

Avis de la Commission

18 mai 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	CYPHER SELECT , implant endovasculaire dit « stent enrobé de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Le stent CYPHER SELECT existe en plusieurs tailles avec autant de références CRAXXYYY, où XX est la longueur nominale de l'endoprothèse et YYY 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 :	- <u>données justifiant l'inscription de CYPHER SELECT pour le traitement de lésions de novo :</u> - L'étude DOMINO compare les performances des stents CYPHER et CYPHER SELECT sur une centaine de patients, sur un critère principal angiographique. Les résultats obtenus sont équivalents pour les deux endoprothèses. CYPHER et CYPHER SELECT sont similaires. - Les données observées en matériovigilance mettent en évidence des taux comparables à ceux observés avec tous types de stents. - <u>données justifiant l'inscription de CYPHER SELECT pour le traitement de lésions de resténose intrastent :</u> - 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. - les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Attendu :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :	- 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 V par rapport à CYPHER, dans toutes les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de CYPHER (01/07/2008)
Conditions du renouvellement :	Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de CYPHER seront demandées pour le renouvellement de CYPHER SELECT. 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

Remarque : la Commission accorde un service attendu suffisant au CYPHER SELECT sous réserve de la substitution à court terme du CYPHER par cette nouvelle endoprothèse.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

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

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

■ Conditionnement unitaire 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 d'inscription concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour les références du stent CYPHER inscrites (lignes 3123536, 3160922, 3183604, 3159592, 3148677).

Historique du remboursement

Le stent CYPHER SELECT a reçu un avis de service rendu insuffisant de la CEPP le 21 juillet 2004, au motif que les données fournies ne permettaient pas d'établir le rapport performances/risques et que des données cliniques spécifiques à CYPHER SELECT nécessitaient d'être fournies.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

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

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

CYPHER SELECT est une endoprothèse libérant progressivement du sirolimus sur 30 jours, dans le vaisseau où il est implanté.

L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association du sirolimus (140 ng/cm^2) 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.

La plate-forme utilisée dans CYPHER SELECT est différente de celle de CYPHER (produit antérieur dans la gamme). Le Bx AGILE diffère du Bx VELOCITY au niveau de la fixation des segments flexibles sur les anneaux radiaux. Cette modification a pour but d'optimiser la capacité du stent à se conformer à l'anatomie du vaisseau. Elle entraîne concomitamment une augmentation de la surface d'acier du stent métallique et, la concentration de sirolimus dans l'enrobage étant conservée, une dose totale de principe actif supérieure de 10% dans le CYPHER SELECT à celle d'un stent CYPHER de même taille.

■ Fonctions assurées

L'angioplastie coronaire est une des techniques de revascularisation myocardique utilisée chez des patients coronariens. Elle utilise principalement un système de cathétérisme par voie transcutanée en partant, en général, de l'artère fémorale au niveau de l'aîne. L'objectif de la technique est de mettre en place un ballon au site de la lésion coronaire et de le gonfler à l'aide d'une solution saline. Le gonflage du ballon est contrôlé sous rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les endoprothèses coronaires sont d'abord un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un risque d'infarctus et de décès.

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

Les endoprothèses ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Elles agissent mécaniquement en prévenant la rétraction élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur. Cet effet positif est plus important que l'effet négatif de majoration d'hyperplasie néo-intimale qu'elles induisent. En effet, tout corps étranger placé au niveau des artères coronaires est susceptible de provoquer une inflammation chronique et une prolifération néo-intimale excessive.

Ainsi, les endoprothèses sont à l'origine d'un nouveau phénomène - la resténose intra-stent^{1, 2} - qui a conduit à évaluer des thérapeutiques destinées à s'opposer à la prolifération néo-intimale.

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

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

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

■ 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.

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.

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/htahp.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

1.1.2 Pour l'endoprothèse CYPHER (produit antérieur dans la gamme)

Plusieurs études concernant le stent CYPHER^{23,24,25,26,27,28,29,30,31} ont conduit à le prendre en charge dans certaines indications d'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose (avis de la CEPP des 25 septembre 2002, 5 novembre 2003 et 1^{er} septembre 2004) :

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}.

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).

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.

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

Niveaux de preuves
A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients
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
C : fondé sur un consensus des experts consultés
Classes (grades de recommandations)
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
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 :
- 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.
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

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 ; 362 :1093-1099.

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

²⁹ Moses JW et al N Engl J Med 2003 ; 349 :1315-1323

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

³¹ Lemos P. et al. Circulation 2004 ; 109 : 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.

1.1.3 Pour l'endoprothèse CYPHER SELECT

L'étude DOMINO (non publiée) est présentée dans le dossier. Elle compare les performances des stents CYPHER et CYPHER SELECT sur une centaine de patients, sur un critère principal angiographique. Les résultats obtenus sont comparables pour les deux endoprothèses.

De plus, les données observées en matériovigilance mettent en évidence des taux comparables de notifications à ceux observés pour tous types de stents (176 272 unités vendues dans le monde, 6 cas de thrombose subaiguë (< 0,01%), 25 incidents de matériovigilance (< 0,2%)).

Les modifications apportées entre CYPHER et CYPHER SELECT ne remettent pas en cause, d'après les experts, le rapport performances/risques du dispositif. Les données fournies apparaissent suffisantes à la Commission pour extrapoler les résultats des études conduisant aux indications retenues pour CYPHER au stent CYPHER SELECT.

Au total, les indications retenues par la Commission pour CYPHER SELECT 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 SELECT.**

Cependant, les endoprothèses de 2,25 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	CRA08250	CRA13250	CRA18250	CRA23250	CRA28250	CRA33250
	2,75 mm	CRA08275	CRA13275	CRA18275	CRA23275	CRA28275	CRA33275
	3,0 mm	CRA08300	CRA13300	CRA18300	CRA23300	CRA28300	CRA33300
	3,5 mm	CRA08350	CRA13350	CRA18350	CRA23350	CRA28350	CRA33350
	4,0 mm	CRA08400	CRA13400	CRA18400	CRA23400	CRA28400	CRA33400

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'angor, en l'absence d'infarctus du myocarde, peut être traité médicalement (anti-angineux) ou par revascularisation mécanique. La revascularisation peut s'effectuer grâce à deux techniques différentes : le pontage aorto-coronaire ou l'angioplastie coronaire.

Le traitement médicamenteux :

- Aucune étude randomisée comparative entre deux traitements anti-angineux dans l'angor chronique stable n'a encore été publiée. Ceci en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité. Le traitement de fond repose sur la prise de bêta-bloquants (inhibiteurs calciques en cas de contre-indication) et d'aspirine.

- Le traitement initial de l'angor instable est toujours médical : héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, si besoin dérivés nitrés.

Le traitement de base à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associe héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants, et thrombolyse en cas de sus-décalage de ST. Le traitement de fond à la sortie de l'hôpital est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'une statine³⁵.

Le pontage coronaire :

Cette intervention chirurgicale consiste en un pontage utilisant des veines saphènes ou des artères mammaires internes, entre l'aorte et la partie aval de la coronaire (après l'obstruction). Cette intervention nécessite une anesthésie lourde, une circulation extra-corporelle permettant de mettre le cœur à l'arrêt, le prélèvement des veines saphènes et un séjour plus ou moins long dans un service de soins intensifs après l'opération. Un des risques associés à ce type d'intervention est la survenue de déficits neurologiques dus à la migration d'embolies pendant l'acte chirurgical. La supériorité de la chirurgie sur le traitement médical a été démontrée chez les patients les plus sévères notamment les patients diabétiques, les patients avec sténose du tronc commun gauche et les patients pluritrunculaires avec lésions proximales³⁶.

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^{1 37} entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient.

- Les lésions monotrunculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons résultats. Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 38}.

- Les atteintes bitrunculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés. Ainsi, les lésions tritrunculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients. Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose³⁹.

³⁵ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

³⁶ Lenzen et al. *Eur Heart J.* 2005; 0: 238. disponible sur <http://eurheartj.oupjournals.org>

³⁷ 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>

³⁸ Kastrati A et al. *JACC* 1997 ; 30 : 1428-1436

³⁹ Pagano D et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 791-799

Le choix entre les différentes endoprothèses coronaires disponibles doit être effectué en fonction du risque de resténose que présente le patient :

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP doivent être utilisés en première intention dans les indications suivantes :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.
- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ces stents.

Dans les autres situations :

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

les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

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 établie ³⁵ ».
 - 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^{me} resténose intrastent diffuse et proliférative, [...] en alternative, uniquement pour certains patients, à la chirurgie ». ⁴⁰ 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 SELECT et CYPHER constituent le plus souvent la seule alternative, et leur utilisation doit être recommandée en première intention.

⁴⁰ Evaluation des dispositifs de curiethérapie endocoronaire, afssaps, mars 2001

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

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont l'angor, lorsque l'ischémie est temporaire, et l'infarctus du myocarde, en cas de thrombose, aboutissant à une nécrose myocardique.

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

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 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.

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

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent le plus souvent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

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

Le stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

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

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 pluritrunculaires. 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 et de CYPHER SELECT 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 pluritrunculaire.

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

L'étude DOMINO compare le stent CYPHER SELECT à sa version antérieure CYPHER dans des situations de lésions de novo. Les résultats obtenus sont comparables pour les deux endoprothèses.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport au stent CYPHER, dans toutes les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de CYPHER seront demandées pour le renouvellement de CYPHER SELECT.

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 fin de prise en charge actuelle de CYPHER (01/07/2008)

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-DESIRE ³⁴

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 ayant 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.				
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

Etude DOMINO (non publiée)

Objectif de l'étude	Evaluer l'innocuité et l'efficacité de CYPHER SELECT dans le traitement des lésions de novo			
DM utilisés	CYPHER SELECT versus CYPHER			
Type d'étude	Etude multicentrique (10 centres), prospectif, comparatif, randomisé, en ouvert			
Sujets étudiés	102 patients inclus ayant des lésions de novo, dans les artères coronaires natives, avec une longueur maximale pouvant être recouverte par un stent de 23 mm et de diamètre compris entre 2,5 et 3,5 mm. Analyse per protocole sur 97 patients (2 patients n'avaient pas reçu de stent, 3 patients n'avaient pas reçu le stent attribué par randomisation).			
Durée de suivi	6 mois (1 an pour les événements cardiovasculaires)			
Critères d'évaluation	Critère principal : perte tardive de la lumière intrastent mesurée angiographiquement à 6 mois Critères secondaires : taux de succès de la procédure, taux de resténose intrastent, diamètre luminal artériel minimum, diamètre luminal intrastent, revascularisation de la lésion cible, événements cardiovasculaires majeurs (MACE)			
Résultats	Analyse per protocole :			
		CYPHER SELECT	CYPHER	p
	Taux de succès de la procédure	96,7% (n = 60)	97,3% (n=37)	1,00
	Perte tardive de la lumière intrastent	0,07 ± 0,35 (n=52)	0,13 ± 0,28 (n=35)	0,46
	Diamètre luminal artériel minimum	1,90 ± 0,35 mm (n=52)	1,98 ± 0,47 (n=35)	0,39
	Diamètre luminal intrastent minimum	2,30 ± 0,37 mm (n=52)	2,28 ± 0,46 (n=35)	0,87
	Revascularisation de la lésion cible	0 % (n=59)	0% (n=37)	
	MACE à 6 mois	5% (2/59)	2,7% (1/37)	