



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

25 octobre 2006

CONCLUSIONS							
Nom :	CYPHER SELECT PLUS, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)						
Modèles et références retenus :	Sont prises en charge les références suivantes :						
		Longueur nominale					
	Diamètre	8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
	2,25 mm	CRB08225	CRB13225	CRB18225	CRB23225	CRB28225	CRB33225
	2,50 mm	CRB08250	CRB13250	CRB18250	CRB23250	CRB28250	CRB33250
	2,75 mm	CRB08275	CRB13275	CRB18275	CRB23275	CRB28275	CRB33275
	3,00 mm	CRB08300	CRB13300	CRB18300	CRB23300	CRB28300	CRB33300
	3,50 mm	CRB08350	CRB13350	CRB18350	CRB23350	CRB28350	CRB33350
Fabricant :	CORDIS EUROPA N.V.						
Demandeur :	CORDIS S.A.S. (France)						
Données disponibles :	CYPHER SELECT PLUS est la nouvelle version du stent CYPHER SELECT. Le stent est identique, seule la gaine du système d'insertion de l'endoprothèse a été modifiée avec ajout d'un revêtement lubrifié hydrophile (polyvinylpyrrolidone) au niveau distal du corps extérieur de la gaine du cathéter, afin de faciliter la progression du système d'insertion de l'endoprothèse dans les vaisseaux. Ce cathéter d'insertion est ensuite retiré après la mise en place de l'endoprothèse.						
	Aucune donnée clinique spécifique aux stents CYPHER SELECT PLUS n'est fournie. La Commission considère que les modifications apportées entre CYPHER SELECT et CYPHER SELECT PLUS, ne remettent pas en cause le rapport performances/risques du dispositif. Les résultats des études ayant conduit aux indications retenues pour CYPHER SELECT peuvent être extrapolées au CYPHER SELECT PLUS.						
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de :						
	- l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT PLUS dans les indications retenues, - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT PLUS 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.						

- <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 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 CYPHER SELECT PLUS. Les lésions de diamètre inférieur à 2,5 mm ne sont pas une indication à l'emploi de CYPHER SELECT PLUS.	
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La prise en charge doit être assurée dans la limite d'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 un mois.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme CYPHER SELECT
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents CYPHER SELECT (01/07/2008)
Conditions du renouvellement :	Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de CYPHER SELECT seront demandées pour le renouvellement de CYPHER SELECT PLUS. 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.
Population cible :	De l'ordre de 68 400 à 70 800 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 CYPHER SELECT PLUS existe en plusieurs tailles et diamètres :

Diamètre	Longueur nominale					
	8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
2,25 mm	CRB08225	CRB13225	CRB18225	CRB23225	CRB28225	CRB33225
2,50 mm	CRB08250	CRB13250	CRB18250	CRB23250	CRB28250	CRB33250
2,75 mm	CRB08275	CRB13275	CRB18275	CRB23275	CRB28275	CRB33275
3,00 mm	CRB08300	CRB13300	CRB18300	CRB23300	CRB28300	CRB33300
3,50 mm	CRB08350	CRB13350	CRB18350	CRB23350	CRB28350	CRB33350

■ 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 CYPHER SELECT déjà inscrites (codes 3123536, 3160922, 3183604, 3159592, 3148677).

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription pour la gamme CYPHER SELECT PLUS.

Le stent CYPHER SELECT (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, ainsi que dans la resténose intrastent clinique (avis du 18 mai 2005).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume Uni, le 19 juin 2006.

■ Description

Le stent CYPHER SELECT PLUS enrobé de sirolimus (produit actif pharmacologiquement) comprend trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique, constituée d'acier 316 L,
- l'enrobage polymérique recouvrant le stent associé à un médicament, le sirolimus (ou rapamycine),
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle.

La plate-forme employée pour CYPHER SELECT PLUS est celle utilisée 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.

CYPHER SELECT PLUS 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 µg/cm²) à deux polymères non-érodables : le PEVA (Polyethylene-co vinyl acetate) et le PBMA (poly n-butyl methacrylate). L'épaisseur moyenne de l'enrobage est d'environ 10 microns.

CYPHER SELECT PLUS est la nouvelle version du stent CYPHER SELECT. Le stent est identique, seule la gaine du système d'insertion de l'endoprothèse a été modifiée avec ajout d'un revêtement lubrifié hydrophile (polyvinylpyrrolidone) au niveau distal du corps extérieur de la gaine du cathéter, afin de faciliter la progression du système d'insertion de l'endoprothèse dans les vaisseaux. Ce cathéter d'insertion 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 sont d'abord un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un risque d'infarctus et de décès.

L'autre complication de l'angioplastie au ballon seul est la resténose qui survient dans 30 à 40 % des cas, dans les 6 mois qui suivent l'intervention¹. Son mécanisme est triple : rétraction élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère, hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel.

Les endoprothèses ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Elles agissent mécaniquement en prévenant la rétraction élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur. Cet effet positif est plus important que l'effet négatif de majoration d'hyperplasie néo-intimale qu'elles induisent. 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, JACC 2001 ; 37(8) : 2238i-2239lxvi

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

■ **Acte ou prestation associée**

La notice d'utilisation prévoit un traitement anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel ou ticlopidine) pendant au moins 2 mois après l'intervention, et le patient doit prendre de l'aspirine indéfiniment.

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).

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

³ Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93(2) : 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 CYPHER SELECT PLUS

Plusieurs études concernant le stent CYPHER^{16,17,18,19,20,21,22,23,24} et le stent CYPHER SELECT (étude DOMINO, non publiée) ont conduit à prendre en charge CYPHER SELECT 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 18 mai 2005).

De plus, ces indications sont reprises dans les recommandations européennes les plus récentes^{25,26}.

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

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

¹⁸ Sousa JE Congrès de l'ACC, Atlanta, mars 2002 (communication)

¹⁹ Morice MC et al. N Engl J Med 2002 ; 346(23) : 1773-1780

²⁰ Schofer J. et al. Lancet 2003 ; 362 : 1093-1099.

²¹ Schampaert E. et al. J Am Coll Cardiol. 2004 ; 43 : 1110 -1115.

²² Moses JW et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1315-1323

²³ Holmes DR et al. Circulation. 2004 ; 109 : 634-640.

²⁴ Lemos P. et al. Circulation 2004 ; 109 : 190-195

²⁵ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) : Oct 2003 : Technology appraisal 71 disponible sur <http://www.nice.org.uk>

²⁶ Silber S. et al. for the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur Heart J 2005 ; 26(8) : 804-847

L'étude ISAR-DESIRE²⁷ comparant trois stratégies de traitement de la resténose intra-stent a conduit à prendre également en charge CYPHER SELECT pour le traitement de la resténose intrastent clinique (avis de la CEPP du 18 mai 2005).

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

Au total, les indications retenues par la Commission pour les stents CYPHER SELECT PLUS sont identiques à celles de la gamme CYPHER SELECT, à savoir :

- 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 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 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 pluritrunculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de CYPHER SELECT PLUS.

1.1 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 statine²⁸.

²⁷ Kastrati A. et al. JAMA. 2005 ; 293 : 165-171.

²⁸ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

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 pluritrunculaires avec lésions proximales²⁹.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Mise en place d'un ballon au site de la lésion et gonflage 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.

Le choix³⁰ 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 monotrunculaires 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)^{1,31}.

- Les atteintes bitrunculaires 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. Ainsi, les lésions tritrunculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; 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 resténose³².

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 (gammes TAXUS, CYPHER et ENDEAVOR) 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.

Pour la gamme ENDEAVOR, ces indications sont retenues pour des lésions d'accessibilité difficile en raison de leur localisation, leur morphologie ou la présence de calcifications importantes.

- 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, aux composants du stent ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.

²⁹ Lenzen et al. *Eur Heart J*. 2005; 0: 238. disponible sur <http://eurheartj.oupjournals.org>

³⁰ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71 disponible sur <http://www.nice.org.uk>

³¹ Kastrati A et al. *JACC* 1997 ; 30 : 1428-1436

³² Pagano D et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 791-799

- 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.

Les stents de la gamme CYPHER et TAXUS LIBERTE (avis du 18 mai 2005 et du 11 octobre 2006) sont indiqués dans le traitement de la resténose 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. Dans cette indication, leur utilisation doit être recommandée en première intention.

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 sirolimus CYPHER SELECTPLUS dans les indications retenues, mais son intérêt devra être confirmé par des données complémentaires à fournir lors de la demande de renouvellement d'inscription.

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, et 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

La prévalence de la maladie coronaire est estimée à environ 3 millions de personnes, et celle de l'infarctus du myocarde à 120 000.

En France, 50 000 décès annuels sont d'origine coronaire. Ils représentent le quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires, et le dixième de la mortalité toutes causes confondues.

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.

CYPHER SELECT PLUS répond à un besoin déjà couvert.

Le stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT PLUS 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 CYPHER SELECT PLUS 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.

Les références de stents prises en charge sont :

Diamètre	Longueur nominale					
	8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
2,25 mm	CRB08225	CRB13225	CRB18225	CRB23225	CRB28225	CRB33225
2,50 mm	CRB08250	CRB13250	CRB18250	CRB23250	CRB28250	CRB33250
2,75 mm	CRB08275	CRB13275	CRB18275	CRB23275	CRB28275	CRB33275
3,00 mm	CRB08300	CRB13300	CRB18300	CRB23300	CRB28300	CRB33300
3,50 mm	CRB08350	CRB13350	CRB18350	CRB23350	CRB28350	CRB33350

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

La prise en charge est assurée dans la limite d'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 un mois.

Amélioration du Service Attendu

Il n'existe pas de données cliniques permettant d'évaluer l'intérêt des stents CYPHER SELECT PLUS par rapport aux stents CYPHER SELECT.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent CYPHER SELECT PLUS par rapport au stent CYPHER SELECT 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 CYPHER SELECT seront demandées pour le renouvellement de l'ensemble de la gamme CYPHER SELECT PLUS.

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 CYPHER SELECT (01/07/2008).

Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 118 000 angioplasties en 2005.

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

La resténose clinique intra-stent représente 8 à 10% des cas, soit 9 400 à 11 800 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.

La population cible du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT est de l'ordre de 68 400 à 70 800.