

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 septembre 2013

CONCLUSIONS

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

Demandeur : ABBOTT (France)

Fabricant : ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis)

Les modèles et références sont les suivantes :

Diamètre	Longueur nominale 48 mm
2,50 mm	1070250-48
2,75 mm	1070275-48
3,00 mm	1070300-48
3,50 mm	1070350-48

**Indications
revendiquées :**

-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.

**Service Attendu
(SA) :**

Insuffisant. L'intérêt thérapeutique du stent XIENCE XPEDITION de longueur nominale de 48 mm ne peut être établi dans les indications revendiquées (références 1070250-48,

Données
analysées :

1070275-48, 1070300-48 et 1070350-48).

Les quatre références citées dans la demande correspondent à un complément de la gamme XIENCE XPEDITION pour laquelle des stents de même diamètre mais de longueur différente sont inscrits (avis du 18 décembre 2012).

Aucune donnée spécifique au stent XIENCE XPEDITION de longueur de 48 mm n'est fournie.

Avis 2 définitif

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) : inscription de quatre nouvelles références de la gamme XIENCE XPEDITION (48 mm de longueur), endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement).

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent XIENCE XPEDITION existe avec une longueur nominale de 48 mm selon les références détaillées dans le tableau suivant :

Diamètre	Longueur nominale 48 mm
2,50 mm	1070250-48
2,75 mm	1070275-48
3,00 mm	1070300-48
3,50 mm	1070350-48

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

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

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« 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) ».

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le stent TAXUS.

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les stents XIENCE XPEDITION ont été évalués pour la première fois en décembre 2012 et sont inscrits depuis mai 2013 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 références prises en charge, sous nom de marque qui font suite aux arrêtés du 02-05-13¹ (Journal officiel du 08-05-13) sont les suivantes :

		Longueur nominale							
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	1070225-08	1070225-12	1070225-15	1070225-18	1070225-23	1070225-28	-	-
	2,5 mm	1070250-08	1070250-12	1070250-15	1070250-18	1070250-23	1070250-28	1070250-33	1070250-38
	2,75 mm	1070275-08	1070275-12	1070275-15	1070275-18	1070275-23	1070275-28	1070275-33	1070275-38
	3,0 mm	1070300-08	1070300-12	1070300-15	1070300-18	1070300-23	1070300-28	1070300-33	1070300-38
	3,25 mm	1070325-08	1070325-12	1070325-15	1070325-18	1070325-23	1070325-28	1070325-33	1070325-38
	3,5 mm	1070350-08	1070350-12	1070350-15	1070350-18	1070350-23	1070350-28	1070350-33	1070350-38
	4,0 mm	1070400-08	1070400-12	1070400-15	1070400-18	1070400-23	1070400-28	1070400-33	1070400-38

Les quatre références citées dans la demande correspondent à des compléments de la gamme XIENCE XPEDITION pour laquelle des stents de même diamètre mais de longueur différente ont été évalués dans l'avis du 18 décembre 2012.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par Dekra (n°0344), Pays-Bas.

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 XPEDITION est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 28 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

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%).

¹ Arrêté du 02-05-2013 relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE XPEDITION 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 08-05-2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 07-06-2013]

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), visent à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret² 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).

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

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 18/12/2013, la Commission s'était prononcée sur un SA suffisant dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose, sur la base des éléments suivants :

- 3 méta-analyses jusqu'à 2 ans de suivi (1 de comparaison directe de 7 370 patients³ et 2 comparaisons indirectes de 50 844⁴ et de 57 138 patients⁵) ;

² 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]

- 2 études observationnelles, une monocentrique⁶ et une bicentrique⁷ jusqu'à 4 ans de suivi.

Les données concernaient XIENCE V (stents de génération antérieure dans la gamme) pour lesquelles la Commission avait accepté l'extrapolation au bénéfice du stent XIENCE XPEDITION pour des longueurs de prises en charge comprises entre 8 et 38 mm.

04.1.1.2 **DONNEES NON SPECIFIQUES**

Aucune donnée spécifique au stent XIENCE XPEDITION de longueur de 48 mm n'a été fournie. Les données soumises reprennent celles figurant dans l'avis du 18/12/2013. Elles concernent des stents de génération antérieure dans la gamme XIENCE. La Commission considère que les données ne sont pas extrapolables au stent XIENCE XPEDITION de longueur égale à 48 mm. Elles ne permettent pas à la Commission de se prononcer sur le risque de survenue d'événements indésirables lorsqu'une lésion très longue est traitée par un stent XIENCE XPEDITION de 48 mm.

04.1.2 **CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

Au total, les données cliniques soumises ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus XIENCE XPEDITION dans les références **1070250-48, 1070275-48, 1070300-48 et 1070350-48** correspondant à des longueurs nominales de 48 mm.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de XIENCE XPEDITION est insuffisant pour la modification des conditions d'inscription relative aux nouvelles références 1070250-48, 1070275-48, 1070300-48 et 1070350-48 de longueur nominale de 48 mm sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

³de 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.%

⁴Palmerini 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.

⁵Bangalore 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.

⁶Waksman 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.

⁷Räber 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.

La Commission recommande le maintien de l'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 pour les références citées dans son avis du 18 décembre 2012 (longueurs allant de 8 à 38 mm) 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 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.