

Avis de la Commission

25 septembre 2002

Dispositif : CYPHER[®], endoprothèse coronaire (stent) à libération de sirolimus

Modèles : le stent CYPHER[®] existe en plusieurs tailles avec autant de références CRSXXYYY, où XX est la longueur nominale de l'endoprothèse et YYY son diamètre nominal.

		Longueur nominale					
		8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
Diamètre nominal	2,25 mm	CRS08225	CRS13225	CRS18225	CRS23225	CRS28225	CRS33225
	2,5 mm	CRS08250	CRS13250	CRS18250	CRS23250	CRS28250	CRS33250
	2,75 mm	CRS08275	CRS13275	CRS18275	CRS23275	CRS28275	CRS33275
	3,0 mm	CRS08300	CRS13300	CRS18300	CRS23300	CRS28300	CRS33300
	3,5 mm	CRS08350	CRS13350	CRS18350	CRS23350	CRS28350	CRS33350
	4,0 mm	CRS08400	CRS13400	CRS18400	CRS23400	CRS28400	CRS33400
	4,5 mm	CRS08450	CRS13450	CRS18450	CRS23450	CRS28450	CRS33450
	5,0 mm			CRS18500	CRS23500	CRS28500	CRS33500

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, lui-même emballé dans un étui en aluminium non stérile.

Fabricant et demandeur : CORDIS Europa N.V

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

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (0086).

■ Description

Le stent CYPHER[®] à libération de sirolimus comprend trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique,
- 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 ainsi que le cathéter employés pour CYPHER[®] sont ceux utilisés pour Bx VELOCITY[®] (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.

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

CYPHER[®] 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.

■ 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

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention, JACC 2001 ; 37(8) : 2238i-2239lxvi

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

■ Applications

La demande d'inscription concerne le traitement de la maladie des artères coronaires natives, sur des lésions de novo, chez des patients présentant un haut risque de resténose.

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- hospitalisation (salle de cathétérisme cardiaque),
- thérapeutique anti-thrombotique préventive.

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

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

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 Rapport performances/risques

Performances

Les indications des endoprothèses «traditionnelles» ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

Sur la base de ces études, pour la plupart réalisées au début des années 90^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} les endoprothèses coronaires sont actuellement remboursées en France dans les situations suivantes :

- sténose courte des artères coronaires de diamètre supérieur ou égal à 3 mm
- sténose des greffons veineux des pontages aorto-coronaires et mammaires
- accidents aigus de l'angioplastie : dissection, occlusion.

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.

³ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁴ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁵ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁶ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁷ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁸ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

⁹ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹⁰ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹¹ Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹² Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹³ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁴ Serruys Pw et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

Dans le dossier, 3 études concernant le stent CYPHER[®] sont présentées :

Etude FIRST IN MAN ^{15, 16, 17} (niveau de preuve 3¹⁸) : étude pilote réalisée avec l'endoprothèse recouverte de sirolimus.

Il s'agit d'un essai non randomisé bicentrique en ouvert comparant 2 groupes de patients traités par deux variétés de stents CYPHER[®] correspondant à la libération de la même quantité de sirolimus mais à travers deux cinétiques différentes en fonction de la matrice de polymère.

Objectifs de l'étude : - principal : innocuité de CYPHER[®] chez l'homme.
- secondaires : effets de CYPHER[®] sur la prolifération néo-intimale par mesure de la perte tardive de la lumière (différence entre le diamètre moyen de l'artère au site d'implantation du stent lors de l'angiographie de suivi, et ce même diamètre mesuré à la fin de la procédure initiale).

n = 45 patients, 1 stent implanté par patient

2 centres (Sao Paulo – Rotterdam)

- Brésil : n=30 (15 patients ont reçu la forme à libération rapide, 15 autres la forme à libération lente) ; suivi à 4, 12, 24 mois
- Pays Bas : n=15 (forme à libération lente pour tous) ; suivi à 6 et 18 mois.

Population testée : patients présentant une maladie des artères coronaires avec des lésions de novo, de longueur ≤ 18 mm (12 patients sur 45 avaient des lésions de longueur < 10 mm), sur des artères de diamètre compris entre 3 et 3,5 mm.

Chaque patient a reçu 325 mg d'aspirine par jour (traitement débuté au moins 12 heures avant la procédure) ainsi que 300 mg de clopidogrel immédiatement après l'intervention puis 75 mg par jour pendant 60 jours.

Résultats combinés :

- 1 décès non causé par le stent, 1 infarctus du myocarde (occlusion totale en position proximale du stent) non imputable au stent, 1 réintervention par angioplastie (justifiée par l'infarctus)
- perte tardive de la lumière intra-stent : $0,20 \pm 0,24$ mm (à 18 mois dans le groupe Rotterdam sur 10 patients), $-0,09 \pm 0,24$ mm (à 24 mois dans le groupe libération lente brésilien sur 10 patients), $0,28 \pm 0,41$ mm (à 24 mois dans le groupe libération rapide brésilien sur 14 patients)

L'intérêt de cette étude est de fournir un suivi clinique à 2 ans avec cette endoprothèse. Cet essai montre la stabilité des résultats dans le groupe à libération lente de sirolimus et la survenue d'une resténose tardive chez 1 patient, dans un délai compris entre 1 et 2 ans, dans le groupe à libération rapide de sirolimus.

Il n'est pas noté de thrombose tardive dans cette étude.

¹⁵ Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 103 : 192-195

¹⁶ Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 104(17) : 2007-2011

¹⁷ Sousa JE Congrès de l'ACC, Atlanta, mars 2002 (communication)

¹⁸ ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Niveau de preuve scientifique de la littérature*	Force des recommandations*
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse	GRADE A
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)	GRADE B
Niveau 3 : - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte	GRADE C
Niveau 4 : - Essais comparatifs avec série historique	
Niveau 5 : - Série de cas	

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57).

Etude RAVEL¹⁹

Il s'agit d'un essai multicentrique (19 centres dont 6 français), randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle.

Objectif principal : perte tardive de la lumière intra-stent mesurée par coronarographie au 6^{ème} mois de suivi.

Objectifs secondaires : taux de resténose et sténose intra-stent mesurés par coronarographie post-procédure, diamètres lumaux artériel et intra-stent minima mesurés par coronarographie à 6 mois de suivi, volume d'obstruction du stent, réintervention (sur la lésion initiale et/ou sur l'artère), événements cardio-vasculaires majeurs à 1, 6 et 12 mois.

n = 238 patients (118 stents nus Bx VELOCITY[®] et 120 stents CYPHER[®] implantés).

Critères d'inclusion : âge compris entre 18 et 85 ans ; angor stable ou instable ou ischémie silencieuse documentée ; lésion simple de novo due à une sténose évaluée entre 51 et 99 % de longueur < 18 mm sur des artères de 2,5 à 3,5 mm de diamètre.

Critères d'exclusion : infarctus du myocarde évolutif, sténose du tronc commun non protégé de l'artère coronaire gauche égale ou supérieure à 50 %, lésion cible ostiale ou lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter, fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, intolérance à l'aspirine, au clopidogrel, à la ticlopidine, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, grossesse.

Une dose bolus d'héparine intraveineuse a été administrée au cours de l'intervention. L'aspirine, à au moins 100 mg, a été débutée 12 heures avant l'intervention et poursuivie indéfiniment ensuite. Les patients ont reçu :

- soit une dose de charge de 300 mg de clopidogrel 48 heures avant la revascularisation, suivie d'une dose quotidienne de 75 mg pendant 8 semaines,
- soit 250 mg de ticlopidine deux fois par jour, traitement débuté un jour avant la procédure, et poursuivi également pendant 8 semaines.

Résultats sur l'ensemble des patients (résultats publiés¹⁹, niveau de preuve 1¹⁸) :

	Stents nus n = 118	CYPHER[®] n = 120	Valeur de p
Longueur de la lésion	9,61 ± 3,18 mm	9,56 ± 3,33 mm	
Perte tardive de la lumière intra-stent à 6 mois	0,8 ± 0,53 mm	-0,01 ± 0,33 mm	p<0,001
% de patients ayant une resténose ≥ 50%, à 6 mois	26,6 % *	0 % *	p < 0,001
Diamètre luminal artériel minimum à 6 mois	1,64 ± 0,59 mm	2,42 ± 0,49 mm	p < 0,001
Taux de revascularisation de la lésion initiale par angioplastie, à 1 an	22,9 % (n = 27)	0 % (n = 0) mais 1 cas (0,8 %) par pontage	
Taux de revascularisation chez les patients symptomatiques, à 1 an	14,4 %	0,8 %	
Absence d'événement cardiovasculaire à 1 an	70,9 %	94,1 %	p < 0,001
Décès à 1 an	1,7 % (n= 2)	1,7 % (n = 2)	
Infarctus du myocarde à 1 an de suivi	n = 5	n = 4	

*La firme n'a pas fourni les effectifs correspondant

Cet essai démontre l'absence de resténose angiographique dans le groupe sirolimus, à 6 mois de suivi, pour l'ensemble des patients.

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

L'étude SIRIUS, (en cours) randomisée en double aveugle comparant CYPHER® et le stent métallique nu Bx VELOCITY®, prévoit 1 100 inclusions.

- Objectif principal : (indicateur composite incluant décès, infarctus, revascularisation) à 9 mois après la procédure initiale.
- Objectifs secondaires : taux de resténose binaire, diamètre luminal intra-stent minimum, réintervention, événements cardio-vasculaires majeurs, succès de la procédure, sténose résiduelle < 50%.

Population testée : lésions simples de novo des artères coronaires natives, dues à une sténose évaluée entre 51 et 99%, longueur 15 mm et ≤ 30 mm, dans des artères de 2,5 à 3,5 mm de diamètre.

Par rapport à l'étude RAVEL, l'étude SIRIUS devrait apporter des données sur les lésions longues.

Demande de remboursement

La demande de remboursement concerne les patients à haut risque de resténose. Cette demande est fondée sur les résultats obtenus dans 2 sous-groupes de l'étude RAVEL déterminés a posteriori (patients diabétiques et lésions sur petits vaisseaux).

L'étude RAVEL a un niveau de preuve élevé (1) ; toutes les analyses des sous-groupes de patients n'étant pas prévues *a priori*, il est difficile de leur affecter un niveau de preuve.

Cinq sous-groupes à risque sont proposés par le fabricant :

- les patients diabétiques,
- les lésions sur petits vaisseaux (moins de 3 mm de diamètre),
- les lésions longues,
- les lésions bifurquées,
- les patients pluritronculaires.

Premier sous-groupe à risque : les patients diabétiques

Sous population identifiée dans l'étude RAVEL : 19 patients diabétiques dans le groupe CYPHER® et 25 patients dans le groupe contrôle.

Résultats pour cette sous population

Données publiées¹⁹	Stents nus n = 25	CYPHER® n = 19	Valeur de p
Perte tardive de la lumière intra-stent à 6 mois	0,82 mm	0,07 mm	p < 0,001
Taux de resténose à 6 mois	41,7 %	0 %	p = 0,002
Diamètre luminal artériel minimum à 6 mois	1,56 mm	2,29 mm	p < 0,001

Données non publiées, communiquées dans le dossier	Stents nus n = 25	CYPHER® n = 19	Valeur de p
Taux de réintervention par angioplastie sur la lésion initiale à 6 mois	32 % (n = 8) et 4% (1 cas) par pontage	0 % (n = 0)	p = 0,007
Taux de réintervention par angioplastie sur la lésion initiale à 1 an	32 % (n = 8) et 4% (1 cas) par pontage	0 % (n = 0)	
Survenue d'événement cardiovasculaire à 6 mois	48 % (n = 12)	0 % (n = 0)	p < 0,001
Survenue d'événement cardiovasculaire à 1 an	48 % (n = 12)	11 % (n = 2)	
Décès à 6 mois	4 % (n = 1)	0 % (n = 0)	
Décès à 1 an	4 % (n = 1)	5 % (n = 1)	
Infarctus du myocarde à 6 mois	8 % (n = 2)	0 % (n = 0)	
Infarctus du myocarde à 1 an	8 % (n = 2)	5 % (n = 1)	

L'étude RAVEL met en évidence un bénéfice significatif en faveur de CYPHER® à 6 mois, concernant les critères angiographiques. Néanmoins, ils convient de souligner que l'effectif est faible (44 patients) et qu'il s'agit d'une analyse en sous-groupe à posteriori.

Deuxième sous-groupe à risque : lésions courtes des petits vaisseaux (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre) :

Sous population identifiée dans l'étude RAVEL : 37 patients étaient porteurs de lésions courtes des petits vaisseaux dans le groupe CYPHER® et 38 dans le groupe contrôle.

Résultats pour cette sous population :

Données non publiées, communiquées dans le dossier	Stents nus n = 38	CYPHER® n = 37
Perte tardive de la lumière intra-stent, à 6 mois	0,85 mm	-0,01 mm
Taux de resténose à 6 mois	37 %	0 %
Diamètre luminal artériel minimum à 6 mois	1,22 mm	2,05 mm

Dans ce sous-groupe l'implantation de CYPHER® montre un bénéfice angiographique significatif. Cependant, tant dans le groupe sirolimus que dans le groupe contrôle, il existe un surdimensionnement important de l'endoprothèse ayant pu favoriser le phénomène de resténose dans le groupe contrôle et donc surestimer le bénéfice, notamment dans les artères de moins de 2,5 mm de diamètre. De plus, il n'existait pas de prothèse inférieure à 2,5 mm disponible pour l'étude. Enfin, l'intérêt clinique de la dilatation des artères de moins de 2,5 mm de diamètre peut être discuté eu égard à la zone limitée de myocarde perfusé par ces artères.

Il convient de souligner que l'effectif est faible, qu'il s'agit d'une analyse en sous-groupe à posteriori.

Troisième sous-groupe à risque : les lésions longues des artères coronaires

Seuls les résultats préliminaires de l'étude SIRIUS concernent ce sous groupe ; les critères d'inclusion de cette étude n'ont pas été respectés pour les 400 premiers patients (la longueur moyenne de la lésion est de $14,3 \pm 5,4$ mm dans le groupe CYPHER[®] et de $14,0 \pm 5,3$ mm dans le groupe contrôle alors que seules les lésions de plus de 15 mm auraient dû être incluses).

Quatrième et cinquième sous-groupes à risque : les lésions bifurquées et les lésions pluritrunculaires

Ces indications ne sont pas validées du fait de l'absence de données sur l'implantation de stents CYPHER[®] dans ces cas.

Sténoses de l'artère inter-ventriculaire antérieure (Sixième sous-groupe à risque défini par les experts)

Les sténoses de l'artère inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale non ostiale constituent aussi une indication du stent CYPHER[®]. Il n'y a aucune donnée publiée ou non publiée actuellement disponible sur cette indication.

Tableau récapitulatif :

Sous-groupes à haut risque de resténose	Proposés par le fabricant	Retenus par les experts	Niveau de preuve*	Retenus par la CEPP
1- patients diabétiques	x	x	-	x
2- lésions courtes des petits vaisseaux	x	x	-	x
3- lésions longues	x	-	-	
4- lésions bifurquées	x	-	-	
5- lésions pluritrunculaires	x	-	-	
6- lésions de l'IVA proximale		x	avis d'expert	x

*L'étude RAVEL a un niveau de preuve élevé (1) ; toutes les analyses des sous-groupes de patients n'étant pas prévues *a priori*, il est difficile de leur affecter un niveau de preuve.

Au total, le stent CYPHER[®] pourrait apporter un bénéfice angiographique dans certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose : patient diabétique, lésion courte de petit vaisseau, sténose de l'IVA proximale (à l'exception des critères d'exclusion retenus dans l'étude RAVEL). Cependant, l'effet de CYPHER[®] sur la mortalité reste à démontrer.

Risques

Aucune expérience clinique humaine n'est disponible avec l'endoprothèse CYPHER[®] de 2,25 mm de diamètre quelle que soit sa longueur. Il en est de même pour les endoprothèses de plus de 4 mm.

□ L'effet à long terme

Des données animales ont montré qu'après la disparition du sirolimus de l'endoprothèse, il existait un échappement progressif du contrôle du processus de resténose alors que l'endoprothèse reste en place ainsi que son polymère. Cet effet délétère n'est pas actuellement constaté dans les études cliniques avec la formulation à libération lente qui est la seule commercialisée. Cependant, le recul à 2 ans avec cette endoprothèse ne porte que sur 30 patients.

D'autre part, l'effet cytostatique anti-prolifératif n'est pas clairement sélectif sur les cellules musculaires lisses^{20, 21, 22} et peut donc freiner le processus de ré-endothélialisation de la prothèse qui prévient normalement le risque de thrombose tardive. Il n'existe pas de cas documenté de thrombose tardive dans les lésions natives mais il existe plusieurs cas décrits dans le traitement des

²⁰ Marx SO et al. Circ Res 1995 ; 76 : 412-417

²¹ Poon M et al. J Clin Invest 1996 ; 98(10) : 2227-2283

²² Sehgal SN et al. Ann NY Acad Sci 1993 ; 685 : 58-67

resténoses intra-stent. Dans tous les cas, le maintien d'une thérapie à base d'anti-agrégant plaquettaire pendant au moins 2 mois est requis.

❑ L'effet de bord

Jusqu'à présent non documenté, il apparaît pour la première fois dans les résultats préliminaires de SIRIUS et pourrait s'expliquer par une technique de pose différente aux Etats Unis. Cependant, il n'existe pas de donnée dans le dossier soutenant cette hypothèse. L'étude SIRIUS conforte l'opinion, relativement répandue, que l'utilisation d'une endoprothèse active devrait s'associer à une couverture complète de la lésion. Cependant, la sécurité des endoprothèses superposées l'une sur l'autre aux extrémités n'est pas actuellement franchement établie. Dans cette option, l'indication doit logiquement être restreinte à la longueur maximale de lésion couverte par une seule endoprothèse longue (avis d'experts).

Au total, le rapport performances / risques de CYPHER® est favorable, dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (lésions < 18 mm, 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 courte de petit vaisseau (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre),*
- *sténose de l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale.*

Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde évolutif, 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 de l'artère coronaire gauche, une lésion cible ostiale ou 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 pluritrunculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de CYPHER®.

Par ailleurs, la Commission a entrepris une réflexion sur les modalités d'inscription des endoprothèses coronaires. Elle se réserve le droit de revoir les conditions d'inscription de ces dispositifs médicaux.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Stratégie thérapeutique dans la maladie coronaire :

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 n'a encore été publiée dans l'angor chronique stable, en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité, entre 2 traitements anti-angineux. 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 est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Le pontage coronaire :

Intervention chirurgicale consistant 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.

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 choix¹ 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, connue sous le nom de 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.

Ainsi, les lésions tritronculaires 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 resténose²⁴.

CYPHER[®] est une endoprothèse indiquée dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives. A ce titre, CYPHER[®] trouve sa place parmi les alternatives thérapeutiques disponibles dans la maladie coronaire.

Par ailleurs, la fonction secondaire de CYPHER[®] est la prévention de la resténose intra-stent. CYPHER[®] est le seul dispositif de ce type actuellement disponible mais l'absence de donnée à long terme ne permet pas de déterminer sa place dans la stratégie préventive.

4 Intérêt pour la santé publique

²³ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30(6) : 1428-1436

²⁴ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115(4) : 791-799

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.

CYPHER® présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire.

<i>En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de CYPHER® est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.</i>
--

III – Amélioration du service rendu

Etude RAVEL¹⁹ :

Cet essai met en évidence un taux de resténose angiographique global significativement moindre dans le groupe CYPHER[®] par rapport au groupe stents nus (niveau de preuve 1)¹⁸. Cependant, il n'a été démontré aucune différence entre les deux groupes, en terme de mortalité.

Toutefois, les résultats concernant les sous-groupes de patients (correspondant aux indications retenues par la Commission) sont issus d'une analyse *a posteriori* et demandent à être confirmés.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu importante (ASR II) par rapport aux implants endovasculaires inscrits sous la ligne générique 301A02.41, dans les indications retenues.

IV – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (lésions < 18 mm, 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 courte de petit vaisseau (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre),
- sténose de l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale.

Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde évolutif, 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 de l'artère coronaire gauche, une lésion cible ostiale ou 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 CYPHER®.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation de CYPHER® doit être accompagnée d'un traitement anti-agrégant plaquettaire^{1, 19} pendant au moins 2 mois.

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.

■ Spécifications techniques minimales

Les endoprothèses de 2,25 mm, 4,5 et 5 mm de diamètre ne font l'objet d'aucune étude chez l'homme. Elles sont donc exclues de la procédure de remboursement.

Seules sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale					
		8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm
Diamètre	2,5 mm	CRS08250	CRS13250	CRS18250	CRS23250	CRS28250	CRS33250
	2,75 mm	CRS08275	CRS13275	CRS18275	CRS23275	CRS28275	CRS33275
	3,0 mm	CRS08300	CRS13300	CRS18300	CRS23300	CRS28300	CRS33300
	3,5 mm	CRS08350	CRS13350	CRS18350	CRS23350	CRS28350	CRS33350
	4,0 mm	CRS08400	CRS13400	CRS18400	CRS23400	CRS28400	CRS33400

V – Conditions du renouvellement

L'absence de donnée 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, nécessite d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle.

Un registre de suivi de tous les patients implantés devra être mis en place. Les données recueillies, ainsi que les résultats des études en cours, devront être présentés lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

VI – Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par la Société Française dénombre 99 000 angioplasties en 2001.

La croissance constante de 7 % par an observée sur les cinq dernières années permet d'extrapoler ces données. Ainsi, le nombre d'angioplasties réalisées en 2002 en France serait de l'ordre de 106 000.

Les 3 sous-groupes à risque constituent environ 25% des patients traités en France (avis d'expert) ce qui représente une population cible de 25 000 à 30 000 patients par an.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	CYPHER [®] , endoprothèse coronaire (stent) à libération de sirolimus																																																		
SR :	Suffisant																																																		
Eléments conditionnant le SR																																																			
Indications :	Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (lésions < 18 mm, 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 haut risque de resténose</u>: - patient diabétique, - lésion courte de petit vaisseau (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre), - sténose de l’inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale. Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde évolutif, 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 de l'artère coronaire gauche, une lésion cible ostiale ou 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 CYPHER[®].																																																		
Conditions de prescription et d’utilisation :	L'implantation de CYPHER[®] doit être accompagnée d'un traitement anti-agrégant plaquettaire pendant au moins 2 mois. 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.																																																		
Spécifications techniques :	Seules sont prises en charge les références suivantes : <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="6">Longueur nominale</th></tr><tr><th>8 mm</th><th>13 mm</th><th>18 mm</th><th>23 mm</th><th>28 mm</th><th>33 mm</th></tr><tr><th rowspan="5">Diamètre nominal</th><td>2,5 mm</td><td>CRS08250</td><td>CRS13250</td><td>CRS18250</td><td>CRS23250</td><td>CRS28250</td><td>CRS33250</td></tr><tr><td>2,75 mm</td><td>CRS08275</td><td>CRS13275</td><td>CRS18275</td><td>CRS23275</td><td>CRS28275</td><td>CRS33275</td></tr><tr><td>3,0 mm</td><td>CRS08300</td><td>CRS13300</td><td>CRS18300</td><td>CRS23300</td><td>CRS28300</td><td>CRS33300</td></tr><tr><td>3,5 mm</td><td>CRS08350</td><td>CRS13350</td><td>CRS18350</td><td>CRS23350</td><td>CRS28350</td><td>CRS33350</td></tr><tr><td>4,0 mm</td><td>CRS08400</td><td>CRS13400</td><td>CRS18400</td><td>CRS23400</td><td>CRS28400</td><td>CRS33400</td></tr></table>			Longueur nominale						8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm	Diamètre nominal	2,5 mm	CRS08250	CRS13250	CRS18250	CRS23250	CRS28250	CRS33250	2,75 mm	CRS08275	CRS13275	CRS18275	CRS23275	CRS28275	CRS33275	3,0 mm	CRS08300	CRS13300	CRS18300	CRS23300	CRS28300	CRS33300	3,5 mm	CRS08350	CRS13350	CRS18350	CRS23350	CRS28350	CRS33350	4,0 mm	CRS08400	CRS13400	CRS18400	CRS23400	CRS28400	CRS33400
				Longueur nominale																																															
		8 mm	13 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm																																												
Diamètre nominal	2,5 mm	CRS08250	CRS13250	CRS18250	CRS23250	CRS28250	CRS33250																																												
	2,75 mm	CRS08275	CRS13275	CRS18275	CRS23275	CRS28275	CRS33275																																												
	3,0 mm	CRS08300	CRS13300	CRS18300	CRS23300	CRS28300	CRS33300																																												
	3,5 mm	CRS08350	CRS13350	CRS18350	CRS23350	CRS28350	CRS33350																																												
	4,0 mm	CRS08400	CRS13400	CRS18400	CRS23400	CRS28400	CRS33400																																												
ASR :	II par rapport à la ligne générique 301A02.41, dans les indications retenues par la Commission																																																		
Type d’inscription :	Nom de marque																																																		
Durée d’inscription :	5 ans																																																		

Conditions du renouvellement :	L'absence de donnée 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, nécessite d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle. Un registre de suivi de tous les patients implantés devra être mis en place. Les données recueillies, ainsi que les résultats des études en cours devront être présentés lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	25 000 à 30 000 patients par an en France

La Commission a entrepris une réflexion sur les modalités d'inscription des endoprothèses coronaires. Elle se réserve le droit de revoir les conditions d'inscription de ces dispositifs médicaux ; en particulier, les résultats de l'étude SIRIUS pourront conduire à une réévaluation du service rendu de CYPHER®.