



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
01 septembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	TAXUS LIBERTE , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Sont prises en charge les références revendiquées en page 4 de cet avis
Fabricant :	BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis)
Demandeur :	BOSTON SCIENTIFIC SA (France)
Données disponibles :	A partir d'une revue exhaustive de la littérature, le rapport d'évaluation des endoprothèses à élution de principe actif permet d'analyser l'intérêt clinique de TAXUS (version antérieure). Les données sont extrapolables à TAXUS LIBERTE. <i>Traitement de lésions de novo chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues, lésions de petit vaisseaux)</i> Sept méta-analyses, 1 essai randomisé regroupent au total 4 690 patients recevant TAXUS suivis jusqu'à 4 ans. Le risque de nouvelles revascularisations de la lésion cible cliniquement documentée est significativement réduit avec TAXUS comparé aux stents nus (de 30 à 62% selon les facteurs de risque de resténose). Il n'existe pas de différence entre TAXUS et les stents nus concernant la sécurité (décès ; infarctus du myocarde et les thromboses de stent). <i>Traitement de l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures</i> Aucune donnée spécifique à TAXUS ne répondant aux critères de sélection de l'évaluation n'a été retenue. Toutefois, les experts consultés accordent une confiance suffisante à TAXUS dans la prise en charge de l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures. <i>Traitement de lésions de resténose intrastent nu</i> Une méta-analyse menée chez 295 patients implantés de TAXUS montre jusqu' à 2 ans, une diminution significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible comparée aux traitements conventionnels (RR = 0,45 [0,26-0,77]). Aucune différence concernant les données de sécurité n'est observée. <i>Traitement de lésions pluritronculaires</i> Chez 903 patients à risque chirurgical faible à modéré recevant TAXUS (issu d'1 essai randomisé), les résultats sont en faveur du pontage (risque de nouvelle revascularisation globale 2 plus élevé avec TAXUS et absence de différence en termes de sécurité). Chez 120 patients ayant un risque chirurgical élevé, un essai randomisé démontre l'intérêt de poser TAXUS dans cette situation (résultats en termes de perte tardive). <i>Traitement de lésions de bifurcation, des sténoses de l'Interventriculaire antérieure proximale</i> Les données retenues sont non comparatives et non spécifiques à TAXUS ou comparent TAXUS à CYPHER. Elles ne permettent pas de définir la place de TAXUS comparé aux stents nus. <i>Traitement de la sténose de greffons veineux</i> Les données concernent 2 registres menés chez 216 patients implantés de TAXUS ou CYPHER. Elles ne montrent pas de différence entre stents actifs et stents nus en termes de nouvelle revascularisation de la lésion cible, de décès, d'infarctus ou de thromboses de stent.

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 imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). -Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale : • Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable. • Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). • Traitement de certaines lésions pluritronculaires <i>de novo</i> des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX). -Sont exclus les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé ; les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SR :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois), - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée), - En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Amélioration du SR :	<u>Lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) :</u> Les résultats des études comparant TAXUS (version antérieure) aux stents nus montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation de la lésion cible) sans procurer de gain notamment en termes de survie. ASR de niveau IV par rapport aux stents nus. <u>Indications nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :</u> - <i>Première resténose intra-stent clinique de stent nu :</i> Les résultats des études comparant TAXUS (version antérieure) aux traitements conventionnels montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation de la lésion cible) sans procurer de gain notamment en termes de survie. ASR de niveau IV par rapport à l'angioplastie par ballon seul. - <i>Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable :</i> Il n'existe pas de données comparant TAXUS (version antérieure) au pontage dans cette indication. ASR de niveau IV par rapport aux stents nus. - <i>Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :</i> Il n'existe pas de données comparant TAXUS (version antérieure) au pontage dans cette indication. ASR de niveau III par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire, ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé.
	Type d'inscription : Nom de marque
	Durée d'inscription : 5 ans
	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 : De l'ordre de 66 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Réévaluation du service rendu des endoprothèses coronaires à libération de principe actif inscrits sur la liste prévue à l'article L.165-1 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'auto-saisine de la Haute Autorité de santé en avril 2007.

■ Modèles et références

Le stent TAXUS LIBERTE existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		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

L'objectif de la saisine concerne la réévaluation des indications des endoprothèses coronaires à libération de principe actif actuellement admises au remboursement afin de les positionner par rapport aux alternatives médicamenteuses, chirurgicales et interventionnelles.

Historique du remboursement

TAXUS LIBERTE est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 14 février 2006 (date de publication au JO). Les indications actuellement admises au remboursement sont les suivantes:

- Traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale
 - 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.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le TUV Rheinland (n°1 97), Allemagne.

■ Description

Les stents de la gamme TAXUS comprennent trois éléments :

- La plate-forme, ou stent nu métallique, constituée d'acier 316 L,
- L'enrobage polymérique non érodable TRANSLUTE recouvrant la plate-forme associé au paclitaxel,
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Le paclitaxel est libéré progressivement sur 30 jours dans le vaisseau où il est implanté (concentration de $1\mu\text{g}/\text{mm}^2$).

Les différences entre TAXUS LIBERTE et TAXUS (produit antérieur dans la gamme) portent sur la structure de la plate-forme. Le stent LIBERTE (plate-forme de TAXUS LIBERTE - Laboratoires Boston Scientific SA) diffère du stent EXPRESS (plate-forme de TAXUS) par la multi-angulation des mailles, l'amincissement de leur épaisseur ainsi que la suppression des éléments rigides de connexion. Ces modifications sont destinées à faciliter la mise en place du stent et améliorer sa conformabilité à l'anatomie du vaisseau.

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

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

■ Acte ou prestation associée

En 2009, un arrêté et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF001 à 9).

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Le groupe de travail mandaté par la CEPP a réalisé une recherche exhaustive des données sur la période 2002-2008. Les critères retenus, la sélection des études, leurs analyses méthodologiques ainsi que l'argumentaire les concernant sont détaillés dans le rapport HAS 2009 « Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif ». Les données rapportées ci-dessous reprennent les points de l'analyse critique du rapport concernant le stent TAXUS (version antérieure de TAXUS LIBERTE). La CEPP considère que les données sont extrapolables à TAXUS LIBERTE.

Lésions à haut risque de resténose (>15 mm, de vaisseaux de diamètre<3 mm, diabète)

Les études regroupent au total 4 690 patients ayant un stent TAXUS issus de 7 méta-analyses (regroupant au total 38 essais randomisés) et d'1 essai randomisé. Les données incluent le syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST (SCA ST+).

Les réductions de risque relatif de nouvelles revascularisations de la lésion cible avec TAXUS comparés aux stents nus varient selon les facteurs de risque de resténose (de 30 % à 62 %). Elles sont significatives jusqu'à 4 ans.

En termes de décès, d'infarctus du myocarde et de thromboses de stent définies selon l'« Academic Research consortium ARC»², aucune différence n'est observée entre TAXUS et les stents nus (tableau 1).

Tableau 1 : TAXUS comparé aux stents nus jusqu' à 4 ans de suivi dans les lésions à haut risque de resténose (<15 mm, de vaisseaux de diamètre<3mm, diabète)

	Nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (Réduction du RR)	Décès Toutes causes (RR)	Infarctus myocarde récurrent (RR)	Thromboses de stent certaines/probables selon ARC ² (RR ou %)
SCA ST+	30% [29%-62%] 41% [17%-57%]	1,11 [0,38-3,24] 0,99 [0,64-1,55] 0,82 [0,47-1,45]	0,93 [0,40-2,21] 0,84 [0,26-2,71] 0,81 [0,54-3,22]	0,92 [0,58-1,45]
Lésions longues	54% [25%-71%]	0,79 [0,30-2,07]	1,16 [0,71-1,88]	Non définies selon ARC ²
Lésions de petits vaisseaux	Non renseignées	Non renseignés	Non renseignés	Non renseignées
Diabétiques	58% [40%-73%] 60% [40%-73%] 62% [44%-74%]	1,16 [0,78-1,84] 0,91 [0,60-1,38] 0,88 [0,53-1,45]	0,85 [0,54-1,43] 0,70 [0,41-1,17]	17 (1%) vs 13 (2,3%) Soit 0,82 [0,23-3,09]
		1,08 [0,79-1,43] 0,91 [0,70-1,31] 0,81 [0,56-1,19]		6 (2,2%) vs 5 (1,4%) Soit 1,22 [0,37-4,01]

Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures

Aucune donnée spécifique à TAXUS ne répondant aux critères de sélection de l'évaluation n'a été retenue. Pour rappel, les critères de sélection portaient sur des méta-analyses, des essais randomisés ainsi que des registres de patients consécutifs en nombre suffisant et suivis au minimum 6 mois (protocole et population d'étude définis). Les analyses en sous groupe post hoc figurant dans les études n'ont pas été retenues. Néanmoins au vu de l'étude de Werner *et al.*³ et des registres MILESTONE II, ARRIVE et OLYMPIA, les experts consultés ont accordé une

²Cutlip D.E. et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351

³WERNER G.S. et al. Paclitaxel-eluting stents for the treatment of chronic total coronary occlusions: a strategy of extensive lesion coverage with drug-eluting stents. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006;67(1):1-9

confiance suffisante dans le stent TAXUS pour le traitement de l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

Resténose intrastent nu

Une méta-analyse (de 2 essais) avec 295 patients sous TAXUS montre, entre 9 et 12 mois, une diminution significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible par rapport à l'angioplastie par ballon seul ou la brachythérapie (OR= 0,47 [0,30-0,75]). Ce résultat est retrouvé dans un des essais de la méta-analyse rapportant un suivi à 2 ans (OR= 0,45 [0,26-0,77]). Aucune différence n'est observée entre les groupes concernant les décès toutes causes et infarctus du myocarde (tableau 2).

Tableau 2 : TAXUS comparé à l'angioplastie par ballon seul ou la brachythérapie jusqu'à 2 ans de suivi dans la resténose intrastent nu

Nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (OR)	Décès Infarctus myocarde (OR)	Thromboses de stent
0,47 [0,30-0,75] 0,45 [0,26-0,77]	1,04 [0,54-2,03], NS 0,64 [0,28-1,48]	Non définies selon ARC ²

Lésions pluritronculaires

Les données spécifiques à TAXUS concernent 1 essai randomisé mené chez 903 patients ayant des lésions à risque chirurgical faible et un risque lié à l'angioplastie élevé. Les résultats à 1 an sont en faveur du pontage aorto-coronaire. Le risque de nouvelle revascularisation globale sans suivi angiographique programmé est environ 2 fois plus élevé avec TAXUS comparés au pontage. Cette différence est statistiquement significative. Il n'y a pas de différence concernant les décès et les infarctus du myocarde. La comparaison de 2 registres (de 644 et 192 patients) mis en place en parallèle de l'essai en raison de l'inéligibilité à l'une des 2 techniques montrent des résultats concordants (différence statistique non renseignée) (tableau 3).

Tableau 3 : TAXUS comparé au pontage à 1 an de suivi dans les lésions pluritronculaires

Nouvelle revascularisation globale sans suivi angiographique programmé (RR ou %)	Décès toutes causes (RR ou %)	Infarctus myocarde (RR ou %)	Thromboses de stent
2,29 [1,67-3,14] 23 (12%) vs 16 (3%)	1,24 [0,78-1,98] 14 (7,3%) vs 16 (2,5%)	1,46 [0,92-2,33] 8 (4,2%) vs 16 (2,5%)	Non définies selon ARC ²

Chez 120 patients pour lesquels l'angioplastie a été retenue en raison notamment d'un risque chirurgical élevé, un essai randomisé (vs CYPHER) démontre l'intérêt de poser TAXUS dans cette situation (résultats en termes de perte tardive à 8 mois).

Sténose du tronc commun gauche non protégé

Cette situation n'a pas été examinée par la CEPP car elle figure en tant que contre-indication dans la notice du marquage CE.

Lésions de bifurcation

Les données retenues se limitent à 1 essai randomisé comparant TAXUS à CYPHER chez 205 patients avec un recul de 2 ans. Elles ne permettent pas de définir la place de TAXUS comparés aux stents nus dans ce type de lésions.

Sténose de l'IVA proximale

Les données sont non comparatives et non spécifiques à TAXUS (2 registres avec des suivis allant de 6 à 20 mois en moyenne). Elles ne permettent pas de définir la place de TAXUS dans ce type de lésions.

Sténose de greffons veineux

Les données ne sont pas spécifiques au stent TAXUS car elles sont issues de 2 registres évaluant les stents TAXUS et CYPHER implantés chez 216 patients. Elles ne montrent pas de différence entre stents actifs et stents nus à 1 an de suivi (tableau 4).

Tableau 4 : TAXUS et CYPHER comparés aux stents nus à 1 an de suivi dans les sténoses de greffons veineux

Nouvelle revascularisation de la lésion cible sans suivi angiographique programmé (%)	Décès Toutes causes (RR)	Infarctus myocarde (RR)	Thromboses de stent certaines selon ARC ² (%)
3,9% vs 7,4%, NS 13 (9%) vs 26 (8%), NS	0,58 [0,13-2,60]	1,47 [0,47-4,66]	2 (1%) vs 4 (1%), NS

Comparaison avec d'autres stents actifs.

TAXUS vs CYPHER

Dans une population de 13 102 patients non sélectionnés sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles (issus de 4 méta-analyses regroupant au total 35 essais), les données sont significativement en faveur de CYPHER (RR du TLR cliniquement documentée de l'ordre de 0,7 [0,6-0,8]).

Dans les lésions à haut risque de resténose et dans le SCA ST+, les données regroupent 7 méta-analyses, 1 essai randomisé et 2 registres. Dans 3 méta-analyses (regroupant 22 essais) et 1 essai, le nombre de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée entre 9 mois et 4 ans est significativement augmenté avec TAXUS comparé à CYPHER (risque compris entre 1,61 [1,08-2,38] et 3,70 [1,33-11,1]). Dans 4 méta-analyses (regroupant 40 essais) et 2 registres, le risque est augmenté entre 6 mois et 4 ans sans atteindre la significativité (de 1,28 [0,88-2,00] à 1,51 [0,70-3,33]).

TAXUS vs XIENCE/PROMUS

Dans une population de 1 302 patients non sélectionnés sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles (issus d'1 méta-analyse de 2 essais), le nombre de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 1 an est significativement augmenté avec TAXUS comparé à XIENCE ou PROMUS (risque de 2,13 [1,19-3,70]).

TAXUS vs ENDEAVOR

Dans une population de 1 548 patients non sélectionnés sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles (issus d'un essai randomisé), le nombre de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée jusqu'à 9 mois ne diffère pas entre les deux stents (de 2,7 % à 4,2 %).

Quel que soit le type de stents actifs comparés à TAXUS, il n'est pas observé de différence entre stents concernant les taux de mortalité, d'infarctus du myocarde et de thromboses de stent (thromboses certaines/probables définies selon l'ARC² de 0 à 2,1%).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST (anciennement angor instable),

- les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁴. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal⁴. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit⁴ ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

o Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{5,6}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{5,6}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁶. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

⁴ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

⁵ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{7,8} et de la société européenne de cardiologie⁹.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)⁷.

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet⁷.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁷.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la 12^{ème} heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{7,9}. Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la

⁷ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

⁸ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire¹⁰.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation⁷.

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹¹.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE et PROMUS.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹², l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs CYPHER et TAXUS sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés.

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

¹⁰ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

¹² L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**
- **Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.**
- **Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).**

Sont exclus les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée.

La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹³ 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. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹⁴. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

¹³ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁴ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

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

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ 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

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions plurifonculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois),
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée),
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Amélioration du Service Rendu

Lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :

Les résultats des études comparant TAXUS (version antérieure) aux stents nus montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation de la lésion cible) sans procurer de gain notamment en termes de survie.

ASR de niveau IV par rapport aux stents nus.

Indications limitées nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Première resténose intra-stent clinique de stent nu :

Les résultats des études comparant TAXUS (version antérieure) aux traitements conventionnels montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation de la lésion cible) sans procurer de gain notamment en termes de survie.

ASR de niveau IV par rapport à l'angioplastie par ballon seul.

- Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable :

Il n'existe pas de données comparant TAXUS (version antérieure) au pontage dans cette indication.

ASR de niveau IV par rapport aux stents nus.

- Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :

Il n'existe pas de données comparant TAXUS (version antérieure) au pontage dans cette indication.

ASR de niveau III par rapport à l'absence d'alternative chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire,

ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de 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.

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme TAXUS est de l'ordre de 66 000 patients par an¹¹. En l'absence de données spécifiques sur l'utilisation des stents actifs dans l'occlusion coronaire totale, il ne peut être chiffré avec exactitude le nombre de patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans cette indication. La population cible dans cette indication se réduit à un nombre limité de patients.