



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

14 octobre 2008

CONCLUSIONS

Nom : **NOBORI**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement)

		Longueur nominale				
		8 mm	14 mm	18 mm	24 mm	28 mm
Modèles et références:	Diamètre					
	2,5 mm	DE-RA2508SM	DE-RA2514SM	DE-RA2518SM	DE-RA2524SM	DE-RA2528SM
	3,0 mm	DE-RA3008SM	DE-RA3014SM	DE-RA3018SM	DE-RA3024SM	DE-RA3028SM
	3,5 mm	DE-RA3508SM	DE-RA3514SM	DE-RA3518SM	DE-RA3524SM	DE-RA3528SM

Fabricant : **TERUMO Europe**

Demandeur : **TERUMO France**

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.

Données disponibles : Deux essais randomisés sont disponibles. Ces études portent sur le critère principal de perte de lumière tardive ou Late Loss (LL).

- L'étude STEALTH menée chez 120 patients compare un stent au biolimus à un stent nu de plate-forme correspondante. Cette étude concernant un petit effectif a des limites méthodologiques importantes qui soulèvent des difficultés dans l'interprétation des résultats.
- L'essai de non-infériorité NOBORI ONE compare une version antérieure du stent NOBORI (stent au biolimus) au TAXUS. Il a été suspendu et scindé en deux phases avec modification de l'endoprothèse après inclusion des 120 premiers patients. Dans la première phase, le suivi des 120 patients a continué. La seconde phase concernant 243 patients a comparé le stent NOBORI à une version plus récente du stent TAXUS que celle initialement utilisée. Compte tenu de problèmes méthodologiques soulevés notamment par le changement des interventions testées en cours d'étude (comparateur et stent à évaluer), l'exploitation des données cliniques fournies ne permet pas d'estimer l'effet réel du NOBORI comparé à TAXUS.

Service Attendu (SA) : **Insuffisant**,
L'intérêt thérapeutique du stent enrobé de biolimus NOBORI ne peut être établi dans les indications retenues.

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 NOBORI existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau ci-dessous :

		Longueur nominale				
		8 mm	14 mm	18 mm	24 mm	28 mm
Diamètre	2,5 mm	DE-RA2508SM	DE-RA2514SM	DE-RA2518SM	DE-RA2524SM	DE-RA2528SM
	3,0 mm	DE-RA3008SM	DE-RA3014SM	DE-RA3018SM	DE-RA3024SM	DE-RA3028SM
	3,5 mm	DE-RA3508SM	DE-RA3514SM	DE-RA3518SM	DE-RA3524SM	DE-RA3528SM

- **Conditionnement** unitaire et stérile contenant l'endoprothèse NOBORI et son système de pose.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications 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 MedCert (n°0482), Allemagne.

■ Description

Le stent NOBORI se compose de quatre éléments:

- la plate-forme (stent métallique nu en acier inoxydable 316L)
- l'enrobage polymérique biorésorbable en acide polylactique recouvrant la plate-forme associé au biolimus
- le revêtement en parylène permettant d'améliorer l'adhérence entre la plate-forme et l'enrobage
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Le stent au biolimus NOBORI libère progressivement du biolimus sur 6 à 9 mois dans le vaisseau où il est implanté, grâce à l'enrobage polymérique biorésorbable d'acide polylactique. La concentration de biolimus est de 15,6 µg/mm de plate-forme (étude STEALTH¹⁶).

Une fois, la biodégradation du polymère achevée, seul le stent reste au contact de la paroi vasculaire.

■ 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 ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie au ballon seul

En premier lieu, elles sont un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un nouveau risque d'infarctus voire de décès.

En second lieu, elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur.

La rétraction élastique après déflation du ballon et le remodelage de l'artère à lequel s'ajoute l'hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel sont impliqués dans la survenue d'une resténose après angioplastie au ballon seul chez 30 à 40 % des cas dans les 6 mois suivant l'intervention¹.

L'effet positif des endoprothèses coronaires est plus important que l'effet négatif qu'elles induisent de majoration d'hyperplasie néo-intimale. 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 au biolimus NOBORI, comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative qui vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent (le biolimus est un dérivé du sirolimus (ethoxy ethyl sirolimus)).

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention. Circulation 2006; 113 : e166-286

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

■ Acte ou prestation associée

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).

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}.

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 NOBORI

Deux essais randomisés sont disponibles : STEALTH et NOBORI ONE.

L'essai STEALTH a fait l'objet d'une publication¹⁶ et d'un rapport d'étude à 1 an. C'est une étude randomisée comparant un stent au biolimus à un stent nu de plate-forme correspondante (80 *versus* 40 patients inclus).

Ont été inclus les patients ayant un angor ou une ischémie silencieuse en raison d'une lésion de novo simple ≤24 mm des artères coronaires natives comprises entre 2,75 et 4,0 mm de diamètre, (sténose entre 50 et 99%).

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

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 P et al. Eurointervention 2005 ; 1 : 53-57

Les critères d'évaluation principaux sont la perte de lumière tardive (Late Loss, LL) intra-stent et intra-lésion à 6 mois. Le Late Loss intrastent et intralésion est en faveur du stent au biolimus comparé au stent nu de façon significative (de 0,26 *versus* 0,74 mm et 0,14 *versus* 0,40 p<0,001). Cette différence est maintenue après 1 an de suivi pour le LL intra stent (0,32 *versus* 0,86 mm p=0,007). Toutefois, elle n'est plus significative à 1 an avec le LL intra lésion (0,32 *versus* 0,86 mm, p=0,075).

Late Loss		stent au biolimus (n=80)	stent nu (n=40)	p
intra stent	6 mois	0,26±0,43	0,74±0,45	<0,001
	12 mois	0,32±0,51	0,86±0,52	0,007
intra lésion	6 mois	0,14±0,45	0,40±0,41	<0,001
	12 mois	0,23±0,46	0,54±0,47	NS

Les taux d'événements cardiaques majeurs (regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde et de revascularisation de la lésion cible) à 6 mois et 1 an, ne sont pas différents entre les deux groupes (à 1 an : n=4 *versus* 2, RR=1,03 [0,20-5,36]).

L'interprétation des résultats de l'étude est difficile pour les raisons suivantes :

- petit effectif de l'étude,
- étude ne concernant pas NOBORI,
- validité interne difficilement évaluable (méthode de randomisation et double aveugle non décrits).

L'essai de non-infériorité NOBORI One randomisé multicentrique compare le stent au biolimus au stent TAXUS.

L'étude a été suspendue et scindée en deux phases chacune randomisée avec modification de l'endoprothèse:

-la 1^{ière} phase continuant le suivi des 120 patients implantés : version antérieure du stent NOBORI *versus* TAXUS express (80 *versus* 40 patients).

-la 2^{nde} phase concernant 243 patients : stent NOBORI *versus* TAXUS liberté (TAXUS express n'étant plus disponible sur le marché) (153 *versus* 90 patients). Les modifications de la plate-forme concernent un renforcement des liaisons entre les mailles métalliques sans modification de sa surface, ni de la dose relarguée de principe actif.

L'essai a fait l'objet :

- pour la phase 1 : d'une publication à 9 mois¹⁷ et d'un rapport d'étude à 2 ans
- pour la phase 2 : de rapports d'étude à 9 mois et 2 ans.

Les résultats de la phase 1 ne sont pas développés car ils se rapportent à la version antérieure du stent NOBORI étant à l'origine de la suspension de l'étude.

Dans la phase 2, concernant le critère de jugement principal, le stent NOBORI n'est pas inférieur au stent TAXUS (Late Loss moyen intra-segment à 9 mois de 0,11 *versus* 0,32 mm ; p=0,001). La limite supérieure de l'intervalle de confiance de -0,12 est inférieure à la limite de non infériorité fixée à 0,20 mm. Concernant les critères cliniques secondaires, les taux d'échec de revascularisation ou d'événements cardiaques majeurs sont à 1 an de 7/150 (4,6%) et 5/84 (5,6%) pour NOBORI et TAXUS (p non renseigné).

Des limites méthodologiques rendent difficiles l'estimation de l'effet réel du stent NOBORI. Elles sont les suivantes :

- En raison du changement des interventions testées en cours d'étude
- changement critique dans un essai de non-infériorité
- absence d'éléments permettant de garantir l'indépendance des deux phases de l'essai

- Concernant l'analyse statistique
- analyse rapportée uniquement en intention de traiter. Il est nécessaire pour un essai de non-infériorité d'avoir une démonstration faite à la fois dans une population en intention de traiter et dans une population *per protocole*.

¹⁷ Chevallier et al. Eurointervention 2007 ; 2 (4) ; 426-34

-manque d'informations sur les intervalles de confiance et degré de signification dans les tableaux de résultats des principaux critères de jugement.

Les résultats regroupés des phases 1 et 2 ne sont pas rapportés en raison des limites méthodologiques de l'essai.

Les analyses en sous-groupe (lésions de l'IVA, diabétiques, lésions longues, petits vaisseaux, lésions multiples) ne peuvent pas être prises en compte car non prévus au protocole.

Par ailleurs, les données à 1 an ne permettent pas d'apprécier la sécurité d'utilisation du produit 'en pratique' chez un nombre suffisant de patients.

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 statine¹⁸.

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 proximales¹⁹.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Elle se traduit par la mise en place d'un ballon au site de la lésion qui est ensuite gonflé 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 choix²⁰ 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

¹⁸ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

¹⁹ Lenzen et al. Eur Heart J. 2005 ; 26 :1169 - 1179

²⁰ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71. Overview Oct 2006. disponible sur <http://www.nice.org.uk>

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)^{21,19}.

- 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.

- Les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le risque de resténose devient cumulatif. Le pontage demeure une alternative 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 resténose²².

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 à l'alliage chrome-cobalt, 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 total, la Commission estime que les données fournies sont insuffisantes pour établir l'intérêt thérapeutique du stent NOBORI 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.*

²¹ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

²² Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

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,
- 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

Les données issues des 3 registres français²³ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge.

Les taux de mortalité coronaire annuels moyens, sont estimés à 112 pour 100 000 hommes et 28 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans.

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.

Les résultats des études ayant permis à la Commission de recommander l'inscription de ces dispositifs sont maintenant disponibles avec un recul de 4 ans. Ils montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne réduisent pas significativement la mortalité par rapport aux stents nus. Par contre, elles permettent une réduction du taux de revascularisation de l'ordre de 50% et 70% pour les stents TAXUS et CYPHER respectivement. Cela correspond à une revascularisation évitée sur 7 implantations pour CYPHER et sur 13 implantations pour TAXUS.

Le traitement de l'insuffisance coronaire par les endoprothèses à libération de principe actif présente un intérêt de santé publique. Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour établir l'intérêt de santé publique du NOBORI. Ce dernier répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

²³ Ducimetière P et al. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68

ANNEXE : DONNÉES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																																																			
Références	-Grube E., Hauptmann K.E., Buellesfeld L., Lim V., Abizaid A.. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting <i>stent</i> with a biodegradable polymer coating. EuroIntervention 2005; 1 : 53-57. -Rapport d'étude octobre 2005 (suivi à 1 an)																																																																			
Type de l'étude	Essai randomisé, en double aveugle, multicentrique de supériorité STEALTH (<i>Stent Eluting A9 BioLimus Trial in Humans</i>)																																																																			
Date et durée de l'étude	De septembre 2003 à mars 2004																																																																			
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité d'un stent au Biolimus comparé à sa plate-forme (S- <i>Stent</i>).dans le traitement des lésions <i>de novo</i> sur artères coronaires natives																																																																			
METHODE																																																																				
Critères d'inclusion	Patients ayant un angor, ou une ischémie silencieuse, éligibles à un pontage coronarien en raison de lésions <i>de novo</i> de longueur ≤24 mm sur artères coronaires natives comprises entre 2,75 et 4,0 mm de diamètre, sténosée de 50% à 99%.																																																																			
Critères de non-inclusion	Lésion déjà stentée, thrombus angiographiquement détectable, co-morbidités importantes, fraction d'éjection ventriculaire<30%, sténose de l'artère gauche principal, hypersensibilité aux anti-coagulants ou au sirolimus, accidents ischémiques transitoires et infarctus du myocarde aigu dans les 7 j précédant l'implantation, implantation de 2 stents ou plus.																																																																			
Cadre et lieu de l'étude	3 centres en Europe (2 en Allemagne, 1 au Brésil)																																																																			
Produits étudiés	stent au biolimus (recouvert d'acide polylactique) éluant 15,6µg/mm de biolimus <i>versus</i> stent nu																																																																			
Critère de jugement principal	Critère angiographique : perte de lumière tardive (Late Loss) intra-stent et intra-lésion à 6 et 12 mois. Mesure par un suivi angiographique programmé à 6 mois, non obligatoire à 12 mois																																																																			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) : décès, infarctus du myocarde, pontage, taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) Suivi clinique à 1, 3, 6, 12 mois																																																																			
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon calculée a priori sur la base de la base du critère principal (Late Loss à 6 mois) 120 patients analysés Groupe stent au biolimus : 80 sujets analysés (82 lésions) Groupe stent nu : 40 sujets analysés (40 lésions)																																																																			
Méthode de randomisation	non décrite , précision d'une randomisation 2 :1 (biolimus : nu)																																																																			
Méthode d'analyse des résultats	Calcul de moyenne ou pourcentage avec écart type, α=5%																																																																			
RESULTATS																																																																				
Nombre de sujets analysés	Idem à la taille de l'échantillon																																																																			
Durée du suivi	12 mois																																																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><thead><tr><th></th><th>stent au biolimus (n=80)</th><th>stent nu (n=40)</th><th>p</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (ans)</td><td>62.2±10.1</td><td>61.1±9.4</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hommes (%)</td><td>60</td><td>82,5</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Diabète (%)</td><td>26,6</td><td>22,5</td><td>NS</td></tr><tr><td>Angor instable (%)</td><td>26,3</td><td>10,0</td><td>0,06</td></tr><tr><td rowspan="3">Antécédents (%)</td><td>infarctus</td><td>37,5</td><td>25</td><td>NS</td></tr><tr><td>revascularisation</td><td>25</td><td>12,5</td><td>NS</td></tr><tr><td>pontage</td><td>10</td><td>2,5</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="3">Lésions complexes (%)</td><td>artère gauche principal</td><td>28,0</td><td>42,5</td><td>NS</td></tr><tr><td>artère circonflexe</td><td>37,8</td><td>30,0</td><td>NS</td></tr><tr><td>artère coronaire droite</td><td>34,1</td><td>27,5</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="3">Calcification (%)</td><td>aucune</td><td>76,8</td><td>92,5</td><td>0,04</td></tr><tr><td>modérée</td><td>22,0</td><td>7,5</td><td>NS</td></tr><tr><td>sévère</td><td>1,2</td><td>0</td><td>NS</td></tr><tr><td>Longueur de la lésion (mm)</td><td>12,89±7,75</td><td>11,0±4,52</td><td>NS</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau (mm)</td><td>2,88±0,48</td><td>2,98±0,52</td><td>NS</td></tr></tbody></table>		stent au biolimus (n=80)	stent nu (n=40)	p	Age (ans)	62.2±10.1	61.1±9.4	NS	Hommes (%)	60	82,5	0,01	Diabète (%)	26,6	22,5	NS	Angor instable (%)	26,3	10,0	0,06	Antécédents (%)	infarctus	37,5	25	NS	revascularisation	25	12,5	NS	pontage	10	2,5	NS	Lésions complexes (%)	artère gauche principal	28,0	42,5	NS	artère circonflexe	37,8	30,0	NS	artère coronaire droite	34,1	27,5	NS	Calcification (%)	aucune	76,8	92,5	0,04	modérée	22,0	7,5	NS	sévère	1,2	0	NS	Longueur de la lésion (mm)	12,89±7,75	11,0±4,52	NS	Diamètre du vaisseau (mm)	2,88±0,48	2,98±0,52	NS
		stent au biolimus (n=80)	stent nu (n=40)	p																																																																
	Age (ans)	62.2±10.1	61.1±9.4	NS																																																																
	Hommes (%)	60	82,5	0,01																																																																
	Diabète (%)	26,6	22,5	NS																																																																
	Angor instable (%)	26,3	10,0	0,06																																																																
	Antécédents (%)	infarctus	37,5	25	NS																																																															
		revascularisation	25	12,5	NS																																																															
		pontage	10	2,5	NS																																																															
	Lésions complexes (%)	artère gauche principal	28,0	42,5	NS																																																															
		artère circonflexe	37,8	30,0	NS																																																															
		artère coronaire droite	34,1	27,5	NS																																																															
	Calcification (%)	aucune	76,8	92,5	0,04																																																															
		modérée	22,0	7,5	NS																																																															
		sévère	1,2	0	NS																																																															
	Longueur de la lésion (mm)	12,89±7,75	11,0±4,52	NS																																																																
	Diamètre du vaisseau (mm)	2,88±0,48	2,98±0,52	NS																																																																
Traitements concomitants laissés à l'appréciation du médecin, traitement anti-agrégant plaquettaire :																																																																				
3 mois : aspirine+clopidrogel																																																																				
2 semaines : ticlopidine																																																																				

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Late Loss		stent au biolimus (n=80)	stent nu (n=40)	p	
	intra stent	6 mois	0,26±0,43	0,74±0,45	<0,001	
		12 mois	0,32±0,51	0,86±0,52	0,007	
	intra lésion	6 mois	0,14±0,45	0,40±0,41	<0,001	
		12 mois	0,23±0,46	0,54±0,47	NS	
À 12 mois: Δ intra stent = -0,54 [-0,93;-0,16]						
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)			stent au biolimus (n=80*)	stent nu (n=40)	RR	p
	MACE	6 mois	3	1	1,54 [0,17-14,32]	NS
		12 mois	4	2	1,03 [0,20-5,36]	
	Décès toutes causes **	6 mois	0	0		
		12 mois	1	1		
	Infarctus du myocarde	Onde Q	12 mois	1	0	
		Sans onde Q		1	1	
Revascularisation de la lésion cible***		12 mois	1	0		
Commentaires méthodologiques	Limites méthodologiques de l'étude rendant difficile l'évaluation de la validité interne de l'étude					
	- méthode de randomisation non décrite - double aveugle mentionné mais non détaillé. - thromboses non définies par les critères de l'Academic Research of Consortium					

*n=78

**0 cas de causes cardiaques

***cas lié à l'angioplastie de la lésion cible, 0 cas de revascularisation hors lésion cible

NS : différence statistiquement non significative

RUBRIQUE	DESCRIPTION													
Référence	- Chevalier, B. "Randomised comparison of Nobori, Biolimus A9-eluting coronary <i>stent</i> with a Taxus, paclitaxel-eluting coronary <i>stent</i> in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 Trial". EuroIntervention 2007; 2 (4): 426 - 434. (Phase 1 : suivi angiographique à 9 mois) -Rapport d'étude mars 2007 (Phase 2 : suivi angiographique à 9 mois) -Sorties SAS pour le congrès TCT 2007 (Phase 1 et 2 : suivis cliniques à 2 ans et 1 an respectivement)													
Type de l'étude	Essai randomisé, multicentrique de non-infériorité													
Date et durée de l'étude	L'essai a été suspendu et scindé en deux phases randomisées avec modification de l'endoprothèse : la 1 ^{ère} continuant le suivi des patients implantés de l'endoprothèse initiale (version antérieure de NOBORI), la 2 ^{nde} évaluant le stent NOBORI). Phase1 :Début du recrutement : mai 2005. Fin des inclusions : novembre 2005. Phase2 : début du recrutement : mai 2006. Fin des inclusions : octobre 2006.													
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de NOBORI comparé à TAXUS (express). Pour la phase 2, TAXUS express n'étant plus disponible sur le marché a été remplacé par TAXUS liberté.													
METHODE														
Critères d'inclusion	Patients ayant un angor, ou une ischémie silencieuse, éligibles à un pontage coronarien en raison de lésions <i>de novo</i> de longueur comprises entre 5 et 25 mm sur plus de 2 artères coronaires natives comprises entre 2,75 et 4,0 mm de diamètre, sténosée de 50% à 99%.													
Critères de non-inclusion	fraction d'éjection ventriculaire<30%, sténose de l'artère gauche principal, occlusion chronique, lésions ostiales, calcifiées ou déjà stentées, thrombus angiographiquement détectable, hypersensibilité aux anti-coagulants ou au sirolimus, accidents ischémiques transitoires et IDM aigu dans les 6 mois et 48h précédant l'implantation, angioplastie dans les 30 jours, hémorragies importantes, chirurgie planifiée.													
Cadre et lieu de l'étude	29 centres : Europe, Asie, Australie													
Produits étudiés	Phase 1 : Stent au biolimus (version antérieure de NOBORI) <i>versus</i> TAXUS EXPRESS (paclitaxel)	Phase 2 : NOBORI <i>versus</i> TAXUS LIBERTE (paclitaxel)												
Critère principal	Critère angiographique: Perte de lumière tardive (Late Loss) intra-stent (limite de non infériorité= 0,20 mm) à 9 mois													
Critères secondaires	- Volume d'obstruction par mesures ultrasons intravasculaires pour 29 à 49 % des patients de l'étude selon les phases - Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) cliniquement documenté ou non - Taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR) cliniquement documenté ou non -Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, pontage en urgence, taux de revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté ou non (TVR) -Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) : décès cardiaque, infarctus du myocarde récurrent, TVR -Thrombose de stent définie selon l'Academic Research of Consortium (ARC)													
Taille de l'échantillon	Nombre de patients calculé : avec randomisation 2 :1. Calcul basée sur le critère principal à 9 mois. <table><tr><td></td><td>Phase 1</td><td>Phase 2</td></tr><tr><td>stent au biolimus</td><td>85 (95 lésions)</td><td>153 (174 lésions)</td></tr><tr><td>stent TAXUS</td><td>35 (42 lésions)</td><td>90 (98 lésions)</td></tr><tr><td>Nombre total</td><td>120</td><td>243</td></tr></table>			Phase 1	Phase 2	stent au biolimus	85 (95 lésions)	153 (174 lésions)	stent TAXUS	35 (42 lésions)	90 (98 lésions)	Nombre total	120	243
	Phase 1	Phase 2												
stent au biolimus	85 (95 lésions)	153 (174 lésions)												
stent TAXUS	35 (42 lésions)	90 (98 lésions)												
Nombre total	120	243												
Randomisation	Randomisation 2 :1 (stent au biolimus : stent Taxus) Méthode par allocation téléphonique													
Méthode d'analyse des résultats	Calcul de moyenne ou pourcentage avec écart type Critère de jugement principal : test unilatéral de non infériorité, limite de non infériorité =0,20 mm (établie à partir des études STEALTH et TAXUS IV) , risque de première espèce=2,5% Nombre de lésions nécessaires pour avoir une puissance de 90% : n=300													
RESULTATS														
Nombre de sujets analysés	Phase 1 : 101/120 (84%) patients ont eu un suivi angiographique à 9 mois Phase 2 : 233/243 (96%) patients ont eu un suivi angiographique à 9 mois													
Durée du suivi	Phase 1 : 2 ans Phase 2 : 1 an Suivi clinique à 30 j, 4 et 12 mois puis annuellement jusqu'à 5 ans Suivi angiographique à 9 mois													

	Phase 1				Phase 2		
		stent biolimus N=85 95 lésions	Taxus Express N=35 42 lésions	p	Nobori N=153 174 lésions	Taxus Liberté N=90 98 lésions	p
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age	65 ±11	63±11	NS	62,7	63,2	NS
	Diabète (%)	15 (18%)	10 (26%)	NS	25 (16,3%)	25 (27,8%)	0.048
	Dont Insulinodépendant	7 (8%)	2 (6%)		11 (7,2%)	1 (2,2 %)	0.008
	Antécédents IDM (%)	26 (31%)	10 (29%)	NS	30 (19,6%)	25 (27,8%)	NS
	pontage	3 (4%)	1 (3%)	NS	6 (3,9%)	3 (3,3%)	NS
	Vaisseaux multiples (%)	27 (32%)	15 (43%)	NS	42 (27,5%)	25 (27,7%)	NS
	Lésions complexes (%)						
	- Inter ventriculaire antérieure	54,7%	54,8%	NS	35,6%	46,9%	NS
	- artère circonflexe	22,1%	19,0%		23,6%	19,4%	
	- artère coronaire droite	23,2%	26,2%		40,8%	33,7%	
	Diamètre du vaisseau (mm)	2,70±0,44	2,71±0,52	NS	2,72±0,53	2,73±0,53	NS
	Longueur de la lésion (mm)	11,35±4,51	11,03±4,75	NS	10,58±4,81	10,82±3,35	NS
Résultats inhérents au critère de jugement principal	ANGIOGRAPHIQUE 9 mois				Phase 2		
		Biolimus N=83 84 lésions	Taxus express N=34 31 lésions	p	Nobori N=152 150 lésions	Taxus liberté N=82 77 lésions	p
	Late Loss intra stent (mm)	0,15±0,27	0,32±0,33	0,006	0,11±0,30	0,32±0,51	0,001
Phase 1 : Limite supérieure de l'Intervalle de confiance = -0,07mm < limite de non infériorité fixée à 0,20 mm. Phase 2 : Limite supérieure de l'Intervalle de confiance = -0,12mm < limite de non infériorité fixée à 0,20 mm.							
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	CLINIQUE				Phase 1 - 2 ans		
			Biolimus N=83 84 lésions	Taxus express N=35	Nobori N=150	Taxus liberté N=84	
	Evenements cardiaques majeurs		7	5	7	5	
	Décès	Toutes causes	1	0	2	3	
		cardiaques	1	0	1	1	
	Infarctus du myocarde	Onde Q	0	1	0	2	
		Sans onde Q	5	3	5	2	
	Revascularisation de la lésion cible	Cliniquement documentée	0	1	0	1	
		Non cliniquement documentée	4	5	5	6	
	Revascularisation du vaisseau cible hors lésion cible	Cliniquement documentée	1	1	3	0	
		Non cliniquement documentée	1	1	1	2	
	Revascularisation hors vaisseau cible		7	5	7	3	
	Echec revascularisation vaisseau cible		5	4	7	5	
	Thromboses de stent (ARC)	Certaines précoces	0	0	0	1	
		Probables précoces	0	0	0	1	
		Possibles très tardives	1	1	0	0	
Commentaires méthodologiques	Limites méthodologiques						
	➤ liées au changement des interventions testées en cours d'étude -changement critique dans un essai de non-infériorité -analyse et découpage en deux phases (indépendance des deux phases non garantie) ➤ analyse rapportée en intention de traiter ➤ intervalles de confiance et degrés de signification non détaillés Autres points ➤ regroupement des résultats des deux phases rapportés non pris en compte en raison des limites méthodologiques ➤ analyses en sous-groupe (lésions de l'IVA, diabétiques, lésions longues, petits vaisseaux, lésions multiples) rapportées non prises en compte car non prévues au protocole.						

NS : différence statistiquement non significative