

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

14 mai 2013

CONCLUSIONS

**PROMUS PREMIER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus
(produit actif pharmacologiquement)**

Demandeur : **BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis)**

Fabricant : **BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 3)

Indications retenues : Service Attendu (SA) : Comparateur(s) retenu(s) :	-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). -Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires <i>de novo</i> 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. Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus PROMUS PREMIER dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus PROMUS PREMIER compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie. - autres stents de la gamme PROMUS.
--	--

Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres stents de la gamme PROMUS.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme PROMUS (01 janvier 2015)
Données analysées :	Aucune donnée spécifique à PROMUS PREMIER n'est disponible. Le stent PROMUS PREMIER correspond à une évolution des stents PROMUS ELEMENT/PROMUS ELEMENT PLUS versions antérieures de PROMUS. Sur la base des données disponibles qui portaient sur XIENCE V (stent identique à PROMUS), la Commission avait recommandé la prise en charge des stents de la gamme PROMUS chez les patients à haut risque de resténose. La Commission considère que les données sont extrapolables au stent PROMUS PREMIER.
Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Spécifications techniques : – Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritrunculaires, 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 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire 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.
Conditions du renouvellement :	Le stent PROMUS PREMIER doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment par la Commission pour les stents de la gamme PROMUS.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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).

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

		Longueur (en mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (en mm)	2,25	H7493925108220	H7493925112220	H7493925116220	H7493925120220	H7493925124220	H7493925128220	H7493925132220	/
	2,50	H7493925108250	H7493925112250	H7493925116250	H7493925120250	H7493925124250	H7493925128250	H7493925132250	H7493925138250
	2,75	H7493925108270	H7493925112270	H7493925116270	H7493925120270	H7493925124270	H7493925128270	H7493925132270	H7493925138270
	3,00	H7493925108300	H7493925112300	H7493925116300	H7493925120300	H7493925124300	H7493925128300	H7493925132300	H7493925138300
	3,50	H7493925108350	H7493925112350	H7493925116350	H7493925120350	H7493925124350	H7493925128350	H7493925132350	H7493925138350
	4,00	H7493925108400	H7493925112400	H7493925116400	H7493925120400	H7493925124400	H7493925128400	H7493925132400	H7493925138400

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- un système d'endoprothèse PROMUS PREMIER et son système de pose, un dispositif de purge.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande concerne les indications de prise en charge des stents de génération antérieure dans la gamme PROMUS c'est à dire: »

« 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. »

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le stent au paclitaxel TAXUS .

En cas de lésions pluritronculaires 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 (en cas de contre-indication au pontage le comparateur est l'absence d'alternative).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de PROMUS PREMIER.

PROMUS ELEMENT et PROMUS ELEMENT PLUS (stents de génération antérieure à PROMUS PREMIER) inscrits sur la LPPR respectivement depuis 2009¹ et 2011². Leurs prises en charge, sous nom de marque, font suite aux arrêtés des 31-03-10³ (Journal officiel du 07-04-10) et 15-02-12⁴ (Journal officiel du 21-02-12).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA Certification BV (n°0344), Pays-Bas.

03.2 DESCRIPTION

Le système PROMUS PREMIER se compose de quatre éléments :

- La plate-forme (en alliage à base d'acier inoxydable-platine-chrome) ;
- La matrice polymérique non érodable recouvrant la plate-forme ;
- L'everolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- Le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

PROMUS PREMIER diffère de PROMUS ELEMENT et PROMUS ELEMENT PLUS (produits de génération antérieure dans la gamme) par les éléments suivants :

- le design de la maille de la plate-forme métallique avec l'ajout de connecteurs à l'extrémité proximale ;
- l'extrémité du système de pose avec raccourcissement et changement de couleur.

Pour rappel, le stent PROMUS (1^{er} stent dans la gamme) diffère des stents PROMUS ELEMENT/PROMUS ELEMENT PLUS par le design de la maille, l'alliage de la plate-forme métallique et le cathéter d'insertion.

La matrice polymérique et la concentration totale du principe actif (100µg/cm²) sont identiques entre PROMUS PREMIER et les autres stents de la gamme PROMUS. L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 60 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 1 µg/mm²).

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

¹ Avis du 08-12-2009 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant PROMUS ELEMENT. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/cnedimts-2311-promus-element.pdf> [consulté le 12-12-2012]

² Avis du 13-09-2011 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant PROMUS ELEMENT PLUS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/promus_element_plus-13_septembre_2011_3932_avis.pdf [consulté le 12-12-2012]

³ Arrêté du 31-03-2010 relatif à l'endoprothèse coronaire PROMUS ELEMENT de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS 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 07-04-2010. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100407&numTexte=26&pageDebut=06676&pageFin=06677 [consulté le 12-12-2012]

⁴ Arrêté du 15-02-2012 relatif à l'endoprothèse coronaire PROMUS ELEMENT PLUS de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS 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 21-02-2012. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120221&numTexte=17&pageDebut=02898&pageFin=02899 [consulté le 12-12-2012]

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 PROMUS, 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 décret⁵ 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

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En 2009 et 2011, la Commission avait recommandé la prise en charge des stents PROMUS ELEMENT et PROMUS ELEMENT PLUS, stents de générations antérieures à PROMUS PREMIER^{1, 2} sur la base d'un essai randomisé et d'un registre observationnel non comparatif qui concernaient le stent enrobé d'évérolimus XIENCE V (identique à PROMUS 1^{er} stent de la gamme).

04.1.1.2 DONNEES NON SPECIFIQUES

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif⁶, la HAS avait défini des exigences sur les données minimales à fournir en cas de demande de

⁵Arrêté 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]

remboursement concernant un stent actif. Aucune donnée spécifique supplémentaire n'était à fournir lorsque la seule modification du stent actif faisant l'objet de la demande porte sur sa plate-forme comparé à un stent actif déjà pris en charge.

Les données disponibles remplissent les exigences de la CNEDiMTS concernant les données minimales à fournir pour PROMUS PREMIER.

Compte tenu de l'équivalence entre PROMUS PREMIER et les stents de la gamme PROMUS de générations antérieures, la Commission accepte l'extrapolation des données cliniques au bénéfice de PROMUS PREMIER.

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 pronostic⁷. 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 optimal⁷. 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 sublinguale⁷.
- 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)

⁶ 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]

⁷ 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 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^{8,9}.

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^{8,9}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁹. 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 2007¹⁰ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹¹, 2011¹² et 2012¹³.

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)¹⁰.

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 ballonnet¹⁰.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁰.

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^{10, 13}.

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)^{10, 13}.

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

⁸ 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]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

¹⁰ 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹² 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.

¹³ 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^{10,11}.

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^{12, 14}.

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^{10, 12}.

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 lésionnelles¹⁵.

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 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 PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁶, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents 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 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

¹⁴ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

¹⁵ 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]

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

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 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 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.

La Commission estime que les stents de la gamme PROMUS ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'everolimus PROMUS PREMIER 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 français¹⁷ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

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

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹⁸. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études⁶ 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 pluritrunculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

04.2.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé d'everolimus PROMUS PREMIER présente un intérêt de santé publique. PROMUS PREMIER 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 PROMUS PREMIER est suffisant pour une inscription sous nom de marque sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale 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 pluritrunculaires 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.

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

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références suivantes proposées par le demandeur (page 3).

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 plurifonctionnelles, 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 mois¹⁹.

-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 ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Au vu des données disponibles, le comparateur retenu est la gamme PROMUS.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stents de la gamme PROMUS.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le stent PROMUS PREMIER doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment par la Commission pour les stents de la gamme PROMUS. Pour rappel, une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie française 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.

¹⁹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquetitaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

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 PROMUS (01 janvier 2015).

08 POPULATION CIBLE

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme PROMUS dans les lésions à haut risque de restenose, est estimée à 60 000 patients par an^{1, 2}.