

## Avis de la Commission

26 mai 2004

**Dispositif :** TAXUS EXPRESS<sup>2</sup>, endoprothèse coronaire (stent) à libération de paclitaxel.

**Modèles :** TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> 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 | H7493800 <b>108220</b> | H7493800 <b>112220</b> | H7493800 <b>116220</b> | H7493800 <b>120220</b> | H7493800 <b>124220</b> |                        |                        |
|                  | 2,5 mm  | H7493800 <b>108250</b> | H7493800 <b>112250</b> | H7493800 <b>116250</b> | H7493800 <b>120250</b> | H7493800 <b>124250</b> |                        |                        |
|                  | 2,75 mm | H7493800 <b>108270</b> | H7493800 <b>112270</b> | H7493800 <b>116270</b> | H7493800 <b>120270</b> | H7493800 <b>124270</b> | H7493800 <b>128270</b> | H7493800 <b>132270</b> |
|                  | 3,0 mm  | H7493800 <b>108300</b> | H7493800 <b>112300</b> | H7493800 <b>116300</b> | H7493800 <b>120300</b> | H7493800 <b>124300</b> | H7493800 <b>128300</b> | H7493800 <b>132300</b> |
|                  | 3,5 mm  | H7493800 <b>108350</b> | H7493800 <b>112350</b> | H7493800 <b>116350</b> | H7493800 <b>120350</b> | H7493800 <b>124350</b> | H7493800 <b>128350</b> | H7493800 <b>132350</b> |
|                  | 4,0 mm  | H7493800 <b>108400</b> | H7493800 <b>112400</b> | H7493800 <b>116400</b> | H7493800 <b>120400</b> | H7493800 <b>124400</b> | H7493800 <b>128400</b> | H7493800 <b>132400</b> |
|                  | 4,5 mm  |                        | H7493800 <b>112450</b> | H7493800 <b>116450</b> | H7493800 <b>120450</b> | H7493800 <b>124450</b> | H7493800 <b>128450</b> | H7493800 <b>132450</b> |
|                  | 5,0 mm  |                        | H7493800 <b>112500</b> | H7493800 <b>116500</b> | H7493800 <b>120500</b> | H7493800 <b>124500</b> | H7493800 <b>128500</b> | H7493800 <b>132500</b> |

**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. (Etats-Unis)

**Demandeur :** BOSTON SCIENTIFIC SA (France)

### 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

**Secrétariat de la Commission :** afssaps

## I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

### Marquage CE

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

### Description

Le stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> 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 EXPRESS<sup>2</sup> 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 EXPRESS<sup>2</sup> 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 (11 g/mm<sup>2</sup>) 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'intervention<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup> - qui a conduit à évaluer des thérapeutiques destinées à s'opposer à la prolifération néo-intimale.

Le stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> qui comporte une substance anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

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

<sup>2</sup> Kornowski R. et al. JACC 1999 ; 33 : 420-426

## **Applications**

Le stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> est actuellement remboursé en France dans les situations suivantes : 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),

La demande de modification des conditions d'inscription concerne de nouvelles indications :

- les lésions de longueur supérieure à 15 mm
- les sténoses de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), notamment dans sa partie proximale.

## **Modalités d'utilisation**

La notice d'utilisation prévoit les conditions suivantes :

- Réserver l'implantation aux médecins ayant bénéficié d'une formation appropriée,
- Effectuer l'implantation uniquement dans les établissements hospitaliers où un pontage aortocoronarien peut être pratiqué en urgence
- Traitement antiagrégant plaquettaire (clopidogrel ou ticlopidine) pendant une durée de 6 mois après l'implantation.

## 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<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>.

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<sup>10, 11, 12, 13</sup>. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt<sup>14</sup>.

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.

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

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

<sup>5</sup> Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

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

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

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

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

<sup>10</sup> Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

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

<sup>12</sup> Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

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

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

Dans le dossier initial de demande d'inscription, 2 études publiées étaient présentées : TAXUS I<sup>15</sup>. et TAXUS II<sup>16</sup>.

**TAXUS I** était la première étude chez l'homme (61 patients). Cette étude de faisabilité a permis 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.

**TAXUS II** : Cet essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle, sur 536 patients, a montré qu'un stent à élution de paclitaxel de génération antérieure au stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> (TAXUS-NIR), procure à 6 mois une amélioration significative de plusieurs paramètres cliniques et angiographiques caractéristiques de l'insuffisance coronarienne. Cette amélioration s'accompagne à 1 an d'une réduction significative du taux composite de survenue d'événements cardiaques délétères majeurs par rapport à un stent sans élution.

Ces 2 études concernaient le stent TAXUS NIR. L'extrapolation des résultats de ces études au stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> n'a pas été remise en cause par la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations, à l'appui de données non publiées.

**Ces données ont permis d'établir un service rendu suffisant de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> 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),

**Leur analyse par la Commission est disponible dans l'avis du 16 juillet 2003<sup>17</sup>.**

La demande de modification des conditions d'inscription repose sur les données de l'étude **TAXUS IV<sup>18</sup>**.

**Objectif** : évaluer l'efficacité et la sécurité du stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup>.

**Méthodologie** : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

**Critères d'inclusion** :

- critères cliniques : patients nécessitant une intervention de revascularisation coronaire percutanée (en raison d'un angor stable ou instable ou d'une ischémie inducible) visant à traiter une lésion coronaire unique.
- critères angiographiques : lésion coronaire unique d'une taille comprise entre 10 et 28 mm, recouvrable par un seul stent et située dans un vaisseau de diamètre de référence de 2,5 à 3,75 mm (examen visuel).

**Critères de non inclusion** :

- critères cliniques : lésion déjà traitée par brachythérapie ou stent à élution ; infarctus du myocarde dans les 72 h précédentes ; FEVG < 25% ; diathèse hémorragique ; contre indication ou allergie à l'aspirine, aux thiénoopyridines, au paclitaxel, aux produits de contraste iodés ou à l'acier ; utilisation de paclitaxel dans les 12 mois précédent ou utilisation de colchicine lors de l'inclusion ; créatininémie < 177 μmol/L ; leucocytes < 3 500 /mm<sup>3</sup> ; plaquettes < 100 000 /mm<sup>3</sup> ; grossesse, allaitement.
- critères angiographiques : lésion ostiale ou située sur le tronc commun coronaire gauche, calcification modérée à sévère de la lésion ou du vaisseau cible, lésion bifurquée, anguleuse ou tortueuse, lésion totalement occluse (score TIMI de 0 ou 1), thrombus.

**Nombre de sujets inclus** : 1326 inclus mais 1314 sujets évaluable (12 exclus en raison d'une absence d'implantation du stent)

**Durée de suivi** : 9 mois

**Stratégies comparées** : stent nu EXPRESS versus stent à élution TAXUS EXPRESS<sup>2</sup>.

<sup>15</sup> Grube E et al, Circulation 2003 ; 107 : 38-42

<sup>16</sup> Colombo A et al for the TAXUS II Study Group. Circulation 2003 ; 108 : 788-794.

<sup>17</sup> afssaps.sante.fr

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

#### Critère de jugement :

- Critère principal : taux de revascularisation du vaisseau cible en raison d'une ischémie.
- Critères secondaires : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, thrombose du stent, taux de revascularisation de la lésion cible, survenue d'événements cardiaques délétères majeurs = MACE (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible), échec de revascularisation du vaisseau cible (décès, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible).

#### Résultats : à 9 mois

| Résultats à 9 mois                               | Stent nu  | TAXUS EXPRESS <sup>2</sup> | Risque relatif<br>(IC 95 %) | p                  |
|--------------------------------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| N                                                | 652       | 662                        |                             |                    |
| <b>Revascularisation du vaisseau cible (%)</b>   | <b>12</b> | <b>4,7</b>                 | <b>0,39 (0,26-0,59)</b>     | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Décès d'origine cardiaque (%)                    | 1,1       | 1,4                        | 1,27 (0,47-3,38)            | NS                 |
| Infarctus du myocarde (%)                        | 3,7       | 3,5                        | 0,94 (0,54-1,66)            | NS                 |
| Thrombose du stent (%)                           | 0,8       | 0,6                        | 0,79 (0,21-2,92)            | NS                 |
| Revascularisation de la lésion cible (%)         | 11,3      | 3,0                        | 0,27 (0,16-0,43)            | < 0,001            |
| MACE (%)                                         | 15,0      | 8,5                        | 0,56 (0,41-0,77)            | < 0,001            |
| Echec de revascularisation du vaisseau cible (%) | 14,4      | 7,6                        | 0,52 (0,38-0,73)            | < 0,001            |

**Conclusion:** TAXUS IV démontre que le stent à élution de paclitaxel TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> procure à 9 mois une amélioration significative des paramètres cliniques caractéristiques de l'insuffisance coronarienne.

#### Les résultats à 1 an sont disponibles pour certains critères :

| Résultats à 12 mois                            | Stent nu    | TAXUS EXPRESS <sup>2</sup> | p                  |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------------|--------------------|
| N                                              | 652         | 662                        |                    |
| <b>Revascularisation du vaisseau cible (%)</b> | <b>16,7</b> | <b>6,8</b>                 | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Décès d'origine cardiaque (%)                  | 1,2         | 1,4                        | NS                 |
| Infarctus du myocarde (%)                      | 4,6         | 3,5                        | NS                 |
| Revascularisation de la lésion cible (%)       | 14,7        | 4,2                        | < 0,001            |
| MACE (%)                                       | 19,8        | 10,6                       | < 0,001            |

A 9 mois, l'utilisation du stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> permet d'éviter 1 revascularisation (angioplastie ou pontage aorto-coronaire) pour 14 patients traités. A 1 an, 1 revascularisation évitée pour 11 patients traités.

### **Analyse en sous-groupes :**

Une analyse complémentaire est exposée dans le dossier à partir des données de TAXUS IV. Elle porte sur deux sous-groupes de lésions déterminés a posteriori : les longues lésions et les lésions situées dans l'artère inter-ventriculaire antérieure.

L'analyse en sous-groupes n'a pas été prévue au protocole initial de l'étude. Ces résultats demandent à être confirmés par des études conduites spécialement dans les sous-groupes concernés.

#### **Sous-population longues lésions ( 15 mm) :**

Lésions de longueur 15 mm :

| Résultats à 12 mois                            | Stent nu    | TAXUS EXPRESS <sup>2</sup> | p             |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------------|---------------|
| N                                              | 204         | 204                        |               |
| <b>Revascularisation du vaisseau cible (%)</b> | <b>19,1</b> | <b>7,8</b>                 | <b>0,0013</b> |
| Décès d'origine cardiaque (%)                  | 2,0         | 2,0                        | NS            |
| Infarctus du myocarde (%)                      | 3,4         | 6,4                        | NS            |
| Thrombose du stent (%)                         | 0,5         | 1,5                        | NS            |
| Revascularisation de la lésion cible (%)       | 16,7        | 4,9                        | < 0,001       |
| MACE (%)                                       | 21,6        | 14,2                       | NS            |

Lésions de longueur > 20 mm :

| Résultats à 12 mois                            | Stent nu    | TAXUS EXPRESS <sup>2</sup> | p             |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------------|---------------|
| N                                              | 97          | 91                         |               |
| <b>Revascularisation du vaisseau cible (%)</b> | <b>24,7</b> | <b>7,7</b>                 | <b>0,0016</b> |
| Décès d'origine cardiaque (%)                  | 2,2         | 2,2                        | NS            |
| Infarctus du myocarde (%)                      | 4,1         | 9,9                        | NS            |
| Revascularisation de la lésion cible (%)       | 21,6        | 5,5                        | 0,0014        |
| MACE (%)                                       | 27,8        | 16,5                       | NS            |

#### **Sous-population lésions situées dans l'artère inter-ventriculaire antérieure :**

L'analyse en sous groupe issue de l'étude TAXUS IV montre une réduction statistiquement significative du taux de revascularisation du vaisseau cible pour les lésions situées dans l'artère inter-ventriculaire antérieure, qui sont traitées au moyen de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup>.

*Au total, le stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> pourrait apporter un bénéfice clinique pour 2 sous-groupes supplémentaires de patients à hauts risques de resténose : les lésions de longueur supérieure à 15 mm et les lésions situées dans l'artère inter-ventriculaire antérieure. Cependant, le bénéfice de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> par rapport au stent métallique nu sur la mortalité reste à démontrer.*

## Risques

Aucune expérience clinique humaine n'est disponible avec l'endoprothèse TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> de 2,25 mm de diamètre quelle que soit sa longueur. Il en est de même pour les endoprothèses de plus de 4 mm.

### L'effet à long terme

Peu de données sont disponibles au-delà de la première année en terme de sécurité comme en terme de maintien d'efficacité. Le suivi à 1 an 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 (lésions du tronc commun, bifurcations)

### 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, le rapport performances / risques de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> est favorable, 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 :***

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

***Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.***

***Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.***

***En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup>.***

### 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 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.

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.

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<sup>1</sup> 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)<sup>2, 19</sup>. 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 resténose<sup>20</sup>.

<sup>19</sup> Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30(6) : 1428-1436

<sup>20</sup> Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115(4) : 791-799

TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> 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 EXPRESS<sup>2</sup> trouve sa place parmi les alternatives thérapeutiques disponibles dans la maladie coronaire.

Par ailleurs, la fonction secondaire de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> 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 EXPRESS<sup>2</sup> présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire.***

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>En conclusion, la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> dans les nouvelles indications retenues, est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### III – Eléments conditionnant le service rendu

#### Indications

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

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

Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.

Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.

En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de TAXUS EXPRESS<sup>2</sup>.

#### Modalités de prescription et d'utilisation

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.

Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif 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.

## Spécifications techniques minimales

Les endoprothèses de 2,25 mm, 4,5 et 5 mm de diamètre ne font l'objet d'aucune étude chez l'homme. Elles sont donc exclues de la procédure de remboursement.

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

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 <b>108250</b> | H7493800 <b>112250</b> | H7493800 <b>116250</b> | H7493800 <b>120250</b> | H7493800 <b>124250</b> |                        |                        |
|          | 2,75 mm | H7493800 <b>108270</b> | H7493800 <b>112270</b> | H7493800 <b>116270</b> | H7493800 <b>120270</b> | H7493800 <b>124270</b> | H7493800 <b>128270</b> | H7493800 <b>132270</b> |
|          | 3,0 mm  | H7493800 <b>108300</b> | H7493800 <b>112300</b> | H7493800 <b>116300</b> | H7493800 <b>120300</b> | H7493800 <b>124300</b> | H7493800 <b>128300</b> | H7493800 <b>132300</b> |
|          | 3,5 mm  | H7493800 <b>108350</b> | H7493800 <b>112350</b> | H7493800 <b>116350</b> | H7493800 <b>120350</b> | H7493800 <b>124350</b> | H7493800 <b>128350</b> | H7493800 <b>132350</b> |
|          | 4,0 mm  | H7493800 <b>108400</b> | H7493800 <b>112400</b> | H7493800 <b>116400</b> | H7493800 <b>120400</b> | H7493800 <b>124400</b> | H7493800 <b>128400</b> | H7493800 <b>132400</b> |

#### IV – Amélioration du service rendu

Dans les nouvelles indications retenues, sauf dans les sténoses de l'IVA proximale, aucun stent à libération contrôlée de principe actif n'est actuellement inscrit à la LPP, le seul comparateur est donc le stent nu.

L'étude TAXUS IV montre que le stent à élution de paclitaxel TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> procure à 1 an une amélioration significative des paramètres cliniques caractéristiques de l'insuffisance coronarienne par rapport au stents nu.

A 9 mois, l'utilisation du stent TAXUS EXPRESS<sup>2</sup> permet d'éviter 1 revascularisation (angioplastie ou pontage aorto-coronaire) pour 14 patients traités. A 1 an, 1 revascularisation évitée pour 11 patients traités.

Toutefois, les résultats concernant les sous-groupes de patients (correspondant aux indications retenues par la Commission) sont issus d'une analyse *a posteriori* et demandent à être confirmés. De plus, il n'a été mis en évidence 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 dit « stents » métalliques nus, dans les nouvelles indications retenues.***

## **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.

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.

## **VI – Population cible**

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 110 104 angioplasties en 2003.

L'ensemble des sous-groupes à risque retenus constituent 35% à 40% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente une population cible de 38 500 à 44 000 patients par an.

# RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

|                                                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                |                |                |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| NOM :                                                                               |         | TAXUS EXPRESS <sup>2</sup> endoprothèse coronaire (stent) à libération contrôlée de paclitaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                |                |                |                |                |
| SR :                                                                                |         | Suffisant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                |                |                |                |                |
| Eléments conditionnant le SR                                                        |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                |                |                |                |                |
| Indications :                                                                       |         | <p>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> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- patient diabétique,</li><li>- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)</li><li>- lésions longues (de plus de 15 mm de long)</li><li>- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.</li></ul> <p>Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.</p> <p>Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.</p> <p>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 EXPRESS<sup>2</sup>.</p> |                |                |                |                |                |                |
| Conditions de prescription et d'utilisation :                                       |         | <p>La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.</li><li>- 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.</li></ul> <p>Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                |                |                |                |                |
| 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  | 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 |
| ASR :                                                                               |         | II par rapport aux stents métalliques nus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                |                |                |                |                |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'inscription :           | <b>Nom de marque</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Durée d'inscription :          | Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle (1 <sup>er</sup> février 2009)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Conditions du renouvellement : | <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Population cible :             | 38 500 à 44 000 patients par an en France                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |