

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

07 juillet 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	NOBORI , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	cf page 3
Fabricant :	TERUMO Europe N.V.
Demandeur :	TERUMO France S.A.
Données disponibles :	Deux essais prospectifs de non-infériorité sont disponibles. Il s'agit d'études multicentriques et randomisées. L'essai NOBORI 1 phase 2 compare NOBORI (stent au biolimus, n=153) au TAXUS LIBERTE (stent au paclitaxel, n=90) sur un critère de perte de lumière tardive intrastent (LL) à 9 mois. Les résultats montrent la non-infériorité de NOBORI par rapport TAXUS (0.11 ± 0.30 mm vs 0.32 ± 0.50 mm). L'analyse en supériorité montre que la perte tardive est significativement inférieure dans le groupe NOBORI par rapport au groupe TAXUS. A 300 jours, les taux d'évènements cardiaques majeurs (MACE) sont de 4.6% dans le groupe NOBORI et 5.6% dans le groupe TAXUS. La transposition des résultats en pratique clinique est difficile en raison du faible nombre de patients recrutés. L'étude LEADERS menée chez 1 707 patients compare BIOMATRIX (stent au biolimus équivalent à NOBORI, n=857) à CYPHER SELECT (stent au sirolimus, n=850). Cette étude, de bonne qualité méthodologique, montre la non-infériorité de BIOMATRIX par rapport CYPHER en termes de taux de MACE à 9 mois (9% vs 9.3% respectivement, RR 0.95 [0.69-1.30] sur la population en per protocole).
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de biolimus NOBORI dans l'indication retenue. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de biolimus NOBORI compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Indications :	- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). -Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

	- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigüe (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance du traitement anti-agrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois), - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée), - En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme TAXUS, ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS dans les indications retenues.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	- Actualisation des données (étude LEADERS et NOBORI 1 phase 2) conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec communication annuelle des résultats. - L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle de 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 de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies fournies lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnées 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 suivant :

Diamètre (mm)	Longueur nominale (mm)				
	8	14	18	24	28
2.5	DE-RA2508SM	DE-RA2514SM	DE-RA2518SM	DE-RA2524SM	DE-RA2528SM
3	DE-RA3008SM	DE-RA3014SM	DE-RA3018SM	DE-RA3024SM	DE-RA3028SM
3.5	DE-RA3508LM	DE-RA3514LM	DE-RA3518LM	DE-RA3524LM	DE-RA3528LM

■ Conditionnement : unitaire et stérile

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

■ Applications

Le fabricant demande que la prise en charge de l'endoprothèse soit assurée 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, chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose :

- patient diabétique ;
- lésion de petit vaisseau (moins de 3 mm de diamètre) ;
- lésion longue (de plus de 15 mm de long) ;
- sténose de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale ;
- resténose intrastent clinique (ie avec réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une revascularisation itérative de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une seconde demande d'inscription. Lors de la première demande d'inscription, la CEPP avait attribué un SA insuffisant à NOBORI (avis du 14/10/2008).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le MED/CERT GmbH (n°04 82), Allemagne.

■ Description

Les stents NOBORI se composent de quatre éléments :

- La plate-forme (stent métallique en acier inoxydable 316L) ;
- La matrice polymérique à base d'acide polylactique (polymère biodégradable) qui recouvre seulement la surface externe du stent ;
- Le biolimus A9, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Le stent NOBORI libère progressivement le biolimus jusqu'à 9 mois au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté. La dose de biolimus est de 15.6 µg/mm de longueur de stent.

Lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent enduit de la couche de parylène reste au contact de la paroi vasculaire.

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Le stent NOBORI, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le biolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF001 à 9).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

La demande repose sur :

- l'essai randomisé NOBORI 1 phase 2
- l'essai randomisé LEADERS
- l'étude de faisabilité : cette étude n'a pas été retenue dans la mesure où il s'agit d'une comparaison du stent au biolimus à un stent nu.
- l'étude NOBORI PK visait à évaluer le profil pharmacocinétique du biolimus libéré à partir de l'endoprothèse. Cette étude n'a pas été retenue compte tenu de son objectif.
- l'essai non randomisé NOBORI CORE. Cet essai n'a pas été retenu du fait de son caractère non randomisé. Cette étude visait à démontrer la non-infériorité d'un stent au biolimus à CYPHER (51 patients inclus dans chaque groupe) en termes de perte tardive à 9 mois.

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

NOBORI 1 phase 2 est une étude multicentrique randomisée comparant NOBORI à TAXUS LIBERTE. Cet essai est accepté pour publication².

Ont été inclus les patients ayant une maladie coronarienne ischémique symptomatique ou une ischémie silencieuse en raison d'une lésion des artères coronaires natives d'une longueur de 5 à 25 mm pour des diamètres de vaisseau compris entre 2.5 et 3.5 mm de diamètre (sténose entre 50 et 100%). L'objectif de l'étude est de démontrer la non-infériorité de NOBORI par rapport à TAXUS LIBERTE. 153 patients ont été inclus dans le groupe NOBORI et 90 dans le groupe TAXUS LIBERTE.

Le critère principal d'évaluation est la perte de lumière tardive (Late Loss, LL) à 9 mois. L'analyse en supériorité montre une diminution significative du LL en faveur de NOBORI (0.11 ± 0.30 mm vs 0.32 ± 0.50 mm, LL intrastent à 9 mois sur la population en ITT).

Les taux d'événements cardiaques majeurs (MACE, regroupant : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté et pontage en urgence) à 300 jours, sont de 4.6% dans le groupe NOBORI et 5.6% dans le groupe TAXUS LIBERTE (l'analyse statistique n'est pas documentée).

La durée totale prévue du suivi des patients de cette étude est de 5 ans.

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

- petit effectif,
- l'analyse statistique sur l'intégralité des critères de jugement secondaires n'est pas renseignée.

L'essai LEADERS a fait l'objet d'une publication³. C'est une étude randomisée comparant BIOMATRIX (stent au biolimus équivalent à NOBORI) à CYPHER SELECT.

Ont été inclus les patients ayant une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus avec ou sans élévation du segment ST en raison d'une lésion d'une artère coronaire de 2.25 à 3.5mm de diamètre (sténose d'au moins 50%). L'objectif de l'étude est de démontrer la non-infériorité de BIOMATRIX par rapport à CYPHER SELECT. 857 patients ont été inclus dans le groupe BIOMATRIX et 850 dans le groupe CYPHER SELECT.

Le critère d'évaluation principal est le taux d'événements cardiaques majeurs à 9 mois (MACE, critère composite : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde et TVR). Le taux de MACE obtenu avec BIOMATRIX sur la population en per protocole est non inférieur à celui obtenu avec CYPHER SELECT (9% vs 9.3%, RR 0.95 [0.69-1.30]). Ces résultats sont confirmés par l'analyse en intention de traiter.

Les résultats relatifs aux taux de MACE à 9 mois sont transmis. Néanmoins, en raison du caractère biodégradable du polymère vecteur du biolimus sur une durée maximale de 9 mois, l'extrapolation des résultats à plus long-terme ne peut être formulée.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁴. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

² Chevalier B et al., A randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-Eluting coronary stent with the Taxus Liberté Paclitaxel-Eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries. Circulation 2009 *in press*

³ Windecker S et al., Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008; 372:1126-8.

⁴ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal⁴. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit⁴ ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

o Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{5,6}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{5,6}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁶. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{7,8} et de la société européenne de cardiologie⁹.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (infarctus du myocarde)

⁵ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

⁷ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

⁸ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)⁷.

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet⁷.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁷.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la 12^{ème} heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{7,9}. Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire¹⁰.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation⁷.

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹¹.

¹⁰ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en 1^{ière} intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE et PROMUS.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹², l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en 1^{ière} intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72h). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en 1^{ière} intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs CYPHER et TAXUS sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de biolimus NOBORI dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

¹² L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹³ 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. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57.8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹⁴. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de biolimus NOBORI présente un intérêt pour la santé publique.

Les données cliniques disponibles confirment l'intérêt de NOBORI. Au total, la Commission considère que le service attendu de NOBORI est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans l'indication retenue.

¹³ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁴ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

Sont prises en charge les références suivantes :

Diamètre (mm)	Longueur nominale (mm)				
	8	14	18	24	28
2.5	DE-RA2508SM	DE-RA2514SM	DE-RA2518SM	DE-RA2524SM	DE-RA2528SM
3	DE-RA3008SM	DE-RA3014SM	DE-RA3018SM	DE-RA3024SM	DE-RA3028SM
3.5	DE-RA3508LM	DE-RA3514LM	DE-RA3518LM	DE-RA3524LM	DE-RA3528LM

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigue (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum).

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement anti-agrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois),
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et le traitement anti-agrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée),
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Amélioration du Service Attendu

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme TAXUS, ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

- Actualisation des données (étude LEADERS et NOBORI 1 phase 2) conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec communication annuelle des résultats.

- L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle de 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 de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies fournies lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme NOBORI est estimée à 50 000 patients par an¹¹.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Références	Etude NOBORI 1 Phase 2 : -Chevalier B et al., A randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-Eluting coronary stent with the Taxus Liberté Paclitaxel-Eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries. Circulation 2009 <i>in press</i> -Données non publiées → rapport d'étude
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé et en simple insu.
Date et durée de l'étude	Recrutement : 18 mai à 19 octobre 2006.
Objectif de l'étude	Montrer l'efficacité et la sécurité du stent NOBORI chez des patients ayant des lésions <i>de novo</i> d'artères coronaires natives.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans ; candidats à une revascularisation ; atteints de maladie coronaire ischémique symptomatique ou présentant une analyse fonctionnelle positive ou une ischémie silencieuse ; porteurs d'une lésion simple des artères coronaires natives sténosée de 50 à 100% dans un ou deux vaisseaux ; avec une lésion cible mesurant de 5 à 25 mm (pouvant être traitée par un seul stent) ; dans un vaisseau de référence d'un diamètre compris entre 2.5 et 3.5 mm.
Critères de non-inclusion	Femmes enceintes ; fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 30\%$; infarctus du myocarde (IDM) inférieur 48 h avant la procédure ; allergie à l'aspirine, au clopidogrel, à la ticlopidine, à l'acier, aux produits de contraste ou aux dérivés de limus ; occlusion totale ; lésion d'une artère coronaire traitée par brachythérapie ; vaisseau cible avec thrombus ou tortuosité excessive ; présence d'une sténose distale ou proximale significative ; calcification importante ou empêchant la pré-dilatation ; lésion de pontage artériel ou veineux ; lésion cible aorto-ostiale ; lésion d'une branche d'un diamètre > 2 mm ; participation à la phase 1 de l'étude NOBORI I ; sténose du tronc commun $> 50\%$.
Cadre et lieu de l'étude	30 centres internationaux répartis sur l'Australie, la Belgique, le Danemark, la France, l'Allemagne, la Corée, les Pays-Bas, l'Espagne et le Royaume-Uni.
Produits étudiés	Stent enrobé de biolimus (NOBORI) <i>versus</i> stent enrobé de paclitaxel (TAXUS LIBERTE).
Critère de jugement principal	Perte tardive (Late Loss, LL) intra-stent, 9 mois après l'implantation.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	A 300 jours (suivi téléphonique) : - Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) composé des décès d'origine cardiaque, des IDM, des revascularisations des vaisseaux cibles (TVR) cliniquement indiquées, - Décès d'origine cardiaque, - Décès toute cause, - IDM (avec ou sans onde Q), - Revascularisation de la lésion cible TLR, - TVR, Thromboses de stent (selon ARC), - Volume d'obstruction par IVUS pour 40% des patients de l'étude.
Taille de l'échantillon	243 patients inclus dont 153 dans le groupe NOBORI et 90 dans le groupe TAXUS.
Méthode de randomisation	Renseignée
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de non-infériorité sur le critère de jugement principal : Le LL espéré à 9 mois dans le groupe TAXUS et NOBORI sont de 0.39 ± 0.50 mm et de 0.34 ± 0.50 mm respectivement. En considérant une randomisation 2:1, 192 patients (128 dans le groupe NOBORI vs 64 dans le groupe TAXUS) sont nécessaires afin de démontrer la non-infériorité de TAXUS par rapport à NOBORI. En se basant sur un taux de compliance de 80% à 9 mois, la taille de l'échantillon a été augmentée à 249 patients. La différence minimale de LL considérée comme ayant un impact clinique est de 0.20 mm (valeur établie à partir des études STEALTH et TAXUS IV). Cette valeur a été choisie comme la limite de non-infériorité. La puissance du test est fixée à 90% ($\beta=10\%$) et le risque d'erreur α choisi est de 2.5% (en unilatéral). Analyse de supériorité sur les critères de jugement secondaires : Pour l'analyse des variables continues, les différences entre les groupes ont été estimées au moyen d'un test t de Student. Pour les variables catégorielles, le test exact de Fisher a été utilisé.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter (ITT) : 153 patients (174 lésions) dans le groupe NOBORI et 90 patients (98 lésions) dans le groupe TAXUS Analyse en per-protocole (PP) à 9 mois sur le critère de jugement principal : 151 patients (172 lésions) analysés dans le groupe NOBORI et 90 patients (90 lésions) dans le groupe TAXUS
Durée du suivi	Suivi des patients à 5 ans Avancement de l'étude : résultats disponibles à 9 mois et à 12 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		NOBORI (N=153)	TAXUS (N=90)	p
	Age (ans)	62.7	63.2	NS
	Diabète	16.3%	27.8%	0.048
	Type 1	7.2%	2.2%	0.008
	Type 2	9.2%	25.6%	
	Antécédents			
	IDM	19.6%	27.8%	NS
	Avec onde Q	6.5%	15.6%	NS
	Sans onde Q	13.1%	12.2%	NS
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pontage	3.9%	3.3%	NS
	Revascularisation	20.3%	21.1%	NS
	Stents utilisés			
		NOBORI (N=153)	TAXUS (N=90)	p
	Nombre de stents par patient	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5	NS
	Diamètre moyen du stent	3.1 ± 0.4	3.1 ± 0.4	NS
	Longueur moyenne du stent	18.6 ± 5.2	19.1 ± 5.7	NS
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine à vie et de clopidogrel pour une durée minimale de 6 mois (post intervention)			
	Perte tardive à 9 mois :			
		NOBORI N=153 ; 174 lésions	TAXUS N=90 ; 98 lésions	p non-infériorité
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	LL en ITT	0.11 ± 0.30	0.32 ± 0.50	<0.001
	LL en PP	0.10 ± 0.29	0.32 ± 0.50	<0.001
	A 300 jours :			
		NOBORI (N=153)	TAXUS (N=90)	
	MACE (décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documenté)	7 (4.6%)	5 (5.6%)	
	Décès	2 (1.3%)	3 (3.3%)	
	Décès d'origine cardiaque	1 (0.7%)	1 (1.1%)	
	IDM	6 (3.9%)	5 (5.6%)	
	Avec onde Q	1 (0.7%)	3 (3.3%)	
Commentaires méthodologiques	Sans onde Q	5 (3.3%)	2 (2.2%)	
	TLR cliniquement documenté	0 (0%)	2 (2.2%)	
	TVR cliniquement documenté	3 (2%)	0 (0%)	
	Thromboses de stent	0 (0%)	4 (4.4%)	
	-Randomisation : tirage au sort déséquilibré. une randomisation 2:1 était prévue alors que 153 patients ont été inclus dans le groupe NOBORI contre 90 dans le groupe TAXUS.			
	-Les mesures IVUS rapportés dans le rapport d'étude ne peuvent pas être prises en compte car ne elles concernent que 40% des patients de l'étude issus de centres sélectionnés au préalable.			
	-Critères de jugement secondaires : analyse statistique non fournie.			

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Références	Etude LEADERS : -Windecker S et al., Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008; 372:1126-8. → analyse en ITT -Données non publiées → analyse en per-protocole
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, évaluateur indépendant.
Date et durée de l'étude	Du 27 novembre 2006 au 18 mai 2007
Objectif de l'étude	Comparer la sécurité et l'efficacité du stent au biolimus (BIOMATRIX) au stent au sirolimus (CYPHER SELECT) dans la pratique clinique.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de plus de 18 ans. Patients ayant une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus (SCA) avec ou sans élévation du segment ST et ayant au moins une lésion d'une artère coronaire de 2.25 à 3.5 mm de diamètre sténosée à 50% ou plus. Aucune limite concernant le nombre de lésions ou de vaisseaux traités ainsi que la longueur de la lésion.
Critères de non-inclusion	Hypersensibilité connue à l'aspirine, au clopidogrel, à l'héparine, à l'acier inoxydable, au sirolimus, au biolimus ou au produit de contraste. Patients ayant une chirurgie programmée dans les 6 mois. Grossesse en cours ou programmée. Patients participant à un autre essai clinique ou ne pouvant donner leur consentement éclairé.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres européens : Belgique (1), France (1), Allemagne (3), Pays-Bas (1), Pologne (1), Suisse (2), Royaume-Uni (1).
Produits étudiés	Stent enrobé de biolimus (BIOMATRIX) <i>versus</i> stent enrobé de sirolimus (CYPHER SELECT).
Critère de jugement principal	Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) prenant en considération : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisation du vaisseau cible (TVR).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Taux de MACE chez certains sous-groupes de patients (prévu au protocole) : diabétiques, SCA et les lésions <i>de novo</i> . ¹⁵ Revascularisation de la lésion cible (TLR – cliniquement documenté ou non), TVR (cliniquement documenté ou non), décès d'origine cardiaque, décès toutes causes, infarctus du myocarde (IDM), thromboses de stent (selon ARC ¹⁶), critères angiographiques (dont la perte tardive <i>ie</i> late loss, LL).
Taille de l'échantillon	1707 patients inclus dont 857 dans le groupe BIOMATRIX (1257 lésions) et 850 dans le groupe CYPHER (1215 lésions).
Méthode de randomisation	Renseignée
Méthode d'analyse des résultats	Absence d'ajustement. Analyse de non-infériorité sur le critère de jugement principal : Le taux de MACE espéré à 9 mois est de 8% dans les groupes BIOMATRIX et CYPHER. La non-infériorité est déclarée si la limite haute de l'intervalle de confiance (IC) à 95% (en unilatéral) de la différence du risque absolu est inférieure ou égale à 4%. Un minimum de 850 patients par groupe est requis afin d'obtenir une puissance supérieure ou égale à 90% et détecter une non-infériorité avec un risque d'erreur (unilatéral) de 0.05 (test Z). Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée (calcul du rapport de proportion par la méthode de Mantel-Cox, calcul de l'IC bilatéral à 95% et calcul de p par le test de log-rank). Pour les critères de jugement secondaires la supériorité est directement recherchée (par la méthode décrite précédemment).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter (ITT) : 857 patients analysés dans le groupe BIOMATRIX et 850 dans le groupe CYPHER Analyse en per protocole (PP) : 828 patients analysés dans le groupe BIOMATRIX et 805 dans le groupe CYPHER
Durée du suivi	9 mois

¹⁵ Les résultats d'autres sous-groupes de patients pour le taux de MACE sont également publiés. Ces résultats n'apparaissent pas dans le résumé tabulé dans la mesure où il s'agit d'analyses post-hoc.

¹⁶ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-51.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients					
			BIOMATRIX (N=857 patients)	CYPHER (N=850 patients)		
	Age (ans)		64.6 ± 10.8		64.5 ± 10.7	
	Diabète		223 (26%)		191 (22.5%)	
	Dont Type 1		81 (9.5%)		77 (9.1%)	
	Antécédents					
	IDM		276 (32.2%)		277 (32.6%)	
	Revascularisation		312 (36.4%)		312 (36.7%)	
	Pontage		90 (10.5%)		107 (12.6%)	
	Nombre de lésion par patient		1.5 ± 0.7		1.4 ± 0.7	
Utilisation en off-label*		696 (81.2%)		665 (78.2%)		
*Traitement de plus de 1 lésion, longueur de la lésion traitée > 30 mm, revascularisation de lésion pré-traitée, diamètre du vaisseau < 2.5 mm ou > 3.5 mm, traitement des occlusions coronaires totales, lésions touchant le tronc commun gauche non protégé, fraction d'éjection ventriculaire < 25%, prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST.						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Caractéristiques lésionnelles					
			BIOMATRIX (N=1256 lésions)	CYPHER (N=1213 lésions)		
	Lésions de greffon veineux		31/1256 (2.5%)		32/1213 (2.6%)	
	Lésions de novo		1181/1256 (94%)		1126/1212 (92.9%)	
	Longueur de la lésion		15.2 ± 11.7		14.4 ± 10.6	
	Diamètre du vaisseau de référence		2.60 ± 0.61		2.60 ± 0.57	
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine à vie et de clopidogrel pour une durée minimale de 12 mois (post intervention)					
	MACE à 9 mois (décès d'origine cardiaque, IDM et TVR)					
		BIOMATRIX	CYPHER	RR (IC 95%)	p non-infériorité	p supériorité
	MACE en ITT	79/857 (9.2%)	89/850 (10.5%)	0.88 [0.64-1.19]	0.003	NS
MACE en PP	77/828 (9%)	79/805 (9.3%)	0.95 [0.69-1.30]	?	NS	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Autres évènements à 9 mois (ITT) :					
		BIOMATRIX (N=857)	CYPHER (N=850)	RR (IC 95%)		
	Décès	22 (2.6%)	24 (2.8%)	0.91 [0.51-1.62]		
	Décès d'origine cardiaque	14 (1.6%)	21 (2.5%)	0.66 [0.34-1.30]		
	IDM	49 (5.7%)	39 (4.6%)	1.25 [0.82-1.92]		
	Avec onde Q	4 (0.5%)	7 (0.8%)	0.56 [0.16-1.93]		
	Sans onde Q	45 (5.3%)	33 (3.9%)	1.36 [0.87-2.15]		
	TVR (cliniquement documenté)	38 (4.4%)	47 (5.5%)	0.79 [0.52-1.22]		
	TLR (cliniquement documenté)	37 (4.3%)	42 (4.9%)	0.87 [0.56-1.35]		
	Thromboses de stent certaine ou probable (0 à 9 mois)	22 (2.6%)	19 (2.2%)	1.15 [0.62-2.12]		
MACE à 9 mois chez les sous-groupes de patients (prévus au protocole) ayant des lésions de novo, de diabétiques, de patients ayant un SCA (ITT) :						
	BIOMATRIX	CYPHER	RR (IC 95%)			
Lésions de novo						
Oui	67/788	81/774	0.81 [0.58-1.12]			
Non	12/68	8/74	1.64 [0.67-4.01]			
Diabétiques						
Oui	31/223	26/191	1.03 [0.61-1.75]			
Non	48/634	63/659	0.78 [0.54-1.14]			
Syndrome coronaire aigu						
Oui	38/470	49/473	0.77 [0.50-1.18]			
Non	41/387	40/377	1.00 [0.64-1.56]			
Commentaires	La matrice polymérique (vecteur du biolimus) est biodégradable sur une durée de 6 à 9 mois. Les résultats fournis sont issus des observations jusqu'au 9 ^{ème} mois après l'implantation. Après cette période, l'évolution des paramètres étudiés est inconnue.					