

Avis de la Commission

18 mai 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	CYPHER , implant endovasculaire dit « stent enrobé de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Le stent CYPHER existe en plusieurs tailles avec autant de références CRSXXXXY, où XX est la longueur nominale de l'endoprothèse et YY son diamètre nominal. Seules les références correspondant aux diamètres 2,5 à 4 mm inclus sont retenues.
Fabricant :	CORDIS EUROPA N.V.
Demandeur :	CORDIS S.A.S. (France)
Données disponibles :	- nouvelles données : - L'étude ISAR-DESIRE menée chez 300 patients a comparé trois stratégies de traitement de la resténose intra-stent : la redilatation au ballon au seul, le traitement par CYPHER, et le traitement par TAXUS EXPRESS² endoprothèse enrobée de paclitaxel. Après 9 mois, le taux de resténose angiographique (critère principal) est réduit significativement pour chacun des groupes traités par un stent à libération de principe actif par rapport à la redilatation au ballon. - 2 nouvelles études présentées en 2004 à l'occasion de congrès internationaux de cardiologie interventionnelle : ARTS-II (étude chez les patients pluritronculaires) et DIABETES (étude chez les patients diabétiques). - les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif, dans l'indication de resténose intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement.
Service Attendu :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus CYPHER dans le traitement de certaines resténoses intrastent. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus CYPHER dans la resténose intrastent, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :	- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des <u>lésions de novo</u> (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose : - patient diabétique, - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre) - lésions longues (de plus de 15 mm de long) - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale. - <u>Resténose</u> intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement. - Sont exclus les patients 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.
<u>Eléments conditionnant le Service Attendu :</u>	
- Conditions de prescription et d'utilisation :	La prise en charge doit être assurée dans la limite une unité par artère ayant une lésion répondant aux exigences de taille, de longueur ou de localisation, dans la limite de 3 stents par patient. En cas de dissection occlusive aiguë trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum. Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus. Il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Amélioration du Service Attendu :	ASA de niveau II par rapport aux stents métalliques nus, dans les indications retenues imputables à des lésions de novo. ASA de niveau II par rapport à l'angioplastie au ballon seul, dans l'indication retenue de resténose intrastent.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la substitution de CYPHER par CYPHER SELECT et au maximum jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de CYPHER (le 01/07/2008)
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.
Population cible :	Comprise entre 49 500 et 58 500 patients pour l'année 2004 en France

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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.

▪ Modèles et références

Le stent CYPHER existe en plusieurs tailles avec autant de références CRSXXYYY, où XX est la longueur de l'endoprothèse et YYY le diamètre du ballonnet.

		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.

▪ Applications

La demande de modification des conditions d'inscription concerne :

- o l'extension des références prises en charge aux stents de diamètre 2,25 mm ;
- o l'extension des indications actuellement retenues à la LPP, pour toutes les références du stent CYPHER inscrites (lignes 3123536, 3160922, 3183604, 3159592, 3148677) et non inscrites : demande de prise en charge de la resténose intrastent.

Historique du remboursement

Le stent CYPHER est actuellement pris en charge dans l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose. Il a fait l'objet de plusieurs avis de la CEPP les 25 septembre 2002, 5 novembre 2003, et 1^{er} septembre 2004 avec modifications successives des conditions d'inscription.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

Le stent CYPHER enrobé de sirolimus (produit actif pharmacologiquement) 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 : rétractation 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 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^{1, 2} - qui a conduit à évaluer des thérapeutiques destinées à s'opposer à la prolifération néo-intimale.

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

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

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.

■ Acte ou prestation associée

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

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

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

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique

Les données sont issues des études cliniques fournies par le fabricant et de recherches bibliographiques menées sur les bases de données suivantes : Medline⁴, Embase⁵, Cochrane⁶, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)⁷, Health Technology Assessment database (HTA)⁸, National Guideline Clearinghouse (NGC)⁹, National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹⁰.

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

Les indications des endoprothèses métalliques nues ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22}.

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^{17 18 19 20}. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt²¹.

³ Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93(2) : 147-158

⁴ <http://www.nlm.nih.gov>

⁵ <http://www.embase.com>

⁶ <http://www.cochrane.org>

⁷ <http://www.york.ac.uk/inst/crd/darehp.htm>

⁸ <http://www.york.ac.uk/inst/crd/hta.htm>

⁹ <http://www.guideline.gov>

¹⁰ <http://www.nice.org.uk>

¹¹ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

¹² Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

¹³ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

¹⁴ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

¹⁵ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

¹⁶ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

¹⁷ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹⁸ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹⁹ Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

²⁰ Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

²¹ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

²² Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

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

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

1.1.2 Pour l'endoprothèse CYPHER

Plusieurs études concernant le stent CYPHER^{23,24,25,26,27,28,29,30,31} ont conduit à le prendre en charge dans les indications suivantes (avis de la CEPP des 25 septembre 2002, 5 novembre 2003 et 1^{er} septembre 2004) :

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 pluritrunculaires) 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.

Les résultats à 2 et 3 ans de ces études ont été depuis publiés. Ils confirment l'intérêt de CYPHER dans les indications retenues.

De plus, ces indications sont reprises dans les recommandations européennes les plus récentes^{32, 33}. Enfin, les données observées en matériovigilance mettent en évidence des taux comparables à ceux observés avec tous types de stents en termes d'incidents en général, et de thrombose subaiguë en particulier (courrier d'information de l'afssaps, du 10 mai 2004).

Nouvelles données :

L'étude ISAR-DESIRE³⁴ menée chez 300 patients a comparé trois stratégies de traitement de la resténose intra-stent :

- redilatation au ballon au seul (100 patients)
- traitement par CYPHER (100 patients)
- traitement par TAXUS EXPRESS² endoprothèse enrobée de paclitaxel (100 patients).

²³ Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 103 : 192-195

²⁴ Sousa JE et al. Circulation 2001 ; 104(17) : 2007-2011

²⁵ Sousa JE Congrès de l'ACC, Atlanta, mars 2002 (communication)

²⁶ Morice MC et al. N Engl J Med 2002 ; 346(23) : 1773-1780

²⁷ Schofer J. et al. Lancet 2003 ; sept : Published online

²⁸ Schampaert E. et al. J Am Coll Cardiol. 2004 ; 43 :1110 -1115.

²⁹ Moses JW et al New England Journal of Medicine. 2003 ; 349 :1315-1323

³⁰ Holmes DR et al. Circulation. 2004 ;109 : 634-640.

³¹ Lemos P. et al. Circulation 2004, janv : 190-195

³² Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71 disponible sur <http://www.nice.org.uk>

³³ Silber S. et al for the task force for percutaneous coronary interventions of the european society of cardiology. Eur Heart J 2005 ; 26(8) : 804-847

³⁴ Kastrati A. et al. JAMA. 2005 ; 293 : 165-171.

Après 9 mois, le taux de resténose angiographique (critère principal) est réduit significativement pour chacun des groupes traités par un stent à libération de principe actif par rapport à la redilatation au ballon.

Les résultats cliniques en termes de décès et d'infarctus du myocarde ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre. En revanche, le taux de revascularisation du vaisseau cible est significativement plus faible avec un stent enrobé de produit actif pharmacologiquement ($p < 0,001$ pour CYPHER).

La Commission considère que ces résultats sont de nature à étendre les indications du stent CYPHER à la resténose intra-stent.

Cette étude n'était pas prise en compte dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie³³, qui attribue néanmoins un niveau de recommandation IIa C* au traitement par stents enrobés de produit actif disponibles dans l'indication de resténose intrastent.

Par ailleurs, les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif, dans l'indication de resténose intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

Au total, les indications retenues pour CYPHER sont :

- **Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :**
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- **Resténose intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement.**
- **Sont exclus les patients 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.**

Subdivision en 3 classes (I, IIa-IIb, III) et 3 niveaux de preuve (A, B, C) selon les définitions américaines

Niveaux de preuves
<i>A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients</i>
<i>B : fondé sur des données provenant d'un nombre limité d'études randomisées comprenant un faible nombre de patients ou de bons travaux non randomisés ou de registres d'observations</i>
<i>C : fondé sur un consensus des experts consultés</i>
Classes (grades de recommandations)
<i>Classe I : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement est bénéfique, utile et efficace</i>
<i>Classe II : situations dans lesquelles il y a des éléments contradictoires et/ou des divergences d'opinion sur l'utilité et l'efficacité du traitement :</i>
- II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique - II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.
<i>Classe III : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement n'est ni utile ni efficace ou éventuellement nuisible</i>

Les endoprothèses CYPHER de 2,25 mm de diamètre n'ayant toujours fait l'objet que d'études très limitées chez l'homme, elles restent 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 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

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

CYPHER, au même titre que l'autre stent enrobé de principe actif actuellement inscrit à la LPP (TAXUS EXPRESS²), doit être utilisé en première intention dans les indications imputables à des lésions de novo retenues à la date du présent avis.

Stratégie thérapeutique dans la resténose intrastent :

Les possibilités thérapeutiques sont peu nombreuses :

- La brachythérapie endocoronaire :
 - « La justification de la curiethérapie par le rayonnement gamma et ses avantages par rapport à celle utilisant des radioéléments émetteurs bêta n'est pas aujourd'hui établie³⁵ ».
 - L'irradiation bêta des artères coronaires présente un « bénéfice sur la réduction du taux de revascularisation ». « Cependant une tendance défavorable en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire (décès, infarctus avec ou sans onde q), peut être lié au phénomène de thrombose ne peut être exclue. » « En l'état actuel des données, ce traitement doit être réservé aux patients ayant une 2^{ème} resténose intrastent diffuse et proliférative, [...] en alternative, uniquement pour certains patients, à la chirurgie ». ³⁵ De plus, cette technique lourde n'est accessible qu'à un nombre très limité de centres en France, et dans le cadre de la Directive Euratom sur la protection des personnes contre les rayonnements ionisants, s'il existe une alternative à un traitement irradiant, celle-ci doit être préférée.
- La redilatation au ballon est temporairement efficace, mais entraîne une deuxième resténose intrastent dans les semaines suivant le geste dans plus de la moitié des cas.
- La revascularisation chirurgicale par pontage est souvent nécessaire, malgré le risque élevé de complications péri-opératoires liées à l'intervention.

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

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus CYPHER dans le traitement de certaines resténoses intrastent, mais son intérêt devra être confirmé par des données complémentaires à fournir lors de la demande de renouvellement d'inscription.

³⁵ Evaluation des dispositifs de curiethérapie endocoronaire, afssaps, mars 2001

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La resténose intrastent après mise en place d'une endoprothèse coronaire métallique nue non résorbable intéresse entre 10 et 30 % des patients ; et la resténose clinique représente environ 8 à 10 %. Ces taux sont réduits par l'usage des endoprothèses actives, et devraient se stabiliser dans les années à venir autour de 5 à 6 000 patients par an.

2.3 Impact

CYPHER est le plus souvent la seule alternative disponible dans la resténose intrastent. Dans cette indication, cette endoprothèse répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Dans la resténose intrastent, le stent enrobé de sirolimus CYPHER présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Au total, la Commission considère que le service attendu de CYPHER est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans l'indication de resténose intrastent clinique, à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

De nouvelles données présentées en 2004 à l'occasion de deux congrès internationaux de cardiologie interventionnelle (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics et European Society of Cardiology) sont disponibles. Il s'agit des études :

ARTS-II : étude multicentrique, prospective, non comparative évaluant l'efficacité de CYPHER chez les patients pluritronculaires. Les résultats sont comparés à ceux obtenus dans l'étude ARTS-I avec un stent métallique nu.

DIABETES : étude multicentrique (4 centres), prospective, comparative, randomisée, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité de CYPHER chez les patients diabétiques avec des lésions de novo (160 patients).

Sur la base de ces études la Commission recommande de modifier les conditions d'utilisation et de prescription de CYPHER en augmentant le nombre d'unités prises en charge.

En outre, les experts suggèrent de ne plus retenir la condition de contre-indication au pontage pour l'attribution de 3 stents actifs chez le patient diabétique pluritronculaire.

La Commission recommande que la prise en charge soit assurée dans la limite d'une unité par artère ayant une lésion répondant aux exigences de taille, de longueur ou de localisation, dans la limite de 3 stents par patient.

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

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

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

Amélioration du Service Attendu

Au vu des résultats de l'étude ISAR-DESIRE³⁴, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu importante (ASA II) par rapport à l'angioplastie au ballon seul, dans la nouvelle indication retenue de resténose intrastent.

Elle maintient l'Amélioration du Service Attendu importante (ASA II) par rapport aux stents métalliques nus, dans les autres indications retenues concernant les lésions de novo.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de 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.

Durée d'inscription proposée : Jusqu'à la substitution de CYPHER par CYPHER SELECT.

Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 116 000 angioplasties en 2004.

L'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 35% à 40% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente 40 600 à 46 400 patients par an.

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

Au total, la population cible est comprise entre 49 500 et 58 500 patients pour l'année 2004.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude ISAR-DESIRE³⁴

Objectif de l'étude	Primaire : évaluer l'efficacité de stents à libération de principes actifs par rapport à l'angioplastie par ballonnet dans la resténose intrastent				
DM utilisés	CYPHER : stent à libération de sirolimus TAXUS : stent à libération de paclitaxel				
Type d'étude	Essai multicentrique (2 centres), comparatif, randomisé à 3 bras, en ouvert				
Sujets étudiés	300 patients présentant une resténose intrastent angiographiquement significative sur une artère coronaire native, ainsi qu'une angine de poitrine et/ou un test d'effort positif. Echantillon calculé a priori pour obtenir une réduction absolue de 20% du taux de resténose angiographique avec le traitement par stent actif, et $\alpha = 0,025$ et $\beta = 80\%$ 92% des sujets analysés.				
Protocole de traitement					
Durée de suivi	Suivi angiographique médian : 197 jours Suivi clinique : 1 an				
Critères d'évaluation	Primaire : taux de resténose angiographique Secondaires : taux de revascularisation du vaisseau cible, décès, infarctus du myocarde				
Résultats		sirolimus	paclitaxel	Ballon seul	P Stent/ballon
	Taux de resténose angiographique à 6 mois	13/91 14,3%	20/92 21,7%	41/92 44,6%	< 0,001
	Taux de revascularisation du vaisseau cible à 1 an	*8/100	*19/100	33/100	* < 0,001 *= 0,02
	Décès à 1 an	2/100	1/100	3/100	NS
	Infarctus du myocarde à 1 an	1/100	2/100	0/100	NS