



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
13 mai 2008

CONCLUSIONS

Nom : **CYPHER SELECT**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur						
		8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm	
Modèles et références retenus :	Diamètre	2,25 mm	CRA08225	CRA13225	CRA18225	CRA23225	CRA28225	CRA33225
		2,5 mm	CRA08250	CRA13250	CRA18250	CRA23250	CRA28250	CRA33250
		2,75 mm	CRA08275	CRA13275	CRA18275	CRA23275	CRA28275	CRA33275
		3,0 mm	CRA08300	CRA13300	CRA18300	CRA23300	CRA28300	CRA33300
		3,5 mm	CRA08350	CRA13350	CRA18350	CRA23350	CRA28350	CRA33350
		4,0 mm	CRA08400	CRA13400	CRA18400	CRA23400	CRA28400	CRA33400

Fabricant : **CORDIS EUROPA N.V.**

Demandeur : **CORDIS S.A.S. (France)**

Données disponibles :

Les études fournies portent sur CYPHER (version antérieure).

-Traitement de lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux, sténose de l'interventriculaire antérieure):

Une évaluation technologique du centre fédéral d'expertise belge (KCE) de 2007, 8 études postérieures à l'évaluation (2 méta-analyses, 5 essais randomisés et 1 registre) sont disponibles.

Le rapport d'évaluation belge permet d'évaluer l'intérêt clinique des stents actifs dont celui de CYPHER comparés aux stents nus à partir d'une revue exhaustive de la littérature. Les stents actifs :

- apportent un bénéfice net dans la réduction de la resténose et donc du besoin d'une nouvelle revascularisation,
- ne réduisent pas la mortalité globale, cardiaque ou la survenue d'infarctus comparés aux stents nus.

Enfin, il n'existe pas de différence entre stents actifs et nus concernant l'incidence cumulée de thrombose tardive à 4 ans (événement rare).

Les résultats concernant CYPHER issus des études postérieures à l'évaluation belge concordent avec les conclusions de l'évaluation belge .

- Traitement de lésions de resténose intrastent clinique:

Une méta-analyse de 4 essais randomisés menée chez 530 patients implantés de CYPHER montre entre 9 et 12 mois, une diminution significative du risque de revascularisation de la lésion cible comparée aux traitements conventionnels (angioplastie par ballon seul et/ou brachythérapie) (RR = 0,27 [0,18-0,41]). Aucune différence concernant les décès toute cause confondue n'est observée.

L'étude de suivi des patients implantés demandée pour le renouvellement d'inscription (observatoire Français de Angioplastie coronaire dans le monde Réel FAR) rapporte des résultats tous stents actifs confondus.

Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Indications :	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 <u>uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose</u> : - 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 <u>Resténose</u> intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement. 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 protégée, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée.
Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : La prise en charge doit être assurée dans la limite une unité par artère ayant une lésion répondant aux exigences de taille, de longueur ou de localisation, dans la limite de 3 stents par patient. En cas de dissection occlusive aiguë trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum. Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus. 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 SA :	<u>Lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux, sténose de l'interventriculaire antérieure):</u> ASA de niveau II par rapport aux stents nus <u>Resténose intra-stent clinique:</u> ASA de niveau II par rapport à l'angioplastie par ballon seule
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Prolongation d'inscription pour une durée d'1 an
Conditions du renouvellement :	Des données du registre FAR spécifiques à CYPHER SELECT devront être fournies à la Commission pour le renouvellement d'inscription.
Population cible :	Entre 68 000 et 71 000 patients par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement 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 CYPHER SELECT existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau :

		Longueur					
		8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
Diamètre	2,25 mm	CRA08225	CRA13225	CRA18225	CRA23225	CRA28225	CRA33225
	2,5 mm	CRA08250	CRA13250	CRA18250	CRA23250	CRA28250	CRA33250
	2,75 mm	CRA08275	CRA13275	CRA18275	CRA23275	CRA28275	CRA33275
	3,0 mm	CRA08300	CRA13300	CRA18300	CRA23300	CRA28300	CRA33300
	3,5 mm	CRA08350	CRA13350	CRA18350	CRA23350	CRA28350	CRA33350
	4,0 mm	CRA08400	CRA13400	CRA18400	CRA23400	CRA28400	CRA33400

■ Conditionnement unitaire et stérile

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

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications actuellement retenues à la LPPR pour le stent au sirolimus CYPHER SELECT c'est à dire :

- 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 haut risque de resténose :
 - Patient diabétique
 - Lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - Lésion longue (de plus de 15 mm de long)
 - Sténose de l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale
- Resténose intra-stent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intra-stent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

Historique du remboursement

L'inscription de CYPHER SELECT sur la liste des produits et prestations (LPPR) dans l'indication citée ci dessus fait suite aux publications aux J.O. des 4 novembre 2005 et 27 mars 2007 à partir des avis successifs des 18 mai 2005 et 25 octobre 2006.

CYPHER (version antérieure dans la gamme) a été inscrit du 9 septembre au 1^{er} décembre 2007 (date de radiation).

La date de fin de prise en charge de CYPHER SELECT est le 01 juillet 2008.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le BSI Product Services (n°0086), Royaume Uni.

■ Description

Les stents de la gamme CYPHER comprennent trois éléments :

- La plate-forme (stent métallique)
- L'enrobage polymérique recouvrant la plate-forme associé au sirolimus ou rapamycine
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation

CYPHER SELECT est une endoprothèse libérant progressivement du sirolimus sur 30 jours, dans le vaisseau où il est implanté. L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association du sirolimus ($140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) à deux polymères non-érodables : le PEVA (Polyéthylène-co vinyl acetate) et le PBMA (poly n-butyl methacrylate). L'épaisseur moyenne de l'enrobage est d'environ 10 microns.

Le dispositif employé dans CYPHER SELECT est le ballon DURALYN, placé à l'extrémité distale du cathéter-porteur servant à l'introduction du stent dans l'artère.

La plate-forme ainsi que le cathéter employés pour CYPHER SELECT sont ceux utilisés pour Bx AGILE (Laboratoires CORDIS, société du groupe JOHNSON & JOHNSON). Il s'agit d'un stent en acier inoxydable 316L préalablement fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à la mise en place à l'intérieur de l'artère.

■ 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.

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 CYPHER SELECT, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

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

² Kornowski R. et al. JACC 1999 ; 33 : 420-426

■ 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).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Plusieurs études^{4,5,6,7,8,9,10,11,12} (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, ISAR-SMART et SES SMART) concernant le stent CYPHER (produit antérieur dans la gamme) ont conduit à le prendre en charge 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 des 25 septembre 2002, 5 novembre 2003, 1^{er} septembre 2004 et 18 mai 2005).

Dans l'avis de la CEPP du 18 mai 2005, les données fournies sont apparues suffisantes à la Commission pour extrapoler les résultats des études retenues pour CYPHER au stent CYPHER SELECT et recommander l'inscription de la nouvelle plate-forme dans les mêmes conditions.

Nouvelles données :

Parmi les études fournies, celles sélectionnées par la Commission sont :

-le rapport d'évaluation du centre fédéral d'expertise belge (KCE) de 2007¹³

-les publications postérieures au rapport belge c'est à dire

- les méta-analyses de Stettler et al.¹⁴ (comparant le produit au TAXUS et aux stents nus) ; de Schomig et al.¹⁵ (comparant le produit au TAXUS) et de Dibra et al.¹⁶ (comparant le produit à l'angioplastie dans les resténoses intrastent).
- les essais randomisés comparant le produit aux stents nus avec des résultats à plus de 2 ans de suivi : RAVEL¹⁷, SIRIUS¹⁸, DIABETES¹⁹
- les essais randomisés comparant le produit au TAXUS SORT OUT II²⁰ ; TAXI late²¹
- le registre EVASTENT chez les diabétiques²².

Ces études portent sur le stent CYPHER (version antérieure)

Evaluation technologique belge

Cette évaluation avait pour objectif de faire une synthèse des preuves cliniques sur l'utilisation des stents actifs (CYPHER et TAXUS) comparés aux stents nus à partir d'une revue exhaustive de la littérature. Sur une période de recherche allant de 2004 à 2007, 29 registres et 29 méta-analyses

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

⁴ Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 103 : 192-195

⁵ Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 104(17) : 2007-2011

⁶ Morice MC et al. N Engl J Med 2002 ; 346(23) : 1773-1780

⁷ Schofer J. et al. Lancet 2003 ; 362 :1093-1099.

⁸ Schampaert E. et al. J Am Coll. Cardiol. 2004 ; 43 :1110 -1115.

⁹ Moses JW et al N Engl J Med 2003 ; 349 :1315-1323

¹⁰ Holmes DR et al. Circulation 2004 ;109 : 634-640.

¹¹ Lemos P. et al. Circulation 2004 ; 109 : 190-195.

¹² Kastrati A. et al. JAMA 2005 ; 293 : 165-171.

¹³ Drug eluting stents en Belgique. KCE, 2007.

¹⁴ Stettler et al. Lancet. 2007 ;370(9591):937-48.

¹⁵ Schomig A et al. JACC 2007; 50 (14): 1373-1380.

¹⁶ Dibra A. et al. JACC 2007; 49 (5): 616-23.

¹⁷ Morice M et al. JACC 2007; 50 (14):1299-1304.

¹⁸ Weisz et al. Am J Cardiol 2007; 99 (8): 1044-1050.

¹⁹ Quevedo et al. Eur.Heart J. 2007; 28 (16): 1946-1952.

²⁰ Gallo et al. JAMA. 2008 Jan 30;299(4): 409-16.

²¹ Berger et al. Catheter Cardiovasc Interventions 2007; 70 (2): 163-166.

²² Machecourt et al. J Am Coll. Cardiol 2007; 50 (6): 501-508.

ont été sélectionnés. Sur les méta-analyses retenues, 4 ont été analysés en détail car elles reposaient sur des données individuelles et des durées de suivi longues.

Les conclusions de cette évaluation sont les suivantes :

Comparés aux stents nus,

- les stents actifs apportent un bénéfice net dans la réduction de la resténose et donc du besoin d'une nouvelle revascularisation. Néanmoins, cette dernière est surestimée en raison des suivis angiographiques programmés dans la majorité des essais comparés aux données provenant des registres.
- les stents actifs ne réduisent pas la mortalité globale, cardiaque ou la survenue d'infarctus.

Il n'existe pas de différence entre stents actifs et nus concernant l'incidence cumulée de thrombose tardive à 4 ans (événement rare). La distribution des événements est différente entre stents actifs et stents nus (nus : plus de thromboses dans la 1^{ière} année après implantation ; actifs : plus de thromboses après la 1^{ière} année probablement liée à un traitement anti-agrégant discontinu).

Etudes postérieures au rapport d'évaluation belge

Lésion de novo

Les essais randomisés SIRIUS et RAVEL comparent CYPHER aux stents nus chez 1 058 et 238 patients ayant une lésion de novo. Les résultats à long terme montrent une diminution de la revascularisation de la lésion cible dans le groupe CYPHER comparé à celui avec stents nus (tableau 1). Aucune différence n'est observée entre les groupes concernant les données de sécurité (décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde avec onde Q et thromboses de stent tardives certaines et probables).

Indications larges : angor stable, instable, ischémie silencieuse, infarctus aigu, occlusion coronaire totale, insuffisance coronaire symptomatique, lésions complexes, plurifonculaires, lésions courtes, longues.

La méta-analyse de Stettler se base sur des comparaisons indirectes de 38 essais randomisés chez un total de 18 023 patients (analyse sur données individuelles). Elle montre une diminution significative du taux de revascularisation de la lésion cible avec CYPHER par rapport aux stents nus jusqu'à 4 ans (RR = 0,30 [0,24-0,37], p<0,001) (tableau 1). Aucune différence n'est observée concernant les données de sécurité (décès toute cause confondue, infarctus du myocarde, thrombose de stent définie selon l'Academic Research Consortium (ARC)²³).

La méta-analyse de Schomig se base sur une méthode conventionnelle pour l'analyse de 16 essais randomisés chez 8 695 patients (analyse sur données individuelles pour deux tiers des patients). Elle met en évidence entre 9 mois et 3 ans, une réduction significative du taux de revascularisation (de la lésion et du vaisseau cible) avec CYPHER par rapport à TAXUS (RR = 0,74 [0,63-0,87], p<0,001). Dans la méta-analyse de Stettler, le même résultat est retrouvé à 4 ans pour la revascularisation de la lésion cible (RR = 0,70 [0,56-0,84], p=0,0021) (tableau 2).

Dans ces deux méta-analyses, le risque de survenue d'infarctus du myocarde à 4 ans est diminué par l'implantation d'un stent CYPHER comparé à TAXUS, à la limite de la significativité statistique (RR = 0,83 [0,71-1,00], p=0,045 et RR = 0,81 [0,64-1,02], p=0,07 avec les données individuelles). A 4 ans, ces deux études ne montrent pas de différence entre CYPHER et TAXUS jusqu'à 4 ans pour les décès toutes causes et les thromboses de stent définis selon l'ARC.

Les essais randomisés SORT OUT II et TAXI LATE comparent CYPHER à TAXUS chez 2 098 et 202 patients. Ces derniers sont recrutés à partir du registre national danois des patients traités par angioplastie dans SORT OUT II. Dans TAXI LATE, ils doivent recevoir une angioplastie avec stent actif (sans restriction sur les critères d'inclusion). Les résultats à 18 mois et à 3 ans ne montrent pas de différence concernant les données d'efficacité (revascularisation du vaisseau et de la lésion cible) et de sécurité (décès toutes causes, infarctus du myocarde, thrombose de stent selon l'ARC) (tableau 2).

²³Cutlip D.E. et al. Circulation 2007;115:2344-2351.

Tableau 1 : Taux de revascularisation de la lésion cible dans les lésions de novo (RAVEL, SIRIUS) et indications larges (Méta-analyse de Stettler)

Etude	N		CYPHER	NUS	p
SIRIUS	1 058	2 ans	31 (5,8 %)	112 (21,3%)	<0,0001
RAVEL	238	5 ans	11 (10,3 %)	30 (26%)	<0,001
Méta-analyse de Stettler	18 023	4 ans	RR = 0,30 [0,24-0,37]		<0,001

Tableau 2 : Risque Relatif de revascularisation de la lésion cible (RR) de CYPHER comparé à TAXUS dans des indications larges

Etude	N		RR	
Méta-analyse de Stettler	18 023	4 ans	0,70 [0,56-0,84]	p=0,0021
Méta-analyse de Schomig	8 695	3 ans	0,74 [0,63-0,87]	p<0,001
SORT OUT II	2 098	18 mois	0,75 [0,52-1,10]	NS

Diabétiques

L'essai randomisé DIABETES compare CYPHER aux stents nus chez 160 patients diabétiques ayant une ou plusieurs lésions de novo. Les résultats à 2 ans montrent une diminution de la revascularisation globale dans le groupe recevant CYPHER comparé à celui recevant un stent nu (15,4 % vs 38,8 %, p=0,001). Aucune différence concernant les décès d'origine cardiaque et les infarctus du myocarde n'est observée à 2 ans entre les groupes (tableau 3).

Dans la méta-analyse de Stettler, il n'existe pas de différence à 4 ans entre la pose de CYPHER et celle de stents nus dans le sous-groupe des 3 762 patients diabétiques analysés pour les décès toutes causes confondues et les infarctus du myocarde (tableau 3).

Tableau 3 : Risque Relatif (RR) de Décès et d'Infarctus du myocarde de CYPHER comparé aux stents nus dans le sous groupe de patients diabétiques

Etude	N		Décès	Infarctus du myocarde	
DIABETES	160	2 ans	0,80 [0,3-2,4]	4,4 [0,6-3,1]	NS
Méta-analyse de Stettler	3 762	4 ans	1,24 [0,74-1,87]	1,03 [0,79-1,35]	NS

Resténose intrastent clinique

La méta-analyse de Dibra basée sur 4 essais randomisés montre entre 9 et 12 mois, une diminution significative du risque de revascularisation de la lésion cible chez les 530 patients implantés de CYPHER par rapport aux traitements conventionnels (angioplastie par ballon seul et/ou brachythérapie) (RR = 0,27 [0,18-0,41]). Aucune différence concernant les décès toutes causes confondues n'est observée.

Etudes demandées par la Commission

Une étude de suivi des patients implantés (observatoire Français de Angioplastie coronaire dans le monde Réel FAR) incluant des centres français représentatifs d'angioplastie a débuté début 2006. Elle a pour objectif de recueillir annuellement des données d'efficacité et de sécurité sur 15 jours auprès d'une centaine de centres. Les premières données actuellement disponibles à 1 an ne rapportent pas de résultats spécifiques à CYPHER SELECT.

Au total, ces données confirment l'intérêt et la sécurité de CYPHER SELECT dans les indications retenues:

- **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

- **Resténose intra-stent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intra-stent enrobé de produit actif pharmacologiquement.**

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 choix²⁴ 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, 25}.

- 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 resténose²⁶.

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.

²⁴ 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>

²⁵ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

²⁶ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

Stratégie thérapeutique dans la resténose intrastent :

Les possibilités thérapeutiques sont peu nombreuses :

- La brachythérapie endocoronaire a été abandonnée dans les centres français pour le traitement d'une deuxième resténose intrastent. C'était une technique lourde nécessitant la gestion de la source émettant des rayonnements bêta ou gamma difficilement compatible avec la faible activité des centres la pratiquant.
- La redilatation au ballon est temporairement efficace, mais entraîne une deuxième resténose intrastent dans les semaines suivant le geste dans plus de la moitié des cas.
- La revascularisation chirurgicale par pontage est souvent nécessaire, malgré le risque élevé de complications péri-opératoires liées à l'intervention.
- L'utilisation des stents actifs des gammes TAXUS ou CYPHER est recommandée en première intention dans la resténose intrastent clinique à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement (avis des 18 mai 2005 et 11 octobre 2006).

Au total, dans la resténose intrastent clinique, à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement, CYPHER SELECT constitue le plus souvent la seule alternative, et son utilisation doit être recommandée en première intention.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT dans les indications retenues.

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.

La resténose intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) entraîne des conséquences fonctionnelles délétères sur la qualité de vie du patient : réapparition de la douleur angineuse, réhospitalisations, voire incidents ou accidents coronariens aigus.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données issues des 3 registres français²⁷ 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.

Les taux de mortalité coronaire annuels moyens, sont estimés à 112 pour 100 000 hommes et 28 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans.

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 résultats des études ayant permis à la Commission de recommander l'inscription de ces dispositifs sont maintenant disponibles avec un recul de 4 ans. 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

²⁷ Ducimetière P et al. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68

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.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT présente un intérêt pour la santé publique.

Les données cliniques disponibles confirment l'intérêt de CYPHER SELECT. La Commission rappelle qu'elle a mandaté un groupe de travail chargé de réévaluer l'ensemble de la gamme des stents actifs dans le cadre d'une auto-saisine.

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

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur					
		8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
Diamètre	2,25 mm	CRA08225	CRA13225	CRA18225	CRA23225	CRA28225	CRA33225
	2,5 mm	CRA08250	CRA13250	CRA18250	CRA23250	CRA28250	CRA33250
	2,75 mm	CRA08275	CRA13275	CRA18275	CRA23275	CRA28275	CRA33275
	3,0 mm	CRA08300	CRA13300	CRA18300	CRA23300	CRA28300	CRA33300
	3,5 mm	CRA08350	CRA13350	CRA18350	CRA23350	CRA28350	CRA33350
	4,0 mm	CRA08400	CRA13400	CRA18400	CRA23400	CRA28400	CRA33400

■ Modalités d'utilisation et de prescription

La prise en charge doit être assurée dans la limite une unité par artère ayant une lésion répondant aux exigences de taille, de longueur ou de localisation, dans la limite de 3 stents par patient.

En cas de dissection occlusive aiguë trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.

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

Lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux, sténose de l'interventriculaire antérieure):

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration Importante du Service Attendu (ASA II) du stent CYPHER SELECT par rapport aux stent nus.

Resténose intra-stent clinique:

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration Importante du Service Attendu (ASA II) du stent CYPHER SELECT par rapport à l'angioplastie par ballon seule.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Les données du registre FAR spécifiques à CYPHER SELECT devront être présentées à la Commission pour le renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée : prolongation d'inscription pour une durée d'1 an.

Population cible

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer les sous groupes de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif qui correspondent aux indications de la LPPR.

Selon les experts, l'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 50% des patients traités par angioplastie en France ce qui représente environ 59 000 patients par an.

La resténose clinique intrastent représente environ 8 à 10 % des cas, soit 9 à 12 000 patients par an. Ces taux sont réduits par l'usage des endoprothèses actives, et devraient se stabiliser dans les années à venir autour de 5 à 6 000 patients par an.

Au total, la population cible de CYPHER SELECT représente entre 68 et 71 000 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

ABBREVIATIONS UTILISEES

DES : stent actif

PES : stent actif au paclitaxel TAXUS

SES : stent actif au sirolimus CYPHER

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative

NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

Définitions des thromboses de stent de l'Academic Research Consortium (ARC)²³

Certaine: syndrome coronaire aigu + thrombus démontré par angiographie ou autopsie

Probable: décès de cause inconnue < 1 mois ou infarctus du myocarde sur territoire (toute durée sans angiographie)

Possible: tout décès de cause inconnue > 1 mois

Aigue : dans les 24 h après implantation ;

Subaigüe : entre 1 et 30 jours après

Tardive : après 1 mois jusqu'à 1 an

Très tardive : après 1 an.

Méta-analyses

DONNEES d'EFFICACITE

Auteur principal, Année	Essais retenus / Indications	Nombre patients	Interventions		Taux de revascularisation du vaisseau cible TVR (Hazard Ratio)	Taux de revascularisation de la lésion cible TLR (Hazard Ratio)
			Types	n		
Dibra, 2007	4 essais randomisés Resténose après stents nus	1230	SES PES SES/PES Angioplastie /Brachythérapie	335 195 200 500		de 9 à 12 mois SES vs angioplastie/brachythérapie : 0,27 [0,18-0,41], NR
Schomig, 2007	16 essais randomisés (6 avec suivi angiographique programmé) Indications larges : lésions complexes, pluritrunculaires, lésions courtes, longues, infarctus aigu, diabétiques, tout venant	8695	SES PES	4391 4304	de 9 mois à 3 ans SES vs PES : 0.74 [0.63-0.87], p<0.001, hétérogénéité NS Après 1 ^{ère} année : 0.79 [0.58-1,09] ; NS	
Stettler, 2007	38 essais randomisés Indications larges : angor stable, instable, ischémie silencieuse, infarctus aigu, occlusion coronaire totale, insuffisance coronaire symptomatique, tout venant	18 023	SES PES NUS	6771 6331 4921		Jusqu'à 4 ans (n= 17 712) SES vs nus : 0,3 [0,24-0,37] ; p<0,0001 SES vs PES : 0,7 [0,56-0,84] ; p=0,0021

DONNEES de SECURITE

Auteur principal, Année	Essais retenus	Nombre patients	Interventions		Evènements cliniques majeurs MACE défini par IDM +décès (Hazard Ratio)	Décès toutes causes (Hazard Ratio)	Infarctus du myocarde (IDM) (Hazard Ratio)	Thrombose de stent Certaine définie par ARC ≥1 mois (Hazard Ratio)
			Types	n				
Dibra, 2007	4 essais randomisés Resténose après stents nus	1230	SES PES SES/PES Angioplastie /Brachythérapie	335 195 200 500	de 9 à 12 mois DES vs autre :1,04 [0,54-2,03], NS	de 9 à 12 mois DES vs autre : 0,63 [0,22-1,85], NS		
Schomig, 2007	16 essais randomisés Indications larges	8695	SES PES	4391 4304		de 9 mois à 3 ans SES vs PES : 0,92 [0,74-1,13], NS	de 9 mois à 3 ans Onde Q SES vs PES : 0,84 [0,69-1,03], NS données individuelles:0,81 [0,64-1,02] p=0,07 Après 12 mois: 0,45 [0,25-0,8] ;p=0,006	
Stettler, 2007	38 essais randomisés Indications larges	18 023	SES PES NUS	6771 6331 4921	de 1 à 4 ans : 18 023 SES vs nus :0,92 [0,77-1,08], NS SES vs PES:0,92 [0,79-1,08], NS	Jusqu'à 4 ans (n=18 023) SES vs nus : 1,0 [0,82-1,25], NS SES vs PES: 0,96 [0,83-1,24], NS Diabétiques (n=3679) SES vs nus : 1,24 [0,74-1,87], NS SES vs PES : 1,06 [0,76-1,59], NS	Jusqu'à 4 ans(n=17 962) SES vs nus : 0,81 [0,66-0,97], p=0,03 SES vs PES : 0,83 [0,71-1,0], p=0,045 Diabétiques (n=3762) SES vs nus : 1,03 [0,79-1,35], NS SES vs PES : 0,96 [0,69-1,31], NS	Jusqu'à 4 ans SES vs nus : 1,14 [0,62-2,26], NS SES vs PES : 0,54 [0,26- 0,98],p=0,041 Après 12 mois 0,39 [0,09-1,32], p=0,10

Essais cliniques randomisés

DONNEES d'EFFICACITE

Nom étude, Auteur principal, Année	Pays	Nombre patients Indications	Interventions		Taux de revascularisation		
			Types	n	Globale	Du vaisseau cible (TVR)	De la lésion cible (TLR)
DIABETES Jimenez- Quevedo, 2007	Espagne 4 centres	160 Diabétique traité depuis 1 mois (définition OMS) Lésions de novo (61 % plus de 2 vaisseaux)	SES NUS	80 80	A 2 ans SES vs NUS : 15,4 vs 38,8%, p=0,001		A 2 ans SES vs NUS : RR= 0,3 [0,1-0,6], p<0,0001
RAVEL Morice, 2007	International 19 centres	238 1 Lésion de novo ; Ischémie silencieuse, Angor	SES NUS	120 118		A 5 ans SES vs NUS : 3(2,7%) vs 3(2,6%), NS	A 5 ans SES vs NUS : 11(10,3%) vs 30(26%), p<0,001
SIRIUS Weisz, 2006	USA 53 centres	1058 1 Lésion unique ; Ischémie silencieuse, Angor - 15 à 30 mm - 2,5 à 3,5 mm	SES NUS	533 525		A 2 ans : SES vs NUS : 26 (4,9%) vs 38 (7,2%), NS	A 2 ans SES vs NUS : 31 (5,8%) vs 112 (21,3%) p<0,0001
SORT OUT II Galloe, 2008	Danemark National	2098 Patients consécutifs avec angioplastie et pose de DES prévues Utilisation « Off label » : lésions tortueuses, occlusion chronique totale, greffon veineux, tronc commun	SES PES	1065 1033		A 18 mois SES vs PES : RR = 0,83 [0,60-1,14], NS	A 18 mois SES vs PES : RR=0,75 [0,52-1,10], NS
TAXI LATE Berger, 2007	Suisse 1 centre	202 Patients consécutifs sélectionnés pour avoir un DES (extension de l'étude TAXI) Utilisation « Off label » : pontage veineux, tronc commun gauche non protégé, resténose intrastent (12%)	SES PES	100 102			A 3 ans SES vs PES: 5/100 vs 1/102, NS

DONNEES de SECURITE

Nom étude, Auteur principal, année	Pays	Nombre patients Indications	Intervention		Décès		Infarctus du myocarde (IDM)		Thrombose de stent définie par ARC		
			Types	n	Toutes causes	Causes Cardiaques	Avec Onde Q	Sans Onde Q	≤1 mois	de 1 à 12 mois	≥12 mois
DIABETES* Jimenez-Quevedo, 2007	Espagne 4 centres	160 Diabétique traité depuis 1 mois (définition OMS) Lésions de novo (61 % ≥2 vaisseaux)	SES NUS	80 80		A 2 ans SES vs NUS : RR=0,8 [0,3-2,4] NS	A 2 ans SES vs NUS : RR= 0,3 [0,04-1,7] NS	A 2 ans SES vs NUS : RR = 4,4 [0,6-3,1] NS			
RAVEL Morice, 2007	International 19 centres	238 1 Lésion de novo ; Ischémie silencieuse, Angor	SES NUS	120 118	A 5 ans SES vs NUS : 14 (12,1%) vs 8 (7,1%) NS		A 5 ans SES vs NUS : 10 (8,9%) vs 8 (6,9%) NS		0	SES : 0 NUS : 3 Certaine : 0 Probable : 2 (1,7%) Possible : 1 (0,8%) NS	SES : 4 (3,3%) Certaine : 1(0,8%) Probable : 1(0,8%) Possible :2 (1,7%) NUS : 5 Certaine: 1 (0,8%) Probable : 0 Possible : 4(3,4%) NS
SIRIUS Weisz, 2006	USA 53 centres	1058 1 Lesion unique ; Ischémie silencieuse, Angor - 15 à 30 mm - 2,5 à 3,5 mm	SES NUS	533 525	A 2 ans SES vs NUS : 11 (2,1%)vs 7 (1,3%) NS	A 2 ans SES vs NUS : 4 (0,8%) vs 3 (0,6%) NS	A 2 ans SES vs NUS : 6 (1,1%) vs 5 (1%), NS	A 2 ans SES vs NUS : 17 (3,2%) vs 20 (3,8%) NS	SES : 1 (0,2%) Certaine : 1 NUS: 1 (0,2%) Certaine : 1 NS	SES : 2 (0,4%) Certaine : 1(0,2%) Probable : 0 Possible : 1 (0,2%) NUS: 5 (1%) Certaine : 3(0,6%) Probable : 1 (0,2%) Possible : 1 (0,2%) NS	SES : 2 (0,4%) Certaine : 1(0,2%) Probable : 0 Possible: 1 (0,2%) NUS : 2 (0,6%) Certaine :0 Probable : 1 (0,2%) Possible: 1 (0,2%) NS
SORT OUT II Galloe, 2008	Danemark National	2098 Patients consécutifs avec angioplastie et pose de DES prévue Utilisation « Off label » : lésions tortueuses, occlusion chronique totale, greffon veineux, tronc commun	SES PES	1065 1033	A 18 mois SES vs PES : 0,99 [0,64-1,53], NS	A 18 mois : SES vs PES : 1,09 [0,56-2,13], NS	A 18 mois : SES vs PES : 0,82 [0,55-1,22], NS		A 18 mois : NS SES : 28 (2,6%) Certaine : 13 (1,2%) Probable : 5 (0,5%) Possible : 10 (0,9%) PES : 30 (2,8%) Certaine : 14 (1,4%) Probable : 8 (0,8%) Possible : 8 (0,8%)		
TAXI LATE Berger, 2007	Suisse 1 centre	202 Patients consécutifs sélectionnés pour avoir un DES extension de l'étude TAXI Utilisation « Off label » : pontage veineux, tronc commun gauche non protégé, resténose intrastent (12%)	SES PES	100 102	A 3 ans SES vs PES : 7/100 vs 3/102, NS	A 3 ans SES vs PES : 4/100 vs 1/102, NS	A 3 ans SES vs PES : 1/100 vs 1/102, NS	A 3 ans SES vs PES : 2/100 vs 6/102, NS			

*effets secondaires autre que ceux du MACE : hémorragie 3 (1,9%) ne nécessitant pas l'arrêt du Plavix

Registre multicentrique

Nom étude, Auteur principal, Année	Pays	Caractéristiques patients	Interventions		Taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR)	Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)	Décès		Thrombose de stent		
			Types	n			Toutes causes	Causes Cardiaques	≤1 mois	de 1 à 12 mois	≥12 mois
EVASTENT Machecourt, 2007	France 53 centres ≥600 Angioplasties/ an	Patients consécutifs Appariement de non diabétiques pour un diabétique inclus Off label (19%) : bifurcations, lésions ostiales, hautement calcifiées, lésions ≥30 mm	SES	1731	A 1 an: p=0.007 Diab : 10,5% Non Diab:6,1%	A 1 an : p=0,038 Diab : 5,8% Non Diab: 3,3%	A 1 an : p<0.001 Diab :4,9% (pluriT 5,7%) Non Diab :1.6% (pluriT 3,0%)	1 an : p=0.002 Diab : 35 (pluriT 2,1%) Non Diab : NR	Total : 23 Diab : 16 (1,9%) Non Diab :7(0,8%) p=0.04	Total : 18	Total : 4
									Total selon définition ARC Certaine : 30 Probable : 8 Possible : 7 Diab : 3,2% (pluriT 4,3%) Non Diab :1,7% (pluriT 3,0%) p=0.03		

