

## Avis de la Commission

1<sup>er</sup> septembre 2004

**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 :** CORDIS (France)

**Demandeur :** CORDIS Europa N.V (Hollande)

### Nature de la demande

|                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Secrétariat de la Commission :** afssaps

## I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

### Marquage CE

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

### 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/cm<sup>2</sup>) 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'intervention<sup>1</sup>. Son mécanisme est triple : rétraction élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère, hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel.

<sup>1</sup> ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention, JACC 2001 ; 37 : 2238i-2239Ixxvi

<sup>2</sup> Kornowski R. et al. JACC 1999 ; 33 : 420-426

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

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

<sup>5</sup> Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

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

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

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

<sup>9</sup> Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37 : 1598-1603

Les endoprothèses ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation 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.

Ainsi, les endoprothèses sont à l'origine d'un nouveau phénomène - la resténose intra-stent<sup>1, 2</sup> - 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**

Le stent CYPHER est actuellement remboursé en France dans les situations suivantes : 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'interventriculaire antérieure proximale.

La demande de modification des conditions d'inscription concerne de nouvelles indications :

- les lésions de longueur supérieure à 15 mm
- les vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre
- la resténose intra-stent
- le chevauchement de stents pour les lésions longues et/ou tortueuses.

## **Modalités d'utilisation**

La notice d'utilisation prévoit les conditions suivantes :

- Réserver l'implantation aux médecins ayant bénéficié d'une formation appropriée,
- Effectuer l'implantation uniquement dans les hôpitaux disposant de l'équipement et du personnel nécessaires pour procéder d'urgence à un pontage de l'artère coronaire
- Traitement anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel ou ticlopidine) pendant au moins 2 mois après l'intervention, et le patient doit prendre de l'aspirine indéfiniment.

## 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<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>

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<sup>10, 11, 12, 13</sup>. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt<sup>14</sup>.

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.

<sup>10</sup> Koning R et al Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

<sup>11</sup> Moer R et al J Am Coll Cardiol 2001 ; 38 : 1598-1603

<sup>12</sup> Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

<sup>13</sup> Schalij MJ et al J Am Coll Cardiol 2001 ; 31 : 79a Circulation 2000

<sup>14</sup> Serruys Pw et al J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 393-399

Dans le dossier initial de demande d'inscription, 2 études publiées concernant le stent CYPHER étaient présentées :

**Etude FIRST IN MAN**<sup>15, 16, 17</sup> : étude pilote réalisée avec l'endoprothèse recouverte de sirolimus, chez 45 patients.

#### **Etude RAVEL**<sup>18</sup>

Il s'agit d'un essai multicentrique (19 centres dont 6 français), randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, chez 238 patients.

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

Aucune donnée publiée ou non publiée n'était disponible sur l'indication de sténoses de l'artère inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale non ostiale, cependant d'après les experts elles constituent aussi une indication du stent CYPHER.

**Ces données ont permis d'établir un service rendu suffisant de CYPHER** 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'interventriculaire antérieure proximale.

Leur analyse par la Commission est disponible dans l'avis du 25 septembre 2002<sup>19</sup>.

Plusieurs études étayent la demande de modification des conditions d'inscription. Par ailleurs, la CEPP retient les résultats de l'essai C-SIRIUS publiés récemment.

#### **Etude E-SIRIUS**<sup>20</sup>

Objectif : évaluer le risque de resténose avec le stent CYPHER et avec le stent nu

Méthodologie : étude prospective, multicentrique européenne (35 centres), comparative, randomisée, en double aveugle.

Critères d'inclusion :

- critères cliniques : patients ayant un angor stable ou instable, ou une ischémie myocardique.
- critères angiographiques : lésion coronaire unique d'une taille comprise entre 15 et 32 mm située dans une coronaire native (vaisseau cible de diamètre 2,5 – 3,0 mm)

Critères de non inclusion :

- critères cliniques : infarctus du myocarde évolutif; sténose > 50% ; FEVG<25% ;
- critères angiographiques : lésion ostiale, bifurquée ou située sur le tronc commun coronaire gauche non protégé, calcification sévère ou thrombus du vaisseau cible.

Nombre de sujets inclus : 353 inclus 352 sujets évalués

Durée de suivi : 9 mois

Stratégies comparées : stent nu Bx VELOCITY versus stent à élution de sirolimus CYPHER.

Critère de jugement :

- Critère principal : diamètre luminal intrastent à 8 mois (critère angiographique)
- Secondaires : resténose 50% à 8 mois, diamètre luminal intrastent à 8 mois, effets indésirables cardiaques majeurs à 9 mois, taux de revascularisation de la lésion cible à 9 mois.

Analyse en intention de traiter.

<sup>15</sup> Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 103 : 192-195

<sup>16</sup> Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 104 : 2007-2011

<sup>17</sup> Sousa JE Congrès de l'ACC, Atlanta, mars 2002 (communication)

<sup>18</sup> Morice MC et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 1773-1780

<sup>19</sup> afssaps.sante.fr

<sup>20</sup> Schofer J. et al. Lancet 2003 ; sept : Published online

## Résultats : à 9 mois

| Résultats à 9 mois                           | Stent nu      | CYPHER      | p        |
|----------------------------------------------|---------------|-------------|----------|
| N                                            |               |             |          |
| diamètre luminal intrastent (mm)             | 1,33(0,63)    | 2,22(0,48)  | < 0,0001 |
| resténose binaire intrastent (%)             | 65/156(41,7%) | 6/152(3,9%) | < 0,0001 |
| diamètre luminal intralésionnel              | 1,29(0,61)    | 1,97(0,48)  | < 0,0001 |
| effets indésirables cardiaques majeurs       | 40(22,6)      | 14(8,0)     | 0,0002   |
| taux de revascularisation de la lésion cible | 37(20,9)      | 7(4,0)      | <0,0001  |

**Conclusion** : E-SIRIUS montre un bénéfice significatif de CYPHER sur les critères angiographiques et sur les effets indésirables cardiaques majeurs.

### Etude C-SIRIUS<sup>21</sup>

Il s'agit de la version canadienne de E-SIRIUS (même méthodologie, 102 inclus et 100 sujets évalués). Les résultats à 9 mois confirment le bénéfice de CYPHER.

### Etude SIRIUS<sup>22, 23</sup>

**Objectif** : évaluer l'efficacité et la sécurité du stent CYPHER.

**Méthodologie** : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

**Critères d'inclusion** :

- critères cliniques : patients ayant un angor stable ou instable, ou une ischémie myocardique.
- critères angiographiques : lésion coronaire unique d'une taille comprise entre 15 et 30 mm située dans une coronaire native.

**Critères de non inclusion** :

- critères cliniques : ; infarctus du myocarde dans les 48 h précédentes ; FEVG<25% ;
- critères angiographiques : lésion ostiale, bifurquée ou située sur le tronc commun coronaire gauche non protégé, calcification sévère ou thrombus du vaisseau cible.

**Nombre de sujets inclus** : 1101 inclus mais 1058 sujets évaluables (43 exclus en raison d'une absence d'implantation du stent)

**Durée de suivi** : 9 mois

**Stratégies comparées** : stent nu Bx VELOCITY versus stent à élution de sirolimus CYPHER.

**Critère de jugement** :

- Critère principal : échec de revascularisation du vaisseau cible (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible en raison d'une ischémie).
- Secondaire : décès de toute nature, taux de revascularisation de la lésion cible, thrombose du stent,

## Résultats : à 9 mois

| Résultats à 9 mois                               | Stent nu | CYPHER | p       |
|--------------------------------------------------|----------|--------|---------|
| N                                                | 525      | 533    |         |
| Echec de revascularisation du vaisseau cible (%) | 21       | 8,6    | < 0,001 |
| Décès de toutes natures (%)                      | 0,6      | 0,9    | NS      |
| Thrombose du stent (%)                           | 0,8      | 0,4    | NS      |
| Revascularisation de la lésion cible (%)         | 16,6     | 4,1    | < 0,001 |
| Infarctus du myocarde (%)                        | 3,2      | 2,8    | NS      |

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

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

<sup>23</sup> Holmes DR et al. Circulation. 2004 ;109 : 634-640.

## Résultats : à 12 mois

| Résultats à 12 mois                                     | Stent nu    | CYPHER     | p                 |
|---------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------------|
| N                                                       | 525         | 533        |                   |
| <b>Echec de revascularisation du vaisseau cible (%)</b> | <b>24,8</b> | <b>9,8</b> | <b>&lt; 0,001</b> |
| Décès de toutes natures (%)                             | 0,8         | 1,3        | NS                |
| Thrombose du stent (%)                                  | 0,8         | 0,4        | NS                |
| Revascularisation de la lésion cible (%)                | 20,0        | 4,9        | < 0,001           |
| Infarctus du myocarde (%)                               | 3,4         | 3,0        | NS                |

**Conclusion** : SIRIUS montre que les stents à élution de sirolimus CYPHER procure à 9 mois une amélioration significative des paramètres cliniques caractéristiques de l'insuffisance coronarienne.

A 9 mois, l'utilisation du stent CYPHER permet d'éviter 1 échec de revascularisation du vaisseau cible (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible) pour 9 patients traités.

A 12 mois, 1 échec de revascularisation du vaisseau cible est évité pour 7 patients traités.

### Analyse en sous-groupes :

Une analyse complémentaire est exposée dans le dossier. Elle porte sur 4 sous-groupes de lésions, déterminés a posteriori correspondant aux extensions d'indications revendiquées : les longues lésions, les petits vaisseaux, les lésions longues situées sur de petits vaisseaux et le chevauchement de stents.

L'analyse en sous-groupes n'a pas été prévue au protocole initial de ces études. Ces résultats demandent donc à être confirmés par des études conduites spécialement dans les sous-groupes concernés.

### Sous-population longues lésions (> 15 mm) :

| Résultats à 1 an                                        | Stent nu    | CYPHER      | p         |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| N                                                       | 182         | 183         |           |
| <b>Echec de revascularisation du vaisseau cible (%)</b> | <b>24,6</b> | <b>14,8</b> | <b>NS</b> |
| Décès (%) à 1 an                                        | 0,0         | 2,2         | NS        |
| Infarctus du myocarde (%)                               | 2,7         | 4,9         | NS        |
| Thrombose du stent (%)                                  | 0,0         | 0,5         | NS        |
| Revascularisation de la lésion cible (%)                | 20,8        | 7,7         | < 0,001   |
| MACE (%)                                                | 23,0        | 13,7        | < 0,05    |

### Sous-population vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre :

| Résultats à 1 an                                        | Stent nu    | CYPHER      | p                  |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| N                                                       | 370         | 344         |                    |
| <b>Echec de revascularisation du vaisseau cible (%)</b> | <b>27,0</b> | <b>11,4</b> | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Décès (%)                                               | 1,2         | 1,6         | NS                 |
| Infarctus du myocarde (%)                               | 3,5         | 3,0         | NS                 |
| Thrombose du stent (%)                                  | 0,3         | 0,3         | NS                 |
| Revascularisation de la lésion cible (%)                | 22,1        | 5,7         | < 0,0001           |
| MACE (%)                                                | 24,1        | 9,5         | < 0,0001           |

### **Sous-population lésions > 15 mm sur petits vaisseaux (< 3 mm de diamètre) :**

| Résultats à 1 an                                 | Stent nu | CYPHER | p        |
|--------------------------------------------------|----------|--------|----------|
| N                                                | 112      | 119    |          |
| Echec de revascularisation du vaisseau cible (%) | 22,3     | 17,6   | NS       |
| Décès (%)                                        | 0,0      | 3,4    | NS       |
| Infarctus du myocarde (%)                        | 0,9      | 5,9    | NS       |
| Thrombose du stent (%)                           | 0,0      | 0,8    | NS       |
| Revascularisation de la lésion cible (%)         | 19,6     | 9,2    | < 0,0001 |
| MACE (%)                                         | 20,5     | 16,8   | NS       |

### **Sous-population chevauchement de stents :**

| Résultats à 1 an                                 | Stent nu | CYPHER | p        |
|--------------------------------------------------|----------|--------|----------|
| N                                                | 167      | 173    |          |
| Echec de revascularisation du vaisseau cible (%) | 29,3     | 11,6   | < 0,0001 |
| Décès (%)                                        | 1,2      | 1,2    | NS       |
| Infarctus du myocarde (%)                        | 4,8      | 3,5    | NS       |
| Thrombose du stent (%)                           | 0,6      | 0,6    | NS       |
| Revascularisation de la lésion cible (%)         | 23,4     | 5,2    | < 0,0001 |
| MACE (%)                                         | 27,5     | 8,7    | < 0,0001 |

Il existe également une réduction significative du taux de resténose binaire (5 à 6% vs 40 à 60%). Cependant, la notion de chevauchement des stents ne constitue pas à elle seule une indication mais plutôt une méthode adoptée pour traiter certaines lésions longues ou dissections extensives. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une indication.

### ***Etude RESEARCH<sup>24</sup>***

Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CYPHER par rapport aux stents nus dans la vraie vie

Méthodologie : registre monocentrique (Rotterdam) : 2 séries de patients traités avec 2 stratégies interventionnelles : à partir d'avril 2002, « tous » les patients sont traités avec un CYPHER. Comparaison à une série historique de patients consécutifs traités avec un stent métallique.

Critères d'inclusion : lésions de novo

Groupe CYPHER: les lésions devaient pouvoir être traitées avec les tailles de stents CYPHER disponibles (L = 8, 18, 33 mm et diam = 2,25 à 3 mm).

Critères de non inclusion :

Groupe CYPHER: les patients traités avec un CYPHER et un stent métal ont été exclus (n=66)

Groupe stents métal : pour améliorer la « comparabilité » des 2 groupes, les patients traités avec un stent de plus de 3,5 mm de diamètre, ou de moins de 2,25 mm de diamètre, n'ont pas été inclus. (n= 176 et n=30)

Nombre de sujets inclus :

Groupe CYPHER: 508

Groupe stents métal : 450

Durée de suivi : 1 an

Stratégies comparées : CYPHER vs stents métal (tous types confondus)

Critère de jugement :

Critère principal : fréquence des effets indésirables cardiaques majeurs (décès, infarctus, revascularisation du vaisseau cible)

<sup>24</sup> Lemos P. et al. Circulation 2004, janv : 190-195

### Résultats :

A un mois : pas de différence significative

A un an : 99,1% des patients ont été suivis. Durée moy 405 jours.

| Résultats à 1 an (risque cumulatif %)                            | Stents nus         | CYPHER            | p            |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| décès                                                            | 4,3(n=426)         | 3,4(n=442)        | NS           |
| décès ou infarctus                                               | 6,3(n=417)         | 5,4(n=432)        | NS           |
| décès ou infarctus ou revascularisation de la lésion cible       | 12,6(n=389)        | 8,8(n=418)        | NS           |
| <b>décès ou infarctus ou revascularisation du vaisseau cible</b> | <b>14,8(n=379)</b> | <b>9,7(n=412)</b> | <b>0,008</b> |

**Conclusion** : cette comparaison historique montre une différence significative uniquement sur le critère combiné décès ou infarctus ou revascularisation du vaisseau cible.

### Sous-population resténose intra-stent :

Une analyse portant sur ce sous-groupe est proposée sur la base des études ISR<sup>25 26</sup>, Siro-ISR<sup>27</sup> et RESEARCH.

Les données présentées sont une étude bicentrique (Sao Paulo<sup>25</sup> et Rotterdam<sup>26</sup>), seule étude contrôlée dans cette indication, prospective sur 41 patients et deux études rétrospectives non contrôlées de registre : RESEARCH-ISR<sup>28</sup> (sous-groupe de 44 patients avec resténose intra-stent) et l'expérience marseillaise SIRO-ISR (332 patients).

Seule l'expérience de Sao Paulo montre de bons résultats et sur seulement 25 patients.

La plus large expérience est celle de l'équipe marseillaise qui regroupe 332 patients avec un taux de revascularisation de la lésion cible de 12%.

Dans le registre RESEARCH-ISR, ce taux est de 16,6%.

### Etude TROPICAL<sup>29</sup>

**Objectif** : évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CYPHER dans la resténose intra-stent

**Méthodologie** : étude multicentrique (11 centre), non randomisée. Comparaison à une série historique de patients traités par brachythérapie intra-coronaire (Etude GAMMA I/II<sup>30</sup>).

**Critères d'inclusion** : lésion de resténose intrastent de moins de 45 mm de long, située sur des artères coronaire native de diamètre compris entre 2,5 et 3,0 mm. Diamètre de la sténose 60%

**Critères de non inclusion** : échec de la brachythérapie.

**Nombre de sujets inclus** : 162

**Durée de suivi** : 6 mois

**Stratégies comparées** : CYPHER vs brachythérapie intra-coronaire

**Critère de jugement** :

Critère principal : perte tardive intra-lésionnelle.

**Résultats** : A 6 mois :

|                                      | TROPICAL<br>CYPHER | GAMMA I/II<br>brachythérapie | p      |
|--------------------------------------|--------------------|------------------------------|--------|
| Perte tardive intra-lésionnelle (mm) | 0,08 (n=155)       | 0,68 (n=221)                 | <0,001 |

**Conclusion** : Cette étude montre une différence significative sur la perte tardive intra-lésionnelle en faveur du stent CYPHER. Néanmoins, la comparaison est de nature historique et obtenue à la faveur d'un essai non randomisé. Le niveau de preuve apporté par l'étude TROPICAL n'est donc pas aussi élevé que pour les lésions de novo.

<sup>25</sup> Sousa JE. et al. Circulation 2003 ; 107 : 24-27

<sup>26</sup> Degertekin M. et al. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 184-189

<sup>27</sup> Barragan P. Congrès AHA du 9 au 12 novembre 2003 (communication).

<sup>28</sup> Saia F. Congrès ESC 31 août 2003 (communication)

<sup>29</sup> Neumann FJ. et al. The TROPICAL study – The Paris Course on Revascularisation 2004 (communication).

<sup>30</sup> Leon MB. et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 250-256.

Les données cliniques fournies sont méthodologiquement insuffisantes. La nature des résultats obtenus dans resténose intra-stent avec le stent CYPHER ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du stent à élution de sirolimus par rapport à la technique de référence de re-dilatation au ballonnet<sup>31</sup>.

*Au total, le stent CYPHER pourrait apporter un bénéfice clinique dans 2 sous-groupes supplémentaires de patients à hauts risques de resténose : les lésions de longueur supérieure à 15 mm et les vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre. Cependant, le bénéfice de CYPHER par rapport au stent métallique nu sur la mortalité reste à démontrer.*

## Risques

L'expérience clinique humaine avec l'endoprothèse CYPHER de 2,25 mm de diamètre quelle que soit sa longueur reste limitée<sup>32</sup>. 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. Le recul à 3 ans avec cette endoprothèse porte sur les 120 patients de RAVEL montrant quelques épisodiques de resténose tardives.

D'autre part, l'effet cytostatique anti-prolifératif n'est pas clairement sélectif sur les cellules musculaires lisses et peut donc freiner le processus de ré-endothélialisation de la prothèse qui prévient normalement le risque de thrombose tardive. Il existe quelques cas documentés de thrombose tardive dans les lésions natives au sein d'études de cohortes (registre e-cypher) mais il existe aussi des cas décrits dans un essai clinique portant sur traitement des resténoses intra-stent.

### L'effet de bord

D'après la Société Française de Cardiologie<sup>31</sup>, "Jusqu'à présent non documenté, il apparaît pour la première fois dans les résultats de SIRIUS (5,7% de resténose de bord dans le groupe CYPHER contre 0,9% dans le groupe contrôle) et pourrait s'expliquer par une technique de pose différente aux Etats Unis. Cependant, il n'existe pas de données claires soutenant cette hypothèse puisque la post dilatation est aussi fréquente en Europe. La resténose de bord prédomine en proximal. "

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. Dans cette option, l'indication doit logiquement être restreinte à la longueur maximale de lésion couverte par une seule endoprothèse longue (avis d'experts).

### L'effet de mal-apposition

« L'étude échographique de SIRIUS montre que les mal-appositions précoces, corrigées ou non, sont aussi fréquentes avec CYPHER qu'avec le stent nu. Seules les mal-appositions secondairement acquises observées sont significativement présentes sans le groupe CYPHER, ce qui plaide pour un effet sur le remodelage ou une action nécrotique. L'impact clinique à long terme de cet effet est inconnu. »<sup>20</sup>

<sup>31</sup> Chevalier B. et al. Arch Mal Cœur Vaiss 2003 ; 96 : 163-174

<sup>32</sup> Lemos PA. et al. Am J Cardiol. 2004 ;93 : 633-636

**Au total, le rapport performances / risques de CYPHER est favorable, dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :**

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

**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 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 CYPHER.**

**Par ailleurs, la Commission considère que les données présentées ne permettent pas d'établir le rapport performances/risques de CYPHER dans l'indication revendiquée de la resténose intra-stent,**

**Enfin, le chevauchement de stents pour les lésions longues et/ou tortueuses est une technique de pose et pas une indication. Il n'appartient donc pas à la Commission de se prononcer sur ce point.**

### **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 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.

#### 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.

#### 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 choix<sup>1</sup> 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)<sup>2, 33</sup>. 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 resténose<sup>34</sup>.

CYPHER trouve sa place parmi les alternatives thérapeutiques disponibles dans la maladie coronaire.

## **4 Intérêt pour la santé publique**

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.***

**En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par CYPHER dans les nouvelles indications retenues, est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.**

<sup>33</sup> Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

<sup>34</sup> Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

### III – Eléments conditionnant le service rendu

#### Indications

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

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

Sont exclus les patients 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 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 CYPHER. Pour les mêmes raisons, la resténose intra-stent n'est pas retenue dans les indications prises en charge.

#### Modalités de prescription et d'utilisation

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

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

Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif 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.

## Spécifications techniques minimales

Les endoprothèses de 2,25 mm, 4,5 et 5 mm de diamètre n'ont fait l'objet que d'études très limitées chez l'homme. Elles sont donc exclues de la procédure de remboursement.

La taille de stent appropriée pour traiter l'IVA proximale pouvant atteindre 4 mm, les références correspondant à ce diamètre sont prises en charge, bien qu'aucune donnée clinique les concernant ne soit fournie.

Seules sont prises en charge les références suivantes :

|                  |         | 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 |

#### IV – Amélioration du service rendu

Dans les nouvelles indications retenues, aucun stent à libération contrôlée de principe actif n'est actuellement inscrit à la LPP, le seul comparateur est donc le stent nu.

L'étude SIRIUS montre que le stent à élution de sirolimus CYPHER procure à 9 mois une amélioration significative des paramètres cliniques caractéristiques de l'insuffisance coronarienne par rapport au stent métallique nu.

A 9 mois, l'utilisation du stent CYPHER permet d'éviter 1 échec de revascularisation du vaisseau cible (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible) pour 9 patients traités. A 12 mois, 1 échec de revascularisation du vaisseau cible est évité pour 7 patients traités.

Les études E-SIRIUS et C-SIRIUS montrent un bénéfice significatif à 9 mois du stent CYPHER par rapport au stent métallique nu, en termes angiographique et clinique (réduction des effets indésirables cardiaques majeurs).

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. De plus, il n'a été mis en évidence aucune différence entre les deux groupes, en terme de mortalité.

***La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu importante (ASR II) par rapport aux implants endovasculaires dit « stents » métalliques nus, dans les nouvelles indications retenues.***

## **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.

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.

## **VI – Population cible**

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 110 104 angioplasties en 2003.

L'ensemble des sous-groupes à risque retenus constituent 35% à 40% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente une population cible de 38 500 à 44 000 patients par an.

**RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION  
DES PRODUITS ET PRESTATIONS**

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NOM :                                         | <b>CYPHER</b> , endoprothèse coronaire (stent) à libération contrôlée de sirolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| SR :                                          | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Eléments conditionnant le SR                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Indications :                                 | <p>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</u> chez certains sous-groupes de patients à <u>hauts risques de resténose</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patient diabétique,</li> <li>- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)</li> <li>- lésions longues (de plus de 15 mm de long)</li> <li>- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.</li> </ul> <p>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 au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.</p> <p>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.</p> <p>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. Pour les mêmes raisons, la resténose intra-stent n'est pas retenue dans les indications prises en charge.</p> |
| Conditions de prescription et d'utilisation : | <p>La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus.</p> <p>Il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |          |          |          |          |          |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |      |       |       |       |       |       |                  |        |          |          |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|--|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Spécifications techniques :    | Seules sont prises en charge les références suivantes : <table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="6">Longueur nominale</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>8 mm</td><td>13 mm</td><td>18 mm</td><td>23 mm</td><td>28 mm</td><td>33 mm</td></tr><tr><td rowspan="5">Diamètre nominal</td><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 aux stents métalliques nus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |          |          |          |          |          |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |      |       |       |       |       |       |                  |        |          |          |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |
| Type d'inscription :           | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |          |          |          |          |          |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |      |       |       |       |       |       |                  |        |          |          |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |
| Durée d'inscription :          | Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle (01/07/2008)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |          |          |          |          |          |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |      |       |       |       |       |       |                  |        |          |          |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |
| Conditions du renouvellement : | <p>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.</p> <p>Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place, et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |          |          |          |          |          |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |      |       |       |       |       |       |                  |        |          |          |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |
| Population cible :             | 38 500 à 44 000 patients par an en France                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |          |          |          |          |          |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |      |       |       |       |       |       |                  |        |          |          |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |        |          |          |          |          |          |          |