



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

15 avril 2008

CONCLUSIONS

Nom : **ENDEAVOR Sprint RX**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement)

Sont prises en charge les références suivantes :

Modèles
références
retenus :

et

		Longueur nominale							
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm
Diamètre	2,25 mm	ENSP225008X	-	ENSP22512X	ENSP22514X	-	ENSP22518X	ENSP22524X	ENSP22530X
	2,5 mm	ENSP25008X	-	ENSP25012X	ENSP25014X	-	ENSP25018X	ENSP25024X	ENSP25030X
	2,75 mm	ENSP27508X	-	ENSP27512X	ENSP27514X	-	ENSP27518X	ENSP27524X	ENSP27530X
	3,0 mm	-	ENSP30009X	ENSP30012X	-	ENSP30015X	ENSP30018X	ENSP30024X	ENSP30030X
	3,5 mm	-	ENSP35009X	ENSP35012X	-	ENSP35015X	ENSP35018X	ENSP35024X	ENSP35030X
	4,0 mm	-	ENSP40009X	ENSP40012X	-	ENSP40015X	ENSP40018X	ENSP40024X	ENSP40030X

Fabricant : **MEDTRONIC INC.**

Demandeur : **MEDTRONIC FRANCE S.A.S.**

Données
disponibles :

ENDEAVOR Sprint RX est la nouvelle version du stent ENDEAVOR. Le stent est identique ; seules certaines parties composant le système de pose sont modifiées. Les différences d'ENDEAVOR Sprint RX avec ENDEAVOR portent sur le matériau du ballon, l'extrémité du cathéter et le corps du cathéter. Ces modifications devraient améliorer la mise en place de l'endoprothèse.

Aucune donnée clinique spécifique au stent ENDEAVOR Sprint RX n'est fournie.

La Commission considère que les modifications apportées entre ENDEAVOR Sprint RX et ENDEAVOR, ne remettent pas en cause le rapport performances/risques du dispositif. Les résultats des études ayant conduit aux indications retenues pour ENDEAVOR peuvent être extrapolées au ENDEAVOR Sprint RX.

Service Attendu
(SA) :

Suffisant en raison de :

- l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR Sprint RX dans les indications retenues,
- l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR Sprint RX compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre),
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long),
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion ayant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.
- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ENDEAVOR.

Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Spécifications techniques :	
- Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum. - chez le patient diabétique pluritonculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peuvent être prises en charge. <p>Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents enrobés de produit actif pharmacologiquement confondus.</p> <p>En l'absence d'étude clinique, sur la seule base des cinétiques de libération des principes actifs contenus dans les stents actuellement remboursables, il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.</p>
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport au stent ENDEAVOR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents ENDEAVOR (15 juillet 2009)
Conditions du renouvellement :	<p>Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de ENDEAVOR seront demandées pour le renouvellement de ENDEAVOR Sprint RX.</p> <p>L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessitent d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle.</p> <p>Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres 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.</p>
Population cible :	De l'ordre de 59 000 patients par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

■ Modèles et références

Le stent ENDEAVOR Sprint RX existe en plusieurs tailles et diamètres :

		Longueur nominale							
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm
Diamètre nominal (mm)	2,25 mm	ENSP225008X	-	ENSP22512X	ENSP22514X	-	ENSP22518X	ENSP22524X	ENSP22530X
	2,5 mm	ENSP25008X	-	ENSP25012X	ENSP25014X	-	ENSP25018X	ENSP25024X	ENSP25030X
	2,75 mm	ENSP27508X	-	ENSP27512X	ENSP27514X	-	ENSP27518X	ENSP27524X	ENSP27530X
	3,0 mm	-	ENSP30009X	ENSP30012X	-	ENSP30015X	ENSP30018X	ENSP30024X	ENSP30030X
	3,5 mm	-	ENSP35009X	ENSP35012X	-	ENSP35015X	ENSP35018X	ENSP35024X	ENSP35030X
	4,0 mm	-	ENSP40009X	ENSP40012X	-	ENSP40015X	ENSP40018X	ENSP40024X	ENSP40030X

■ Conditionnement unitaire stérile

Le stent est fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications retenues à la LPP pour les références du stent ENDEAVOR déjà inscrites (codes 3192856, 3138851, 3161519, 3104160, 3199574, 3196601). Il s'agit du traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :

- patient diabétique,
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
- lésions longues (de plus de 15 mm de long)
- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription pour ENDEAVOR SPRINT RX.

Le stent ENDEAVOR (version antérieure) est actuellement pris en charge dans l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose (avis du 28 novembre 2007).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume Uni, le 10 mai 2007.

■ Description

Les stents de la gamme ENDEAVOR comprennent quatre éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique constituée d'un alliage de cobalt-chrome,
- un revêtement polymère à base de phosphorylcholine
- un enrobage de zotarolimus recouvrant le stent
- un système de pose composé d'un cathéter à ballonnet pour la mise en place intra-artérielle.

L'endoprothèse libère progressivement du zotarolimus sur 14 jours, dans le vaisseau où il est implanté.

L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association du zotarolimus (10µg/mm) à un polymère non-érodable à base de phosphorylcholine.

La plate-forme est celle utilisée pour DRIVER (Laboratoires MEDTRONIC). Il s'agit d'un stent en alliage de cobalt-chrome préalablement fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à la mise en place à l'intérieur de l'artère.

ENDEAVOR Sprint RX est la nouvelle version du stent ENDEAVOR. Le stent est identique, seules certaines parties composant le système de pose sont différentes.

Les différences d'ENDEAVOR Sprint RX avec ENDEAVOR portent sur :

- le matériau du ballon en Pebax 7033 plus souple
- l'extrémité du cathéter (profil plus effilé et matériau exclusivement en Pebax plus souple)
- le corps du cathéter (renforcement du guide de transition avec du Téflon)

Les modifications sur le système de pose devraient améliorer la mise en place du stent. Le système de pose est ensuite retiré après la mise en place de l'endoprothèse.

■ Fonctions assurées

L'angioplastie coronaire est une des techniques de revascularisation myocardique utilisée chez des patients coronariens. Elle utilise principalement un système de cathétérisme par voie transcutanée en partant, en général, de l'artère fémorale au niveau de l'aîne. L'objectif de la technique est de mettre en place un ballon au site de la lésion coronaire et de le gonfler à l'aide d'une solution saline. Le gonflage du ballon est contrôlé sous rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les endoprothèses coronaires ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie au ballon seul

En premier lieu, elles sont un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un nouveau risque d'infarctus voire de décès.

En second lieu, elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur.

La rétraction élastique après déflation du ballon et le remodelage de l'artère à lequel s'ajoute l'hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel sont impliqués dans la survenue d'une resténose après angioplastie au ballon seul chez 30 à 40 % des cas dans les 6 mois suivant l'intervention¹.

L'effet positif des endoprothèses coronaires est plus important que l'effet négatif qu'elles induisent de majoration d'hyperplasie néo-intimale. En effet, tout corps étranger placé au niveau des artères coronaires est susceptible de provoquer une inflammation chronique et une prolifération néo-intimale excessive.

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention. Circulation 2006; 113 : e166-286

Ainsi, les endoprothèses sont à l'origine d'un nouveau phénomène - la resténose intra-stent^{1, 2}- qui a conduit à évaluer des thérapeutiques destinées à s'opposer à la prolifération néo-intimale.

Le stent ENDEAVOR Sprint RX, comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le zotarolimus), qui vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ **Acte ou prestation associée**

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie³.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF001 à 9).

² Kornowski R. et al. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. JACC 1999 ; 33 : 420-426

³ Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93 : 147-158

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables.

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

Les indications des endoprothèses métalliques nues ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15}.

Dans la deuxième moitié des années 90, plusieurs études cliniques européennes randomisées ont confirmé l'intérêt de l'implantation d'une endoprothèse sur des lésions de moins de 15 mm de long dans des artères de moins de 3 mm de diamètre^{10, 11, 12, 13}. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt¹⁴.

Sur la base de ces études, les endoprothèses coronaires sont actuellement remboursées en France dans les situations suivantes :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre ;
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ;
- sténose des greffons veineux ;
- occlusions coronaires totales ;
- accidents aigus de l'angioplastie : dissection, occlusion.

1.1.2 Pour l'endoprothèse ENDEAVOR SPRINT RX

Les essais randomisés ENDEAVOR I, II, III et IV^{16,17,18,19} ont conduit à prendre en charge le stent ENDEAVOR dans certaines indications d'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose (avis de la CEPP du 28 novembre 2007).

La Commission considère que les modifications apportées entre ENDEAVOR Sprint RX et ENDEAVOR ne remettent pas en cause le rapport performances/risques du dispositif. Les résultats des études ayant conduit aux indications retenues pour ENDEAVOR peuvent être extrapolées au ENDEAVOR Sprint RX.

Au total, les indications retenues par la Commission pour le stent ENDEAVOR Sprint RX sont identiques à celui du stent ENDEAVOR, à savoir :

⁴ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁵ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁶ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁷ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁸ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁹ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

¹⁰ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹¹ Koning R et al Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹² Moer R et al J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹³ Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹⁴ Schalij MJ et al J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁵ Serruys Pw et al J Am Coll. Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

¹⁶ Non publié. Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent ENDEAVOR dans le traitement de lésions *de novo* simples des artères coronaires natives. 2007.

¹⁷ FAJADET J. et al. Circulation.2006 ; 114 : 798-806

¹⁸ Non publié. Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent ENDEAVOR dans le traitement de lésions *de novo* simples des artères coronaires natives comparativement au stent enrobé de sirolimus CYPHER. 2007.

¹⁹ Non publié. Évaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent ENDEAVOR dans le traitement de lésions *de novo* simples des artères coronaires natives comparativement au stent enrobé de paclitaxel TAXUS. 2007.

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion ayant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.
- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ENDEAVOR Sprint RX.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'angor, en l'absence d'infarctus du myocarde, peut être traité médicalement (anti-angineux) ou par revascularisation mécanique. La revascularisation peut s'effectuer grâce à deux techniques différentes : le pontage aorto-coronaire ou l'angioplastie coronaire.

Le traitement médicamenteux :

- Aucune étude randomisée comparative entre deux traitements anti-angineux dans l'angor chronique stable n'a encore été publiée. Ceci en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité. Le traitement de fond repose sur la prise de bêta-bloquants (inhibiteurs calciques en cas de contre-indication) et d'aspirine.

- Le traitement initial de l'angor instable est toujours médical : héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, si besoin dérivés nitrés.

Le traitement de base à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associe héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants, et thrombolyse en cas de sus-décalage de ST. Le traitement de fond à la sortie de l'hôpital est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'une statine²⁰.

Le pontage coronaire :

Cette intervention chirurgicale consiste en un pontage utilisant des veines saphènes ou des artères mammaires internes, entre l'aorte et la partie aval de la coronaire (après l'obstruction). Cette intervention nécessite une anesthésie lourde, une circulation extra-corporelle permettant de mettre le cœur à l'arrêt, le prélèvement des veines saphènes et un séjour plus ou moins long dans un service de soins intensifs après l'opération. Un des risques associés à ce type d'intervention est la survenue de déficits neurologiques dus à la migration d'embolies pendant l'acte chirurgical. La supériorité de la chirurgie sur le traitement médical a été démontrée chez les patients les plus sévères notamment les patients diabétiques, les patients avec sténose du tronc commun gauche et les patients pluritronculaires avec lésions proximales²¹.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Elle se traduit par la mise en place d'un ballon au site de la lésion qui est ensuite gonflé sous contrôle par rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les stents ont été introduits en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Ces endoprothèses ont ainsi permis une avancée considérable dans les pratiques de cardiologie interventionnelle tout en améliorant les résultats cliniques et angiographiques.

²⁰ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

²¹ Lenzen et al. *Eur Heart J.* 2005; 0: 238. disponible sur <http://eurheartj.oupjournals.org>

Le choix²² entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient.

- Les lésions monotronculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons résultats. Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 23}.

- Les atteintes bitronculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés.

- Les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le risque de resténose devient cumulatif. Le pontage demeure une alternative cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients.

Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose²⁴.

Le choix entre les différentes endoprothèses coronaires disponibles doit être effectué en fonction du risque de resténose que présente le patient :

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP doivent être utilisés en première intention dans les indications suivantes :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :

- patient diabétique,
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
- lésions longues (de plus de 15 mm de long)
- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.

- Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou à l'alliage chrome-cobalt, au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.

- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.

- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ces stents.

Dans les autres situations :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténose des greffons veineux,
- occlusions coronaires totales,
- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),

les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR Sprint RX dans les indications retenues, mais son intérêt devra être confirmé par des données complémentaires à fournir lors de la demande de renouvellement d'inscription.

²² Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71. Overview Oct 2006. disponible sur <http://www.nice.org.uk>

²³ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

²⁴ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont :

- l'angor lorsque l'ischémie est temporaire,
- l'infarctus du myocarde en cas de thrombose aboutissant à une nécrose myocardique.

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données issues des 3 registres français des cardiopathies ischémiques entre 1997 et 2002 fournissent des taux d'incidence moyens par an (standardisés sur la population mondiale) de la maladie coronaire de 240 et 49 pour 100 000 hommes et femmes de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Les taux moyens de mortalité par an sont estimés à 112 et 28 pour 100 000 hommes et femmes de plus de 35 ans²¹. Les décès d'origine coronaire correspondent au quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires. Ces derniers estimés à 160 000 par an représentent 30,2% de la mortalité totale en France²².

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent le plus souvent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

Les endoprothèses à libération de principe actif sont inscrites sur la LPPR depuis 2003 (CYPHER, TAXUS).

Les résultats des études ayant permis à la Commission de recommander l'inscription de ces dispositifs sont maintenant disponibles avec un recul de 4 ans²⁵. Ils montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne réduisent pas significativement la mortalité par rapport aux stents nus. Par contre, elles permettent une réduction du taux de revascularisation de l'ordre de 50% et 70% pour les stents TAXUS et CYPHER respectivement. Cela correspond à une revascularisation évitée sur 7 implantations pour CYPHER et sur 13 implantations pour TAXUS.

ENDEAVOR Sprint RX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR Sprint RX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Au total, la Commission considère que le service attendu de ENDEAVOR Sprint RX est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

²¹ Ducimetière P et al. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²² Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2005. Annexe 1 projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2006.

²⁵ Stone GW et al. N Engl J Med. 2007 ; 356 : 998-1008

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ **Spécifications techniques minimales**

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

Les références de stents prises en charge sont :

		Longueur nominale							
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm
Diamètre nominal (mm)	2,25 mm	ENSP225008X	-	ENSP22512X	ENSP22514X	-	ENSP22518X	ENSP22524X	ENSP22530X
	2,5 mm	ENSP25008X	-	ENSP25012X	ENSP25014X	-	ENSP25018X	ENSP25024X	ENSP25030X
	2,75 mm	ENSP27508X	-	ENSP27512X	ENSP27514X	-	ENSP27518X	ENSP27524X	ENSP27530X
	3,0 mm	-	ENSP30009X	ENSP30012X	-	ENSP30015X	ENSP30018X	ENSP30024X	ENSP30030X
	3,5 mm	-	ENSP35009X	ENSP35012X	-	ENSP35015X	ENSP35018X	ENSP35024X	ENSP35030X
	4,0 mm	-	ENSP40009X	ENSP40012X	-	ENSP40015X	ENSP40018X	ENSP40024X	ENSP40030X

■ **Modalités d'utilisation et de prescription**

La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :

- en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.
- chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peuvent être prises en charge.

Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents enrobé de produit actif pharmacologiquement confondus.

En l'absence d'étude clinique, sur la seule base des cinétiques de libération des principes actifs contenus dans les stents actuellement remboursables, il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.

Amélioration du Service Attendu

Il n'existe pas de données cliniques permettant d'évaluer l'intérêt du stent ENDEAVOR Sprint RX par rapport au stent ENDEAVOR.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent ENDEAVOR Sprint RX par rapport au stent ENDEAVOR dans toutes les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de ENDEAVOR seront demandées pour le renouvellement de l'ensemble de la gamme ENDEAVOR Sprint RX.

L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessitent d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle.

Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres 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.

Durée d'inscription proposée : Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents ENDEAVOR (15 juillet 2009)

Population cible

Population rejointe actuelle

Les données du PMSI sur l'implantation des stents coronaires en 2005 correspondent à 6 actes codés à la CCAM DDAF001/0 à 9 « dilatation des vaisseaux coronaires ». D'après ces données, la population traitée est estimée à environ 109 239 (tableau 3). Mais ce chiffre ne permet pas de faire la distinction entre les stents à libération contrôlée de principes actifs et les stents sans élution. Selon l'enquête déclarative annuelle du Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI), en 2007 117 000 angioplasties ont été réalisées dont 42% avec des stents à libération de principe actif. Le nombre moyen de stents actifs implantés par patient était de 1,41⁸.

Tableau 3 : données extraites du PMSI, 2005 (base public et privée)

	n
DDAF003/0 <u>Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée</u>	1631
DDAF004/0 <u>Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée</u>	10773
DDAF006/0 <u>Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée</u>	32066
DDAF007/0 <u>Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée</u>	9725
DDAF008/0 <u>Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée</u>	53883
DDAF009/0 <u>Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée</u>	1161
	109239

Population cible

L'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 50% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente environ 59 000 patients par an.

⁸ Enquête déclarative annuelle GACI, 2007