



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

11 octobre 2006

CONCLUSIONS

Nom :

TAXUS LIBERTE, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement)

Sont prises en charge les références suivantes :

Modèles et références retenus :

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,25 mm	H749389408220	H7493894012220	H7493894016220	H7493894020220	H7493894024220		
	2,5 mm	H749389408250	H7493894012250	H7493894016250	H7493894020250	H7493894024250		
	2,75 mm	H749389408270	H7493894012270	H7493894016270	H7493894020270	H7493894024270	H7493894028270	H7493894032270
	3,0 mm	H749389408300	H7493894012300	H7493894016300	H7493894020300	H7493894024300	H7493894028300	H7493894032300
	3,5 mm	H749389408350	H7493894012350	H7493894016350	H7493894020350	H7493894024350	H7493894028350	H7493894032350
	4,0 mm	H749389408400	H7493894012400	H7493894016400	H7493894020400	H7493894024400	H7493894028400	H7493894032400

Fabricant :

BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis).

Demandeur :

BOSTON SCIENTIFIC SA (France)

Données disponibles :

- Traitement de lésions de resténose intrastent : Une étude comparative et les données issues de deux registres sont fournis.
 - Les résultats de l'étude ISAR-DESIRE ayant comparé le traitement de lésions dues à une resténose intra-stent au moyen de TAXUS EXPRESS (100 patients) à une redilatation au ballon seul (100 patients), montrent à 6 mois une réduction significative du taux de resténose angiographique en faveur de TAXUS EXPRESS.
 - Les données à 1 an issues des registres MILESTONE II et ARRIVE I portant sur 436 patients ayant une resténose intra-stent sont comparables à celles retrouvées en pratique courante.
- Traitement des occlusions coronaires totales aiguës (infarctus du myocarde) : Une étude comparative et les données issues de deux registres sont fournis.
 - L'étude PASSION a comparé le stent TAXUS aux stents nus dans les infarctus datant de moins de 6 heures. Elle ne montre aucune différence entre les deux stents après un an de suivi. Cette étude, prévue pour montrer la supériorité de TAXUS, ne permet pas non plus de conclure à l'équivalence entre les deux stents.
 - Les données à 1 an extraites des registres MILESTONE II et ARRIVE I portant sur 374 patients ayant un infarctus du myocarde de moins de 24 heures sont comparables aux valeurs habituellement retrouvées.
- Traitement des occlusions coronaires totales chroniques :
 - Les experts consultés estiment qu'il peut exister un intérêt à traiter une occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois au moyen d'un stent enrobé de substance pharmacologiquement active.

	- Les seules études disponibles s'adressent à des patients ayant une occlusion datant soit de plus de 24h (MILESTONE II), soit de plus de 2 semaines (Werner et al).
Service Attendu (SA) :	Suffisant pour le traitement de la resténose intra-stent en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE dans l'indication retenue. - 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. Suffisant pour le traitement de l'occlusion coronaire totale chronique datant de plus de un mois en raison de : - l'intérêt thérapeutique de TAXUS LIBERTE dans le cas d'une occlusion chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à un mois. - l'intérêt pour la santé publique de TAXUS LIBERTE compte tenu du caractère de gravité de la pathologie. Insuffisant pour le traitement de l'occlusion coronaire totale aiguë (infarctus du myocarde) en raison de : - L'absence de données suffisantes démontrant une supériorité des stents enrobés de paclitaxel par rapport aux stents nus.
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 un 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 protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La prise en charge doit être assurée dans la limite une unité par artère ayant une lésion répondant aux exigences de taille, de longueur ou de localisation, dans la limite de 3 stents par patient. En cas de dissection occlusive aiguë trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.

	Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus. Il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.
Amélioration du SA :	- <u>resténose intra-stent</u> : ASA de niveau V par rapport au CYPHER - <u>occlusion coronaire chronique datant de plus de un mois</u> : ASA de niveau V par rapport aux stents nus
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de TAXUS LIBERTE (01/02/2009)
Conditions du renouvellement :	Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de TAXUS EXPRESS² seront demandées pour le renouvellement de TAXUS LIBERTE. L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessitent d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle. Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place, et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	De l'ordre de 68 400 à 70 800 patients par an.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Modèles et références

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

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,25 mm	H749389408220	H7493894012220	H7493894016220	H7493894020220	H7493894024220		
	2,5 mm	H749389408250	H7493894012250	H7493894016250	H7493894020250	H7493894024250		
	2,75 mm	H749389408270	H7493894012270	H7493894016270	H7493894020270	H7493894024270	H7493894028270	H7493894032270
	3,0 mm	H749389408300	H7493894012300	H7493894016300	H7493894020300	H7493894024300	H7493894028300	H7493894032300
	3,5 mm	H749389408350	H7493894012350	H7493894016350	H7493894020350	H7493894024350	H7493894028350	H7493894032350
	4,0 mm	H749389408400	H7493894012400	H7493894016400	H7493894020400	H7493894024400	H7493894028400	H7493894032400

■ 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 références prises en charge aux stents de diamètre 4,0 mm ;
- l'extension des indications actuellement retenues à la LPP, pour toutes les références du stent TAXUS LIBERTE inscrites (lignes 3147790, 3134669, 3147867, 3168190) et non inscrites : demande de prise en charge de la resténose intrastent et des occlusions coronaires totales.

Historique du remboursement

TAXUS LIBERTE est inscrit sur la liste des produits et prestations 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 hauts risques de resténose (avis du 23 novembre 2005 et du 03 mai 2006, publication aux JO du 14 février 2006 et du 25 août 2006).

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 LIBERTE 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.

La plate-forme utilisée ainsi que le cathéter d'insertion à ballonnet employés dans TAXUS LIBERTE sont ceux utilisés dans le stent LIBERTE (Laboratoires Boston Scientific SA). Il s'agit d'un stent en acier inoxydable 316 pré-monté sur un cathéter-ballon d'insertion MAVERICK².

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 (1µg/mm²) à un polymère : le TRANSLUTE.

■ Fonctions assurées

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

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

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

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

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

Le stent 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

La notice d'utilisation prévoit un traitement anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel ou ticlopidine) pendant au moins 6 mois après l'intervention, et le patient doit prendre de l'aspirine indéfiniment.

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie³. L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

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

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

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

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

Les indications des endoprothèses métalliques nues ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15}.

Dans la deuxième moitié des années 90, plusieurs études cliniques européennes randomisées ont confirmé l'intérêt de l'implantation d'une endoprothèse sur des lésions de moins de 15 mm de long dans des artères de moins de 3 mm de diamètre^{10, 11, 12, 13}. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt¹⁴.

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

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

1.1.2 Pour l'endoprothèse TAXUS LIBERTE

Plusieurs études (TAXUS I¹⁶, II¹⁷ et IV¹⁸) 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 de la CEPP du 16 juillet 2003 et du 26 mai 2004).

Les résultats à 2 ans de ces études (données non publiées) ainsi que la publication de l'étude TAXUS V¹⁹, ont confirmé l'intérêt de TAXUS EXPRESS² dans les indications retenues.

De plus, ces indications sont reprises dans les recommandations européennes les plus récentes^{20,21}.

Ces données sont apparues suffisantes à la Commission pour extrapoler les résultats des études retenues pour TAXUS EXPRESS² au stent TAXUS LIBERTE (avis de la CEPP du 23 novembre 2005) et recommander l'inscription de la nouvelle plate-forme dans les mêmes conditions.

⁴ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁵ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁶ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁷ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁸ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁹ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

¹⁰ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹¹ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹² Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹³ Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹⁴ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁵ Serruys Pw et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

¹⁶ Grube E et al. Circulation 2003 ; 107 : 38-42

¹⁷ Colombo A et al for the TAXUS II Study Group. Circulation 2003 ; 108 : 788-794

¹⁸ Stone GW, et al for the TAXUS IV Investigators. N Engl J Med 2004 ; 350 : 221-231

¹⁹ Stone GW, et al for the TAXUS V Investigators. JAMA 2005 ; 294 : 1215-1223

²⁰ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) : Oct 2003 : Technology appraisal 71 disponible sur <http://www.nice.org.uk>

²¹ Silber S. et al for the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur Heart J 2005 ; 26(8) : 804-847

Nouvelles données :

Resténose intra-stent :

Une étude comparative et deux registres sont fournis.

L'étude ISAR-DESIRE²² menée chez 300 patients a comparé trois stratégies de traitement de la resténose intra-stent (100 patients par bras) :

- redilatation au ballon au seul,
- traitement par CYPHER endoprothèse enrobée de sirolimus,
- traitement par TAXUS EXPRESS endoprothèse enrobée de paclitaxel.

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

Les résultats cliniques à 1 an en termes de décès et d'infarctus du myocarde ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre, en revanche, le taux de revascularisation du vaisseau cible est diminué de façon significative pour TAXUS par rapport au ballon seul (19% versus 33%).

Les registres multicentriques MILESTONE II et ARRIVE I donnent des résultats sur 6 273 patients traités avec TAXUS EXPRESS dont 462 traités dans le cadre d'une resténose intrastent.

Les résultats à un an portant sur les 436 patients analysés sont comparables avec ceux habituellement retrouvés pour les paramètres suivis : événements cardiaques majeurs (décès cardiaque, infarctus du myocarde, taux de revascularisation du vaisseau cible) et thrombose de stent.

Occlusion coronaire totale aiguë (infarctus du myocarde) :

Une étude comparative et deux registres sont fournis.

L'étude PASSION compare l'efficacité du stents TAXUS EXPRESS (309 patients) par rapport au stent nu Express (310 patients).

Le taux de MACE à 12 mois n'est pas significativement différent dans les deux groupes avec des valeurs de 8,7% et 12,6% respectivement pour TAXUS EXPRESS et Stent nu ($p=0,12$).

Les registres multicentriques MILESTONE II et ARRIVE I donnent des résultats sur 6 273 patients traités avec TAXUS EXPRESS dont 408 traités dans le cadre d'un infarctus du myocarde de moins de 24 heures.

Les résultats à un an portant sur les 374 patients analysés sont comparables avec ceux habituellement retrouvés pour les paramètres suivis : événements cardiaques majeurs (décès cardiaque, infarctus du myocarde, taux de revascularisation du vaisseau cible) et thrombose de stent.

Occlusion coronaire totale chronique

L'occlusion coronaire totale chronique correspond à une occlusion dont l'ancienneté présumée est supérieure à un mois.

Aucune étude n'est fournie pour des occlusions coronaires totales datant d'au moins un mois.

Les études disponibles s'adressent à des patients ayant une occlusion datant soit de plus de 24h (MILESTONE II), soit de plus de 2 semaines (Werner et al) (voir annexe). Ces patients ne peuvent être considérés comme ayant une occlusion coronaire totale chronique telle que le retient la Commission.

Ces études ne sont donc pas retenues.

Néanmoins, la Commission estime qu'il existe un intérêt à traiter les occlusions coronaires totales chroniques dont l'ancienneté présumée est supérieure à un mois avec un stent actif comme le TAXUS LIBERTE.

²² Kastrati A. et al. JAMA. 2005 ; 293 : 165-171.

Au total, les indications retenues par la Commission pour TAXUS LIBERTE sont :

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

- patient diabétique,**
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)**
- lésions longues (de plus de 15 mm de long)**
- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale**
- occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à un 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.

- 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 protégé, une lésion avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatée.

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 statine²³.

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 proximales²⁴.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Mise en place d'un ballon au site de la lésion et gonflage sous contrôle par rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les stents ont été introduits en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Ces endoprothèses ont ainsi permis une avancée considérable dans les pratiques de cardiologie interventionnelle tout en améliorant les résultats cliniques et angiographiques.

Le choix^{1,20} 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, 25}.

- 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. Ainsi, les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients. Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose²⁶.

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

²³ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

²⁴ Lenzen et al. Eur Heart J. 2005 ; 26 :1169 - 1179

²⁵ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

²⁶ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP (gamme TAXUS, CYPHER et ENDEAVOR) sont 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, aux composants du stent ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée.
- 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.

Stratégie thérapeutique dans l'occlusion coronaire totale chronique :

- Les stents nus sont inscrits à la LPP dans l'occlusion coronaire totale.
- Dans le cas d'une occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à un mois, les experts consultés estiment que, malgré l'absence de données spécifiques, l'utilisation du stent au paclitaxel TAXUS LIBERTE présente un intérêt chez ces patients à haut risque de resténose.

Pour cette raison, TAXUS LIBERTE et les stents nus peuvent être utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique, pour le traitement d'une occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à un mois,

- Pour les autres stents actuellement inscrits à la LPP (gamme ENDEAVOR et gamme CYPHER), les lésions avec thrombus angiographiquement détectable sont actuellement exclues des indications.

Stratégie thérapeutique dans la resténose intrastent :

Les possibilités thérapeutiques sont :

- La brachythérapie endocoronaire :
 - « En l'état actuel des données, ce traitement doit être réservé aux patients ayant une 2^{ème} resténose intrastent diffuse et proliférative, [...] en alternative, uniquement pour certains patients, à la chirurgie ». ²⁷ De plus, cette technique lourde n'est accessible qu'à un nombre très limité de centres en France, et dans le cadre de la Directive Euratom sur la protection des personnes contre les rayonnements ionisants, s'il existe une alternative à un traitement irradiant, celle-ci doit être préférée.
- La redilatation au ballon est temporairement efficace, mais entraîne une deuxième resténose intrastent dans les semaines suivant le geste dans plus de la moitié des cas.
- La revascularisation chirurgicale par pontage est souvent nécessaire, malgré le risque élevé de complications péri-opératoires liées à l'intervention.
- L'utilisation d'un stent de la gamme CYPHER est recommandée en première intention dans la resténose intrastent clinique à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement (avis du 18 mai 2005).

²⁷ Evaluation des dispositifs de curithérapie endocoronaire, afssaps, mars 2001

Au total, dans la resténose intrastent clinique, à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement, TAXUS LIBERTE constitue une nouvelle alternative à l'utilisation des stents de la gamme CYPHER.

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, et l'infarctus du myocarde, en cas de thrombose, aboutissant à une nécrose myocardique.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de la maladie coronaire est estimée à environ 3 millions de personnes, et celle de l'infarctus du myocarde à 120 000.

En France, 50 000 décès annuels sont d'origine coronaire. Ils représentent le quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires, et le dixième de la mortalité toutes causes confondues.

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.

TAXUS LIBERTE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

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

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

La taille de stent appropriée pour traiter l'IVA proximale pouvant atteindre 4,0 mm, les références correspondant à ce diamètre doivent être prises en charge, bien qu'aucune donnée clinique spécifique les concernant ne soit fournie.

La demande ne concernait pas les stents de 2,25 mm de diamètre. Cependant, la Commission estime qu'il peut être utile de disposer de stents de ce diamètre dans le cadre de lésions de vaisseaux de 2,5 mm d'accessibilité difficile. Les références correspondant à ce diamètre sont donc prises en charge.

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,25 mm	H749389408220	H7493894012220	H7493894016220	H7493894020220	H7493894024220		
	2,5 mm	H749389408250	H7493894012250	H7493894016250	H7493894020250	H7493894024250		
	2,75 mm	H749389408270	H7493894012270	H7493894016270	H7493894020270	H7493894024270	H7493894028270	H7493894032270
	3,0 mm	H749389408300	H7493894012300	H7493894016300	H7493894020300	H7493894024300	H7493894028300	H7493894032300
	3,5 mm	H749389408350	H7493894012350	H7493894016350	H7493894020350	H7493894024350	H7493894028350	H7493894032350
	4,0 mm	H749389408400	H7493894012400	H7493894016400	H7493894020400	H7493894024400	H7493894028400	H7493894032400

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

Amélioration du Service Attendu

Resténose intra-stent :

L'étude ISAR-DESIRE est la seule étude comparative. Cette étude montre une supériorité du TAXUS EXPRESS² par rapport au stent nu et une différence non significative du taux de resténose intra-segment à 6 mois (critère principal) entre TAXUS EXPRESS² et CYPHER.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent TAXUS LIBERTE par rapport au stent CYPHER dans cette indication.

Occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à un mois :

Il n'existe pas de données comparant le stent TAXUS LIBERTE à d'autres plateformes dans cette indication.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent TAXUS LIBERTE par rapport aux stents nus dans cette indication.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de TAXUS EXPRESS² seront demandées pour le renouvellement de TAXUS LIBERTE.

L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessitent d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle.

Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place, et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Durée d'inscription proposée : jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de TAXUS LIBERTE (le 01/02/2009)

Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 118 000 angioplasties en 2005.

L'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 50% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente 59 000 patients par an.

La resténose clinique intra-stent représente 8 à 10% des cas, soit 9 400 à 11 800 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.

La population cible du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE est de l'ordre de 68 400 à 70 800.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RESTENOSE INTRASTENT

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	MILESTONE II, sous groupe « resténose intra-stent ». Non publié.
Type de l'étude	Registre observationnel prospectif multicentrique : étude de la sous population de traitement des resténoses intra-stent (RIS).
Date et durée de l'étude	Non décrit.
Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS dans la pratique quotidienne pour tous les patients. Evaluation de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS dans le traitement des RIS.
METHODE	
Critères d'inclusion	Tout patient admis en salle de cathétérisation pour une procédure d'angioplastie et candidat à l'utilisation d'un stent TAXUS EXPRESS ²
Cadre et lieu de l'étude	164 centres
Produits étudiés	Endoprothèse TAXUS EXPRESS ² .
Critère de jugement principal	Taux d'événements cardiaques indésirables graves (MACE) : décès cardiaques + infarctus du myocarde non fatals + Taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable
Taille de l'échantillon	Non prévue au protocole. - 3 688 patients inclus au total. - sur ces patients, 293 ont été implantés avec TAXUS dans traitement d'une resténose intra-stent (RIS).
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non décrit
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	293 patients « RIS » comparés à la population globale (3 688).
Durée du suivi	12 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les patients de la sous population « RIS » ne sont pas comparables à la population globale du registre avec un pourcentage de diabétiques, d'hypercholestérolémiques et d'hypertendus plus important (p non décrit)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	ARRIVE I. Non publié.
Type de l'étude	Registre observationnel prospectif multicentrique : étude de la sous population de traitement des resténoses intra-stent (RIS).
Date et durée de l'étude	Non décrit.
Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS ² dans la pratique quotidienne pour tous les patients. Evaluation de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS ² dans le traitement des RIS.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients considérés comme éligibles à l'utilisation d'un stent TAXUS EXPRESS ²
Cadre et lieu de l'étude	50 centres aux USA
Produits étudiés	Endoprothèse TAXUS EXPRESS ² .
Critère de jugement principal	Taux d'événements cardiaques indésirables graves (MACE) : décès cardiaques + IDM non fatals + TVR)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable
Taille de l'échantillon	Non prévue au protocole - 2 585 patients inclus au total. - sur ces patients, 169 ont été implantés avec TAXUS dans traitement d'une resténose intra-stent (RIS).
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non décrit
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	165 patients sur 169
Durée du suivi	12 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les patients de la sous population « resténose intra-stent » ne sont pas comparables à la population globale du registre avec un pourcentage de diabétiques, de patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde et de patients hypercholestérolémiques plus important (la valeur de p n'est pas indiquée).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	
	Non applicable

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																	
Référence	A Kastrati et al. Sirolimus-eluting stent or Paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis. ISAR DESIRE study . JAMA. 2005 ; 293 : 165-171.																																	
Type de l'étude	Essai multicentrique, contrôlé, randomisé, ouvert																																	
Date et durée de l'étude	Inclusions entre le 01/06/2003 et le 20/10/2003.																																	
Objectif de l'étude	- Primaire : Evaluer l'efficacité des stents à libération de principe actif par rapport à l'angioplastie par ballonnet dans la resténose intra-stent. - Secondaire : Comparer l'efficacité relative des deux stents à libération de principe actif dans la resténose intrastent																																	
Critères d'inclusion	Patients ayant un angor et/ou test d'effort positif avec une resténose intra-stent angiographiquement significative (≥ 50%) sur une artère coronaire native.																																	
Cadre et lieu de l'étude	2 centres (Allemagne)																																	
Produits étudiés	Stent au sirolimus CYPHER. Diamètres de 2.25, 2.5, 2.75, 3,0 et 3,5 mm, longueurs de 8, 13, 18, 23, 28 et 33 mm Stent au paclitaxel TAXUS. Diamètres de 2.25, 2.5, 2.75, 3,0 et 3.5 mm, longueurs de 8, 12, 16, 20, 24, 28 et 32 mm Ballon seul																																	
Critère de jugement principal	Resténose binaire angiographique intra-segment à 6 mois																																	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Gain net de lumière à 1 an Taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR) à 1 an Décès + infarctus du myocarde à 1 an																																	
Taille de l'échantillon	Nombre calculé : 255 (85 par bras) Nombre inclus : 300 (100 par bras)																																	
Méthode de randomisation	Randomisation générée par ordinateur, par blocs de 30. Enveloppes scellées.																																	
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter. X ² ou Fisher pour les variables discontinues et Kruskal-Wallis et Wilcoxon pour les variables continues. Les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs si p<0,025																																	
RESULTATS																																		
Nombre de sujets analysés	275 (92%).																																	
Durée du suivi	Suivi angiographique médian : 197 jours Suivi clinique : 1 an																																	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les groupes sont comparables pour ce qui est des caractéristiques des patients et des caractéristiques des lésions																																	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	- Objectif primaire : comparaison sirolimus et paclitaxel versus ballon seul à 6 mois (significatif) - Objectif secondaire : comparaison sirolimus versus paclitaxel à 6 mois (non significatif)																																	
	<table><tr><th colspan="6">Resténose intra-segment à 6 mois (médiane 197 jours)</th></tr><tr><th>Ballon seul n=92</th><th>Sirolimus n=91</th><th>p vs ballon seul</th><th>Paclitaxel n=92</th><th>p vs ballon seul</th><th>p Sirolimus vs paclitaxel</th></tr><tr><td>41/92 (44,6%)</td><td>13/91 (14,3%)</td><td><0,001</td><td>20/92 (21,7%)</td><td>0,001</td><td>ns</td></tr></table>	Resténose intra-segment à 6 mois (médiane 197 jours)						Ballon seul n=92	Sirolimus n=91	p vs ballon seul	Paclitaxel n=92	p vs ballon seul	p Sirolimus vs paclitaxel	41/92 (44,6%)	13/91 (14,3%)	<0,001	20/92 (21,7%)	0,001	ns															
	Resténose intra-segment à 6 mois (médiane 197 jours)																																	
	Ballon seul n=92	Sirolimus n=91	p vs ballon seul	Paclitaxel n=92	p vs ballon seul	p Sirolimus vs paclitaxel																												
41/92 (44,6%)	13/91 (14,3%)	<0,001	20/92 (21,7%)	0,001	ns																													
Groupe sirolimus : 1 patient sur les 13 avait une occlusion totale Groupe paclitaxel : 3 patients sur les 20 avaient une occlusion totale																																		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<table><tr><th colspan="6">Suivi clinique à 1 an</th></tr><tr><th>Ballon seul n=100</th><th>Sirolimus n=100</th><th>p vs ballon seul</th><th>Paclitaxel n=100</th><th>p vs ballon seul</th><th>p Sirolimus vs paclitaxel</th></tr><tr><td>Décès</td><td>3/100</td><td>2/100</td><td>ns</td><td>1/100</td><td>ns</td><td>ns</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde</td><td>0/100</td><td>1/100</td><td>ns</td><td>2/100</td><td>ns</td><td>ns</td></tr><tr><td>TVR</td><td>33/100</td><td>8/100</td><td><0,001</td><td>19/100</td><td>0,02</td><td>0,02</td></tr></table>	Suivi clinique à 1 an						Ballon seul n=100	Sirolimus n=100	p vs ballon seul	Paclitaxel n=100	p vs ballon seul	p Sirolimus vs paclitaxel	Décès	3/100	2/100	ns	1/100	ns	ns	Infarctus du myocarde	0/100	1/100	ns	2/100	ns	ns	TVR	33/100	8/100	<0,001	19/100	0,02	0,02
	Suivi clinique à 1 an																																	
	Ballon seul n=100	Sirolimus n=100	p vs ballon seul	Paclitaxel n=100	p vs ballon seul	p Sirolimus vs paclitaxel																												
	Décès	3/100	2/100	ns	1/100	ns	ns																											
	Infarctus du myocarde	0/100	1/100	ns	2/100	ns	ns																											
TVR	33/100	8/100	<0,001	19/100	0,02	0,02																												

- OCCLUSION TOTALE AIGUE (Infarctus du myocarde)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	MILESTONE II, sous groupe « occlusion totale aiguë ». Non publié.
Type de l'étude	Registre observationnel prospectif multicentrique : étude de la sous population de traitement des occlusions totales aiguës (infarctus du myocarde de moins de 72 heures)
Date et durée de l'étude	Non décrit.
Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS dans la pratique quotidienne pour tous les patients. Evaluation de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS des occlusions totales aiguës
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients présentant un infarctus du myocarde de moins de 24h et de moins de 72 heures
Cadre et lieu de l'étude	164 centres
Produits étudiés	Endoprothèse TAXUS EXPRESS
Critère de jugement principal	Taux d'événements cardiaques indésirables graves (MACE) : décès cardiaques + infarctus du myocarde non fatals + taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable
Taille de l'échantillon	Non prévue au protocole. - 2 585 patients inclus au total. - sur ces patients, 406 ont été implantés avec TAXUS dans traitement d'une occlusion totale aiguë : 147 dans le cadre d'un infarctus du myocarde < 24h et 259 dans le cadre d'un infarctus du myocarde > 24h et < 72h
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non décrit
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	368 : -132 sur les 147 IDM <24h (90%) - 236 sur les 259 IDM <72h (91%)
Durée du suivi	12 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Le fabricant indique que, par rapport à la population globale du registre, le sous-groupe n'est pas comparable avec un pourcentage de patients diabétiques plus faible et un pourcentage de fumeurs plus important (p non donné).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	ARRIVE I. Non publié.
Type de l'étude	Registre observationnel prospectif multicentrique : étude de la sous population de traitement des occlusions totales aiguës (infarctus du myocarde IDM)
Date et durée de l'étude	Non décrit.
Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS dans la pratique quotidienne pour tous les patients. Evaluation de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS dans le traitement des occlusions totales aiguës.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients présentant un infarctus du myocarde
Cadre et lieu de l'étude	50 centres aux USA
Produits étudiés	Endoprothèse TAXUS EXPRESS.
Critère de jugement principal	Taux d'événements cardiaques indésirables graves (MACE) : décès cardiaques + IDM non fatals + TVR
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable
Taille de l'échantillon	Non prévue au protocole - 2 585 patients inclus au total. - sur ces patients, 261 ont été implantés avec TAXUS pour le traitement d'une occlusion totale aiguë
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non décrit
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	242 sur 261
Durée du suivi	12 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les patients de la sous population « IDM » ne semblent pas comparables à la population globale du registre avec des pourcentages plus faibles de diabétiques, d'hypercholestérolémiques , d'hypertendus et d'ATCD d'angioplastie, et des pourcentages plus importants de fumeurs et d'ATCD d'infarctus (la valeur de p n'est pas indiquée).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Non applicable