



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

23 novembre 2005

CONCLUSIONS

Nom : **TAXUS LIBERTE** endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement)

Seules sont prises en charge les références suivantes :

Modèles et références retenus :

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,5 mm	H749389408250	H7493894012250	H7493894016250	H7493894020250	H7493894024250		
	2,75 mm	H749389408270	H7493894012270	H7493894016270	H7493894020270	H7493894024270	H7493894028270	H7493894032270
	3,0 mm	H749389408300	H7493894012300	H7493894016300	H7493894020300	H7493894024300	H7493894028300	H7493894032300
	3,5 mm	H749389408350	H7493894012350	H7493894016350	H7493894020350	H7493894024350	H7493894028350	H7493894032350

Fabricant : **BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis).**

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

Données disponibles :

Etudes :

- Les résultats à 2 ans des études TAXUS II (536 patients) et TAXUS IV (1 326 patients) ainsi que les données à 9 mois de l'étude TAXUS V, (1 156 patients) confirment l'intérêt de l'utilisation des endoprothèses coronaires enrobées de paclitaxel TAXUS EXPRESS² dans les indications retenues.
- L'étude TAXUS ATLAS comparant les performances du stent TAXUS LIBERTE à celles obtenues avec le TAXUS EXPRESS² (comparaison historique) ne montre à 30 jours aucune différence entre les deux plateformes (les résultats portent sur les taux de revascularisation du vaisseau cible et de la lésion cible ainsi que la survenue d'événements cardiaques délétères majeurs).

Experts :

les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu de TAXUS LIBERTE

Service Attendu (SA) :

Suffisant, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE dans les indications retenues.
- **l'intérêt de santé publique** du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :

Traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives 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 LIBERTE.	
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La prise en charge 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 enrobé de produit actif pharmacologiquement confondus. En l'absence d'étude clinique, sur la seule base des cinétiques de libération des principes actifs contenus dans les stents actuellement remboursables, il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à TAXUS EXPRESS ² , dans les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de TAXUS EXPRESS ² (01/02/2009)
Conditions du renouvellement :	Les données demandées initialement par la Commission pour le renouvellement d'inscription de TAXUS EXPRESS² seront demandées pour le renouvellement de TAXUS LIBERTE. L'absence de 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.
Population cible :	De l'ordre de 40 600 à 46 400 patients par an.

ARGUMENTAIRE

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.

■ Modèles et références

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

		Longueur nominale						
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
Diamètre	2,25 mm	H74938940 8220	H74938940 12220	H74938940 16220	H74938940 20220	H74938940 24220		
	2,5 mm	H74938940 8250	H74938940 12250	H74938940 16250	H74938940 20250	H74938940 24250		
	2,75 mm	H74938940 8270	H74938940 12270	H74938940 16270	H74938940 20270	H74938940 24270	H74938940 28270	H74938940 32270
	3,0 mm	H74938940 8300	H74938940 12300	H74938940 16300	H74938940 20300	H74938940 24300	H74938940 28300	H74938940 32300
	3,5 mm	H74938940 8350	H74938940 12350	H74938940 16350	H74938940 20350	H74938940 24350	H74938940 28350	H74938940 32350

■ Conditionnement unitaire et stérile

Le stent est pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Ce système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour les stents enrobés de produit actif pharmacologiquement en dehors de la resténose intrastent. Il s'agit du 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.

Historique du remboursement

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

Les stents de la gamme TAXUS LIBERTE comprennent trois éléments :

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

La plate-forme utilisée ainsi que le cathéter d'insertion à ballonnet employés dans TAXUS LIBERTE sont ceux utilisés dans le stent LIBERTE (Laboratoires Boston Scientific SA). Il s'agit d'un stent en acier inoxydable L316 pré-monté sur un cathéter-ballon d'insertion MAVERICK².

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

L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association du paclitaxel (1µg/mm²) à un polymère : le TRANSLUTE.

La plate-forme utilisée dans TAXUS LIBERTE est différente de celle de TAXUS EXPRESS² (produit antérieur dans la gamme).

Cette différence réside dans la modification de structure de la plate-forme métallique de l'endoprothèse qui se manifeste par :

- amaïncissement de l'épaisseur des mailles
- multi-angulation des mailles
- suppression des éléments rigides de connection entre les macro et les micro-éléments du stent. Tous les éléments du stent LIBERTE sont identiques les uns aux autres

Ces modifications sont destinées à faciliter la mise en place du stent et améliorer sa conformabilité à l'anatomie du vaisseau.

■ 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 : rétractation élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère, hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel.

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

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

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

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

■ **Acte ou prestation associée**

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

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

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

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

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

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

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

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

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

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

1.1.2 Pour l'endoprothèse TAXUS EXPRESS² (produit antérieur dans la gamme)

Plusieurs études concernant le stent TAXUS EXPRESS² (études TAXUS I¹⁶, II¹⁷ et IV¹⁸) ont conduit à le prendre en charge dans certaines indications d'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose (avis de la CEPP du 16 juillet 2003 et du 26 mai 2004) :

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

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

1.1.2 Pour l'endoprothèse TAXUS LIBERTE

L'étude TAXUS ATLAS (non publiée) est présentée dans le dossier. Elle compare les performances du stent TAXUS LIBERTE implanté chez 871 patients à celles obtenues

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹³ Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

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

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

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

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

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

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

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

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

pour 991 patients ayant reçu le TAXUS EXPRESS² (cette comparaison historique est obtenue au moyen d'un appariement de cas issus des études TAXUS IV et V).

Pour être inclus les patients devaient avoir une lésion de longueur comprise entre 10 et 28 mm située dans un vaisseau de diamètre de référence compris entre 2,5 et 4,0 mm.

Le critère d'évaluation principal de cet essai est le taux de revascularisation du vaisseau cible en raison d'une ischémie (TVR) à 9 mois. Seuls les résultats à 30 jours concernant les taux de revascularisation du vaisseau cible et de la lésion cible ainsi que la survenue d'événements cardiaques délétères majeurs (MACE) sont disponibles.

Les résultats obtenus sont comparables pour les deux générations d'endoprothèses.

Les modifications apportées entre TAXUS EXPRESS² et TAXUS LIBERTE ne remettent pas en cause, d'après les experts, le rapport performances/risques du dispositif. Les données fournies apparaissent suffisantes à la Commission pour extrapoler les résultats des études conduisant aux indications retenues pour TAXUS EXPRESS² au stent TAXUS LIBERTE.

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

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

Les endoprothèses de 2,25 mm de diamètre n'ayant fait l'objet que d'études très limitées chez l'homme sont donc exclues de la procédure de remboursement.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'angor, en l'absence d'infarctus du myocarde, peut être traité médicalement (anti-angineux) ou par revascularisation mécanique. La revascularisation peut s'effectuer grâce à deux techniques différentes : le pontage aorto-coronaire ou l'angioplastie coronaire.

Le traitement médicamenteux :

- Aucune étude randomisée comparative entre deux traitements anti-angineux dans l'angor chronique stable n'a encore été publiée. Ceci en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité. Le traitement de fond repose sur la prise de bêta-bloquants (inhibiteurs calciques en cas de contre-indication) et d'aspirine.

- Le traitement initial de l'angor instable est toujours médical : héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, si besoin dérivés nitrés.

Le traitement de base à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associe héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants, et thrombolyse en cas de sus-décalage de ST. Le traitement de fond à la sortie de l'hôpital est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'une statine²².

Le pontage coronaire :

Cette intervention chirurgicale consiste en un pontage utilisant des veines saphènes ou des artères mammaires internes, entre l'aorte et la partie aval de la coronaire (après l'obstruction). Cette intervention nécessite une anesthésie lourde, une circulation extra-corporelle permettant de mettre le cœur à l'arrêt, le prélèvement des veines saphènes et un séjour plus ou moins long dans un service de soins intensifs après l'opération. Un des risques associés à ce type d'intervention est la survenue de déficits neurologiques dus à la migration d'embolies pendant l'acte chirurgical. La supériorité de la chirurgie sur le traitement médical a été démontrée chez les patients les plus sévères notamment les patients diabétiques, les patients avec sténose du tronc commun gauche et les patients pluritronculaires avec lésions proximales²³.

L'angioplastie transluminale percutanée :

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

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

Le choix^{1, 24} entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient.

- Les lésions monotronculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons résultats. Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 25}.

- Les atteintes bitronculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés. Ainsi, les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients. Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose²⁶.

²² « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

²³ Lenzen et al. Eur Heart J. 2005 ; 26 :1169 - 1179

²⁴ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71 disponible sur <http://www.nice.org.uk>

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

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

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

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP doivent être utilisés en première intention dans les indications suivantes :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.
- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ces stents.

Dans les autres situations :

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

les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent TAXUS LIBERTE 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 LIBERTE.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont l'angor, lorsque l'ischémie est temporaire, et l'infarctus du myocarde, en cas de thrombose, aboutissant à une nécrose myocardique.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

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

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

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent le plus souvent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

TAXUS LIBERTE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

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

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ **Spécifications techniques minimales**

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

Les endoprothèses TAXUS LIBERTE de 2,25 mm de diamètre n'ayant fait l'objet que d'études très limitées chez l'homme restent exclues de la procédure de remboursement.

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	H74938940 8250	H74938940 12250	H74938940 16250	H74938940 20250	H74938940 24250		
	2,75 mm	H74938940 8270	H74938940 12270	H74938940 16270	H74938940 20270	H74938940 24270	H74938940 28270	H74938940 32270
	3,0 mm	H74938940 8300	H74938940 12300	H74938940 16300	H74938940 20300	H74938940 24300	H74938940 28300	H74938940 32300
	3,5 mm	H74938940 8350	H74938940 12350	H74938940 16350	H74938940 20350	H74938940 24350	H74938940 28350	H74938940 32350

■ **Modalités d'utilisation et de prescription**

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 enrobé de produit actif pharmacologiquement confondus.

En l'absence d'étude clinique, sur la seule base des cinétiques de libération des principes actifs contenus dans les stents actuellement remboursables, il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.

Amélioration du Service Attendu

TAXUS ATLAS est la seule étude comparant (comparaison historique) les performance de TAXUS LIBERTE et TAXUS EXPRESS² (de génération antérieure). Cette étude ne montre à 30 jours aucune différence entre les deux générations de plate-formes.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent TAXUS LIBERTE par rapport au stent TAXUS EXPRESS² dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

L'absence de 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.

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

Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 116 000 angioplasties en 2004.

L'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 35% à 40% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente 40 600 à 46 400 patients par an.

La population cible du stent enrobé de paclitaxel TAXUS LIBERTE est de l'ordre de 40 600 à 46 400 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude TAXUS V:

Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité du stent TAXUS EXPRESS à cinétique de libération lente dans le traitement de lésions longues et complexes des artères coronaires natives.																																																																														
DM utilisés	Endoprothèse TAXUS EXPRESS (stent EXPRESS à cinétique de libération de paclitaxel lente) versus endoprothèse EXPRESS sans élution																																																																														
Type d'étude	Essai contrôlé randomisé multicentrique (66 centres nord-américains) en double aveugle																																																																														
Sujets étudiés	1 156 patients ; Patient ayant un angor stable ou instable, ou une ischémie myocardique inductible et nécessitant une angioplastie transluminale percutanée pour traiter une lésion de novo des artères coronaires natives. Caractéristiques des lésions : Longueur : ≥ 10 mm et ≤ 46 mm et situées dans un vaisseau de diamètre de référence compris entre 2,25 et 4,0 mm. Randomisation avec stratification selon la longueur de la lésion ($<$ ou ≥ 18 mm) et la présence ou non de diabète traité. Pour obtenir une population ayant des lésions « suffisamment complexes » le protocole de l'étude prévoit de randomiser au moins 200 patients nécessitant un stent de 2,25 mm, au moins 200 patients nécessitant un stent de 4,0 mm et au moins 300 patients avec des lésions de plus de 26 mm de long nécessitant l'emploi de stents se chevauchant.																																																																														
Durée de suivi	- évaluation clinique à 30 jours, 4 mois et 9 mois. - évaluation angiographique à 9 mois chez tous les patients Suivi annuel clinique prévu sur une période de 5 ans après implantation.																																																																														
Critères d'évaluation	▪ Critère principal de jugement : Taux de revascularisation du vaisseau cible en raison d'une ischémie. (TVR) à 9 mois. ▪ Critères secondaires de jugement : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, thrombose du stent, taux de revascularisation de la lésion cible (TLR), 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) Evaluation angiographique à 9 mois : Perte Tardive (late loss), taux de resténose binaire, taux de resténose.																																																																														
Résultats	A 9 mois <table> <tr> <th></th><th>Stent nu</th><th>TAXUS EXPRESS</th><th>Risque relatif (IC 95 %)</th><th>p</th></tr> <tr> <td colspan="5">Critères cliniques</td></tr> <tr> <td>N</td><td>567</td><td>560</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>TVR (%)</td><td>17,3</td><td>12,1</td><td>0,70 (0,53-0,94)</td><td>0,02</td></tr> <tr> <td>MACE (%)</td><td>21,2</td><td>15,0</td><td>0,71 (0,55-0,91)</td><td>0,008</td></tr> <tr> <td>Décès d'origine cardiaque (%)</td><td>0,9</td><td>0,5</td><td>0,61 (0,15-2,53)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde (%)</td><td>4,6</td><td>5,4</td><td>1,17 (0,70-1,95)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Thrombose du stent (%)</td><td>0,7</td><td>0,7</td><td>1,01 (0,25-4,01)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>TLR (%)</td><td>15,7</td><td>8,6</td><td>0,55 (0,39-0,76)</td><td>$< 0,001$</td></tr> <tr> <td>Echec de revascularisation du vaisseau cible</td><td>20,3</td><td>14,6</td><td>0,72 (0,56-0,93)</td><td>0,02</td></tr> <tr> <td colspan="5">Critères angiographiques</td></tr> <tr> <td>N</td><td>498</td><td>492</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Perte Tardive</td><td>0,90$\pm$ 0,62</td><td>0,49$\pm$ 0,91</td><td>-</td><td>$< 0,001$</td></tr> <tr> <td>taux de resténose binaire</td><td>31,9</td><td>13,7</td><td>0,43 (0,33-0,55)</td><td>$< 0,001$</td></tr> <tr> <td>taux de sténose du diamètre</td><td>38,9$\pm$ 24,8</td><td>23,1$\pm$24,6</td><td>-</td><td>$< 0,001$</td></tr> </table>					Stent nu	TAXUS EXPRESS	Risque relatif (IC 95 %)	p	Critères cliniques					N	567	560			TVR (%)	17,3	12,1	0,70 (0,53-0,94)	0,02	MACE (%)	21,2	15,0	0,71 (0,55-0,91)	0,008	Décès d'origine cardiaque (%)	0,9	0,5	0,61 (0,15-2,53)	NS	Infarctus du myocarde (%)	4,6	5,4	1,17 (0,70-1,95)	NS	Thrombose du stent (%)	0,7	0,7	1,01 (0,25-4,01)	NS	TLR (%)	15,7	8,6	0,55 (0,39-0,76)	$< 0,001$	Echec de revascularisation du vaisseau cible	20,3	14,6	0,72 (0,56-0,93)	0,02	Critères angiographiques					N	498	492			Perte Tardive	0,90 $\pm$ 0,62	0,49 $\pm$ 0,91	-	$< 0,001$	taux de resténose binaire	31,9	13,7	0,43 (0,33-0,55)	$< 0,001$	taux de sténose du diamètre	38,9 $\pm$ 24,8	23,1 $\pm$ 24,6	-	$< 0,001$
	Stent nu	TAXUS EXPRESS	Risque relatif (IC 95 %)	p																																																																											
Critères cliniques																																																																															
N	567	560																																																																													
TVR (%)	17,3	12,1	0,70 (0,53-0,94)	0,02																																																																											
MACE (%)	21,2	15,0	0,71 (0,55-0,91)	0,008																																																																											
Décès d'origine cardiaque (%)	0,9	0,5	0,61 (0,15-2,53)	NS																																																																											
Infarctus du myocarde (%)	4,6	5,4	1,17 (0,70-1,95)	NS																																																																											
Thrombose du stent (%)	0,7	0,7	1,01 (0,25-4,01)	NS																																																																											
TLR (%)	15,7	8,6	0,55 (0,39-0,76)	$< 0,001$																																																																											
Echec de revascularisation du vaisseau cible	20,3	14,6	0,72 (0,56-0,93)	0,02																																																																											
Critères angiographiques																																																																															
N	498	492																																																																													
Perte Tardive	0,90 $\pm$ 0,62	0,49 $\pm$ 0,91	-	$< 0,001$																																																																											
taux de resténose binaire	31,9	13,7	0,43 (0,33-0,55)	$< 0,001$																																																																											
taux de sténose du diamètre	38,9 $\pm$ 24,8	23,1 $\pm$ 24,6	-	$< 0,001$																																																																											

Résultats cliniques et angiographiques pour certains sous groupes (analyse prévue au protocole) :

	Stent 2,25 mm			Stent 4,0 mm			Stents multiples		
	Stent nu	TAXUS EXPRESS	p	Stent nu	TAXUS EXPRESS	p	Stent nu	TAXUS EXPRESS	p
<u>Critères cliniques</u>									
N	93	106		101	93		181	191	
TVR (%)	24,7	16,0	NS	7,9	4,3	NS	29,8	16,2	<0,01
MACE (%)	26,9	18,9	NS	14,9	6,5	NS	32,0	20,4	0,01
Décès d'origine cardiaque (%)	1,1	1,9	NS	1,0	0	NS	0,6	0,5	NS
Infarctus du myocarde (%)	2,2	5,7	NS	5,9	3,2	NS	3,9	8,4	NS
Thrombose du stent (%)	1,1	1,0	NS	0	0	-	0,6	1,0	NS
TLR (%)	21,5	10,4	0,03	5,0	0	0,06	28,2	12,6	<0,01
<u>Critères angiographiques</u>									
N	85	93		90	86		161	173	
Perte Tardive (mm)	0,90± 0,63	0,49± 0,91	<0,01	0,87± 0,60	0,42± 0,47	<0,01	1,17± 0,61	0,60± 0,67	<0,01
Resténose (mm)	44,7	24,7	<0,01	14,4	2,3	<0,01	57,1	17,9	<0,01