6/189 (3,2%)	≥1 mois : 1/187 (0,53%) Durée de la bithérapie au moins 3 mois

Dans le traitement de l'occlusion coronaire totale, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt de XIENCE PRIME.

RESTENOSE INTRASTENT de STENT NU

Deux études observationnelles sont analysées. Il s'agit de l'étude de Almalla *et al.*⁷ et de l'étude XERES⁸.

L'étude d'Almalla *et al.* est une cohorte menée dans un centre Allemand de patients consécutifs traités pour une 1^{ière} resténose intra-stent nu de plus de 50% à l'aide du stent TAXUS ou du stent XIENCE V (patients traités entre juin 2003 et février 2010). L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'un stent actif de 1^{ière} génération (stent au paclitaxel) avec un stent actif de 2^{nde} génération (stent à l'évérolimus). Les critères de non-inclusion regroupaient : une sténose du tronc commun gauche non protégé, un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST SCA ST+, une resténose de stent actif. Le critère était le critère composite d'événements cardiaques majeurs à 1 an (définition non renseignée). Les revascularisations de la lésion cible TLR et les thromboses de stent certaines étaient considérées comme des critères secondaires. Les événements cliniques ont été analysés à partir des données hospitalières ou via les informations auprès du médecin de famille. Au total, 79 patients ayant reçu XIENCE V ont été comparés à 95 patients ayant reçu TAXUS. Les durées de suivi étaient différentes entre les 2 groupes (durée moyenne 18,3 ± 8,3 vs 42,2 ± 22,2 mois) et les résultats à 1 an portaient sur 66 vs 95 patients. Les résultats à 12 mois montraient une diminution significative du taux revascularisation de la lésion cible avec XIENCE V comparé à TAXUS (1/66 (2%) vs 11/95 (12%) ; p=0,019) sans différence entre les 2 groupes concernant les événements cardiaques majeurs (tableau 3). Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution en raison de la comparaison non contemporaine des groupes.

L'étude XERES est une série prospective menée dans 28 centres en France qui avait pour objectif d'évaluer la perte tardive intrastent à 9 mois après pose de l'endoprothèse XIENCE V/XIENCE PRIME dans la resténose intrastent de stent nu (inclusion entre avril 2009 et juillet 2010). Les critères d'inclusion était d'avoir une 1^{ière} et unique resténose intrastent isolée ou non de longueur ≤ 22 mm dans un vaisseau cible de diamètre compris entre 2,5 et 4,0 mm sans syndrome coronaire aigu SCA de moins de 72 h. Etaient exclus notamment les resténoses intrastents sur le tronc commun gauche, sur le pontage coronaire, sur une bifurcation ou en cas d'occlusion totale de l'artère cible. Le critère de jugement principal était la perte tardive intrastent à 9 mois. Les décès, la revascularisation de la lésion cible TLR et les thromboses de stent étaient des critères secondaires. Un suivi prévu était de 2 ans. Les résultats portaient sur 95 patients suivis à 9 mois sur les 102 patients inclus initialement, 5 patients étant sorti prématurément de l'étude (résultats tableau 3). Les limites de l'étude tiennent à l'absence de groupe contrôle.

⁷ Almalla M, Schröder JW, Pross V, Stegemann E, Marx N, Hoffmann R. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for treatment of bare metal stent restenosis. Am J Cardiol 2011;108:518-22.

⁸ Abbott Vascular. Evaluation Clinique des patients ayant bénéficié de la pose de XIENCE dans le cadre du traitement d'une resténose dans une endoprothèse métallique nue pendant une période de suivi clinique de 2 ans. Etude XERES. Rapport statistiques - analyse intermédiaire. Version N°3. Aout 2011.

Tableau 3 –Résultats des études observationnelles concernant un stent XIENCE dans la resténose intrastent

Populations d'étude	Caractéristiques	Suivi (mois)	Critères de jugement principal et/ou secondaire	Thromboses stent
de Almalla <i>et al.</i> XIENCE V vs TAXUS : 79 vs 95 patients	Pluritrunculaires : 62 (78%) vs 70 (74%) ; p>0,05 Longueur de la lésion cible ≤10 mm: 42 (53%) vs 52 (55%) ; p>0,05	12	Evénements cardiaques majeurs : 3/66 (5%) vs 13/95 (14%) ; p>0,05 TLR : 1/66 (2%) vs 11/95 (12%) ; p=0,019 Décès : 2/66 (3%) vs 2/95 (2%) ; p>0,05	Certaines >1 mois: 0 vs 2 (2%) ; p>0,05 Durée de la bithérapie de 6 mois à 12 mois selon le type d'insuffisance coronaire
Non inclusion : SCA ST+, tronc commun, resténose de stent actif	Longueur de la lésion cible: 10,8±6,1 vs 11,0±6,3 mm; p>0,05 Stents/patient : 1,20±0,46 vs 1,11±0,38 mm; p>0,05			
XERES XIENCE : 102 patients, 108 lésions	Nombre patients avec 1 lésion cible : 82/102 (80,4%) Longueur de la lésion cible<20 mm: 86/108 (79,6%) Longueur de la lésion cible: 14,6±6,9 mm Sténose>70% : 90/108 (83,3%) Ancienneté de la pose du stent nu : 3,29 ans Stents/patient : 125/102	9	Perte tardive intrastent : 0,30±0,66 mm Décès: 2 TLR : 7	n=1 Durée de la bithérapie au moins 6 mois
Non inclusion : SCA<72h, tronc commun, occlusion totale, bifurcation, pontage Suivi angiographique chez 93%				

Dans le traitement de la resténose intrastent de stent nu, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt de XIENCE PRIME.

STENOSE du TRONC COMMUN GAUCHE non PROTEGE

Deux études observationnelles sont analysées (PRE-COMBAT 2⁹ et LEMAX¹⁰)

L'étude PRE-COMBAT-2 est une cohorte multicentrique coréenne mise en place après l'essai randomisé PRECOMBAT (l'objectif de ce dernier était de comparer un stent au sirolimus au pontage aorto-coronaire en cas de sténose du tronc commun gauche non protégé). L'objectif de PRE-COMBAT 2 était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'angioplastie avec pose d'un stent à l'éverolimus chez les patients ayant un sténose du tronc commun gauche non protégé. L'inclusion s'était déroulée entre mai 2009 et septembre 2010 avec des critères identiques à ceux de l'essai PRECOMBAT (notamment non inclusions des antécédents d'angioplastie de moins d'un an et de pontage, des syndromes coronaires aigus SCA de moins d'1 semaine). Durant toute la période de l'étude, le stent à l'éverolimus était le stent utilisé par défaut dans les 23 centres participants. Le critère de jugement principal était le même que celui de l'essai PRECOMBAT soit le critère composite regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde IDM, accidents vasculaires cérébraux AVC, et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée TVR. Un suivi angiographique était prévu entre 8 et 10 mois. La durée de la bithérapie antiagrégante était d'au moins 1 an. Les patients implantés du stent à l'éverolimus ont été comparés aux 2 groupes contrôles historiques de patients de l'essai PRECOMBAT après ajustement sur l'âge, le sexe et les caractéristiques cliniques à l'inclusion (334 vs 327 vs 272). Les résultats à 18 mois ne montraient pas de différence entre le stent à l'éverolimus et le pontage ou le stent au sirolimus en terme d'événements cardiaques majeurs. Néanmoins, le risque de revascularisation du vaisseau cible était environ 3 fois élevé avec le stent à l'éverolimus de façon significative comparé au pontage (RR ajusté de 2,77 [1,17-6,58]) (tableau 4). Les limites de l'étude tiennent à la comparaison historique avec l'existence de facteurs confondants non pris en compte comme par exemple la variabilité dans les pratiques.

L'étude LEMAX est une série de cas consécutifs inclus entre décembre 2007 et mai 2009 dans 4 centres en France. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de XIENCE V en cas de sténose du tronc commun gauche non protégé. Les critères d'inclusion étaient la présence d'un angor ou d'une ischémie documentée et une sténose *de novo* de plus de

⁹Kim YH, Park DW, Ahn JM, Yun SC, Song HG, Lee JY *et al.* Everolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. The PRECOMBAT-2 (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) study. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:708-17.

¹⁰Salvatella N, Morice MC, Darremont O, Tafflet M, Garot P, Leymarie JL *et al.* Unprotected left main stenting with a second-generation drug-eluting stent: one-year outcomes of the LEMAX Pilot study (Left MAIn Xience V). EuroIntervention 2011;7:689-96.

50 % du tronc commun éligibles à l'angioplastie sans syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST SCA ST+. La durée de la bithérapie antiagrégante était d'1 an. Les critères de jugement regroupaient le critère composite regroupant décès toutes causes, accidents cérébrovasculaires AVC, infarctus du myocarde IDM et revascularisation (de la lésion cible et du vaisseau cible TVR). Au total 173 patients ont été inclus et suivis jusqu'à 1 an (résultats tableau 4). Les limites de l'étude tiennent à l'absence de groupe contrôle.

Tableau 4 – Résultats des études observationnelles concernant un stent XIENCE dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Populations d'étude	Caractéristiques	Suivi (mois)	Critère de jugement principal (composite)	Thromboses stent certaines ou occlusion greffon
de PRE-COMBAT -2 everolimus vs sirolimus vs pontage 334 vs 327 vs 272 patients Non inclusion : SCA<1 semaine, antécédents de pontage, d'angioplastie Suivi angiographique chez 70,0%	Pluritrunculaires : 191 (57,2%) vs 231 (70,6%) vs 205 (75,4%) ; p<0,001 Sténose de bifurcation du tronc commun : 240 (71,9%) vs 219 (67,0%) vs 163 (59,9%) ; p=0,008 Score SYNTAX : 21,1±8,8 vs 23,8±9,5 vs 26,8±10,4 ; p<0,001 Stents dans le tronc commun: 1,8±0,9 vs 1,6±0,8 vs NA ; p=0,003 Stents/patient : 2,3±1,3 vs 2,6±1,4 vs NA ; p=0,006	18	Décès, IDM, AVC, TVR 29 (8,9%) vs 35 (10,8%) vs 18 (6,7%) p>0,05 Risque ajusté vs sirolimus : 0,84 [0,51-1,40] Risque ajusté vs pontage : 1,40 [0,78-2,54] Dont TVR 21 (6,5%) vs 26 (8,2%) vs 7 (2,6%) p=0,019 Risque ajusté vs sirolimus : 1,14 [0,51-1,40] Risque ajusté vs pontage : 2,77 [1,17-6,58]	0 vs 1 (0,3%) vs 3 (1,1%) p>0,05 Durée minimale de la bithérapie : 1 an
de LEMAX XIENCE V : 173 patients Non inclusion : SCA ST+ Suivi angiographique chez 47%	Pluritrunculaires : 30 (17,3%) Lésions isolées : 43 (2,9%) Localisation distale : 140 (80,9%) Score SYNTAX : 25,2±9,5 Euroscore : 5,8±8,0 Stents dans le tronc commun: 1,22±0,45 Stents/patient : 2,31±1,31	12	Décès, AVC, IDM, revascularisation 26/172 (15,1%) Dont TVR 12/172 (7,0%)	n=1 à l'hôpital Durée de la bithérapie : 1 an

Dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt de XIENCE PRIME.

04.1.1.2 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%).

Au total, les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du stent enrobé d'éverolimus XIENCE PRIME dans le traitement de :

- la resténose intrastent de stent nu ;
- l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) ;
- la sténose du tronc commun gauche non protégé.

La Commission constate que les données ne répondent pas aux exigences minimales définies en 2009¹. Elle souhaiterait notamment que soient fournis pour chaque nouvelle indication, des résultats issus d'un essai clinique randomisé ou à défaut des analyses en sous-groupes.

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 pronostic¹¹. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal¹¹. 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 sublinguale¹¹.

- 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^{12,13}.

¹¹ 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]

¹² 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]

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

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^{12,13}.

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 coronaire¹³. 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 2007¹⁴ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁵, 2011¹⁶ et 2012¹⁷.

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)¹⁴.

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 ballonnet¹⁴.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁴.

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^{14, 17}.

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)^{14, 17}.

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

¹⁴ 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]

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁶ 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.

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

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^{14, 15}.

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 l'état de la dysfonction ventriculaire^{16, 18}.

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^{14, 16}.

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-chirurgicale¹⁹, 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.

¹⁸ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

¹⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- 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 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 recommande de maintenir le stent enrobé d'évérolimus 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 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.

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 français²⁰ 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 ans²¹. 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 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.

Le stent enrobé d'éverolimus XIENCE PRIME répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de XIENCE PRIME est insuffisant 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. Cette modification concernait l'extension des indications de prises en charge à l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures), la première resténose intrastent clinique de stent nu ainsi que la sténose du tronc commun gauche non protégé.

²⁰ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²¹ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

ANNEXE I

Description des études retenues

	1 ^{ier} Auteur et/ou nom étude	Type étude	Localisation Nombre centres	Nombre patients	Suivi (mois)
Occlusion chronique totale ²²	Valenti et al.	Cohorte <i>groupe contrôle contemporain</i>	Italie 1 centre	XIENCE V/PROMUS : 112 Vs TAXUS : 146	9
	Wohrle et al.	Série prospective	Allemagne 1 centre	XIENCE V : 53	12
	Analyse poolée XIENCE V USA SPIRIT V	Suivis post commercialisation	275 centres aux USA 93 centres dont 66 en Europe	XIENCE V : 193	12
Resténose intrastent de stent nu ²³	Almalla et al.	Cohorte <i>groupe contrôle non contemporain</i>	Allemagne 1 centre	XIENCE V : 79 Vs TAXUS: 95	12
	XERES	Série prospective	France 28 centres	XIENCEV/XIENCE PRIME : 102	9
Sténose du tronc commun gauche non protégé	PRE-COMBAT 2 Kim et al.	Cohorte <i>groupes contrôles non contemporain</i>	Corée 21 centres	stent à l'évérolimus: 334 Vs stent au sirolimus : 327 Vs pontage : 272	18
	LEMAX ²⁴ Salvatella et al.	Série prospective	France 4 centres	XIENCE V : 173	12

²² Un essai randomisé multicentrique de non infériorité CIBELES mis en place en 2008 a été rapporté sans résultats disponibles.

-Moreno R, Garcia E, Teles RC, Almeida MS, Carvalho HC, Sabate M et al. A randomised comparison between everolimus-eluting stent and sirolimus-eluting stent in chronic coronary total occlusions. Rationale and design of the CIBELES (non-acute Coronary occlusion treated by EveroLimus-Eluting Stent) trial. EuroIntervention 2010;6:112-6

²³ Deux études n'ont pas été analysées. Il s'agit de l'étude du Centre Cardiologique du Nord en raison de son caractère rétrospectif et de l'étude de suivi post commercialisation XIENCE V ne portant pas spécifiquement sur la resténose de stents nus (167/548 (30,5%) des lésions cibles concernaient des stents actifs).

-Abbott Vascular. XIENCE V USA. In-Stent Restenosis vs non In-Stent Restenosis. February 2011.

²⁴ L'analyse post-hoc de LEXMAX et TAXUS (left main TAXUS registry) n'est pas rapportée car aucun rapport d'étude n'était disponible

-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.