

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

02 décembre 2008

Modifiant l'avis du 13 mai 2008

| CONCLUSIONS | |
|---------------------------------|--|
| Nom : | CYPHER SELECT PLUS , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement) |
| Modèles et références retenus : | Sont prises en charge les références figurant en page 3 de l'avis |
| Fabricant : | CORDIS EUROPA N.V. |
| Demandeur : | CORDIS S.A.S. (France) |
| Données disponibles : | <p>Les études fournies portent sur CYPHER (version antérieure). Six essais randomisés de bonne qualité méthodologique et pour la plupart unicentrique comparent CYPHER aux stents nus (MISSION, SESAMI, TYPHOON, SEVILLA, STRATEGY et MULTISTRATEGY). Ils concernent au total 1 192 patients ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST implantés du stent CYPHER et suivis jusqu'à 2 ans. Les résultats montrent une diminution significative du nombre de nouvelle revascularisation ainsi que de la perte tardive dans le groupe CYPHER comparé à celui avec stents nus. Aucune différence n'est observée entre les groupes concernant les données de sécurité.</p> <p>Un essai randomisé multicentrique (PROSIT) compare CYPHER au TAXUS chez 308 patients ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST suivis 1 an. La perte tardive à 7 mois est significativement en faveur du CYPHER comparé à TAXUS ($0,19 \pm 0,54$ vs $0,43 \pm 0,71$, $p=0,004$). Néanmoins, en ce qui concerne le critère clinique d'efficacité de revascularisation de la lésion cible et les données de sécurité, aucune différence n'est observée entre les groupes à 1 an.</p> |
| Indications : | <p>La Commission recommande de lever les exclusions d'IDM datant de moins de 72 h et de thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter. Cette levée est limitée aux patients à haut risque de resténose.</p> <p>Les indications pour l'inscription au remboursement de CYPHER SELECT PLUS sont celles figurant dans l'avis du 13 mai 2008, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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 <u>uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose</u> : <ul style="list-style-type: none"> - 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 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 protégée, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée.

La Commission rappelle qu'elle a mandaté un groupe de travail chargé de réévaluer l'ensemble de la gamme des stents actifs dans le cadre d'une auto-saisine.

| | |
|--------------------|---|
| Population cible : | Entre 74 500 et 77 500 patients par an. |
|--------------------|---|

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modifications 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 SELECT PLUS existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau :

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

■ Conditionnement unitaire et stérile

Le stent est pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Ce système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

- La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'extension des indications actuellement remboursées au syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST.

Historique du remboursement

- CYPHER SELECT PLUS est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 27 mars 2007 (date de publication aux J.O.). Le dernier avis de la CEPP date du 13 mai 2008, il correspond à une prolongation de l'inscription pour une durée de 1 an (non encore publié aux J.O).
- Le stent CYPHER SELECT PLUS est actuellement pris en charge 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 haut risque de resténose, ainsi que dans la resténose intra-stent clinique.

Analyse des données

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables.

Les études retenues par la Commission portent sur une version antérieure de CYPHER SELECT PLUS:

- Six essais randomisés comparent CYPHER aux stents nus (MISSION¹, SESAMI², TYPHOON³, SEVILLA⁴, STRATEGY⁵ et MULTISTRATEGY⁶). Quatre d'entre eux sont unicentriques. Ils concernent au total 1 192 patients implantés du stent CYPHER avec un suivi de 1 à 2 ans.
- Un essai randomisé multicentrique (PROSIT) compare CYPHER au TAXUS chez 308 patients suivis 1 an.

Comparaison CYPHER vs stents nus

Les 6 essais regroupent dans leurs critères d'inclusion des patients ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST traité dans les 12 à 24 h après survenue des symptômes. Les critères de non-inclusion regroupent notamment les lésions complexes, les antécédents d'angioplastie ou de pontage. Ces études sont de bonne qualité méthodologique (méthode de randomisation renseignée, mesures à l'aveugle, aucun perdus de vue à l'issue du suivi clinique excepté dans 1 essai, suivi angiographique programmé dans 4 essais).

Les résultats à 1 ou 2 ans montrent une diminution significative du taux de revascularisation de la lésion cible et globale dans le groupe CYPHER comparé à celui avec stents nus. La perte tardive est aussi significativement en faveur de CYPHER (tableau 1). Aucune différence n'est observée entre les groupes concernant les données de sécurité (décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde et thromboses de stent définies selon l'Academic Research Consortium) (tableau 2).

Tableau 1 : Données d'efficacité chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST des essais randomisés MISSION SESAMI et TYPHOON (au total 405 patients reçoivent CYPHER).

| | | | CYPHER | Stent NU | p |
|--|---------|--------|-----------------------|-----------------------|--------|
| Revascularisation globale | MISSION | 1 an | 19/158 (12%) | 35/152 (23%) | 0,01 |
| Revascularisation de la lésion cible | MISSION | 1 an | 4/158 (2,5%) | 12/152 (7,9%) | 0,006 |
| | SESAMI | | 7/160 (4,3%) | 18/160 (11,2%) | 0,02 |
| Perte tardive intrastent ou intrasegment (mm) | TYPHOON | 8 mois | 0,14±0,49 (n=87/355) | 0,83±0,52 (n=83/357) | <0,001 |
| | MISSION | 9 mois | 0,12±0,43 (n=131/158) | 0,68±0,57 (n=124/152) | <0,001 |
| | SESAMI | 1 an | 0,18 (n=154/160) | 0,87 (n=153/160) | 0,001 |

Tableau 2 : Données de sécurité chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST des 6 essais randomisés concernés (au total 1 192 patients reçoivent CYPHER).

| | | | CYPHER | Stent NU | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|----|
| Décès toutes causes | multiSTRATEGY | 8 mois | 11/372 (3%) | 15/372 (4%) | NS | |
| | Tous sauf | 1 an | de 1,3% à 8% (n=820) | de 2,2% à 9% (n=817) | NS | |
| | multiSTRATEGY | | | | | |
| | STRATEGY | 2 ans | 10/87 (11%) | 12/88 (14%) | NS | |
| Récidive d'infarctus | multiSTRATEGY | 8 mois | 12/372 (3,2%) | 17/372 (4,6%) | NS | |
| | Tous sauf | 1 an | de 1,1% à 7% (n=673) | de 1,4% à 9% (n=669) | NS | |
| | multiSTRATEGY et SEVILLA | | | | | |
| | STRATEGY | 2 ans | 7/87 (11%) | 8/88 (14%) | NS | |
| Thromboses | Tous types | multiSTRATEGY, | <1 an | de 3,0% à 4,0% (n=619) | de 4,3% à 5,1%(n=620) | NS |
| | Certaines | STRATEGY et SESAMI | <1 an | de 0% à 2,4% | de 0,6% à 3,0% | NS |
| | Possibles | STRATEGY | ≥1 an | 0/87 | 1/88 | NS |

¹ van der Hoeven BL *et al.* Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Interventional Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 12;51(6):618-26.

² Menichelli M *et al.* Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 15;49(19):1924-30. Epub 2007 Apr 30.

³ Spaulding C *et al.* Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006 Sept 4, 355 (11): 1093-1404

⁴ Díaz de la Llera LS *et al.* Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J.* 2007 Jul;154(1):164.e1-6.

⁵ Valgimigli M *et al.* Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 10;50(2):138-45.

⁶ Valgimigli M *et al.* Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA.* 2008 Apr 16;299(15):1788-99.

Comparaison CYPHER vs TAXUS

L'essai PROSIT⁷ inclut des patients ayant des caractéristiques comparables à ceux retrouvés dans les essais randomisés cités ci-dessus.

La perte tardive à 7 mois est significativement en faveur du CYPHER comparé à TAXUS ($0,19 \pm 0,54$ vs $0,43 \pm 0,71$, $p=0,004$). Néanmoins, lorsque l'efficacité est mesurée par le critère cliniquement documenté de revascularisation de la lésion cible, aucune différence n'est observée entre les groupes à 1 an [3 (1,9%) vs 9 (5,8%)]. Les données de sécurité ne rapportent pas de différence entre les groupes comparés à 1 an. Des cas de thromboses ne sont pas rapportés car non définis selon l'ARC (tableau 3).

Tableau 3 : Données d'efficacité et de sécurité chez les 308 patients de l'essai randomisé PROSIT ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST

| | | CYPHER | TAXUS | |
|---|--------|-----------------|-----------------|-----------|
| Revascularisation de la lésion cible | 1 an | 3 (1,9%) | 9 (5,8%) | NS |
| Perte tardive intrastent (mm) | 7 mois | $0,14 \pm 0,54$ | $0,43 \pm 0,71$ | $p=0,004$ |
| Décès toutes causes | 1 an | 5 (3,2%) | 9 (5,8%) | NS |
| Récidive d'infarctus | 1 an | 0 | 3 (1,9%) | NS |

⁷ Lee JH, Kim HS, Lee SW, Park JH, Choi SW, Jeong JO, *et al.* Prospective randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: PROSIT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du syndrome coronaire aigu repose sur une reperfusion précoce et efficace de l'artère coronaire responsable de la nécrose myocardique : le pronostic est en relation avec la précocité de la reperfusion⁸.

Chez les patients suspects d'un syndrome coronaire aigu (SCA), la constatation d'un sus-décalage persistant du segment ST ou d'un bloc de branche gauche récent ou présumé récent conduit à proposer sans retard, une indication de reperfusion précoce (recommandation de grade IA)⁸.

Chez ces patients, cette thérapeutique doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes⁸. Elle repose sur une revascularisation qui peut être pharmacologique (thrombolyse) ou mécanique (angioplastie dite 'première' c'est à dire sans fibrinolyse antérieure ou concomitante). Une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée.

La thrombolyse a l'avantage de sa simplicité. Elle est réalisable en tous lieux du territoire. Son efficacité est optimale au cours des 3 premières heures qui suivent le début des symptômes. Le risque hémorragique intracérébral (entre 0,5 et 1 %) est incontournable malgré le respect strict des contre-indications.

L'angioplastie transluminale percutanée première est le traitement préférentiel s'il est réalisé par une équipe expérimentée pour tout patient hospitalisé dans un hôpital où elle peut être réalisée dans les 90 minutes après le premier contact médical ou pour tout patient ayant une contre-indication au traitement thrombolytique (recommandation européenne de type IA)⁹. L'angioplastie première est la technique la plus sûre et la plus efficace puisqu'elle permet de réouvrir l'artère occluse dans près de 90 % des cas contre seulement 60 % pour la fibrinolyse. Son risque hémorragique est inférieur à celui de la fibrinolyse, notamment en ce qui concerne les hémorragies graves, principalement cérébrales.

Le choix de la stratégie de reperfusion repose sur l'évaluation respective du rapport bénéfices/risques dans une situation clinique donnée⁸.

Ce choix doit intégrer l'estimation des délais entre:

- le premier contact médical, et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle (*porte à porte cardio*)
- l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet (*porte cardio-ballon*)

Il se décline en quatre points⁴ (cf schéma 1):

1. connaître le *délai porte à porte cardio* et le *délai porte cardio-ballon* ;

2. si le *délai porte à porte cardio* est supérieur à 45 minutes, la probabilité que le *délai global premier contact médical-expansion du ballonnet* soit supérieur à 90 minutes est trop élevée, et cela justifie la thrombolyse pour tout patient dont le début des symptômes est inférieur à 12 heures. La stratégie est identique si le début des symptômes date de moins ou de plus de 3 heures.

3. si le *délai porte à porte cardio* est inférieur à 45 minutes et si la somme de ce délai avec le *délai porte cardio-ballon* est inférieure à 90 minutes, la stratégie devient fonction de l'heure du début des symptômes :

● si ce délai est inférieur à 3 heures, le médecin auprès du patient peut proposer soit la fibrinolyse soit l'angioplastie primaire en fonction de procédures écrites et évaluées.

● si le délai depuis le début des symptômes est compris entre 3 et 12 heures, l'angioplastie première est privilégiée.

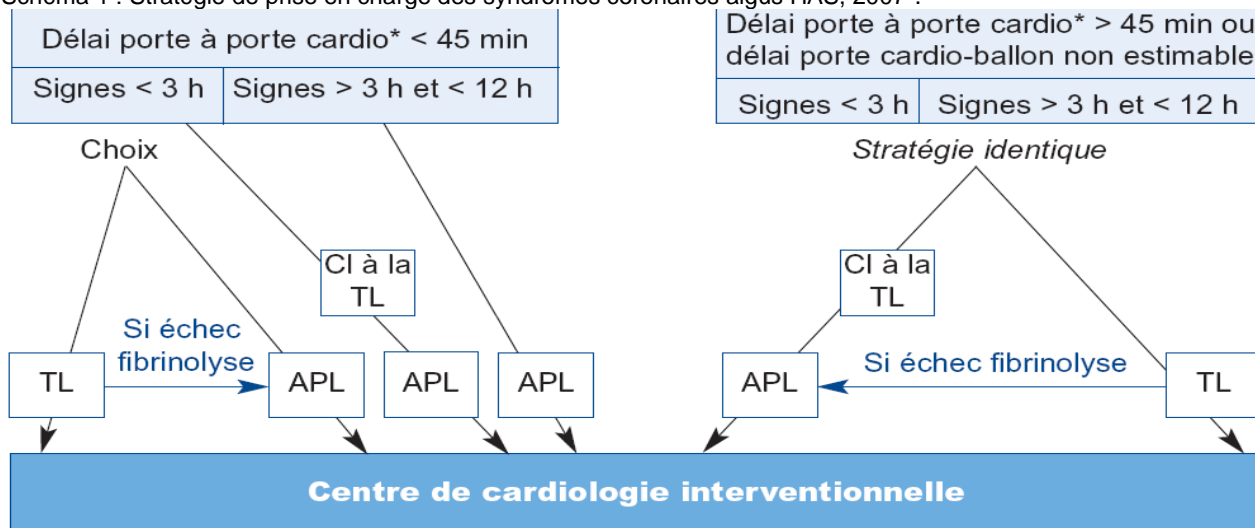
4. l'évaluation de l'efficacité de la fibrinolyse sera réalisée dès son administration afin de dépister précocement une non-réponse justifiant une angioplastie de sauvetage.

⁸ Recommandations professionnelles. Conférence de consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. HAS, 2007. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. HAS, 2007.

⁹ ACC/AHA NST ACS. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003;(1):28-66.

Au delà de la 12^{ième} heure après le début des symptômes, la littérature ne permet pas de mettre en évidence le bénéfice de cette stratégie car la reperfusion urgente ne diminue pas la mortalité, ni la morbidité des SCA ST⁸. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique. L'angioplastie est alors à privilégier⁸.

Schéma 1 : Stratégie de prise en charge des syndromes coronaires aigus HAS, 2007⁸.



* Le délai porte à porte cardio doit s'intégrer dans le délai global de prise en charge qui ne doit pas être supérieur à 90 minutes.
 TL : thrombolyse APL : angioplastie CI : contre-indication.

Les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique de CYPHER SELECT PLUS dans le syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les différentes manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont :

- ✓ l'angor stable
- ✓ les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST (anciennement angor instables et infarctus onde Q)
- ✓ les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (anciennement infarctus du myocarde)

Les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST sont une urgence vitale.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'incidence exacte des syndromes coronaires aigus est mal connue en France en l'absence de registres prospectifs avec un recueil continu et exhaustif intéressant tous secteurs.

Les estimations d'incidence tous âge confondus font état d'une fréquence de 2 500 syndromes coronaires aigus par million d'habitants¹². En France, l'étude prospective FAST MI¹⁰ concerne 3 670 patients consécutifs pour un syndrome coronaire aigu dans 374 centres français sans distinction sur le mode d'exercice sur une période de 1 mois. Dans cette étude, il est estimé une incidence annuelle des syndromes coronaires aigus hospitalisés d'environ 80 000 cas en France. Les données disponibles permettent d'estimer entre 80 000 et 90 000 cas incidents en France parmi lesquels la distinction entre sus et sous décalage du segment ST ne peut être faite.

Les données de mortalité par cardiopathie ischémique issu du centre national des causes de décès rapportent 40 597 décès en 2005¹¹. Ce taux regroupe angor, infarctus du myocarde et des cardiopathies ischémiques chroniques. Il est 50 fois supérieur chez les plus de 65 ans comparé aux patients âgés de moins de 65 ans. Il est estimé à 338,4 pour 100 000 habitants chez les plus de 65 ans.

La mortalité globale à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est comprise entre 1 et 15% selon qu'elle est appréciée par les données issues d'essais thérapeutiques ou par des études incluant tous les patients, sans distinction d'âge ou de type de structure hospitalière^{12 13}. L'âge supérieur à 70 ans est un facteur de pronostic péjoratif (la mortalité augmentant de façon exponentielle avec l'âge).

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.

Les résultats des études ayant permis à la Commission de recommander l'inscription de ces dispositifs sont maintenant disponibles avec un recul de 4 ans. Ils montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne réduisent pas significativement la mortalité par rapport aux stents nus. En revanche, elles permettent une réduction du taux de revascularisation de la lésion cible à 4 ans située entre 51 et 58 % pour le stent TAXUS et d'environ 70% pour le stent CYPHER^{14 15 16}. Cela correspond à une revascularisation évitée du vaisseau cible sur 7 implantations pour CYPHER et sur 13 implantations pour TAXUS¹⁴.

¹⁰ Cambou JP *et al.* The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. Arch Mal Coeur Vaiss. 2007 Jun-Jul;100(6-7):524-34.

¹¹ Lecarpentier Y *et al.* Les maladies cardiaques état des lieux [dossier]. ADSP 2008;(63):22-41.

¹² Bertrand ME *et al.* Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1406-32.

¹³ Bertrand ME *et al.* Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.

¹⁴ Stone G *et al.* Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2007;356(10):998-1008.

¹⁵ Mauri L *et al.* Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2007 Mar 8;356(10):1020-9.

¹⁶ Stettler C *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet 2007;370(9591):937-48.

Le stent enrobé de sirolimus CYPHER SELECT PLUS présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité du syndrome coronaire aigu.

Au vu des données fournies, la Commission recommande de lever les exclusions figurant dans l'avis du 13 mai 2008 qui portent sur :

- l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h*
- un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter*

La Commission considère que la levée des exclusions citées ci dessus ne concerne pas tous les patients avec un syndrome coronaire aigu mais doit être restreinte aux patients à haut risque de resténose.

Par conséquent, les indications pour l'inscription au remboursement de CYPHER SELECT PLUS sont celles figurant dans l'avis du 13 mai 2008, à savoir :

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

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

- Resténose intrastent

La Commission rappelle qu'elle a mandaté un groupe de travail chargé de réévaluer l'ensemble de la gamme des stents actifs dans le cadre d'une auto-saisine.

Population cible

Le calcul du nombre de patients à la phase aiguë de l'IDM susceptibles de recevoir un stent actif repose sur les éléments suivants :

- le nombre de cas incidents est estimé entre 80 000 et 90 000 (cf. données épidémiologiques) ;
- le pourcentage de patients traités par angioplastie première représente environ 30% des patients traités en phase aiguë (données du registre français FAST¹⁷, données PMSI) ;
- le pourcentage de patients susceptibles de recevoir un stent actif (c'est à dire patients à haut risque de resténose pour lesquels le traitement anti-agrégant plaquettaire n'est pas contre-indiqué ou pour lesquels l'observance au traitement sera assurée) représente environ 25% des patients traités par angioplastie (avis d'experts).

Ainsi environ 6 500 patients par an seraient susceptibles de recevoir un stent actif à la phase aiguë de l'IDM.

Ces patients s'ajoutent à la population cible de CYPHER SELECT PLUS qui représente entre 68 et 71 000 patients par an (cf. avis du 13 mai 2008).

Au total, la population cible de CYPHER SELECT PLUS représente entre 74 500 et 77 500 patients par an.

¹⁷ Danchin N *et al.* Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction- data from the French registry on acute ST elevation myocardial infarction (FAST-MI)

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES¹⁶

DONNEES d'EFFICACITE

| Nom étude, auteur principal, année, pays, | Interventions | | Revascularisation globale | Revascularisation lésion cible | Perte Tardive (mm) |
|--|-----------------|------------|---|--|--|
| | Types | n | | | |
| MISSION Van der Hoeven, 2008 1 centre Pays-Bas Non renseigné | CYPHER NUS | 158 152 | 1 an : p=0,01 SES : 19 (12,0%) NUS : 35 (23,0%) Secondaire | 1 an : p=0,006 SES : 4 (2,5%) NUS : 12 (7,9%) Secondaire, cliniquement documenté | 9 mois : n=255, p<0,001 SES : 0,12 ±0,43, n=131 NUS : 0,68±0,57, n=124 Principal intra-segment |
| SESAMI Menichelli, 2007 1 centre Italie Non renseigné | CYPHER NUS | 160 160 | | 1 an : p=0,02 SES : 7/154 (4,3%) NUS : 18 :153 (11,2%) Secondaire, cliniquement documenté | 1 an : n=166, p=0,001 SES : 0,18, n=86 NUS : 0,85, n=80 Secondaire |
| TYPHOON Spaulding, 2006 international 54 centres Cordis | CYPHER NUS | 355 357 | | | 8 mois : n=138, p<0,001 SES : 0,14 ±0,49, n= ? NUS : 0,83±0,52, n= ? secondaire intra-stent |
| PROSIT Lee, 2008 Corée 3 centres Non renseigné | CYPHER TAXUS | 154 154 | | 1 an : NS SES : 3 (1,9%) PES : 9 (5,8%) Secondaire, cliniquement documentée | 7 mois : n=298 sortis de l'hôpital Intra-stent, p=0,004 SES : 0,19 ±0,54, n=119 PES : 0,43±0,71, n=110 Secondaire |

¹⁶ Abbréviation utilisée : NS : différence statistique non significative entre les groupes comparés

Définitions des thromboses de stent de l'Academic Research Consortium (ARC)²³

Certaine: syndrome coronaire aigu + thrombus démontré par angiographie ou autopsie

Probable: décès de cause inconnue < 1 mois ou infarctus du myocarde sur territoire (toute durée sans angiographie)

Possible: tout décès de cause inconnue > 1 mois

Aigue : dans les 24 h après implantation ;

Subaigüe : entre 1 et 30 jours après

Tardive : après 1 mois jusqu'à 1 an

Très tardive : après 1 an.

DONNEES de SECURITE

| Nom étude, auteur principal, année, pays, sponsor | Interventions | | Evènements cliniques majeurs ou MACE défini par décès et IDM | Décès | | Infarctus myocarde (IDM) sans précision élévation ST ou non | | Thrombose de stent | | |
|--|---------------|------------|--|---|---|--|---|--|----------------|----------|
| | Types | n | | Toutes causes | Causes Cardiaques | Onde Q / Onde non Q | | ≤1 mois | de 1 à 12 mois | ≥12 mois |
| | | | | | | Onde Q | Onde non Q | | | |
| MISSION Van der Hoeven, 2008 1 centre Pays-Bas Non renseigné | CYPHER NUS | 158 152 | | 1 an : NS SES : 2 (1,3%) NUS : 4 (2,6%) | 1 an : NS SES : 2 (1,3%) NUS : 2 (1,3%) | 1 an : NS SES : 9 (5,7%) NUS : 14 (9,2%) | | Non définies selon ARC | | |
| SESAMI Menichelli, 2007 1 centre Italie Non renseigné | CYPHER NUS | 160 160 | | 1 an : NS SES : 3 (1,8%) NUS : 7 (4,3%) Secondaire | 1 an : NS SES : 3 (1,8%) NUS : 3 (1,8%) Secondaire | 1 an : NS SES : 3 (1,8%) NUS : 3 (1,8%) | | SES : Certaine : 2 (1,2%) Probable/Possible : 5 (3,1%) NUS : Certaine : 1 (0,6%) Probable/Possible : 6 (3,7%) NS | | |
| TYPHOON Spaulding, 2006 international 54 centres Cordis | CYPHER NUS | 355 357 | | 1 an : NS SES : 8 (2,3%) NUS : 8 (2,2%) Secondaire | 1 an : NS SES : 7 (2,0%) NUS : 5 (1,4%) Secondaire | 1 an : NS SES : 4 (1,1%) NUS : 5 (1,4%) Secondaire | | Non définies selon ARC | | |
| Diaz de Llera, 2007 {Diaz de Llera 2007 387} Espagne 1 centre Non renseigné | CYPHER NUS | 60 60 | A 1 an : n=114, NS SES : 4 (6,7%) NUS : 3 (5,4%) Défini par décès, IDM non fatal | A 1 an : NS SES : 3 (5%) NUS : 2 (3,6%) | | | | Non définies par ARC | | |
| STRATEGY Valgimigli, 2007 {Valgimigli 2007 711} Italie 1 centre Non renseigné | CYPHER NUS | 87 88 | A 1 an : SES : 11 (13%) NUS : 15 (17%) SES vs NUS : NS HR 0,71 [0,34-1,5] A 2 ans : SES : 14 (16%) NUS : 18 (20%) SES vs NUS : NS HR 0,77 [0,38-1,55] Défini par décès cardiaque, IDM | A 1 an : SES : 7 (8%) NUS : 8 (9%) SES vs NUS : NS HR 0,77 [0,29-2,1] A 2 ans : SES : 10 (11%) NUS : 12 (14%) SES vs NUS : NS HR 0,84 [0,36-1,96] Principal | | A 1 an : SES : 6 (7%) NUS : 8 (9%) SES vs NUS : NS HR 0,75 [0,26-2,2] A 2 ans : SES : 7 (8%) NUS : 8 (9%) SES vs NUS : NS HR 0,82 [0,31-2,4] Principal | SES : 3 (3,0%) Certaine : 0 Probable : 1 (1%) Possible : 2 (2%) NUS : 5 (6,0%) Certaine : 2 (2%) Probable : 2 (2%) Possible : 1 (1%) NS | SES : 0 NUS : 1 Possible : 1 NS | | |

| Nom étude, auteur principal, année, pays, sponsor | Interventions | | Evènements cliniques majeurs ou MACE défini par décès et IDM | Décès | | Infarctus myocarde (IDM) sans précision élévation ST ou non | | Thrombose de stent | | |
|--|-----------------|------------|---|---|---|--|---|--------------------|----------------|----------|
| | Type | n | | Toutes causes | Causes cardiaques | Onde Q | Onde non Q | ≤1 mois | de 1 à 12 mois | ≥12 mois |
| MULTI STRATEGY Valgimigli, 2008 {Valgimigli 2008 XX} Italie 16 centres aucun | CYPHER NUS | 372 372 | A 8 mois : SES : 22 (5,9%) NUS : 28 (7,5%) Défini par décès, IDM, principal | A 8 mois : NS SES : 11 (3,0%) NUS : 15 (4,0%) | | A 8 mois : NS SES : 12 (3,2%) NUS : 17 (4,6%) | Jusqu'à 8 mois : SES : 13 (3,5%) Certaine/Probable : 10 (2,7%) Certaine : 9 (2,4%) Possible : 3 (0,8%) NUS: 17 (4,6%) Certaine/Probable : 15 (4 %) Certaine: 11 (3%) Possible : 4 (1,1 %) NS | | | |
| PROSIT Lee, 2008 Corée 3 centres Non renseigné | CYPHER TAXUS | 154 154 | | 1 an : NS SES : 5 (3,2%) PES : 9 (5,8%) | 1 an : NS SES : 4 (2,6%) PES : 7 (4,5%) | 1 an : NS SES : 0 PES : 3 (1,9%) | Non définies par ARC | | | |

