

Avis de la Commission

16 juillet 2003
modifié le 5 novembre 2003

Dispositif : TAXUS EXPRESS², endoprothèse coronaire (stent) à libération de paclitaxel.

Modèles : le stent suivant :

TAXUS EXPRESS² 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 nominal	2,25 mm	H7493800108220	H7493800112220	H7493800116220	H7493800120220	H7493800124220		
	2,5 mm	H7493800108250	H7493800112250	H7493800116250	H7493800120250	H7493800124250		
	2,75 mm	H7493800108270	H7493800112270	H7493800116270	H7493800120270	H7493800124270	H7493800128270	H7493800132270
	3,0 mm	H7493800108300	H7493800112300	H7493800116300	H7493800120300	H7493800124300	H7493800128300	H7493800132300
	3,5 mm	H7493800108350	H7493800112350	H7493800116350	H7493800120350	H7493800124350	H7493800128350	H7493800132350
	4,0 mm	H7493800108400	H7493800112400	H7493800116400	H7493800120400	H7493800124400	H7493800128400	H7493800132400
	4,5 mm		H7493800112450	H7493800116450	H7493800120450	H7493800124450	H7493800128450	H7493800132450
	5,0 mm		H7493800112500	H7493800116500	H7493800120500	H7493800124500	H7493800128500	H7493800132500

Conditionnement : unitaire stérile. Chaque conditionnement contient :

- un stent pré-monté sur un cathéter ballon
- une notice d'utilisation
- deux clips
- une aiguille de rinçage avec raccord luer
- un tableau de mesure de compliance du ballonnet

Fabricant : Boston Scientific Corp.

Demandeur : Boston Scientific SA

Nature de la demande

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

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

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

■ Description

Le stent TAXUS EXPRESS² à libération de paclitaxel comprend trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique,
- 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 EXPRESS² sont ceux utilisés dans le stent EXPRESS (Laboratoires Boston Scientific SA). Il s'agit d'un stent en acier inoxydable L316 pré-monté sur un cathéter-ballon d'insertion MAVERICK.

TAXUS EXPRESS² 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 (1g/mm^2) à un polymère : le TRANSLUTE.

La formulation TAXUS EXPRESS² dite SR (Slow Release) est la formulation minimale efficace. Elle est la seule à faire l'objet de la demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ 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.

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

Ainsi, les endoprothèses sont à l'origine d'un nouveau phénomène - la resténose intra-stent²- qui a conduit à évaluer des thérapeutiques destinées à s'opposer à la prolifération néo-intimale. Le stent TAXUS EXPRESS² qui comporte une substance anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Applications

La demande d'inscription concerne le traitement des lésions de novo dans les artères coronaires natives pour améliorer la diamètre luminal et la resténose.

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- hospitalisation (salle de cathétérisme cardiaque),
- thérapeutique anti-thrombotique préventive.

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

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

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 Rapport performances/risques

Performances

Les indications des endoprothèses «traditionnelles» ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

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 France¹⁵ dans les situations suivantes :

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

³ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁴ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁵ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁶ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁷ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁸ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

⁹ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹⁰ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹¹ Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹² Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹³ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁴ Serruys Pw et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

¹⁵ Arrêté du 2 décembre 2002 relatif aux implants endovasculaires dits « stents » coronariens inscrits au titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel : 22 décembre 2002 : 21434.

Dans le dossier, 2 études concernant le stent TAXUS NIR sont présentées : il s'agit des études TAXUS I et TAXUS II.

L'extrapolation des résultats de ces études au stent TAXUS EXPRESS² n'est pas remise en cause par la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations.

TAXUS I est la première étude chez l'homme¹⁶. C'est une étude de faisabilité (niveau de preuve 1¹⁷) : dont l'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi d'une formulation SR (slow release) du stent à élution de paclitaxel dans l'indication d'une sténose de novo.

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé tricentrique comparant 2 groupes de patients. Un groupe de patients traités par un stent NIR sans élution versus un deuxième groupe traité par un stents TAXUS NIR libérant du paclitaxel.

61 patients ont été inclus (31 patients TAXUS-NIR - 30 contrôles NIR)

Critères d'inclusion angiographiques : lésion inférieure ou égale 12 mm avec une sténose de 50 à 99 % du diamètre (pour des vaisseaux de taille comprise entre 3 et 3,5 mm).

Chaque stent a été implanté avec une prémédication par aspirine (>80 mg) clopidogrel (300 mg) et héparine. Après implantation l'administration d'aspirine a été poursuivie encore pendant au moins 12 mois et le clopidogrel (75 mg/j) pendant au moins 6 mois.

Critère d'évaluation principal : Survenue d'événements cardiaques délétères majeurs = MACE (Décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible, ou thrombose du stent à 30 jours).

Résultats :

A 6 mois comme à 1 an il y a absence de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'événements cardiaques délétères majeurs.

A 6 mois le taux de resténose binaire intra-stent mesuré par angiographie est de 0% dans le groupe TAXUS-NIR contre 10% dans le groupe contrôle. Cette différence n'est pas significative.

Aucune thrombose n'est à déplorer dans chacun des deux groupes.

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

¹⁷ ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

<u>Niveau de preuve scientifique de la littérature*</u>
<u>Niveau 1</u> : - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse
<u>Niveau 2</u> : - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
<u>Niveau 3</u> : - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte
<u>Niveau 4</u> : - Essais comparatifs avec série historique
<u>Niveau 5</u> : - Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57).

TAXUS II

Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle (niveau preuve 1¹⁷). Objectif : évaluer l'efficacité de deux formulations SR ou MR (Slow Release ou Moderate Release), d'un stent à élution de paclitaxel (TAXUS-NIR). Le stent contrôle employé est le stent NIR nu sans libération de principe actif.

Critère d'évaluation principal : pourcentage d'obstruction du volume intra-stent.

Critère secondaires : Survenue d'événements cardiaques délétères majeurs = MACE (Décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible, ou thrombose du stent à 30 jours), Taux de resténose binaire, Diamètre du vaisseau de référence, Diamètre luminal minimal, Perte tardive de la lumière, % du diamètre sténosé.

536 patients inclus (266 TAXUS-NIR- 270 contrôles)

Critères d'inclusion angiographiques : lésion inférieure ou égale 12 mm avec sténose de 50 à 99 % du diamètre (pour des vaisseaux de taille comprise entre 3 et 3,5 mm). (Les lésions nécessitant un stent > 15 mm ont été exclues).

Procédure de pose du stent : prémédication par aspirine (75 mg) clopidogrel (300 mg) et héparine. Après implantation l'administration d'aspirine a été poursuivie indéfiniment et le clopidogrel (75 mg/j) pendant au moins 6 mois.

Suivi : évaluation clinique et angiographique à 6 mois et 1 an après implantation.

Résultats :

• A 6 mois:

	Contrôle NIR	TAXUS-NIR SR	p*	TAXUS-NIR MR	p#
N	270	131		135	
▪ % obstruction du volume intra-stent	21,9±17,5	7,9±9,9	<0,0001	7,8±9,7	<0,0001
▪ MACE (%)	19,8	8,5	0,003	7,8	0,002
▪ Taux de resténose binaire (% de patient)	22,0	5,5	<0,0001	8,6	0,001
▪ Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,6±0,5	2,8±0,4	0,0032	2,7 ±0,4	0,039
▪ Diamètre luminal minimal (mm)	1,8±0,6	2,2±0,5	<0,0001	2,2±0,5	<0,0001
▪ Perte tardive de la lumière (mm)	0,78±0,47	0,31±0,38	<0,0001	0,30±0,39	<0,0001
▪ % du diamètre sténosé	33±18	20±13	<0,0001	18±12	<0,0001

* comparaison de TAXUS-SR vs contrôle ; # comparaison de TAXUS-MR vs contrôle

Les résultats de TAXUS II démontrent que les deux formulations SR et MR du stent à élution de paclitaxel procurent à 6 mois une amélioration significative de plusieurs paramètres cliniques et angiographiques caractéristiques de l'insuffisance coronarienne.

Une analyse complémentaire est exposée dans le dossier à partir des données de TAXUS II. Cette analyse n'a pas été prévue au protocole initial de l'étude.

Cette analyse porte sur deux sous-groupe de patients : les patients diabétiques et les patients à sténose située dans une artère coronaire de petit diamètre (<3 mm).

Sous-population diabétique à 6 mois :

	Contrôle	TAXUS-SR	p*	TAXUS-MR	p#
N	41	14		23	
▪ % obstruction du volume intra-stent	26,9±17,3	9,0±8,7	0,0002	8,61±9,6	<0,0001
▪ MACE (%)	23,1	14,3	0,7062	14,3	0,5132
▪ Taux de resténose intra-segment (% de patient)	25,0	0,0	0,0484	22,7	1,000
▪ Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,7±0,5	2,8±0,5	0,5018	2,5 ±0,4	0,1171
▪ Diamètre luminal minimal (mm)	1,7±0,7	2,3±0,5	0,0067	1,96±0,6	0,1745
▪ Perte tardive de la lumière (mm)	0,86±0,53	0,37±0,35	0,0026	0,40±0,49	0,0009
▪ % du diamètre sténosé	36±18	18±10	0,0012	22±18	0,0025

* comparaison de TAXUS-SR vs contrôle ; # comparaison de TAXUS-MR vs contrôle

Cette sous population a été définie à posteriori ce qui en limite l'intérêt et ce d'autant que les cohortes ne s'avèrent pas forcément suffisamment importantes pour obtenir une puissance statistique suffisante(le groupe des patients diabétiques ne constitue que 11 % des patients). De plus ce groupe considéré comme à risque élevé de resténoses coronaires n'apparaît pas au sein de cette cohorte comme réellement à risque particulier puisque le taux de resténoses binaires dans le groupe contrôle des patients diabétiques est de 25 % alors que dans la population globale il n'était que de 22 %. Le patient diabétique est généralement un patient à risque beaucoup plus élevé de resténoses.

Sous-population « petit vaisseaux » à 6 mois :

- 2,5 mm<diamètre<3 mm :

	Contrôle	TAXUS-SR	p*	TAXUS-MR	p#
N	111	49		40	
▪ % obstruction du volume intra-stent	20,1±16,1	8,5±11,4	<0,0001	5,5±6,9	<0,0001
▪ MACE (%)	19,1	4,1	0,0136	2,5	0,0088
▪ Taux de resténose intra-segment (% de patient)	20,7	4,1	0,0082	2,5	0,0050
▪ Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,6±0,3	2,8±0,3	0,0020	2,8±0,3	0,0174
▪ Diamètre luminal minimal (mm)	1,8±0,5	2,2±0,4	<0,0001	2,3±0,4	<0,0001
▪ Perte tardive de la lumière (mm)	0,72±0,47	0,31±0,39	<0,0001	0,27±0,31	<0,0001
▪ % du diamètre sténosé	32±17	21±12	<0,0001	17±11	<0,0001

* comparaison de TAXUS-SR vs contrôle ; # comparaison de TAXUS-MR vs contrôle

- diamètre<2,5 mm :

	Contrôle	TAXUS-SR	p*	TAXUS-MR	p#
N	79	37		23	
▪ % obstruction du volume intra-stent	25,3±20,3	7,2±9,5	<0,0001	10,1±12,4	<0,0001
▪ MACE (%)	22,8	13,2	0,3207	9,1	0,0844
▪ Taux de resténose intra-segment (% de patient)	29,5	13,5	0,0678	11,4	0,0255
▪ Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,3±0,3	2,4 ±0,3	0,0276	2,4 ±0,3	0,0359
▪ Diamètre luminal minimal (mm)	1,4±0,4	2,0±0,5	<0,0001	2,0±0,4	<0,0001
▪ Perte tardive de la lumière (mm)	0,84±0,46	0,33±0,40	<0,0001	0,31±0,38	<0,0001
▪ % du diamètre sténosé	36±19	18±17	<0,0001	18±14	<0,0001

* comparaison de TAXUS-SR vs contrôle ; # comparaison de TAXUS-MR vs contrôle

Ce groupe de patients considérés comme à haut risque de resténose n'apparaît pas non plus comme réellement à risque particulier dans l'étude TAXUS II car les résultats de resténose intra-segment dans le groupe contrôle s'étendent de 20,7% (pour le sous-groupe 2,5 à 3,5 mm) à 29,5% (pour le sous-groupe < 2,5 mm) alors que dans la population globale elle est de 22 %. Ici encore, la définition à posteriori des sous populations limite l'intérêt de l'analyse.

- **A 1 an (données non publiées)**

Les résultats sur le critère principal (% d'obstruction du volume intra-stent) ne sont pas connus.

	Contrôle SR	TAXUS NIR-SR	p*	Contrôle MR	TAXUS NIR-MR	p#
N	136	131		134	135	
MACE (%)	22,0	10,9	0,0191	21,4	9,9	0,0165
Revascularisation de la lésion cible (TLR) %	12,9	4,7	0,0274	16,0	3,8	0,0015
Revascularisation d'un vaisseau déjà traité (TVR) %	3,0	3,1	1.0000	3,1	1,5	0,6829
Thrombose du stent %	0	1,5	0.2398	0	0,7	1,0000

* comparaison de TAXUS-SR vs contrôle ; # comparaison de TAXUS-MR vs contrôle

A 1 an le stent à élution de paclitaxel permet de réduire significativement le taux composite de survenue d'événements cardiaques délétères majeurs par rapport à un stent sans élution.

Risques

❑ L'effet à long terme

Il n'existe pas de données connues au-delà de la première année ni en terme de sécurité ni en terme de maintien d'efficacité. Le suivi à 1 an des études montre une stabilité des résultats mais les données actuelles ne permettent pas d'être formel sur le maintien à long terme du bénéfice, le risque de thrombose tardive ou l'efficacité dans des lésions plus complexes (longues, tronc commun, bifurcations)

Dans tous les cas, le maintien d'une thérapie à base d'anti-agrégant plaquettaire pendant au moins 6 mois - tel qu'il a été réalisé dans TAXUS II - est requis.

❑ Les effets de bord et de mal-apposition

Il ne semble pas y avoir d'effet de bord ou de mal-apposition avec le stent à élution de paclitaxel, cependant l'effet du principe actif sur le remodelage artériel reste controversé.

Au total, en raison de l'effet méconnu à long terme et des risques de resténose différant suivant le profil des patients le rapport performances / risques de TAXUS EXPRESS² est favorable, dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (lésions < 15 mm, 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 courte de petit vaisseau (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre).

Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde évolutif, une intervention coronaire récente (<30 jours), 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 de l'artère coronaire gauche, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.

En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritrunculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de TAXUS EXPRESS².

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Stratégie thérapeutique dans la maladie coronaire :

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 n'a encore été publiée dans l'angor chronique stable, en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité, entre 2 traitements anti-angineux. 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 est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Le pontage coronaire :

Intervention chirurgicale consistant 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.

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 choix¹ 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, connue sous le nom de resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2,18}. 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 resténose¹⁹.

¹⁸ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30(6) : 1428-1436

¹⁹ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115(4) : 791-799

TAXUS EXPRESS² est une endoprothèse indiquée dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives. A ce titre, TAXUS EXPRESS² trouve sa place parmi les alternatives thérapeutiques disponibles dans la maladie coronaire.

Par ailleurs, la fonction secondaire de TAXUS EXPRESS² est la prévention de la resténose intra-stent.

4 Intérêt pour la santé publique

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.

TAXUS EXPRESS² présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par TAXUS EXPRESS² est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (La formulation minimale efficace de TAXUS EXPRESS² dite SR est la seule concernée)

III – Amélioration du service rendu

Etude TAXUS II

Cet essai met en évidence un taux de resténose angiographique global significativement moindre dans le groupe TAXUS EXPRESS² par rapport au groupe stents nus. Cependant, il n'a été démontré aucune différence entre les deux groupes, en terme de mortalité.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu importante (ASR II) par rapport aux implants endovasculaires inscrits sous la ligne générique 301A02.41, dans les indications retenues.

IV – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (lésions < 15 mm, 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 courte de petit vaisseau (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre).

Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde évolutif, une intervention coronaire récente (<30 jours), 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 de l'artère coronaire gauche, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.

En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de TAXUS EXPRESS².

■ Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation de TAXUS EXPRESS² doit être accompagnée d'un traitement anti-agrégant plaquettaire pendant au moins 6 mois.

La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :

- en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.
- chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peuvent être prises en charge.

■ Spécifications techniques minimales

Seules sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,5 mm	H7493800108250	H7493800112250	H7493800116250	H7493800120250	H7493800124250		
	2,75 mm	H7493800108270	H7493800112270	H7493800116270	H7493800120270	H7493800124270	H7493800128270	H7493800132270
	3,0 mm	H7493800108300	H7493800112300	H7493800116300	H7493800120300	H7493800124300	H7493800128300	H7493800132300
	3,5 mm	H7493800108350	H7493800112350	H7493800116350	H7493800120350	H7493800124350	H7493800128350	H7493800132350

V – Conditions du renouvellement

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

Un registre exhaustif de suivi clinique de tous les patients implantés devra être mis en place. Les données recueillies, ainsi que les résultats des études en cours, devront être présentés lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

VI – Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par la Société Française de Cardiologie dénombre 99 000 angioplasties en 2001.

La croissance constante de 7 % par an observée sur les cinq dernières années permet d'extrapoler ces données. Ainsi, le nombre d'angioplasties réalisées en France serait de l'ordre de 106 000 en 2002 et 113 000 en 2003.

Les sous-groupes à risque constituent environ 30 % des patients traités en France (avis d'expert) ce qui représente une population cible de 32 000 à 34 000 patients par an.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	TAXUS EXPRESS² endoprothèse coronaire (stent) à libération de paclitaxel
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (lésions < 15 mm, 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 courte de petit vaisseau (moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre), Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde évolutif, une intervention coronaire récente (<30 jours), 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 de l'artère coronaire gauche, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter, En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de TAXUS EXPRESS².
Conditions de prescription et d'utilisation :	L'implantation de TAXUS EXPRESS² doit être accompagnée d'un traitement anti-agrégant plaquettaire pendant au moins 6 mois. La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf : - en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum. - chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peuvent être prises en charge.

Spécifications techniques : Seules sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,5 mm	H7493800 108250	H7493800 112250	H7493800 116250	H7493800 120250	H7493800 124250		
	2,75 mm	H7493800 108270	H7493800 112270	H7493800 116270	H7493800 120270	H7493800 124270	H7493800 128270	H7493800 132270
	3,0 mm	H7493800 108300	H7493800 112300	H7493800 116300	H7493800 120300	H7493800 124300	H7493800 128300	H7493800 132300
	3,5 mm	H7493800 108350	H7493800 112350	H7493800 116350	H7493800 120350	H7493800 124350	H7493800 128350	H7493800 132350

ASR :	II par rapport à la ligne générique 301A02.41, dans les indications retenues par la Commission
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	L’absence de donnée à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessite d’accompagner le remboursement d’une procédure d’enquête observationnelle. Un registre exhaustif de suivi clinique de tous les patients implantés devra être mis en place. Les données recueillies, ainsi que les résultats des études en cours, devront être présentés lors de la demande de renouvellement d’inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	32 000 à 34 000 patients par an en France