

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 décembre 2013

CONCLUSIONS**XIENCE XPEDITION, 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 5)

**Indications
retenues :**

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- 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 élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) 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 première resténose intrastent clinique de stent actif

	concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) -Sont exclues les patients ayant 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 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) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE XPEDITION dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus XIENCE XPEDITION compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Amélioration du SA et Comparateurs retenus:	<u>Traitement des cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :</u> - Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions) : ASA de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé ; ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire. - Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable : ASA de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - Première resténose intra-stent clinique de stent nu : ASA de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - Première resténose intra-stent clinique de stent actif (lésion > 10 mm) : ASA de niveau V par rapport à l'angioplastie par ballon seul.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme XIENCE (01 janvier 2015)
Données analysées :	Aucune donnée spécifique au stent XIENCE XPEDITION n'a été fourni. Les données fournies portent sur le stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme). La Commission juge les données cliniques fournies extrapolables au stent XIENCE XPEDITION. <i>Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé</i>

Les données randomisées proviennent d'un essai de non-infériorité comparant ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) à XIENCE V. Les résultats mettaient en évidence une non-infériorité du stent au zotarolimus comparé à XIENCE V à 1 an concernant le critère clinique composite : décès, infarctus du myocarde et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (46/326 (14,3%) vs 56/324 (17,5 %) ; limite supérieure de l'IC_{95%} de 8% < seuil de non-infériorité fixé à 9% ; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$). En supériorité, aucune différence n'a été retrouvée entre les 2 groupes comparés (RR 0,79 [0,54-1,18]).

Traitement de l'occlusion coronaire totale de plus de 72h

Les données randomisées proviennent de 2 essais randomisés de non-infériorité : l'essai CIBELES et l'essai RESOLUTE ALL COMERS.

Dans CIBELES, les résultats montraient à 9 mois de suivi, une non-infériorité de XIENCE comparé à un stent au sirolimus concernant la perte tardive intrastent moyenne chez 181 patients ayant eu un suivi angiographique sur les 207 patients de l'essai ($0,13 \pm 0,69$ vs $0,29 \pm 0,60$; limite supérieure de l'IC_{95%} de -0,06 mm < seuil de non-infériorité fixé à 0,20 mm ; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,01$; $p_{\text{supériorité}} > 0,05$).

Dans RESOLUTE ALL COMERS mené chez 2 292 patients tout venant, les résultats montraient une non-infériorité de ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) comparé à XIENCE V concernant le critère clinique composite : décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 1 an de suivi. A 2 ans de suivi, aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes comparés dans la population totale de l'essai (126/1 121 (11,2%) vs 56/1 128 (10,7 %) ; RR 1,05 [0,81-1,37]). Dans le sous-groupe des patients atteints d'occlusion coronaire totale, les taux relatifs au critère composite étaient concordants avec ceux de la population totale.

Traitement de la première resténose intrastent de stent nu

Les données randomisées proviennent de 2 essais de non-infériorité comparant ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) à XIENCE V. Dans les populations totales des 2 essais, la non-infériorité avait été démontrée concernant un critère clinique composite à 1 an regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation cliniquement documentée (RESOLUTE All COMERS à 1 an : $n=1\ 140$ vs $1\ 152$; RA -0,1 % [-2,4 % ; 2,2 %], $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$; à 2 ans : RR 1,05 [0,81-1,37] - TWENTE à 1 an : 697 vs 684 ; RA 0,1 % [-2,8 % ; 3,0 %], $p_{\text{non-infériorité}} = 0,001$; $p_{\text{supériorité}} > 0,05$).

Dans les sous-groupes des patients ayant une resténose intrastent de stent nu, les taux relatifs au critère composite étaient concordants avec ceux de la population totale de chacun des essais.

Traitement de la première resténose intrastent de stent actif

Les données randomisées proviennent d'un essai de supériorité comparant XIENCE V à un stent au sirolimus pour des lésions de plus de 10 mm de longueur.

Les résultats ne montraient pas de différence en terme de perte tardive intrasegment moyenne chez 41 patients ayant eu un suivi angiographique à 9 mois (0 [-0,08 ; 0,25] vs $0,11$ [-0,02 ; 0,30] ; $p > 0,05$). A 1 an de suivi, 3

	évènements cardiaques majeurs étaient rapportés dans chaque groupe. Les résultats de l'essai étaient concordants avec ceux retrouvés dans l'étude observationnelle monocentrique fournie.
Eléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques : – Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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 :	Une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies transmises lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	De l'ordre de 75 000 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demandes 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 des artères coronaires natives (la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, la resténose intrastent de stent nu et la resténose intrastent de stent actif).

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent XIENCE XPEDITION 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	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

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 concerne 4 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 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).
- 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.
- la resténose intrastent de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- la resténose intrastent de stent actif.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUÉ

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).

Dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intrastent de stent nu, le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge.

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

En Septembre 2009, suite au rapport d'évaluation de juillet 2009¹, la Commission a réévalué le service rendu des endoprothèses XIENCE V et a évalué pour la première fois les endoprothèses XIENCE PRIME (versions antérieures dans la gamme)².

La CNEDiMTS a émis un avis favorable quant à leur inscription dans le « Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) ».

La prise en charge sous nom de marque des endoprothèses XIENCE PRIME fait suite à l'arrêté 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 V et XIENCE PRIME aux patients ayant des lésions pluritrunculaires.

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 V et 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 V et XIENCE PRIME quant à la levée de restriction à des patients ayant une sténose des vaisseaux > 3 mm de diamètre.

En Décembre 2012, la Commission a évalué pour la première fois les endoprothèses XIENCE XPEDITION pour lesquelles elle a donné un avis favorable dans les indications déjà prise en charge par les autres stents actifs c'est à dire les lésions à haut risque de resténose. La prise en charge sous nom de marque des endoprothèses XIENCE XPEDITION fait suite à l'arrêté³ du 02-05-13 (Journal Officiel du 08-05-13).

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]

² Arrêté du 24-01-2008 relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE V 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 29-01-2008. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 02-10-2012]

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]

³ 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 20-08-2013]

La Commission a également donné un avis défavorable pour XIENCE V, XIENCE PRIME et XIENCE XPEDITION dans 3 des 4 situations cliniques revendiquées dans la présente demande. Il s'agit 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)
- 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 resténose intrastent de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

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 V (produit de génération antérieure dans la gamme) est le stent MULTI-LINK (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 60 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

XIENCE PRIME (produit de génération antérieure dans la gamme) diffère de XIENCE V par les éléments suivants :

- le dessin 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).

XIENCE XPEDITION diffère de XIENCE PRIME par les éléments suivants :

- le système de pose qui a un ballon double paroi;
- le corps du cathéter avec une extrémité intégrée et un hypotube effilé;
- une gamme de diamètre supplémentaire (de 3,25 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 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 décret⁴ 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 31 applicable au 9/01/2013).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2012
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 062
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 046
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	29 868
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 855
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	79 152
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	990
Total		131 973

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif¹, la HAS avait défini pour toute nouvelle indication d'un stent actif déjà pris en charge, les exigences minimales suivantes :

⁴Arrêté 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]

-nécessité de disposer d'au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer : l'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique.

-si l'étude a été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité seront fournis.

Les analyses en sous-groupe sont recevables sous les conditions suivantes :

- provenir d'un essai randomisé ;
- avoir été prévues au protocole ;
- concerner un nombre suffisant de patients analysés.

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

04.1.1.1 RAPPEL CONCERNANT LES DERNIERS AVIS EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 18/12/2012⁵, la Commission s'était prononcée sur un SA insuffisant dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé, de l'occlusion chronique totale, de la première resténose intrastent de stent nu. Les éléments de preuve ne répondaient pas aux exigences minimales définies en 2009¹: Il s'agissait

- dans la sténose du tronc commun gauche non protégé : de la cohorte PRE-COMBAT 2 ayant comparé de façon non contemporaine un stent à l'éverolimus à un stent au sirolimus et au pontage⁶ ainsi que de la série de cas LEMAX de Salvatella *et al.* ⁷ ;
- dans l'occlusion coronaire totale : de la cohorte italienne « The Florence CTO percutaneous coronary intervention » comparant XIENCE V à un stent au paclitaxel TAXUS chez 258 patients avec un suivi de 9 mois⁸ ; de la série de cas de Wöhrle *et al.*⁹ et d'une analyse poolée des études de suivi post commercialisation XIENCE V et SPIRIT V¹⁰ ;
- dans la première resténose intrastent de stent nu : de la cohorte de Almalla *et al.* comparant de façon non contemporaine XIENCE V à TAXUS avec un suivi d'1 an¹¹ ainsi que de la série de cas XERES¹².

⁵Avis du 18-12-2012 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant XIENCE XPEDITION. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/xience_xpedition_18_decembre_2012_4410_avis.pdf [consulté le 30-09-2013]

⁶Kim 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.

⁷Salvatella 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.

⁸Valenti 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.

⁹Wöhrle J, Rottbauer W, Imhof A. Everolimus-eluting stents for treatment of chronic total coronary occlusions. Clin Res Cardiol 2012;101:23-8.

¹⁰Abbott Vascular. Pooled SPIRIT V registry + XV USA. CTO vs non CTO subgroup. February 2011.

¹¹Almalla M, Schröder JW, Pross V, Stegmann 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.

¹²Abbott 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.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les nouvelles données disponibles portent sur XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) et/ou PROMUS (stent identique à XIENCE V).

STENOSE du TRONC COMMUN GAUCHE non PROTEGE

Analyse des études randomisées

L'essai ISAR LEFT MAIN 2¹³ est un essai randomisé multicentrique de non-infériorité en ouvert mené en Europe et non sponsorisé par les firmes concernées. Son objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité d'un stent au zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE au stent à l'évérolimus XIENCE V dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir des symptômes d'ischémie ou la preuve d'une ischémie myocardique avec une sténose *de novo* de plus de 50% localisée dans le tronc commun gauche. Les patients ont été inclus entre décembre 2007 et septembre 2011. Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 9 % sur le critère de jugement principal (critère composite regroupant décès toute cause, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée). Le critère de jugement secondaire était les thromboses de stent certaines ou probables. La durée de la bithérapie anti-agrégante était de 12 mois.

Au total, 650 patients ont été inclus dans l'essai. Les résultats montraient à 12 mois de suivi une non-infériorité du stent au zotarolimus comparé à XIENCE V (limite supérieure de l'IC_{95%} 8%; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$. En supériorité, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes (tableau 2, pour les résultats détaillés cf. Annexe). Les limites de cet essai sont l'absence de résultats fournis en per protocole, et d'argumentaire sur le choix du seuil de non-infériorité.

Tableau 2 – Résultats de l'essai randomisé ISAR Left MAIN 2 dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Population totale	12 mois	XIENCE V	ENDEAVOR RESOLUTE	Risque relatif [IC ₉₅ %]
4 centres, Allemagne et Italie		n=326	n=324	
Critère composite (décès toute cause, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) (n,%)		46 (14,3%)	56 (17,5 %)	0,79 [0,54-1,18]

ENDEAVOR RESOLUTE : stent à libération de zotarolimus

Analyse des études observationnelles

La méta-analyse de Capodanno *et al.*¹⁴ avait pour objectif de comparer l'efficacité des stents dits de 1^{ère} génération (à élution de sirolimus et/ou paclitaxel) avec des stents à l'évérolimus dans la prise en charge des lésions du tronc commun traitées par angioplastie.

Une recherche sur les bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane a été effectuée entre janvier 2002 et décembre 2012 sans restriction de langue. Les critères de sélection étaient 1) lésions du tronc commun, 2) comparaison stents à élution d'évérolimus vs stents de 1^{ère} génération 3) données d'efficacité clinique regroupant décès (cardiaque et toutes causes), infarctus du myocarde non fatal, revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible et thromboses de stent certaines et/ou probables.

Au total, 14 études observationnelles ont été sélectionnées. Onze ont été exclues après revue du titre et des résumés. Une étude supplémentaire a été identifiée parmi les

¹³ Mehilli J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel-Wahab M *et al.* Zotarolimus versus Everolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2013; accepté pour publication. Sont rapportés ici les résultats de l'étude permettant d'évaluer les effets du traitement avec XIENCE V vs celui avec ENDEAVOR RESOLUTE. Pour l'ensemble des résultats, se référer à l'Annexe.

¹⁴ Capodanno D, Capranzano P, La Manna A, Tamburino C. Meta-analysis of everolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with left main coronary artery undergoing percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol. 2013 ; 168 : 1718-9.

essais non publiés. *In fine*, 4 études de type cohorte ont été retenues pour la méta-analyse. Deux études Valenti *et al.*¹⁵ et ESTROFA-LM¹⁶ ont comparées les stents à l'évérolimus aux stents au paclitaxel et ont appariés les groupes sur des caractéristiques de base. Les autres études ne rapportent pas de méthodes d'appariement : il s'agit des études Bern Rotterdam non publiée qui a comparé les stents à évérolimus aux stents au sirolimus ainsi que PRE-COMBAT¹⁷ qui a comparé les stents à l'évérolimus aux stents au paclitaxel ou au sirolimus. Au total, chez les 2 464 patients inclus, les résultats du modèle à effets aléatoires ne montraient pas de différence statistiquement significative entre les stents à l'évérolimus et ceux de 1^{ière} génération en termes de décès (HR 1,04 ; IC95% [0,69-1,58]) ; d'infarctus du myocarde (HR 0,58 ; IC95% [0,22-1,53]) ; de revascularisations (HR 0,78 ; IC95% [0,41–1,49] et de thromboses de stent (HR 0,51 ; IC95% [0,22–1,15]). Concernant le critère de nouvelle revascularisation, une hétérogénéité a été mise en évidence ($I^2=73\%$, $p=0,01$).

Malgré le détail des modalités de l'analyse statistique (détail de la méthode, analyse de sensibilité, recherche du biais de publication), cette méta-analyse présente des limites méthodologiques liées au caractère observationnel des études incluses ainsi qu'au manque d'informations sur les caractéristiques des études et leurs résultats (tableau 3).

Une étude distincte de la méta-analyse a été analysée (Park *et al.*¹⁸). Son objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de XIENCE V/PROMUS avec un stent au sirolimus dans la sténose du tronc commun gauche non protégé à partir des données de la cohorte EXCELLENT. Menée dans 29 centres coréens, EXCELLENT a inclus de façon prospective et consécutive des patients ayant un syndrome coronaire aigu, un choc cardiogénique ou une angioplastie en urgence sans restriction sur les critères angiographiques. Parmi les 5 159 patients inclus dans la cohorte, 160 patients recevant un stent à l'évérolimus XIENCEV/PROMUS était comparé avec un groupe contrôle historique de 115 patients consécutifs recevant le stent au sirolimus CYPHER SELECT pour le traitement d'une sténose du tronc commun gauche non protégé entre janvier 2006 et mai 2010. Le critère principal était les événements cardiaques majeurs (MACE) à 1 an de suivi, critère composite regroupant décès toute cause, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (TVR). Les taux bruts ne montraient pas de différence entre les groupes (12/158 (7,5%) vs 16/115 (13,9%) ; $p>0,05$). Après ajustement sur un score de propension, les résultats relatif au MACE étaient en faveur de XIENCEV/PROMUS, la différence significative observée étant liée à la diminution du risque de revascularisation du vaisseau cible (HR MACE ajusté=0,43 IC_{95%}[0,20-0,95] ; $p=0,037$ – HR TVR ajusté=0,28 IC_{95%}[0,08-0,98] ; $p=0,046$). Au total, 3 cas de thromboses de stent étaient rapportés ($n=1$ vs 2). Malgré les précautions prises dans l'étude (croisement avec le statut vital, vérification des données cliniques, utilisation de méthodes d'ajustement), ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de son caractère observationnel et du groupe contrôle non contemporain (tableau 3).

¹⁵ Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Vergara R, Dovellini EV *et al.* Clinical and angiographic outcomes of patients treated with everolimus-eluting stents or first-generation Paclitaxel-eluting stents for unprotected left main disease. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 :1217-22.

¹⁶ De la Torre Hernandez JM, Alfonso F, Sanchez Recalde A, Jimenez Navarro MF, Perez de Prado A, Hernandez F *et al.* Comparison of paclitaxel-eluting stents (Taxus) and everolimus-eluting stents (Xience) in left main coronary artery disease with 3 years follow-up (from the ESTROFA-LM registry). Am J Cardiol. 2013;111:676-83.

¹⁷ Kim 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.

¹⁸ Park KW, Lim WH, Ahn HS, Kang SH, Han JK, Lee SE *et al.* Everolimus- versus sirolimus-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (results from the EXCELLENT registry). Int J Cardiol. 2013 ; 168 : 2738-44.

Tableau 3 – Données observationnelles disponibles dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

1 ^{er} Auteur et/ou nom étude	Type étude	Localisation Nbre centres	Nbre patients	Suivi (mois)
Capodanno <i>et al.</i>	Méta-analyse de données observationnelles <i>regroupant 4 cohortes</i>	Corée, Italie, Espagne, Pays-Bas	gamme XIENCE/PROMUS : 1 088 gamme CYPHER/TAXUS : 1 376	NR
EXCELLENT	Cohorte <i>groupe contrôle non contemporain</i>	Corée 29 centres	XIENCE V/PROMUS: 160 CYPHER SELECT : 115	12

CYPHER/CYPHER SELECT : stents à libération de sirolimus (ces stents actifs ne sont plus commercialisés)
TAXUS : stent à libération de paclitaxel

OCCLUSION CORONAIRE CHRONIQUE TOTALE

Analyse des études randomisées

CIBELES¹⁹ est un essai randomisé de non-infériorité en simple aveugle menée en Europe et sponsorisé par Abbott. L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité d'un stent à l'évérolimus (gamme XIENCE V) à un stent au sirolimus dans le traitement de l'occlusion coronaire totale.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un angor ou une ischémie silencieuse avec une occlusion coronaire totale de plus de 2 semaines. Les patients ont été inclus entre novembre 2008 et septembre 2010. Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 0,20 mm sur la perte tardive intrastent à 9 mois : critère de jugement principal angiographique. Les critères cliniques étaient considérés comme des critères de jugement secondaires et regroupaient les décès toutes causes et de cause cardiaque, infarctus du myocarde (IDM), nouvelle revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée, thromboses de stent certaines ou probables. La durée de la bithérapie anti-agrégante n'était pas renseignée.

Au total, 207 patients ont été inclus dans l'essai (106 vs 101). Les résultats montraient à 9 mois de suivi une non-infériorité de la gamme XIENCE comparé au stent au sirolimus concernant la perte tardive moyenne intrastent chez les 181 patients ayant eu un suivi angiographique (limite supérieure de l'IC_[95%] de -0,06 mm ; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,01$). A 1 an de suivi, aucune différence significative n'a été retrouvée sur les critères secondaires (événements cardiaques majeurs regroupant décès toute cause, IDM et nouvelle revascularisation du vaisseau cible ainsi que les critères individuels associés et les thromboses de stent). (Tableau 4, pour les résultats détaillés cf. Annexe). Les principales limites de cet essai sont l'effectif limité ainsi que l'évaluation d'un critère angiographique comme critère principal et l'absence de résultats en analyse per protocole.

Tableau 4 – Résultats de l'essai randomisé CIBELES dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72h

Population totale	12 mois	Gamme XIENCE	Stent au sirolimus	p	
13 centres, Espagne et Portugal		n=106	n=101	non infériorité	supériorité
Perte tardive intrastent (moy±sd) (mm)		0,13±0,69	0,29±0,60	<0,01	
Événements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation vaisseau cible) (n,%)		12 (11,3%)	16 (15,8 %)		>0,05
Thromboses de stent certaines ou probables (n)		0	3		

¹⁹ Moreno R, García E, Teles R, Rumoroso JR, Cyrne Carvalho H, Goicolea FJ *et al.* Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6:21-8.

D'autres données randomisées sont disponibles, elles proviennent de l'essai de non-infériorité en ouvert *RESOLUTE All COMERS*. Son objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité d'un stent au zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE au stent à l'évérolimus XIENCE V avec un suivi prévu de 5 ans.²⁰

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu sans restriction sur le nombre de vaisseaux ou de lésions traités, la longueur de la lésion. Les patients ont été inclus entre avril 2008 et octobre 2008. Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 3,5 % sur le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an (critère de jugement principal regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée). Un suivi angiographique programmé à 13 mois était prévu. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

Les résultats sur la population totale de l'essai mettaient en évidence une non-infériorité entre ENDEAVOR RESOLUTE et XIENCE V à 1 an de suivi sur le critère principal. (1 152 groupe XIENCE V vs 1 140 groupe ENDEAVOR RESOLUTE avec une différence absolue de -0,1 % [-2,4 % ; 2,2 %], $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$). En terme de supériorité, aucune différence significative n'avait été retrouvée sur le critère de jugement principal jusqu'à 2 ans de suivi. Dans le sous-groupe des patients ayant une occlusion coronaire totale, les résultats ne montraient pas de différence significative entre les patients recevant XIENCE V et ceux recevant le stent au zotarolimus.

Analyse des études observationnelles

Une étude observationnelle a été analysée (Valenti *et al.*²¹). Son objectif était d'évaluer l'incidence de la réocclusion et d'identifier les facteurs prédictifs de l'échec angiographique après traitement par un stent actif d'une occlusion coronaire totale chronique (de plus de 3 mois). L'étude rapporte une comparaison après appariement entre les stents dits de 1^{ère} génération et 2^{nde} génération implantés à partir des données de la cohorte « The Florence CTO percutaneous coronary intervention » initiée en 2003 dans un centre italien (CYPHER stent au sirolimus et TAXUS stents au paclitaxel vs stents XIENCE V/PROMUS). 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. La durée de la bithérapie antiagrégante était d'au moins 1 an. Un suivi angiographique était prévu entre 6 et 9 mois, des suivis non programmés étaient possibles. Le critère principal était la resténose intra-segment ou réocclusion au moment du suivi angiographique. Les critères secondaires cliniques étaient d'une part les thromboses de stents et d'autre part les événements cardiaques majeurs à 1 an (critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation du vaisseau cible (TVR)). Au total 802 patients ont été inclus dans la cohorte italienne et 616 ont eu un suivi angiographique. L'appariement a porté sur 294 patients dans chaque groupe (XIENCEV/PROMUS vs stents de 1^{ère} génération). Les résultats de l'appariement montraient notamment une diminution significative des événements cardiaques majeurs en faveur de XIENCE V/PROMUS à 3 ans (34/294 (11,6%) vs 66/294 (22,4%); $p < 0,001$). La significativité était retrouvée pour chacun des critères individuels (décès cardiaques : 3 vs 14, $p = 0,007$; IDM : 1 vs 8, $p = 0,019$; TVR : 31 vs 50, $p = 0,023$). Aucun cas de thromboses de stent n'était rapporté avec XIENCEV/PROMUS ; 3 cas ont été rapportés avec les stents de 1^{ère} génération. Malgré la méthode d'appariement sur un score de propension intégrant des caractéristiques cliniques et lésionnelles, les comparaisons doivent être interprétées avec précaution en raison notamment du caractère unicentrique et observationnel de l'étude (tableau 5).

²⁰ Avis du 09-07-2013 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant RESOLUTE INTEGRITY. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4474_RESOLUTE%20INTEGRITY_09_juillet_2013_\(4474\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4474_RESOLUTE%20INTEGRITY_09_juillet_2013_(4474)_avis.pdf), [consulté le 19-11-2013]

²¹ Valenti R, Vergara R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Cerisano G et al. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. J Am Coll Cardiol. 2013 ;61:545-50.

Tableau 5 – Données observationnelles disponibles dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72h

1 ^{er} Auteur et/ou nom étude	Type étude	Localisation Nbre centres	Nbre patients	Suivi (mois)
Valenti <i>et al</i>	Cohorte	Italie	XIENCEV/PROMUS : 294	48
	groupe contrôle apparié	1 centre	CYPHER/TAXUS : 294	

CYPHER : stent à libération de sirolimus

TAXUS : stent à libération de paclitaxel

RESTENOSE INTRASTENT de STENT NU

Analyse des études randomisées

Deux essais randomisés sont analysés, il s'agit des essais de non-infériorité RESOLUTE All COMERS et TWENTE. Leurs objectifs étaient de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité d'un stent au zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE au stent à l'évérolimus XIENCE V¹⁹

RESOLUTE All COMERS est un essai randomisé en ouvert menée en Europe et en Israël sponsorisé par Medtronic avec un suivi prévu de 5 ans. *TWENTE* est un essai de non-infériorité mené dans un centre néerlandais sponsorisée par les firmes concernées avec un suivi prévu d'un an. Pour être inclus, les patients devaient avoir un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu et au moins une lésion coronaire sans restriction sur les lésions traitées. Les patients avaient été inclus entre avril 2008 et octobre 2008 pour RESOLUTE All COMERS et entre juin 2008 et août 2010 pour TWENTE. Le seuil de non-infériorité à 1 an avait été fixé respectivement dans les 2 essais à 3,5 % et à 4,48 % sur le critère de jugement principal (échec de revascularisation de la lésion cible pour RESOLUTE All COMERS et échec de revascularisation du vaisseau cible pour TWENTE). Les critères de jugement principaux étaient composites et regroupaient décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation cliniquement documentée.

Les résultats sur la population totale des 2 essais mettaient en évidence une non-infériorité entre ENDEAVOR RESOLUTE et XIENCE V à 1 an de suivi sur le critère principal (RESOLUTE All COMERS : 1 152 groupe XIENCE V vs 1 140 groupe ENDEAVOR RESOLUTE avec une différence absolue de -0,1 % [-2,4 % ; 2,2 %], $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$; TWENTE : 684 groupe XIENCE V vs 697 groupe ENDEAVOR RESOLUTE avec une différence absolue de 0,1 % [-2,8 % ; 3,0 %], $p_{\text{non-infériorité}} = 0,001$). En terme de supériorité, aucune différence significative n'avait été retrouvée sur le critère de jugement principal jusqu'à 2 ans de suivi (126/1 121 (11,2%) vs 56/1 128 (10,7 %) ; RR 1,05 [0,81-1,37]).

Dans les 2 essais, les analyses des sous-groupes de patients ayant une resténose intrastent de stent nu ne montraient pas de différence significative entre les patients recevant XIENCE V et ceux recevant ENDEAVOR RESOLUTE.²⁰

Analyse des études observationnelles

Une étude observationnelle a été analysée : il s'agit de la cohorte de Almalla *et al.*²² menée dans un centre allemand. L'objectif était de comparer les stents de 2nde génération avec les stents de 1^{ère} génération dans le traitement de la 1^{ère} resténose intrastent de stent nu. Les patients étaient inclus de façon consécutive dans le centre pour une resténose de plus de 50% traitée à l'aide du stent à l'évérolimus XIENCE V au sirolimus CYPHER ou au paclitaxel TAXUS (patients traités entre juin 2003 et juin 2009). Les critères de non-inclusion regroupaient : une sténose du tronc commun gauche non protégé, un syndrome coronaire

²² Almalla M, Schröder JW, Pross V, Marx N, Hoffmann R. Three-year follow-up after treatment of bare-metal stent restenosis with first-generation or second-generation drug-eluting stents. *Coron Artery Dis.* 2013 ;24:165-70.

aigu avec élévation du segment ST, une resténose de stent actif. Le critère de jugement était les événements cardiaques majeurs à 3 ans (critère composite regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible). Les revascularisations de la lésion cible et les thromboses de stent certaines étaient considérées comme des critères secondaires. Le suivi clinique des patients était effectué par interview téléphonique sauf pour les thromboses de stent nécessitant une confirmation angiographique; un comité indépendant était chargé de vérifier les données cliniques à partir des dossiers médicaux. La durée de la bithérapie antiagrégante était de 6 à 12 mois. Au total, 75 patients ayant reçu XIENCE V ont été comparés à 94 patients ayant reçu CYPHER et à 95 patients ayant reçu TAXUS. Les durées de suivi étaient différentes entre les 3 groupes et le suivi à 3 ans portait sur 262/264 patients (99%). Les résultats à 3 ans ne montraient pas de différence significative entre les groupes en terme d'événements cardiaques majeurs (20/75 (26,6%) vs 25/93 (26,8%) vs 28/94 (29,7%); $p>0,05$). Aucun cas de thromboses certaines de stent n'était rapporté avec XIENCE V jusqu'à 3 ans de suivi tandis que 2 cas étaient rapportés avec CYPHER/TAXUS. Malgré des caractéristiques de base comparables entre les groupes et la prise en compte dans l'analyse des durées de suivi différentes entre les groupes, les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de l'analyse rétrospective des données du centre et de la comparaison non contemporaine des groupes (tableau 6).

Tableau 6 – Données observationnelles disponibles dans la resténose intrastent de stent nu

1 ^{er} Auteur et/ou nom étude	Type étude	Localisation Nbre centres	Nbre patients	Suivi (mois)
Almalla <i>et al.</i>	Cohorte	Allemagne	XIENCE V : 75	36
	analyse rétrospective des données		TAXUS: 95	
	groupe contrôle non contemporain	1 centre	CYPHER : 94	

CYPHER : stent à libération de sirolimus
TAXUS : stent à libération de paclitaxel

RESTENOSE INTRASTENT de STENT ACTIF

Analyse des études randomisées

L'essai de Song *et al.*²³ est un essai randomisé de supériorité en simple aveugle menée en Corée sans sponsor. L'objectif de l'étude était de définir le traitement optimal selon les caractéristiques anatomiques de la resténose intrastent de stent actif. Il s'agissait notamment de comparer l'efficacité entre un stent à l'évérolimus (XIENCE V) et un stent au sirolimus (CYPHER SELECT) dans la resténose diffuse.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un angor ou une ischémie silencieuse ou un syndrome coronaire aigu avec une resténose de plus de 50% dans le segment stenté. La resténose diffuse était définie par une longueur de la resténose de plus de 10 mm par estimation visuelle. Les patients ont été inclus entre novembre 2008 et septembre 2010. Le critère de jugement principal était un critère angiographique : la perte tardive intrasegment à 9 mois. Les critères cliniques étaient considérés comme des critères de jugement secondaires. Ils regroupaient un critère composite d'événements cardiaques majeurs (MACE) défini par les décès toute cause, les infarctus du myocarde (IDM), les nouvelles revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentées ainsi que les critères individuels composant le MACE, les nouvelles revascularisations de la lésion cible

²³ Song HG, Park DW, Kim YH, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY *et al.* Randomized trial of optimal treatment strategies for in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59:1093-100.

cliniquement documentées et les thromboses de stent. La durée de la bithérapie anti-agrégante était de 6 mois.

Au total, 66 patients ont été inclus dans l'essai (34 vs 32). Les résultats ne montraient pas de différence en terme de perte tardive moyenne intrasegment chez les 41 patients ayant eu un suivi angiographique à 9 mois (21 (62%) à 272 j vs 20 (62,5%) à 302j ; $p>0,05$). A 1 an de suivi, aucune différence significative n'a été retrouvée sur les critères cliniques (tableau 7, pour les résultats détaillés cf. Annexe). Les principales limites de cet essai sont l'effectif limité, l'évaluation comme critère principal d'un critère angiographique, le biais lié au suivi angiographique de 63% des patients de l'étude.

Tableau 7 –Résultats de l'essai randomisé de Song *et al.* dans la resténose intrastent de stent actif (lésions>10 mm).

Population des lésions diffuses	12 mois	XIENCE V	CYPHER SELECT	
7 centres, Corée		n=34	n=32	p supériorité
Perte tardive intrasegment (moy [min-max]) (mm)		0 [-0,08 ;0,25]	0,11 [-0,02 ;0,30]	>0,05
Evénements cardiaques majeurs (décès toute cause, IDM, revascularisation vaisseau cible) (n)		3	3	
Thromboses de stent (n)		0	0	

CYPHER SELECT: stent à libération de sirolimus

Analyse des études observationnelles

Une étude observationnelle a été analysée : il s'agit de la cohorte de Yashimata *et al.*²⁴ menée dans un centre au Japon. La population d'étude était restreinte aux patients suivis dans le centre et ayant une resténose angiographique de plus de 50 % après implantation d'un 1^{er} stent actif. Le centre disposait de données de suivi chez 1 536 patients ayant eu de façon consécutive une angioplastie entre février 2005 et décembre 2010. L'objectif de l'étude était de comparer un stent à l'évérolimus (implanté entre février et décembre 2010) avec des stents dits de 1^{ère} génération (au paclitaxel TAXUS ou au sirolimus CYPHER implantés entre février 2005 et janvier 2010). Un suivi angiographique était programmé entre 6 et 8 mois après l'angioplastie. Le critère principal était la perte tardive moyenne intrastent au moment du suivi angiographique. Les critères secondaires cliniques étaient les événements cardiaques majeurs (regroupant décès toute cause, accident vasculaire cérébral, pontage aorto-coronaire, infarctus du myocarde et thromboses de stent certaines) ainsi que la revascularisation de la lésion cible (TLR) à 1 an de suivi. Le suivi clinique des patients était effectué par interview téléphonique ou par visite à l'hôpital ; un comité indépendant était chargé de vérifier les données cliniques à partir des dossiers médicaux. La durée de la bithérapie antiagrégante était d'au moins 1 an. Au total, 145 ont été inclus dans l'étude (52 patients ayant reçu un stent à l'évérolimus ont été comparés à 93 patients ayant reçu CYPHER ou TAXUS). Les résultats au moment du suivi angiographique montraient une perte tardive moyenne intrastent diminuée ($0,26\pm0,31$ vs $0,58\pm0,67$; $p=0,01$) chez les 110 patients ayant eu un suivi angiographique (38/52 (73,1%) vs 72/93 (77,4%) ; $p>0,05$). Les résultats à 12 mois ne montraient pas de différence significative entre les groupes en terme d'événements cardiaques majeurs (1 (1,9%) vs 5 (4,3%) ; $p>0,05$) tandis qu'une différence était observée en terme de TLR (1,9% vs 11,8% ; $p=0,04$). Malgré des caractéristiques de base comparables entre les groupes et la prise en compte dans l'analyse des durées de suivi différentes entre les groupes ($15,4\pm3,6$ mois vs $38,5\pm16,5$ mois), les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de l'analyse rétrospective des données du centre ainsi que la comparaison non contemporaine des groupes (tableau 8).

²⁴. Yamashita K, Ochiai M, Yakushiji T, Ebara S, Okabe T, Yamamoto MH *et al.* Repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis: first- or second-generation stent. *Invasive Cardiol.* 2012; 24 :574-8.

Tableau 8 – Données observationnelles disponibles dans la resténose intrastent de stent actif

1 ^{er} Auteur et/ou nom étude	Type étude	Localisation	Nbre patients	Suivi (mois)
		Nbre centres		
Yamashita <i>et al.</i>	Cohorte	Japon	Gamme XIENCE : 57	
	Analyse rétrospective des données			12
	groupe contrôle non contemporain	1 centre	CYPHER/TAXUS : 102	

CYPHER : stent à libération de sirolimus

TAXUS : stent à libération de paclitaxel

La Commission considère que les données cliniques fournies sont extrapolables au stent enrobé d'éverolimus XIENCE XPEDITION dans le traitement :

- la sténose du tronc commun gauche non protégé ;
- l'occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- la resténose intrastent de stent nu ;
- la resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm de longueur.

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 pronostic²⁵. 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 optimal²⁵

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 sublinguale²⁵

- 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.

²⁵ 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]

- *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^{26,27}.

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^{26, 27}.

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 coronaire²⁶. 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 2007²⁸ et de la société européenne de cardiologie en 2007²⁹, 2011³⁰ et 2012³¹.

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)²⁸.

²⁶ 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]

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

²⁸ 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]

²⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

³⁰ 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.

³¹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

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 ballonnet²⁸.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention²⁸.

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^{28, 31}.

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)^{28, 31}.

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

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{29, 30}.

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^{30, 32}.

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^{28, 30}.

³² ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles³³.

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-chirurgicale³⁴, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 NOBORI, ENDEAVOR, ENDEAVOR RESOLUTE, 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.
- 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 et RESOLUTE INTEGRITY sont recommandés en première intention.
- 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 de stent nu, les stents TAXUS et RESOLUTE INTEGRITY sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, 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.

Dans les autres situations, 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.

³³ 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 06-06-2013]

³⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

La Commission estime que les stents de la gamme XIENCE ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation. Il s'agit du traitement de:

- la sténose du tronc commun gauche non protégé,
- l'occlusion coronaire totale de plus de 72h
- la première resténose intrastent de stent de stent nu.

Lorsqu'il s'agit d'une première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur, les stents de la gamme XIENCE peuvent être envisagés.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'éverolimus XIENCE XPEDITION dans certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire. Il s'agit du:

- 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).
- 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 première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

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 français³⁵ 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 ans³⁶. 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).

³⁵ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

³⁶ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

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.

04.2.4 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 XIENCE XPEDITION présente un intérêt de santé publique. Le stent enrobé d'everolimus XIENCE XPEDITION répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de XIENCE XPEDITION est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale au delà de 72h ainsi que la première resténose intrastent clinique de stent (stent nu ou actif).

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et rappelle que la totalité des indications de XIENCE XPEDITION sont les 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).

- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- 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 élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

- 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).

- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) 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 première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant 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 lésions avec 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 coronaires à libération de principe actif.

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 proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois³⁷.

-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)

Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, le comparateur retenu est le pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives). La Commission n'a pas retenu comme comparateur les autres stents actifs pris en charge car le pontage est le traitement de référence dans la majorité des cas

³⁷ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

Dans l'occlusion chronique coronaire totale et dans la resténose de stent nu, le comparateur retenu est les autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intra-stent de stent actif, le comparateur retenu est l'angioplastie par ballon seul.

06.2 NIVEAU(x) D'ASA

- *Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions)*

L'étude randomisée disponible a montré la non-infériorité entre XIENCE V (version antérieure dans la gamme) et ENDEAVOR RESOLUTE (stent enrobé de zotarolimus) sur un critère clinique composite. Il n'existe pas de données comparant un stent de la gamme XIENCE au pontage aorto-coronaire dans cette indication.

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus XIENCE XPEDITION apporte une amélioration du Service Attendu mineure **par rapport au pontage aorto-coronaire** chez les patients à risque chirurgical élevé (**ASA de niveau IV**). En cas de contre-indication au pontage, l'amélioration du Service Attendu est modérée (**ASA de niveau II**) **par rapport à l'absence d'alternatives**.

- *Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable*

Une étude randomisée portant sur un stent de la gamme XIENCE a montré sa non-infériorité sur un critère angiographique comparé à un stent au sirolimus qui n'est plus commercialisé.

Une autre étude randomisée a montré la non-infériorité entre XIENCE V (version antérieure dans la gamme) et ENDEAVOR RESOLUTE (stent enrobé de zotarolimus) sur un critère clinique composite. Les résultats étaient concordants entre la population totale et l'analyse en sous-groupe.

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus XIENCE XPEDITION n'apporte pas d'amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**) **par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge**.

- *Première resténose intra-stent clinique de stent nu*

Deux études randomisées de non-infériorité ont montré la non-infériorité entre XIENCE V (version antérieure dans la gamme) et ENDEAVOR RESOLUTE (stent enrobé de zotarolimus) sur un critère clinique composite. Les résultats étaient concordants entre les populations totales et les analyses en sous-groupes.

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus XIENCE XPEDITION n'apporte pas d'amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**) **par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge**.

- *Première resténose intra-stent clinique de stent actif (lésion > 10 mm):*

L'étude randomisée disponible comparant XIENCE V (version antérieure dans la gamme) à un stent au sirolimus n'a pas montré de différence concernant un critère angiographique. Les résultats de l'étude étaient concordants avec ceux retrouvés dans l'étude observationnelle fournie.

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus XIENCE XPEDITION n'apporte pas d'amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**) **par rapport à l'angioplastie par ballon seul**.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Les endoprothèses coronaires de la gamme XIENCE doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment. Pour rappel, une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

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

08 POPULATION CIBLE

Selon le rapport HAS de 2009¹, 2% des cas d'angioplastie concerneraient des patients susceptibles de recevoir un stent actif atteint d'une sténose du tronc commun gauche non protégé ou d'une occlusion coronaire totale. Quant à la resténose intrastent, de l'ordre de 10% des cas d'angioplastie seraient concernés par la pose d'un stent nu ou actif. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 130 000 cas en 2012, environ 15 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les 4 situations cliniques particulières évoquées. Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de patients à haut risque de resténose représentant 60 000 patients par an⁵.

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE dans les lésions à haut risque de restenose, est estimée à 75 000 patients par an.

ANNEXE

STENOSE DU TRONC COMMUN GAUCHE NON PROTEGE

Référence	Etude ISAR LEFT MAIN 2 Mehilli J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel-Wahab M et al. Zotarolimus versus Everolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2013; accepté pour publication.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement de Décembre 2007 à Septembre 2011. Suivi à 1 an prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	- <u>Critères d'inclusion</u> - Patients de plus de 18 ans ayant des symptômes d'ischémie ou la preuve d'une ischémie myocardique avec une sténose <i>de novo</i> de plus de 50% localisé dans le tronc commun gauche. - <u>Critères de non-inclusion</u> - Syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST<48h, antécédents de pontage, resténose intrastent, choc cardiogénique, espérance de vie limitée, revascularisation programmée dans les 30 j, chirurgie programmée nécessitant des anti-agrégants plaquettaires durant les 6 1ers mois après l'inclusion, allergie connue à l'évérolimus au zotarolimus ou au chrome cobalt, grossesse, participation à une autre étude du même type.
Cadre et lieu de l'étude	4 centres en Italie et en Allemagne
Produits étudiés	Stent enrobé de zotarolimus (ENDEAVOR RESOLUTE) <i>versus</i> stent enrobé d'évérolimus (XIENCE V)
Critère de jugement principal	Critère composite à 1 an composé des critères suivants : décès toute cause, Infarctus du Myocarde (IDM), revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué à 1 mois Critères cliniques évalués : – Thromboses de stent certaines ou probables (définition Academic Research Consortium ³⁸)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 287 patients dans chacun des 2 bras pour atteindre une puissance de 80 % et une erreur de type I à 0,05
Méthode de randomisation	Renseignée : par enveloppes scellées
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse en Intention de traiter Test de non infériorité unilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence du risque (risque absolu) entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 9,0%. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée. <u>Critères secondaires :</u> La supériorité est directement recherchée. <u>Analyses en sous-groupes rapportées comme prévues au protocole</u> : diabète et score chirurgical élevé (Euroscore ≥6 ou score Parsonnet >15)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	650 patients : 324 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE, 326 dans le groupe XIENCE V
Durée de suivi	Suivi clinique à 1 et 12 mois par téléphone ou visites médicales. Suivi angiographique entre 6 et 9 mois.

³⁸ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients*			
		ENDEAVOR RESOLUTE (N=324)	XIENCE V (N=326)	
	Age (ans)	69,4±10,4	70,2±9,4	
	Diabète	92 (28,4 %)	93 (28,5 %)	
	Antécédents			
	Infarctus du myocarde (IDM)	103 (31,8 %)	94 (28,8 %)	
	Revascularisation	168 (51,9 %)	175 (53,7 %)	
	Syndrome coronaire aigu	124 (38,3%)	107 (32,8%)	
	Atteinte tritronculaire	222 (68,5 %)	241 (73,9 %)	
	Occlusion de l'artère coronaire droite	29 (8,9 %)	37 (11,3 %)	
	Trifurcation	51 (15,7 %)	52 (16 %)	
	Localisation de la lésion sur le tronc commun			
	Ostiale	32 (10,0 %)	43 (13,2 %)	
	Médiale	23 (7,0 %)	33 (10,0%)	
	Distale (au niveau d'une bi/trifurcation)	269 (83,0 %)	250 (76,8 %)	
	Score de Parsonnet	13,3 ± 10,3	13,7±11,0	
	Euroscore	5,1 ± 3,7	5,0±3,7	
	Méthode de stenting			
	Unique	200 (61,8%)	217 (66,6%)	
	En culotte	97 (29,9%)	88 (27,0%)	
	Caractéristiques lésionnelles*			
		ENDEAVOR RESOLUTE (N=324)	XIENCE V (N=326)	
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	3,66 ± 0,44	3,63 ± 0,45	
*pas de différence significative entre les groupes comparés (p>0,05)				
Suite à l'intervention → prescription d'acide acétylsalicylique à vie et de clopidogrel (75 mg/j) ou de prasugrel (10 mg/j) pour 12 mois				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<i>1 an</i>	ENDEAVOR RESOLUTE N=324	XIENCE V N=326	Risque Relatif [IC 95%]
	Critère composite (décès toute cause, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	56 (17,5 %)	46 (14,3%)	1,26 [0,85-1,85]
p non inf<0,001 limite supérieur IC 8%<9%				
Résultats inhérents aux autres critères de jugement	Critère secondaire			
	<i>1 an</i>	ENDEAVOR RESOLUTE N=324	XIENCE V N=326	Risque Relatif [IC 95%]
	Thromboses de stent probable ou certaine	3 (0,9%)	2 (0,6%)	1,00 [0,14-7,10]
	Autres critères cliniques			
	Décès	18 (5,6%)	18 (5,6%)	1,00 [0,52-1,93]
	IDM	9 (2,8%)	4 (1,2%)	2,27 [0,72-7,14]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	36 (11,7%)	29 (9,4%)	1,26 [0,78-2,05]
	Accidents vasculaires cérébraux	3 (0,9%)	2 (0,7%)	1,50 [0,25-8,88]
	Pontage	3 (0,9%)	2 (0,7%)	1,51 [0,26-8,95]
	Nouvelle revascularisation	33 (10,8%)	27 (8,7%)	1,23 [0,74-2,05]
Commentaires	Etude non sponsorisé par les firmes (comité indépendant d'adjudication des événements) Méthode de randomisation rendant l'imprévisibilité discutable Méthode de stenting laissé au choix de l'opérateur Résultats non rapportés en analyse per protocole sur le critère de jugement principal Choix du seuil non argumenté, puissance imitée 80% Suivi angiographique médian 203 j [193-226] chez 237 (73,1%) vs 226 (69,3%), p>0,05.			

OCCLUSION CORONAIRE TOTALE DE PLUS DE 72H

Référence	Etude CIBELES Moreno R, García E, Teles R, Rumoroso JR, Cyrne Carvalho H, Goicolea FJ <i>et al.</i> Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 2013; 6:21-8. Moreno R, García E, Teles R, Almeida MS, Cyrne Carvalho H, Sabate M <i>et al.</i> 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. <i>Eurointerv.</i> 2010;112-6.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de Novembre 2008 à Septembre 2010.
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité d'un stent enrobé d'évérolimus dans le traitement de l'occlusion coronaire totale en comparaison avec un stent enrobé de sirolimus.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	- <u>Critères d'inclusion</u> - Patients de plus de 18 ans ayant un angor, une ischémie silencieuse et ayant une occlusion coronaire totale de plus de 2 semaines. - <u>Critères de non-inclusion</u> - Syndrome coronaire aigu avec ou sans élévation du segment ST, lésion infranchissable ou impossible à pré-dilater, lésion déjà traitée par angioplastie, lésion non traitable par un stent de diamètre compris entre 2,25 et 3,5 mm, refus de suivi angiographique, contre-indication à la bithérapie anti-plaquettaire ou chirurgie programmée dans les 12 mois suivant l'inclusion, grossesse, insuffisance rénale chronique, participation à une autre étude du même type, espérance de vie limitée.
Cadre et lieu de l'étude	13 centres en Espagne et au Portugal
Produits étudiés	Stent enrobé d'évérolimus (gamme XIENCE) <i>versus</i> stent enrobé de sirolimus (nom commercial non rapporté)
Critère de jugement principal	Perte tardive intrastent : différence de diamètre luminal (en mm) entre l'angiogramme de suivi à 9 mois et l'angiogramme post-opératoire au niveau du stent
Principaux critères de jugement secondaires	Autres critères angiographiques évalués à 9 mois : - Resténose binaire : présence d'une sténose de plus de 50 % du diamètre intrastent - Réocclusion totale du vaisseau - Perte tardive intra segment Critères cliniques évalués à 1 an : - Evénements cardiaques majeurs regroupant : décès, IDM, nouvelles revascularisations du vaisseau cible - Décès toutes causes et de cause cardiaque; - IDM; - Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée; - Thromboses de stent (définition Academic Research Consortium³⁹) - Complications vasculaires
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 208 patients (104 patients dans chacun des 2 bras) pour atteindre une puissance de 90 % et une erreur de type I à 0,05 en estimant que 15% des patients n'auraient pas de suivi angiographique
Méthode de randomisation	Renseignée : centralisée par téléphone
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal</u> : Analyse en Intention de traiter Test de non infériorité unilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de moyenne entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 0,20 mm. <u>Critères secondaires</u> : La supériorité est directement recherchée. <u>Analyse en sous-groupes</u> : âge, sexe, diabète, durée de l'occlusion

³⁹ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	207 patients inclus dont 106 dans le groupe stent à l'évérolimus et 101 dans le groupe stent au sirolimus		
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 1 an		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients*		
		Stent à l'évérolimus (N=106)	Stent au sirolimus (N=101)
	Age (ans)	65,0±10,0	63,0±11,0
	Diabète	40,6 %	31,7 %
	Antécédents		
	Infarctus du myocarde (IDM)	33,0%	42,6%
	Pontage	4,7%	4,0%
	Revascularisation	25,5%	42,6%
	Durée d'occlusion >3 mois	76,4%	83,2%
	Atteinte pluritronculaire	56,6%	55,4%
	Une seul vaisseau traité	43,4%	44,6%
	Au moins 1 lésion calcifiée modérée à sévère	41,5%	34,7%
	Au moins 1 lésion tortueuse	13,2%	13,9%
	Au moins 1 lésion de bifurcation	25,5%	23,8%
	*différence NS entre les 2 groupes excepté en cas d'antécédents de revascularisation p=0,01		
Caractéristiques lésionnelles*		Stent à l'évérolimus (N=106)	Stent au sirolimus (N=101)
	Longueur de la lésion (mm)	18,7 ± 18,1	19,1 ± 17,6
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,9 ± 0,6	3,1 ± 0,7
	Nombre stents par patient	2,1 ± 1,0	2,0 ± 1,0
Résultats inhérents au critère de jugement principal	9 mois	Stent à l'évérolimus (N=106)	Stent au sirolimus (N=101)
	Perte tardive intrastent, moy±sd (mm)	0,13±0,69	0,29±0,60
			p non-infériorité<0,01 limite sup IC [95%] = -0,06<0,20 mm p supériorité >0,05
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an	Stent à l'évérolimus (N=106)	Stent au sirolimus (N=101)
	Critère (décès toute cause, IDM, nouvelle revascularisation du vaisseau cible)	12 (11,3%)	16 (15,8%)
	Décès toute cause	1 (0,9%)	2 (2,0%)
	IDM en lien avec vaisseau cible	0	3 (3%)
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	9 (7,9%)	11 (11,6%)
	Thromboses de stent certaines ou probables	0	3 (3%)
	Accidents cérébrovasculaires	1 (0,9%)	1 (1,0%)
Commentaires	Etude multicentrique sponsorisée par Abbott (collecte et analyse des données par un comité indépendant). Suivi angiographique chez 181/200 patients éligibles (90,5%). Résultats non rapportés en analyse per protocole sur le critère de jugement principal. Puissance limitée pour évaluer la survenue des thromboses de stent.		

RESTENOSE INTRASTENT DE STENT ACTIF

Référence	Etude de Song et al. Song HG, Park DW, Kim YH, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY et al. Randomized trial of optimal treatment strategies for in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol. 2012; 59:1093-100.
Type de l'étude	Essai de supériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de Novembre 2008 à Septembre 2010.
Objectif de l'étude	Définir le traitement optimal selon les caractéristiques anatomiques de la resténose intrastent de stent actif, comparer l'efficacité d'une angioplastie par ballon avec la pose d'un stent enrobé de sirolimus dans la resténose focale, comparer l'efficacité entre un stent enrobé d'évérolimus et un stent enrobé de sirolimus dans la resténose diffuse
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	- <u>Critères d'inclusion</u> - Patients de plus de 18 ans ayant un angor, une ischémie silencieuse ou un syndrome coronaire aigu SCA avec une resténose de plus de 50% dans le segment stenté. - <u>Critères de non-inclusion</u> - SCA avec élévation du segment ST; dysfonctionnement ventriculaire; choc cardiogénique; allergies au traitement anti-agrégant, à l'héparine, au métal de la plate-forme, à un agent de contraste, à l'évérolimus ou au sirolimus; sténose du tronc commun gauche; incapacité à suivre de la bithérapie anti-plaquettaire; chirurgie programmée dans les 6 mois suivant l'inclusion; insuffisance rénale chronique; participation à une autre étude du même type; espérance de vie limitée.
Cadre et lieu de l'étude	7 centres en Corée
Produits étudiés	Stent enrobé d'évérolimus (XIENCE V) <i>versus</i> stent enrobé de sirolimus (CYPHER SELECT) dans les lésions diffuses (lésions >10 mm par estimation visuelle) Stent enrobé de sirolimus (CYPHER SELECT) <i>versus</i> angioplastie par ballon (« cutting balloon ») dans les lésions focales (lésions ≤10 mm par estimation visuelle)
Critère de jugement principal	Perte tardive intrasegment : différence de diamètre luminale(en mm) entre l'angiogramme de suivi à 9 mois et l'angiogramme post-opératoire avec une marge de 5 mm de part et d'autre du segment stenté.
Principaux critères de jugement secondaires	Autres critères angiographiques évalués à 9 mois: - Resténose binaire : présence d'une sténose de plus de 50 % du diamètre intrastent - Perte tardive intra stent Critères cliniques évalués à 1 an: - Evénements cardiaques majeurs regroupant : décès, IDM, nouvelle revascularisation du vaisseau cible - Décès de toutes causes et de cause cardiaque; - IDM; - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée; - Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée; - Thromboses de stent (définition Academic Research Consortium⁴⁰)
Taille de l'échantillon	Dans les lésions diffuses Nombre de sujet nécessaire : 60 patients (30 patients dans chacun des 2 bras) pour atteindre une puissance de 90 % et une erreur de type I à 0,05 en estimant que 25% des patients n'auraient pas de suivi angiographique
Méthode de randomisation	Renseignée : centralisée par internet et stratifiée par centre après angiographie et stratification sur la longueur de la lésion Stratification sur les centres
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en Intention de traiter. Régression multivariée pour ajuster sur les caractéristiques lésionnelles à l'inclusion
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Dans les lésions diffuses 66 patients inclus dont 34 dans le groupe XIENCE V et 32 dans le groupe CYPHER SELECT
Durée de suivi	Suivi des patients à 1, 6 et 12 mois

⁴⁰ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients - Lésions diffuses*				
		XIENCE V (N=34)	CYPHER SELECT (N=32)		
	Age (ans)	65,0 [54,7-69,0]	60,5 [54,3-67,0]		
	Diabète	12 (35,3%)	8 (25,0%)		
	Antécédents d'infarctus du myocarde (IDM)	3 (8,8%)	4 (12,5%)		
	Atteinte pluritronculaire	12 (35,3%)	8 (25,0%)		
	Vaisseau traité concernant l'IVA gauche proximale	23 (67,6%)	18 (56,3%)		
	Lésions calcifiées	5 (14,7%)	2 (6,3%)		
	Lésions ostiales	3 (8,8%)	3 (9,4%)		
	Lésions de bifurcation	5 (14,7%)	4 (12,5%)		
	Fractures de stent	0	0		
	Etendue de la resténose diffuse				
	II intrastent	19 (55,9%)	19 (59,4%)		
	III proliférative	9 (26,5%)	8 (25,0%)		
	IV occlusion totale	6 (17,6%)	5 (15,6%)		
*différence NS entre les 2 groupes					
	Caractéristiques lésionnelles - Lésions diffuses*				
		XIENCE V (N=34)	CYPHER SELECT (N=32)		
	Longueur de la lésion (mm)	22,46 [15,40-35,95]	22,24 [16,34-27,96]		
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	3,43 [3,08-3,71]	3,19 [2,83-3,48]		
	Nombre stents par patient	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-1,75]		
*différence NS entre les 2 groupes					
Suite à l'intervention → prescription d'acide acétylsalicylique à vie et de clopidogrel (75 mg/j) pour 6 mois					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	9 mois - Lésions diffuses	XIENCE V (N=21)	CYPHER SELECT (N=20)	p >0,05	
	Perte tardive intrasegment, moy±sd (mm)	0 [-0,08 ;0,25]	0,11 [-0,02 ;0,30]		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an - Lésions diffuses		XIENCE V (N=34)	CYPHER SELECT (N=32)	p >0,05
	Critère (décès toute cause, IDM, nouvelle revascularisation du vaisseau cible)		3	3	
	Décès toute cause		0	1	
	IDM		1	1	
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée		2	1	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée		2	1	
	Thromboses de stent		0	0	
Commentaires	Etude pilote non sponsorisée par les firmes (collecte et analyse des données par un comité indépendant)				
	Puissance limitée, résultats cliniques exploratoires				
	Biais de suivi pour le critère principal en raison d'un suivi angiographique chez 21 (62%) dans le groupe XIENCE V vs 20 (62,5%) dans le groupe CYPHER SELECT à 272 j vs 302 j (absence de différence significative entre les groupes)				
	Résultats inchangés en régression linéaire après ajustement sur les caractéristiques lésionnelles à l'inclusion				
	Nombre et longueur des stents implantés laissés au choix du praticien - type de stent actif à l'origine de la resténose non renseigné				
Seuls sont rapportés que les résultats relatifs à l'évaluation du stent faisant l'objet de la demande cad dans resténoses diffuses (de plus de 10 mm de longueur). Ne sont pas rapportés les résultats dans les resténoses focales (de longueur inférieure à 10 mm) qui évaluaient d'autres alternatives.					

