

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 janvier 2015

CONCLUSIONS

PROMUS ELEMENT PLUS, endoprothèse coronaire (stent) enrobée
d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)Demandeur : **BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis)**Fabricant : **BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**

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

Indications retenues :

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

-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 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.
Service Rendu (SR):	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'éverolimus PROMUS ELEMENT PLUS dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'éverolimus PROMUS ELEMENT PLUS compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Dans les lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose : autres stents de la gamme PROMUS. Dans le cas particulier de la sténose du tronc commun gauche non protégé : pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives). Dans l'occlusion chronique coronaire totale et dans la resténose intrastent de stent nu : autres stents actifs déjà pris en charge. Dans la resténose intrastent de stent actif : angioplastie par ballon seul.
Amélioration du SR :	<i>Traitement 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 < 3mm ou chez les patients diabétiques) :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents de la gamme PROMUS. <i>Traitement de certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :</i> - <i>Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :</i> ASR de niveau V par rapport aux autres stents de la gamme PROMUS. - <i>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) :</i> ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé ; ASR de niveau II par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire. - <i>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 :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - <i>Première resténose intra-stent clinique de stent nu :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - <i>Première resténose intra-stent clinique de stent actif (longueur > 10 mm) :</i> ASR de niveau V par rapport à l'angioplastie par ballon seul.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Aucune donnée spécifique à PROMUS ELEMENT PLUS n'est fournie. Les données sont spécifiques à PROMUS ELEMENT (version de génération antérieure dans la gamme). Elles regroupent un essai randomisé multicentrique ainsi qu'une étude observationnelle. L'essai randomisé PLATINUM avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité de PROMUS ELEMENT comparé à XIENCEV/PROMUS. Au total, 1 530 patients tout venant ont été inclus avec un suivi jusqu' à 3 ans. L'étude observationnelle PE PROVE de surveillance après mise sur le marché est une étude prospective menée dans 40 centres en Europe. Au total, 1 010 patients ayant reçu au moins un stent PROMUS ELEMENT ont été inclus entre 2010 et 2011 et suivi pendant 1 an. La Commission considère que les données sont extrapolables au stent PROMUS ELEMENT PLUS. Enfin, la Commission considère que les données du registre FAR XIENCE répondent à l'étude de cohorte demandée pour les stents de la gamme PROMUS compte tenu de l'équivalence entre PROMUS et XIENCE V.
Eléments conditionnant le SR :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Spécifications techniques :	
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions 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 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 :	Actualisation des données cliniques disponibles
Population cible :	De l'ordre de 75 000 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

		Longueur (en mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (en mm)	2,25	H7493918408220	H7493918412220	H7493918416220	H7493918420220	H7493918424220	H7493918428220	H7493918432250	/
	2,50	H7493918408250	H7493918412250	H7493918416250	H7493918420250	H7493918424250	H7493918428250	H7493918432250	H7493918438250
	2,75	H7493918408270	H7493918412270	H7493918416270	H7493918420270	H7493918424270	H7493918428270	H7493918432270	H7493918438270
	3,00	H7493918408300	H7493918412300	H7493918416300	H7493918420300	H7493918424300	H7493918428300	H7493918432300	H7493918438300
	3,50	H7493918408350	H7493918412350	H7493918416350	H7493918420350	H7493918424350	H7493918428350	H7493918432350	H7493918438350
	4,00	H7493918408400	H7493918412400	H7493918416400	H7493918420400	H7493918424400	H7493918428400	H7493918432400	H7493918438400

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

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

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées pour le renouvellement sont identiques à celles actuellement prises en charge.

Pour rappel, il s'agit du 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).

01.4 COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est les stents actifs actuellement remboursés dans les indications revendiquées exceptée la sténose du tronc commun gauche non protégé où le comparateur revendiqué est le pontage à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage le comparateur est l'absence d'alternative) ainsi que la resténose de stent actif de plus de 10 mm où le comparateur revendiqué est l'angioplastie par ballon seul.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

PROMUS ELEMENT PLUS a reçu un avis favorable pour son inscription sur la LPPR en septembre 2011 dans les mêmes indications de prise en charge que PROMUS et PROMUS ELEMENT (générations antérieures de la gamme). Il s'agissait du 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 (lésion > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). La prise en charge de PROMUS ELEMENT PLUS, sous nom de marque, a fait suite à l'arrêté du 15-02-12 (Journal officiel du 21-02-12). Puis, la Commission a donné un avis favorable en mars 2014 concernant l'extension des indications aux patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé, une occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures), une resténose intrastent de stent nu ou de stent actif. La prise en charge a fait suite à l'arrêté du 29-08-14 (Journal officiel du 03-09-14).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

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

03.2 DESCRIPTION

Le système PROMUS ELEMENT PLUS se compose de quatre éléments :

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

PROMUS ELEMENT PLUS est identique à PROMUS ELEMENT (version antérieure dans la gamme) excepté pour un des éléments du système de pose : le ballon de dilatation. La différence porte sur l'ajout d'une couche interne dans le but d'optimiser la maniabilité lors de la mise en place du stent. Pour rappel, le stent PROMUS (1^{er} stent de la gamme et version antérieure à PROMUS ELEMENT/PROMUS ELEMENT PLUS) diffère par le design de la maille et l'alliage de la plate-forme métallique ainsi que le cathéter d'insertion.

La matrice polymérique et la concentration totale du principe actif (100µg/cm²) sont identiques pour tous les stents de la gamme PROMUS. L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 28 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 1 µg/mm²).

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse

au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

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

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret¹ 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 37 applicable au 29/08/2014).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

04 SERVICE RENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans ses avis de septembre 2011² et mars 2014³, la Commission s'était prononcée pour l'inscription au remboursement de PROMUS ELEMENT PLUS sur la base des éléments de preuve suivants :

- dans les « lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose » : un essai randomisé de 1 800 patients suivis 1 an et un registre observationnel non comparatif XV USA qui concernaient le stent enrobé d'évérolimus XIENCE V (identique à PROMUS 1^{er} stent de la gamme) ;
- dans la sténose du tronc commun gauche non protégé : l'essai de non-infériorité ISAR LEFT MAIN 2 comparant ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) à XIENCE V (suivi jusqu' à 1 an chez 650 patients) ;
- dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72h: l'essai de non-infériorité CIBELES comparant XIENCE à un stent au sirolimus et l'analyse en sous-groupe de l'essai de non-infériorité RESOLUTE ALL COMERS (respectivement suivis à 9 mois chez 207 patients et 24 mois chez 2 292 patients) ;
- dans la première resténose intrastent de stent nu : les analyse en sous-groupes des essais de non-infériorité RESOLUTE ALL COMERS et TWENTE comparant ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V (respectivement suivis à 24 mois chez 2 292 patients et 12 mois chez 1 381 patients) ;
- dans la première resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm de longueur : l'essai de supériorité Song *et al.* comparant XIENCE V à un stent au sirolimus pour des lésions de plus de 10 mm de longueur (suivi à 9 mois chez 66 patients) ainsi qu'une étude descriptive.

La Commission avait accepté l'équivalence entre PROMUS ELEMENT PLUS et les stents PROMUS (1^{ière} générations dans la gamme identique à XIENCE V). Par ailleurs, la Commission avait rappelé les données conditionnant le renouvellement d'inscription des stents de la gamme PROMUS. Il s'agissait de transmettre les données recueillies résultant de la mise en place d'une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Les données retenues portent sur PROMUS ELEMENT (stent de génération antérieure à PROMUS ELEMENT PLUS). Il s'agit d'un essai randomisé et d'une étude observationnelle..

Analyse de l'essai randomisé (cf. résumé tabulé en Annexe)

PLATINUM^{4,5} est un essai randomisé multicentrique (avec un suivi maximal prévu au protocole de 5 ans). L'objectif était d'évaluer la non-infériorité de PROMUS ELEMENT comparé à XIENCE

² Avis du 13-09-2011 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant PROMUS ELEMENT PLUS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/promus_element_plus-13_septembre_2011_3932_avis.pdf [consulté le 30-10-2014]

³ Avis du 25-03-2014 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant PROMUS ELEMENT PLUS [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4588_PROMUS%20ELEMENT%20PLUS_25_mars_2014_\(4588\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4588_PROMUS%20ELEMENT%20PLUS_25_mars_2014_(4588)_avis.pdf) [consulté le 29-10-2014]

V/PROMUS. Les critères de non-inclusion regroupaient les syndromes coronaires aigus et les lésions coronaires complexes. Le critère de jugement principal était l'échec de la lésion cible, critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 1 an. Les critères secondaires regroupaient notamment, les décès, les IDM, les revascularisations cliniquement documentées de la lésion ou du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent selon une définition standardisée⁶. Le seuil de non-infériorité pour le critère principal a été fixé à 3,5%. La durée prévue de la bithérapie anti-agrégante était d'au moins 6 mois. Au total, 1 530 patients ont été inclus (762 vs 768).

Les résultats disponibles à 1 an de suivi mettent en évidence la non-infériorité de PROMUS ELEMENT chez les 1 436 patients suivis à 1 an (tableau 2). Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires à 1 et 3 ans de suivi y compris les thromboses de stent certaines ou probables (4 vs 5 cas rapportés).

La principale limite méthodologique de l'essai porte sur la population d'étude restreinte aux patients avec des lésions coronaires simples.

Tableau 2 – Résultats de l'essai randomisé PLATINUM

1 an	PROMUS ELEMENT n=762	XIENCE V/PROMUS n=768	Risque [IC ₉₅ %]
Echec de la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	27/714 (2,9%)	25/731 (3,4 %)	0,5% [-1,3 ;2,3] pnoninf=0,001

Analyse de l'étude observationnelle

PE PROVE⁷ est une étude prospective non randomisée multicentrique de post-surveillance après commercialisation. Son objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent PROMUS ELEMENT en pratique courante. Elle a été menée dans 40 centres en Europe ; l'inclusion a porté sur tous les patients ayant reçu au moins un stent PROMUS ELEMENT (inclusion entre juin 2010 et avril 2011 d'environ 1 000 patients prévus au protocole avec un suivi maximal prévu au protocole de 5 ans). Le critère de jugement principal était l'échec du vaisseau cible, critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation du vaisseau cible à 1 an. Les critères de jugement secondaires regroupaient notamment les critères individuels du critère principal ainsi que les thromboses de stent⁹. Sont concernés les 1 010 patients (âge moyen : 64,7±11,2 ans, hommes : 762 (75,4 %), diabétiques : 280(27,7%), 887 (87,8%) avec des lésions *de novo*). Au total, sur les 1 321 lésions traitées, la longueur moyenne est de 19,7±12,7mm et le diamètre moyen du vaisseau est de 3,0±0,5mm avec un nombre moyen de lésions traitées par patient de 1,2±0,39. Les résultats à 1 et 2 ans de suivi sont cohérents avec ceux de la pratique clinique (tableau 3).

⁴ Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL *et al.* A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1700-8.

⁵ Meredith IT, Teirstein PS, Bouchard A, Carrié D, Möllmann H, Oldroyd KG *et al.* Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1117-23.

⁶ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG *et al.* Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.

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.

⁷ Boston Scientific. PE-Prove study. A prospective, open label, multi-center observational study. 2 year clinical study report European post-approval surveillance study V AA. 05 décembre 2012.

Tableau 3 – Résultats de l'étude observationnelle PE PROVE.

5 centres en Europe	PROMUS ELEMENT N=1 010	
	1 an	2 ans
Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible)	60/975 (6,2%)	86/957 (9,0%)
Critère composite (décès toutes causes, IDM)	53/975 (5,4%)	71/957 (7,4%)
Décès toutes causes	26/975 (2,7%)	38/957 (4,0%)
Décès cardiaques	17/975 (1,7%)	16/957 (1,7%)
IDM	34/975 (3,5%)	42/957 (4,4%)
IDM en lien avec le vaisseau cible	26/975 (2,7%)	31/957 (3,2%)
Revascularisation du vaisseau cible	31/975 (3,2%)	53/957 (5,5%)
Thromboses de stent certaines ou probables	6/975 (0,6%)	8/957 (0,8%)

Analyse des données de post-inscription

La Commission considère que les données du registre FAR XIENCE⁸ répondent à l'étude de cohorte demandée pour les stents de la gamme PROMUS compte tenu de l'équivalence entre PROMUS et XIENCE V.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, depuis janvier 2010 et jusqu'au 31 décembre 2013, le nombre d'unités d'endoprothèses de la gamme PROMUS distribuées en Europe est estimé à [REDACTED] dont [REDACTED] en France. Sur cette même période, 1 261 incidents de matériovigilance ont été rapportés en Europe.

En France, il y a eu 143 signalements de matériovigilance qui ont fait l'objet de déclaration auprès de l'ANSM. Ces signalements étaient principalement liés à une mauvaise utilisation, un stent endommagé, un détachement d'un composant, une difficulté au retrait de système de pose ou de déploiement du stent.

Au total, les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus PROMUS ELEMENT PLUS dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose, dans les traitements de la sténose du tronc commun gauche non protégé, de l'occlusion coronaire totale ainsi que de la resténose intrastent de stent nu et 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 pronostic⁹. 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.

⁸ Avis du 16-12-2014 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant XIENCE V. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4701_XIENCE%20V_16_decembre_2014_\(4701\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4701_XIENCE%20V_16_decembre_2014_(4701)_avis.pdf) [consulté le 06-01-2015]

⁹ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

- Le traitement médicamenteux symptomatique :
Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal¹⁰
Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale¹⁰
- Les procédures de revascularisation :
 - *La thrombolyse :*
La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.
 - *L'angioplastie coronaire :*
L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.
 - *Le pontage aorto-coronarien :*
Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

o **Maladie coronarienne stable (angor stable)**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{10,11}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{11, 12}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹¹. 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 coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹² et de la société européenne de cardiologie en 2007¹³, 2011¹⁴ et 2012¹⁵.

¹⁰ 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹² 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]

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)¹³.

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet¹³.

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

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{13, 16}.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{13, 16}.

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{14, 15}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{15, 16}.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation^{13, 15}.

¹⁴ 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.

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

¹⁶ 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 lésionnelles¹⁷.

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 avec polymère non érodable de 1^{ère} génération (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, gamme TAXUS et gamme XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁸, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 avec polymère non érodable de 1^{ère} (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) 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 avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE 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 avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE 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 avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE 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.

¹⁷ 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]

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]

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

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.

La Commission estime que les stents de la gamme PROMUS ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives et dans certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation (la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, la première resténose intrastent de stent nu et de stent actif de plus de 10 mm).

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

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

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX),

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- 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 français¹⁹ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

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

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans²⁰. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁸ 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.

04.2.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé d'everolimus PROMUS ELEMENT PLUS présente un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de PROMUS ELEMENT PLUS est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes:

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

-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.

²⁰ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

-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 RENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

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

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

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

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

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1 COMPARATEURS RETENUS

Au vu des données fournies pour le renouvellement, la Commission retient comme comparateurs :

- Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose y compris les lésions pluritronculaires, les autres stents de la gamme PROMUS ;
- Dans le cas particulier de 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) ;
- Dans l'occlusion chronique coronaire totale et dans la resténose intrastent de stent nu, le comparateur retenu est les autres stents actifs déjà pris en charge ;

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

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

06.2 NIVEAUX D'ASR

Dans les lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres stents de la gamme PROMUS.

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

-Dans certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres stents de la gamme PROMUS.

-Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé (ASR de niveau IV). En cas de contre-indication au pontage, l'amélioration du Service Rendu est majeure (ASR de niveau II) par rapport à l'absence d'alternatives.

-Dans l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

-Dans la première resténose intra-stent clinique de stent nu, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

-Dans la première resténose intra-stent clinique de stent actif (longueur>10 mm), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport à l'angioplastie par ballon seul.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations²².

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données d'incidence disponibles sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif

²² HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 à déposer auprès de la CNEDiMTS. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/msword/2012-01/guide_fabricant_maj_20_12_2011vd_valide_cnedimtsl.doc [consulté le 05-06-2013]

dans les atteintes lésionnelles ou cliniques définies par les indications pour le renouvellement de la prise en charge. Environ 55 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation de stent actif¹⁹. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, de l'ordre de 75 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif.

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

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude PLATINUM (A Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the treatment of up to two de novo coronary artery lesions) <i>Etude princeps</i> Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL <i>et al.</i> A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. J Am Coll Cardiol. 2011;57(16):1700-8. <i>Suivi à 3 ans</i> Meredith IT, Teirstein PS, Bouchard A, Carrié D, Möllmann H, Oldroyd KG <i>et al.</i> Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). Am J Cardiol. 2014;113 (7):1117-23.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de janvier 2009 à septembre 2009. Suivi jusqu' à 5 ans prévus par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer, l'efficacité et la sécurité de PROMUS ELEMENT à XIENCE V/PROMUS
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ayant un angor stable, instable, ischémie silencieuse documentée avec une ou deux lésions de novo des artères natives (diamètre luminal de référence entre 2,5 et 4,25 mm, longueur de la lésion ≤ 24 mm, diamètre de sténose ≥ 50%). <u>Critères de non-inclusion</u> Infarctus du myocarde aigu, fraction d'éjection ventriculaire < 30%, lésions de localisation complexe (ostiale, tortueuse, angulée, calcifiée, avec thrombus, de bifurcation, de greffon, du tronc commun), transplantation, chimiothérapie récente ou programmée, maladie auto-immune ou traitement immunosuppresseur, maladie hépatique, dialyse, hémorragie, accidents cérébrovasculaires, vaisseau cible déjà dilatée (les lésions dans le vaisseau non étudié peuvent avoir été traitées plus de 24 h avant la randomisation), hypersensibilité au traitement anti-agrégant ou à l'un des composants du stent, espérance de vie de moins de 2 ans, participation à une autre étude du même type, incapacité à suivre le protocole.
Cadre et lieu de l'étude	132 centres aux USA (n=788), Japon (n=124), Asie (n=762)
Produits étudiés	stent enrobé d'éverolimus (PROMUS ELEMENT) versus stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V/PROMUS) Diamètre de stent : de 2,5 à 4,0 mm Longueur de stent : de 12 à 28 mm
Critère de jugement principal	Echec de la lésion cible à 1 an composé des critères suivants : décès cardiaque en lien avec le vaisseau cible, Infarctus du Myocarde (IDM) du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué en dehors d'1 an Critères cliniques évalués à l'hôpital et à 1 an: – Echec du vaisseau cible : décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM), revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée ; – Décès (toute cause et de cause cardiaque) avec ou sans lien avec le vaisseau cible; – IDM (avec ou sans onde Q) avec ou sans lien avec le vaisseau cible; – Revascularisation de la lésion cible ; – Revascularisation du vaisseau cible ; – Thromboses de stent certaines ou probables (définition Academic Research Consortium²³)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire calculé pour atteindre une puissance de 89 % et une erreur de type I à 0,05 avec une prévision de 5,5 % d'attrition.
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique par bloc (1 : 1), stratification sur la présence d'un diabète, sur l'intention de traiter 1 vs 2 lésions et sur le centre
Méthode d'analyse des	<u>Critère principal</u> : le taux espéré du critère principal est de 5,5% à 12 mois. La non-infériorité est déclarée si la limite haute de l'intervalle de confiance [IC à 95%] de la différence du risque (risque absolu) est inférieure

²³ 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 inexplicable 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 inexplicable, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

résultats	ou égale à 3,5%.. Analyse en per protocole et en Intention de traiter <u>Critères secondaires : la supériorité est recherchée.</u>			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	1 530 patients dont 762 (841 lésions) dans le groupe PROMUS ELEMENT 768 (853 lésions) dans le groupe XIENCE V/PROMUS			
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 3 ans Suivi clinique programmé à 1, 6, 12 et 18 mois et ensuite annuellement de 2 à 5 ans Suivi angiographique prévu uniquement pour les indications cliniques			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		PROMUS ELEMENT (N=762)	XIENCE V/PROMUS (N=768)	p
	Age (ans)	63,1 ± 10,3	64,1 ± 10,3	>0,05
	Diabète	191 (25,1 %)	169 (22,0 %)	
	Antécédent d'infarctus du myocarde (IDM)	160 (21,1 %)	160 (21,0 %)	
	Anor instable	188 (24,7%)	185 (24,1%)	
	Une seule lésion traitée	684 (89,8 %)	683 (88,9 %)	
	Caractéristiques lésionnelles			
		PROMUS ELEMENT (N=841)	XIENCE V/PROMUS (N=853)	p
	Longueur de la lésion (mm)	12,5 ± 5,5	13,0 ± 5,7	>0,05
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,63 ± 0,49	2,67 ± 0,49	
	Nombre de lésions cibles	1,10 ± 0,31	1,11± 0,31	
	Nombre stents par patient	1,20 ± 0,48	1,16 ± 0,44	
	Nombre stents par lésion	1,08 ± 0,35	1,05 ± 0,26	
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) ou ticlopidine en cs d'intolérance pour une durée d'au moins 6 mois (12 mois chez les patients non à haut risque hémorragique)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<i>1 an</i>	PROMUS ELEMENT (N=762)	XIENCE V/PROMUS (N=768)	Risque absolu [IC 95%]
	Echec de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté)	21/714 (2,9 %)	25/731 (3,4 %)	0,5% [-1,3 ; 2,3] p non inf=0,001 Limite sup IC =2,3% p sup>0,05

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires			PROMUS ELEMENT (N=762)	XIENCE V/PROMUS (N=768)	Risque relatif [IC 95%]ou à défaut p
	Echec de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	3 ans	51 (7,1%)	44 (5,9%)	0,84 [0,56-1,26]
	Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	1 an	29/727 (4,0%)	31/742 (4,2%)	p>0,05
	Décès de causes cardiaques ou IDM	1 an	18/732 (2,5%)	15/745 (2,0%)	p>0,05
		3 ans	30 (4,1%)	26 (3,5%)	0,85 [0,50-1,43]
	Décès toute cause	1 an	9/732 (1,2%)	10/745 (1,3%)	p>0,05
		3 ans	30 (4,3%)	27 (3,7%)	0,88 [0,52-1,48]
	Décès de causes cardiaques	1 an	5/732 (0,7%)	7/745 (0,9%)	p>0,05
		3 ans	14 (1,9%)	9 (1,2%)	0,63 [0,27-1,45]
	IDM	1 an	13/732 (1,8%)	8/745 (1,1%)	p>0,05
		3 ans	18 (2,5%)	17 (2,3%)	0,92 [0,48-1,79]
	IDM en lien avec vaisseau cible	1 an	12/732 (1,6%)	6/745 (0,8%)	p>0,05
		3 ans	15 (2,1%)	11 (1,5%)	0,72 [0,33-1,56]
	Revascularisation de la lésion cible	1 an	14/732 (1,9%)	14/745 (1,9%)	p>0,05
		3 ans	35 (4,9%)	26 (3,5%)	0,72 [0,43-1,20]
	Revascularisation du vaisseau cible	1 an	21/732 (2,9%)	20/745 (2,7%)	p>0,05
		3 ans	55 (7,8%)	47 (6,4%)	0,83 [0,56-1,22]
	Thromboses de stent probable ou certaine	≤1 an	3/725 (0,4%)	3/735 (0,4%)	p>0,05
>1 an		1	2	p>0,05	
Commentaires	Sponsor Boston (collecte et analyse des données par un comité indépendant) Restriction de la population d'étude aux lésions coronaires simples Pas de précision sur le calcul du nombre de sujets nécessaires Résultats en intention de traiter concordants avec l'analyse per protocole pour le critère de jugement principal à 1 an (23/737 (3,2%) vs 26/742 (3,5%) ; p non inf =0,0009) Suivi à 1 an complet chez 1 480 (96,7%) des patients de l'étude en raison d'écarts au protocole et de visites manquées à 1 an (6 vs 1 ; 21 vs 21) Suivi à 3 ans complet chez 1 436 (94,0%) des patients de l'étude en raison d'écarts au protocole, de visites manqués, de perdus de vue, et de non implantation de stents de l'étude (14 vs 7 ; 26 vs 10 ; 6 vs 6 ; 13 vs 10)				