



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

02 décembre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	TAXUS LIBERTE , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Sont prises en charge les références demandées par le fabricant (cf page 3).
Fabricant :	BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis).
Demandeur :	BOSTON SCIENTIFIC SA (France)
Données disponibles :	Les études fournies portent sur TAXUS EXPRESS (version antérieure). <u>-Traitement de lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux, sténose de l'interventriculaire antérieure, occlusion totale chronique):</u> Une analyse poolée (regroupant les essais randomisés TAXUS I, II, IV et V) montre jusqu'à 4 ans une diminution significative du risque de revascularisation de la lésion cible chez les 408 patients diabétiques et les 1 347 non diabétiques implantés de TAXUS comparés à ceux ayant reçu un stent nu (HR de 0,42 [0,30-0,60] à 0,47 [0,38-0,60]). Les données de sécurité ne montrent pas de différence significative jusqu'à 4 ans entre TAXUS et stents nus. Les essais TAXUS II, IV et V ont un suivi plus long que celui rapporté dans l'analyse poolée (de 3 à 5 ans). Leurs résultats sont concordants avec ceux de l'analyse poolée. Des données provenant des registres américains multicentriques ARRIVE I et II documentent la sécurité d'utilisation en pratique clinique de TAXUS LIBERTE. Elles concernent 7 035 patients consécutifs suivis 2 ans et montrent des taux de décès de 6,6% et d'infarctus du myocarde de 3,4%. Une analyse en sous groupe non prévue au protocole rapporte 7,5% de décès et 5,6% d'infarctus du myocarde chez les 1 208 patients pluritronculaires des registres. <u>-Traitement de lésions de resténose intrastent clinique:</u> Un essai randomisé TAXUS ISR mené chez 195 patients implantés de TAXUS montre à 2 ans, une diminution significative du risque de revascularisation de la lésion cible comparée à la brachythérapie (HR=0,45 [0,26-0,77]). Aucune différence n'est observée en ce qui concerne les décès et les infarctus du myocarde. L'étude de suivi des patients implantés demandée pour le renouvellement d'inscription (observatoire Français de Angioplastie coronaire dans le monde Réel FAR) rapporte des résultats tous stents actifs confondus. Il n'est donc pas exploitable.
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :	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> : - 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 - occlusion coronaire totale chronique (dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois) <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 ayant 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 protégée, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée.
Eléments conditionnant le SR: -Spécifications techniques : -Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant 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.
Amélioration du SR :	<u>Lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux, sténose de l'interventriculaire antérieure, occlusion coronaire totale chronique):</u> ASR de niveau II par rapport aux stents nus <u>Resténose intra-stent clinique:</u> ASR de niveau II par rapport à l'angioplastie par ballon seule
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Prolongation d'inscription pour une durée d'1 an
Conditions du renouvellement :	Des données du registre FAR (observatoire de l'Angioplastie en monde Réel) spécifiques à la gamme TAXUS devront être fournies à la Commission pour le renouvellement d'inscription.
Population cible :	Entre 68 000 et 71 000 patients par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement 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 TAXUS LIBERTE existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau

		Longueur (mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (mm)	2,25	H749389408220	H749389412220	H749389416220	H749389420220	H749389424220	H749389428220	H749389432220	
	2,50	H749389408250	H749389412250	H749389416250	H749389420250	H749389424250	H749389428250	H749389432250	
	2,75	H749389408270	H749389412270	H749389416270	H749389420270	H749389424270	H749389428270	H749389432270	H7493894038270
	3,00	H749389408300	H749389412300	H749389416300	H749389420300	H749389424300	H749389428300	H749389432300	H7493894038300
	3,50	H749389408350	H749389412350	H749389416350	H749389420350	H749389424350	H749389428350	H749389432350	H7493894038350
	4,00	H749389408400	H749389412400	H749389416400	H749389420400	H749389424400	H749389428400	H749389432400	H7493894038400

■ 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 renouvellement d'inscription concerne les indications actuellement retenues à la LPPR pour le stent au paclitaxel TAXUS LIBERTE c'est à dire :

- 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 :
 - Patient diabétique
 - Lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - Lésion longue (de plus de 15 mm de long)
 - Sténose de l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale
 - Occlusion coronaire totale chronique (dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois)
- Resténose intra-stent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intra-stent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

Historique du remboursement

L'inscription de TAXUS LIBERTE sur la liste des produits et prestations (LPPR) dans les indications citées ci dessus fait suite aux publications aux J.O. du 14 février 2006 à partir de l'avis du 23 novembre 2005.

La date de fin de prise en charge de TAXUS LIBERTE est le 01 février 2009.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le TUV Rheinland (0197), Allemagne.

■ Description

Les stents de la gamme TAXUS comprennent trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique constituée d'acier 316 L,
- l'enrobage polymérique recouvrant le stent associé à un médicament, le paclitaxel,
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle.

TAXUS LIBERTE est une endoprothèse libérant progressivement du paclitaxel sur 30 jours, dans le vaisseau où il est implanté.

L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association du paclitaxel ($1\mu\text{g}/\text{mm}^2$) à un polymère : le TRANSLUTE.

TAXUS LIBERTE remplace TAXUS EXPRESS (produit antérieur dans la gamme). La différence ne porte que sur la structure de la plate-forme (ou stent nu).

■ 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 ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie au ballon seul.

En premier lieu, elles sont un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un nouveau risque d'infarctus voire de décès.

En second lieu, elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur.

La rétraction élastique après déflation du ballon et le remodelage de l'artère à lequel s'ajoute l'hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel sont impliqués dans la survenue d'une resténose après angioplastie au ballon seul chez 30 à 40 % des cas dans les 6 mois suivant l'intervention¹.

L'effet positif des endoprothèses coronaires est plus important que l'effet négatif qu'elles induisent de majoration d'hyperplasie néo-intimale. 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 TAXUS LIBERTE, qui comporte une substance anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

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

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention. Circulation 2006; 113 : e166-286

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

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

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 / effets indésirables.

Plusieurs études (TAXUS I⁴, II⁵ IV⁶ et V⁷, ISAR DESIRE⁸) concernant le stent TAXUS express (produit antérieur de la gamme) 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 successifs depuis 2003). avis de la CEPP des 23 novembre 2005, 3 mai, 11 octobre 2006 et 31 octobre 2007.

Dans l'avis de la CEPP du 23 novembre 2005, les données fournies sont apparues suffisantes (essai non randomisé TAXUS ATLAS⁹) à la Commission pour extrapoler les résultats des études retenues pour TAXUS EXPRESS au stent TAXUS LIBERTE et recommander l'inscription de la nouvelle plate-forme dans les mêmes conditions.

Le stent TAXUS LIBERTE a ensuite fait l'objet d'avis successifs de la CEPP liés à des extensions de prise en charge notamment aux indications de resténose intrastent (registres MILESTONE II, ARRIVE I et ARTS II⁹) et d'occlusion totale chronique (avis des 25 septembre 2002, 5 novembre 2003, 1^{er} septembre 2004 et 18 mai 2005).

Nouvelles données :

Parmi les études fournies qui portent toutes sur des versions antérieures à TAXUS LIBERTE, celles sélectionnées par la Commission sont :

- Une analyse poolée¹⁰ de 4 essais randomisés du programme d'investigation clinique de TAXUS (cf. tableau).

	Type lésion	Longueur lésion	Diamètre stents	Durée suivi disponible
TAXUS I	Unique de novo	10-12 mm	3,0 – 3,5 mm	5 ans
TAXUS II	Unique de novo	10-12 mm	3,0 – 3,5 mm	4 ans
TAXUS IV	Unique de novo	10-28 mm	2,5 – 3,5 mm	3 ans
TAXUS V	Multiples	≤46 mm	2,25 – 4,0 mm	2 ans

- Les résultats à 5 ans de TAXUS II, IV et à 3 ans de TAXUS V¹¹.
- Les résultats de TAXUS V ISR¹² dans la resténose intrastent avec suivi à 2 ans.
- Les données des Registres ARRIVE I et II¹¹ multicentriques prospectifs non comparatifs évaluant l'efficacité et la sécurité de TAXUS dans des conditions se rapprochant le plus possible des situations usuelles d'angioplastie coronaire.

⁴ Grube E et al, Circulation 2003 ; 107 : 38-42

⁵ Colombo A et al for the TAXUS II Study Group. Circulation 2003 ; 108 : 788-794

⁶ Stone GW, et al for the TAXUS-IV Investigators. N Engl J Med 2004 ;350 : 221-231

⁷ Stone GW, et al for the TAXUS-V Investigators. JAMA 2005 ;294 : 1215-1223

⁸ Kastrati A et al JAMA 2005 ; 293 : 165-171

⁹ Données non publiées

¹⁰ Kirtane AJ et al. JACC 2008 ; 51 : 708-15

¹¹ Rapports d'études, Boston, 2008

¹² Ellis SG et al. EHJ 2008 ; 29 : 1625-34

Registres	Objectifs	Caractéristiques	Nbre inclus	Durée suivi (ans)
ARRIVE I	Evaluer la sécurité en pratique chez des patients consécutifs, pré commercialisation aux USA (analyses en sous groupes non prévues au protocole)	USA, 50 centres	2 585	2
ARRIVE II	Evaluer l'efficacité et la sécurité en pratique chez des patients consécutifs, post commercialisation aux USA	USA, 52 centres	5 016	2

Lésions de novo

L'analyse poolée de Kirtane et al. compare TAXUS aux stents nus avec un suivi à 4 ans. Elle est stratifiée en deux sous groupes diabétiques et non diabétiques. Elle montre une diminution du risque de revascularisation de la lésion cible d'environ de moitié de façon significative chez les 408 patients diabétiques et les 1 347 non diabétiques implantés de TAXUS comparés à ceux ayant reçu un stent nu (HR de 0,42 [0,30-0,60] à 0,47 [0,38-0,60]). Cette diminution est retrouvée quelle que soit le mode de revascularisation de la lésion cible (par angioplastie ou pontage).

Les données de sécurité de l'analyse poolée ne montrent pas de différence significative jusqu'à 4 ans entre TAXUS et stents nus dans le sous groupe des diabétiques et celui des non diabétiques (décès : HR de 0,88 [0,53-1,45] à 0,98 [0,68-1,41]; infarctus du myocarde : HR de 0,70 [0,41-1,17] à 1,24 [0,91-1,70]; thromboses de stent certaines ou probables de 1,2 [0,37-4,01] à 1,3 [0,68-2,60]).

Des résultats similaires issus des études TAXUS II et IV à 5 ans et TAXUS V à 3 ans concernent :

- la revascularisation de la lésion cible (HR de TAXUS vs stents nus 0,64 [0,48-0,85] à 3 ans et 0,40 [0,29-0,54] à 5 ans).
- les décès, l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et les thromboses de stent définies selon l'Academic Research Consortium (ARC).

Resténose intrastent

L'essai randomisé TAXUS ISR fournit des données à 2 ans comparant 195 patients implantés de TAXUS à 201 patients recevant une brachythérapie. Les lésions concernées sont simples de longueur moyenne de 15 mm avec des vaisseaux coronaires natifs ayant un diamètre moyen de 2,65 mm. Le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée est diminué de façon significative chez les patients recevant un stent TAXUS comparé à ceux recevant un traitement par brachythérapie (HR=0,45 [0,26-0,77]). Aucune différence n'est observée entre les groupes comparés concernant les taux de décès cardiaques, d'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (respectivement HR =0,50 [0,04-5,47] ; 1,0 [0,06-16,3] ; 0,58 [0,23-1,47]).

En pratique clinique

Les registres américains multicentriques ARRIVE I et II rapportent des données de sécurité chez 7 492 patients consécutifs suivis jusqu'à 2 ans. Ils regroupent :

- 31,6% de diabétiques,
- 12% d'infarctus du myocarde en phase aiguë et de lésions longues,
- 6 à 8% de lésions ostiales, resténose intrastent ;greffons veineux
- entre 2 et 3% de lésions sur petits vaisseaux, sur tronc commun gauche et occlusion chronique totale.

Les résultats à 2 ans montrent des taux de décès de 6,6% et d'infarctus du myocarde de 3,4% chez 7 035 patients. Une analyse en sous groupe non prévue au protocole fournit des données chez les 1 208 patients pluritronculaires des registres avec 7,5% de décès et 5,6% d'infarctus du myocarde.

Etudes demandées par la Commission

Une étude de suivi des patients implantés FAR (observatoire Français de Angioplastie coronaire dans le monde Réel) incluant des centres représentatifs d'angioplastie de la pratique française a débuté début 2006. Elle a pour objectif de recueillir annuellement des données d'efficacité et de sécurité sur 15 jours auprès d'une centaine de centres. Les premières données actuellement disponibles à 1 an ne rapportent pas de résultats spécifiques à la gamme TAXUS.

Au total, ces données confirment l'intérêt et la sécurité de TAXUS LIBERTE dans les indications retenues:

- 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
- occlusion coronaire totale chronique (dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois)

- Resténose intra-stent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intra-stent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

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 statine¹³.

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 pluritronculaires avec lésions proximales¹⁴.

¹³ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

¹⁴ Lenzen et al. Eur Heart J. 2005 ; 26 :1169 - 1179

L'angioplastie transluminale percutanée :

Elle se traduit par la mise en place d'un ballon au site de la lésion qui est ensuite gonflé 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 choix¹⁵ entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient.

- Les lésions monotronculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons résultats. Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 16}.

- Les atteintes bitronculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés.

- Les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le risque de resténose devient cumulatif. Le pontage demeure une alternative 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 resténose¹⁷.

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 à l'alliage chrome-cobalt, 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),

¹⁵ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71. Overview Oct 2006. disponible sur <http://www.nice.org.uk>

¹⁶ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

¹⁷ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

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 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.
- L'utilisation des stents actifs des gammes TAXUS ou CYPHER est recommandée en première intention dans la resténose intrastent clinique à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement (avis des 18 mai 2005 et 11 octobre 2006).

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

Stratégie thérapeutique dans l'occlusion chronique totale (ancienneté présumée 1 mois) :

Les stents nus sont inscrits à la LPPR dans l'occlusion coronaire totale.

Dans le cas d'une occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois, selon les experts l'utilisation du stent au paclitaxel TAXUS LIBERTE a un intérêt malgré l'absence de données spécifiques.

Pour cette raison, TAXUS LIBERTE et les stents nus peuvent être utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE dans les indications retenues.

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,
- 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

Les données issues des 3 registres français¹⁸ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge.

Les taux de mortalité coronaire annuels moyens, sont estimés à 112 pour 100 000 hommes et 28 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans.

¹⁸ Ducimètière P et al. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68

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. Par contre, 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^{19 20 21}. Cela correspond à une revascularisation évitée du vaisseau cible sur 7 implantations pour CYPHER et sur 13 implantations pour TAXUS¹⁹.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE présente un intérêt pour la santé publique.

Les données cliniques disponibles confirment l'intérêt de TAXUS LIBERTE. 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.

Au total, la Commission considère que le service attendu de TAXUS LIBERTE est suffisant pour la maintien de son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur (mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (mm)	2,25	H749389408220	H749389412220	H749389416220	H749389420220	H749389424220	H749389428220	H749389432220	
	2,50	H749389408250	H749389412250	H749389416250	H749389420250	H749389424250	H749389428250	H749389432250	
	2,75	H749389408270	H749389412270	H749389416270	H749389420270	H749389424270	H749389428270	H749389432270	H7493894038270
	3,00	H749389408300	H749389412300	H749389416300	H749389420300	H749389424300	H749389428300	H749389432300	H7493894038300
	3,50	H749389408350	H749389412350	H749389416350	H749389420350	H749389424350	H749389428350	H749389432350	H7493894038350
	4,00	H749389408400	H749389412400	H749389416400	H749389420400	H749389424400	H749389428400	H749389432400	H7493894038400

■ Modalités d'utilisation et de prescription

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 enrobé de produit actif pharmacologiquement 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

¹⁹ Stone G *et al.* Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2007;356(10):998-1008.

²⁰ 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.

²¹ Stettler C *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet 2007;370(9591):937-48.

libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.

Amélioration du Service Attendu

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration Importante du Service Rendu (ASR II) du stent TAXUS LIBERTE par rapport aux stent nus pour le traitement des lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux, sténose de l'interventriculaire antérieure, occlusion coronaire totale chronique)

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration Importante du Service Rendu (ASR II) du stent TAXUS LIBERTE par rapport à l'angioplastie par ballon seule dans la resténose intra-stent clinique:

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Les données du registre FAR spécifiques à la gamme TAXUS devront être présentées à la Commission pour le renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée : prolongation d'inscription pour une durée d'1 an.

Population cible

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer les sous groupes de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif qui correspondent aux indications de la LPPR.

Selon les experts, l'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 50% des patients traités par angioplastie en France ce qui représente environ 59 000 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 des stents enrobés de TAXUS LIBERTE représente environ 68 000 et 71 000 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

ABBREVIATIONS UTILISEES

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative

NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

brachyT : brachythérapie

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.

Méta-analyses

DONNEES d'EFFICACITE

Auteur principal, année, sponsor	Recherche	Etudes sélectionnées	Population analysée : Lésions de novo, coronaires natives, syndrome ischémique stable Analyse par sous groupe	Nombre patients Age	Interventions		Diabète, Infarctus myocarde récent	Diamètre vaisseau (mm)*	Longueur lésion (mm*)	Revascularisation lésion cible
					Type	n				
Kirtane, 2007 Fondation de recherche cardiovasc de New York	Analyse poolée des essais fournis pour la demande de mise sur la marché auprès de la FDA	5 essais randomisés TAXUS I, II, IV, V et VI	Diabétiques	827 TAXUS: 63,2□10,8 nus: 62,8□10,3 NS	TAXUS Nus	408 419	Diabète : 100% Issus des essais comprenant de 58 (10,8%) à 356 (30,8%)	TAXUS: 2,77□0,49 nus: 2,77□0,51	TAXUS: 14,8□7,62 nus: 14,9□8,0	4 ans TAXUS vs nus : p<0.0001 HR 0.42 [0.30-0.60] hétérogénéité NS liée au pontage : p<0,0001 TAXUS : 2 (0,5%) nus : 22 (6,3%) HR 0,09 [0,02-0,39]
			Non diabétiques	2686 TAXUS: 62,2□11 nus: 61,9□10,6 NS	TAXUS Nus	1 347 1 339	Diabète : 0%	TAXUS: 2,64□0,55 nus: 2,64□0,50	TAXUS: 16,1□8,60 nus: 15,6□7,91	4 ans TAXUS vs nus : p<0.0001 HR 0.47 [0.38-0.59] hétérogénéité NS liée au pontage : p=0,0005 TAXUS : 14 (1,1%) nus : 39 (3,1%) HR 0,59 [0,33-1,08]

DONNEES de SECURITE

Auteur principal, année, sponsor	Population analysée	Interventions		Décès et Infarctus myocarde (IDM)**	Décès		Infarctus myocarde (IDM)***	Thrombose de stent définies par ARC jusqu'à 4 ans : Certaine/Probable
		Type	n		Toutes causes	Causes Cardiaques		
Kirtane, 2007 Fondation de recherche cardiovasc de New York	Diabétiques	TAXUS Nus	408 419	4 ans TAXUS vs nus : NS HR 0,81 [0,56-1,19] hétérogénéité NS	4 ans TAXUS vs nus : NS HR 0,88 [0,53-1,45] hétérogénéité NS	4 ans TAXUS vs nus : NS HR 1,10 [0,53-2,28] hétérogénéité NS	4 ans : n= 814 TAXUS vs nus : NS HR 0,70 [0,41-1,17] hétérogénéité NS	TAXUS : 6 (2,2%) nus : 5 (1,4%) TAXUS vs nus : NS HR 1,22 [0,37-4,01] hétérogénéité NS
	Non diabétiques	TAXUS Nus	1 347 1 339	4 ans TAXUS vs nus : NS HR 1,13 [0,89-1,44] hétérogénéité NS	4 ans TAXUS vs nus : NS HR 0,98 [0,68-1,41] hétérogénéité NS	4 ans TAXUS vs nus : NS HR 0,75 [0,43-1,32] hétérogénéité NS	4 ans : n= 814 TAXUS vs nus : NS HR 1,24 [0,91-1,70] hétérogénéité NS	TAXUS : 20 (2,1%) nus : 15 (1,6%) TAXUS vs nus : NS HR 1,33 [0,68-2,60] hétérogénéité NS

* différence significative entre les groupes diabétiques et non diabétiques, p=0,001

** résultats identiques en combinant IDM, IDM onde Q, décès, décès cardiaque

***résultats dans le même sens avec et sans onde Q

Commentaires méthodologiques : analyse poolée d'essais de bonne qualité méthodologique (sans recherche systématique), limités à des patients ayant des indications 'on label' suivi à 4 ans ; puissance limitée dans le sous groupe des diabétiques en raison de l'effectif, 72% des patients de l'analyse ont un suivi angiographique contrôlé

Essais cliniques randomisés

DONNEES d'EFFICACITE

Auteur principal, pays sponsor	Nombre patients Age	Interventions		Critères Inclusion Non inclusion	Diabète, Infarctus récent (IDM)	Diamètre vaisseau (mm)	Nombre vaisseaux atteints Lésions complexes	Longueur lésion (mm)	Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)
		Types	n						
TAXUS II, International, 38 centres, Boston Suivi à 5 ans (inclusion : Juin2001-Janv2002) Selon le bras 4 à 9% de perdus de vue, recueil par téléphone	536 TAXUS : 62 ans Nus : 59,3 ans NS	TAXUS Nus	266 270	Lésion simple de novo ≤12 mm, artères natives Non inclusion : IDM aigu, fraction d'éjection<30%, tronc commun gauche non protégé	Diabète :NS TAXUS : 13,9% Nus : 15% IDM : NS TAXUS :37,5% Nus :42,5%	TAXUS : 2,8±0,40 Nus : 2,8±0,5 NS	LAD : NS TAXUS: 41% Nus: 48% LCK : NS TAXUS: 23,5% Nus: 15,5% RCA : NS TAXUS: 35,5% Nus:36,5%	TAXUS : 10,6±3,9 Nus : 10,5±4,1 NS	5 ans : p=0,0003 TAXUS : 19 (7,1%) Nus : 49 (18,4%)
TAXUS IV, U.S.A, 73 centres, Boston Suivi à 5 ans (inclusion : Mars-Juillet 2002) 5% de perdus de vue	1 314 TAXUS :62,8±11,2 Nus :62,1±10,9 NS	TAXUS Nus	662 652	Lésion simple de novo 10-28mm, artères natives Non inclusion : IDM aigu, fraction d'éjection<25%	Diabète : NS TAXUS : 31,1% Nus : 33,3% IDM : NS TAXUS : 30,5% Nus : 29,9%	TAXUS : 2,75±0,47 Nus : 2,75±0,49 NS	LAD : NS TAXUS: 40% Nus: 41,4% LCK : NS TAXUS: 28,9% Nus: 26,6% RCA : NS TAXUS: 31,1% Nus:32,0%	TAXUS : 13,4±6,3 Nus : 13,4±6,2 NS	5 ans :p<0,0001 TAXUS : 56 (9,1%) Nus : 128 (20,5%) HR 0,40 [0,29-0,54]
TAXUS V U.S.A, 66 centres Boston Suivi à 3 ans (inclusion : Fév2003-Mars 2004) 5% de perdus de vue	1 156 TAXUS : 62,9±11,2 Nus : 62,8±10,8 NS	TAXUS nus	577 579	Lésion simple de novo, artères natives Non inclusion : resténose intrastent, IDM, fraction d'éjection<25%, pontage dans les 9 mois	Diabète : NS TAXUS : 183 (3,7%) Nus : 173 (30%) IDM : p=0,06 TAXUS : 181 (31,4%) Nus : 152 (26,3%)	TAXUS : 2,68±0,58 Nus : 2,69±0,56 NS	Nbre/patients :NS TAXUS : 1,40± 0,62 Nus :1,36±0,55 LAD : NS TAXUS: 226 (39,6%) Nus: 216 (37,6%) LCK : NS TAXUS: 151 (26,4%) Nus: 162 (28,2%) RCA : NS TAXUS: 192 (33,6%) Nus: 195 (34,3%)	TAXUS : 17,3±9,0 Nus : 17,2±9,4 NS	3 ans : n=1 146, p=0,0018 TAXUS : 81 (14,8%) Nus : 119 (21,5%) HR 0,64 [0,48-0,85]
TAXUS V ISR U.S.A, 37 centres Boston Suivi à 2 ans (inclusion : Juin2003-Juillet 2004)	396 TAXUS : 62,2 BrachyT :63 NS	TAXUS brachyT	195 201	Lésion de resténose, simple v≤46 mm artères natives Non inclusion : brachyT, IDM, pontage dans les 9 mois, petits vaisseaux, lésions >46 mm ou multiples	Diabète : p=0,04 TAXUS : 78 (40%) BrachyT : 61 (30,3%) IDM : NS TAXUS :101 (52%) BrachyT : 106 (53%)	TAXUS : 2,68 BrachyT : 2,61 NS	LAD : NS TAXUS: 76 (39,2%) Nus: 67 (33,3%) LCK : NS TAXUS: 45 (23,2%) Nus: 54 (27%) RCA : NS TAXUS: 78 (39%) Nus: 72 (37%)	TAXUS : 15,9 BrachyT : 15,0 NS	2 ans : n=385, p=0,003 TAXUS : 19 (10,1%) BrachyT : 40 (21,6%) HR 0,45 [0,26-0,77] Cliniquement documentée

Essais cliniques randomisés

DONNEES de SECURITE

Nom essai, année, pays sponsor	Nombre patients Age	Interventions		Critères Inclusion	Evènements cliniques majeurs ou MACE	Décès		Infarctus myocarde (IDM)		Thrombose de stent		
		Types	n			Toutes causes	Causes Cardiaques			≤1 mois	de 1 à 12 mois	≥12 mois
								Onde Q	Onde non Q			
TAXUS II, International, 38 centres, Boston Suivi à 5 ans (inclusion : Juin2001-Janv2002)	536 TAXUS : 62 ans Nus : 59,3 ans NS	TAXUS nus	266 270	Lésion simple de novo ≤12 mm, artères natives	5 ans : p=0,01 TAXUS : 46 (17,3%) Nus : 74 (27,6%) Défini par décès cardiaque, IDM et TVR		5 ans : NS TAXUS : 5(1,9%) Nus : 4 (1,5%)	5 ans : NS TAXUS : 13 (4,9%) Nus : 19 (7,1%)	Non définie selon ARC			
TAXUS IV, U.S.A, 73 centres, Boston Suivi à 5 ans (inclusion : Mars-Juillet 2002)	1 314 TAXUS : 62,8±11,2 Nus : :62,1±10,9 NS	TAXUS Nus	662 652	Lésion simple de novo de 10 à 28mm, artères natives	5 ans : n=1 294, p=0,0001 TAXUS : 151/651 (24%) Nus : 206/643 (32,8%) HR 0,67 [0,54-0,82] Défini par décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté	5 ans : NS TAXUS : 63 (10%) Nus : 70 (11,2%) HR 0,89 [0,63-1,25]	5 ans : NS TAXUS : 27 (4,4%) Nus : 28 (4,5%) HR 0,95 [0,56-1,61]	5 ans : NS TAXUS : 37 (5,9%) Nus : 41 (6,6%) HR 1,27 [0,47-3,42]	5 ans : NS TAXUS : 9 (1,4%) Nus : 7 (1,1%) HR 0,89 [0,57-1,39]	Définie selon l'ARC, jusqu'à 5 ans : n=1 294, NS TAXUS : 14/651 (2,2%) Nus : 13/643 (2,1%)		
											TAXUS : 9/651 (1,4%) Nus : 7/643 (1,1%) HR 1,06 [0,47-3,42]	
TAXUS V U.S.A, 66 centres Boston Suivi à 3 ans (inclusion : Fév2003-Mars 2004)	1 156 TAXUS : 62,9±11,2 Nus : 62,8±10,8 NS	TAXUS nus	577 579	Lésion simple de novo, artères natives	3 ans : n=1 146, p=0,04 TAXUS : 139 (25,1%) Nus : 168 (30,1%) Défini par décès cardiaque, TVR, IDM	3 ans : n=1 146, NS TAXUS : 26 (4,8%) Nus : 28 (5,1%) HR 0,93 [0,54-1,58]	3 ans : n=1 146, NS TAXUS : 15 (2,8%) Nus : 8 (1,4%) HR 1,87 [0,79-1,42]	3 ans : n=1 146, NS TAXUS : 6 (1,1%) Nus : 2 (0,4%) HR 3,0 [0,60-14,85]	3 ans : n=1 146, NS TAXUS : 33 (5,9%) Nus : 27 (4,8%) HR 1,22 [0,73-2,03]	Non définie selon ARC		
TAXUS V ISR U.S.A, 37 centres Boston Suivi à 2 ans (inclusion : Juin2003-Juillet 2004)	396 TAXUS : 63 BrachyT :63 NS	TAXUS brachyT	195 201	Lésion de resténose, artères natives	2 ans : n=385, p=0,03 TAXUS : 37 (19,7%) BrachyT : 55 (29,5%) HR 0,63 [0,42-0,96] Défini par décès cardiaque, IDM et TVR 2 ans : n=385, p=0,03 TAXUS : 9 (4,7%) BrachyT : 14 (7,5%) HR 0,64 [0,28-1,48] Défini par décès cardiaque+ IDM		2 ans : n=385, NS TAXUS : 1 (0,5%) BrachyT : 2 (1,1%) HR 0,50 [0,04-5,47]	2 ans : n=385, NS TAXUS : 1 (0,5%) BrachyT : 1 (0,5%) HR 1,0 [0,06-16,3]	2 ans : n=385, NS TAXUS : 7 (3,7%) BrachyT : 12 (6,4%) HR 0,58 [0,23-1,47]	Non définie selon ARC		

Registres multicentriques

DONNEES de SECURITE

Nom du registre, Pays, sponsor	Type de patients Age	Interventions		Diabète, Infarctus du myocarde (IDM)	Diamètre vaisseau (mm)	Nombre vaisseaux atteints Lésions complexes	Longueur lésion (mm)	Evènements cliniques majeurs ou MACE défini par décès cardiaque, IDM, TVR	Décès		Infarctus myocarde (IDM)	
		Types	n						Toutes causes	Causes Cardiaques	Onde Q	Onde non Q
ARRIVE I et II USA, 103 centres, Boston Suivi à 2 ans (inclusion fév 2004 - mi 2005)	Patients consécutifs en pratique clinique – recueil informatisé	TAXUS	7 492	Diabète : 2 368 (31,6%) IDM: 2 722 (36,3%)	3,0±0,4	≥2: 1208 (16,1%) LAD :35,5% RCA : 33,2% LCK : 24,3%	15,6±9,2	2 ans : n= 7 035 1015 (14,4%) Lié au TAXUS 652 (9,3%)	2 ans : n= 7 035 461 (6,6%) 2 ans : n= 7 035 260 (3,7%) Lié au TAXUS 84 (1,2%)	2 ans : n= 7 035 70 (1,0%) Lié au TAXUS 62 (0,9%)	2 ans : n= 7 035 166 (2,35%) Lié au TAXUS 104 (1,5%)	
	Hommes : 62,9±11,5 ans Femmes : 67,0±11,7 ans											
	Sous groupe diabétiques 64,0±11 ans		2 368	Diabète : 100% IDM: 894 (37,8%)	3,0±0,5	≥2: 439 (18,5%)	15,8±9,3	2 ans : n= 2 206 382 (17,3%) Lié au TAXUS 223 (10%)	2 ans : n= 2 206 216 (9,8%) 2 ans : n= 2 206 134 (6,1%) Lié au TAXUS 42 (1,9%)	2 ans : n= 2 206 18 (0,8%) Lié au TAXUS 17 (0,8%)	2 ans : n= 2 206 62 (2,8%) Lié au TAXUS 38 (1,7%)	
	Sous groupe vaisseaux ≤ 2,5 mm 64,8±11 ,7 ans		2 304	Diabète : 819 (35,5%) IDM: 833 (36,2%)	2,5±0,1	≥2: 156 (6,8%)	17,7±11,3	2 ans : n= 2 160 340 (15,7%) Lié au TAXUS 240 (11,1%)	2 ans : n= 2 160 147 (6,8%) 2 ans : n= 2 160 80 (3,7%) Lié au TAXUS 31 (1,4%)	2 ans : n= 2 160 26 (11,2%) Lié au TAXUS 21 (1,0%)	2 ans : n= 2 160 66 (3,1%) Lié au TAXUS 44 (2,0%)	
	Sous groupe lésions≥28 mm 63,6±11 ,8 ans		970	Diabète : 329 (33,9%) IDM: 395 (40,7%)	3,0±0,4	≥2: 2,9 (28%)	35,6±11,4	2 ans : n=900 186 (20,7%) Lié au TAXUS 132 (14,7%)	2 ans : n=900 72 (8,0%) 2 ans : n=900 43 (4,8%) Lié au TAXUS 14 (1,6%)	2 ans : n=900 22 (2,4%) Lié au TAXUS 22 (2,4%)	2 ans : n=900 40 (4,4%) Lié au TAXUS 29 (3,2%)	
	Sous groupe resténose intrastent 63,4±11 ,3 ans		489	Diabète : 176 (36%) IDM: 251 (51,3%)	3,1±0,5	≥2: 2,5 (12%)	14,5±8,7	2 ans : n=462 101 (21,9%) Lié au TAXUS 61 (13,2%)	2 ans : n=462 39 (8,4%) 2 ans : n=462 26 (5,6%) Lié au TAXUS 5 (1,1%)	2 ans : n=462 6 (1,3%) Lié au TAXUS 5 (1,1%)	2 ans : n=462 18 (3,9%) Lié au TAXUS 11 (2,4%)	
	Sous groupe pluritronculaires 65,1±11 ,7 ans		1208	Diabète : 439 (36,3%) IDM: 457 (37,8%)	3,0±0,4	≥2: 100%	15,6±9,2	2 ans : n=1 128 229 (20,3%) Lié au TAXUS 168 (14,9%)	2 ans : n=1 128 85 (7,5%) 2 ans : n=1 128 51 (4,5%) Lié au TAXUS 26 (2,3%)	2 ans : n=1 128 20 (1,8%) Lié au TAXUS 18 (1,6%)	2 ans : n=1 128 43 (3,8%) Lié au TAXUS 31 (2,7%)	

Commentaires méthodologiques : analyse poolée des registres ARRIVE I et II – résultats non publiés- sponsorisé par le fabricant et mis en place pour la FDA (ARRIVE I : pré-enregistrement - ARRIVE I : post enregistrement), ne sont pas détaillés dans les résultats ci dessus : TVR et thrombose de stent non définis par l'ARC.

