

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 décembre 2013

CONCLUSIONS

**BIOMATRIX FLEX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus
(produit actif pharmacologiquement)**

Demandeur : BIOSENSORS Int. France SARL

Fabricant : BIOSENSORS Europe SA

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

**Indications
retenues :**

-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).

-Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

-Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant 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 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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	-stents XIENCE/PROMUS Dans le cas particulier de certaines lésions pluritronculaires : pontage (en cas de contre-indication au pontage : absence d'alternatives)
Amélioration du SA :	<i>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 < 3mm ou chez les patients diabétiques) :</i> ASA de niveau V par rapport aux stents XIENCE/PROMUS. <i>Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :</i> ASA de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé, ASA de niveau III par rapport à l'absence d'alternative chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle (01 janvier 2015)

Données
analysées :

Trois essais randomisés multicentriques de non-infériorité sont disponibles. Ils ont été menés chez des patients tout venant sans restriction sur la longueur de la lésion, le nombre de lésion ou de vaisseaux traités.

Deux essais ont comparé un stent au biolimus (BIOMATRIX version antérieure de BIOMATRIX FLEX ou NOBORI identique à BIOMATRIX) à un stent au sirolimus CYPHER SELECT. Il s'agit des études LEADERS (seuil de non-infériorité de 4%) et SORT OUT V (seuil de non-infériorité de 2%). Un essai COMPARE II a comparé NOBORI aux stents à l'évérolimus XIENCE/PROMUS (seuil de non-infériorité de 4%). Le critère de jugement principal évalué dans les 3 études était les événements cardiaques majeurs.

- Menée chez 1 707 patients, l'étude LEADERS montrait le maintien de la non-infériorité de BIOMATRIX à 4 ans de suivi sur la population en intention de traiter (160/857 (19 %) vs 192/850 (23 %) ; RR 0,81 [0,66-1,00] $p=0,05$; risque absolu de -3,9% ; limite supérieure de l'IC_[95%] de -0,7% $p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$).
- Dans l'essai SORT OUT V mené chez 2 468 patients, NOBORI n'était pas non-inférieur à CYPHER SELECT à 9 mois sur la population en intention de traiter (50/1 229 (4,1%) vs 39/1 239 (3,1%) ; risque absolu de 0,9%, limite supérieure de l'IC_[95%] de 2,1% $p_{\text{non-infériorité}} = 0,06$). Néanmoins, la non-infériorité était atteinte en analyse per protocole (risque absolu de 0,5%, limite supérieure de l'IC_[95%] 1,8% $p_{\text{non-infériorité}} = 0,03$).
- L'essai COMPARE II qui concernait au total 2 292 patients suivis pendant 1 an mettait en évidence la non-infériorité du stent NOBORI (93/1 795 (5,2 %) vs 44/912 (4,8 %), RR 1,07 [0,76-1,52] $p > 0,05$, risque absolu de 0,36% ; limite supérieure de l'IC_[95%] de 1,75% $p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). L'analyse per protocole était concordante avec l'analyse en intention de traiter.

Concernant les lésions pluritronculaires, les analyses de sous-groupes réalisées dans les 3 essais et prévues au protocole étaient concordantes avec les populations totales respectives des essais (LEADERS : 45/209 (21,5 %) vs 48/176 (27,3 %) $p > 0,05$; COMPARE II : 39/453 (8,6 %) vs 21/230 (9,1 %) $p > 0,05$).

Eléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 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 entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Les endoprothèses coronaires de la gamme BIOMATRIX doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment.
Population cible :	De l'ordre de 55 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent BIOMATRIX FLEX existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

Diamètre mm	Longueur nominale (mm)							
	8 mm	11 mm	14 mm	18 mm	24 mm	28 mm	33 mm	36 mm
2,25 mm	BMX-2208	BMX-2211	BMX-2214	BMX-2218	BMX-2224	BMX-2228	-	-
2,5 mm	BMX-2508	BMX-2511	BMX-2514	BMX-2518	BMX-2524	BMX-2528	BMX-2533	BMX-2536
2,75 mm	BMX-2708	BMX-2711	BMX-2714	BMX-2718	BMX-2724	BMX-2728	BMX-2733	BMX-2736
3,0 mm	BMX-3008	BMX-3011	BMX-3014	BMX-3018	BMX-3024	BMX-3028	BMX-3033	BMX-3036
3,5 mm	BMX-3508	BMX-3511	BMX-3514	BMX-3518	BMX-3524	BMX-3528	BMX-3533	BMX-3536
4,0 mm	BMX-4008	BMX-4011	BMX-4014	BMX-4018	BMX-4024	BMX-4028	-	-

01.2 CONDITIONNEMENT

- unitaire et stérile.
- système composé d'un stent pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne deux points :

- une réévaluation des niveaux d'ASR dans l'indication déjà prise en charge « 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).
- une extension des indications aux lésions pluritronculaires. La nouvelle indication revendiquée est la suivante : après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le stent nu avec un niveau d'ASA III dans les lésions à haut risque de resténose.

En cas de lésions pluritronculaires accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé après concertation pluridisciplinaire, le comparateur revendiqué est le pontage à risque chirurgical élevé avec un ASA de niveau IV (en cas de contre-indication au pontage le comparateur est l'absence d'alternative avec ASA de niveau II).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les stents BIOMATRIX FLEX sont pris en charge 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). Leurs prises en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté¹ du 17-06-2011 (Journal Officiel du 22-06-2011).

Sont exclus de la prise en charge:

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0344), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Les stents de la gamme BIOMATRIX, 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.

Les stents BIOMATRIX libèrent 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.

Les stents BIOMATRIX FLEX sont une extension de la gamme des endoprothèses coronaires BIOMATRIX. Les différences entre BIOMATRIX (version antérieure dans la gamme) et BIOMATRIX FLEX concernent :

- le design de la plateforme métallique nue; le connecteur inter-couronne « droit » ou « I » du stent BIOMATRIX a été remplacé par un connecteur en forme de « S » pour le stent BIOMATRIX FLEX ;

¹ Arrêté du 17-06-2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus BIOMATRIX FLEX des laboratoires Biosensors Int. France SARL au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 22-06-2011 http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110622&numTexte=35&pageDebut=10618&pageFin=10619 [consulté le 12-09-2013]

- la finition de surface de la plateforme nue ; le traitement de surface au parylène dans la gamme BIOMATRIX a été substitué par un traitement au plasma dans la gamme du BIOMATRIX FLEX.

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

03.4 FONCTIONS ASSUREES

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.

Les stents actifs BIOMATRIX qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le biolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité. L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminaire des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 31 applicable au 09/01/2013).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2012
DDAF003	Dilatation intraluminaire de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 062
DDAF004	Dilatation intraluminaire de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 046
DDAF006	Dilatation intraluminaire d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	29 868
DDAF007	Dilatation intraluminaire de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 855
DDAF008	Dilatation intraluminaire d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	79 152
DDAF009	Dilatation intraluminaire de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	990

²Arrêté 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 <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]
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. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]
Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif³, la HAS avait défini pour toute nouvelle indication d'un stent actif déjà pris en charge, les exigences minimales suivantes :

- nécessité de disposer d'au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer : l'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique.

- Si l'étude a été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité seront fournis.

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 26/10/2010⁴, la Commission s'était prononcée sur un SA suffisant dans les lésions monotronculaires *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose, sur la base de l'essai contrôlé randomisé de non-infériorité « LEADERS» à 24 mois de suivi (1 707 patients).

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les données disponibles portent sur trois essais randomisés LEADERS, SORT OUT V et COMPARE II ainsi que deux études observationnelles NOBORi 2 et e-BIOMATRIX.

Analyse des essais randomisés LEADERS, SORT OUT V et COMPARE II (cf. résumés tabulés en Annexe)

LEADERS⁵ et SORT OUT V⁶ sont des essais randomisés multicentriques de non-infériorité. Dans les 2 essais, l'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent au biolimus à CYPHER SELECT, stent au sirolimus avec polymère non biodégradable. Dans l'essai LEADERS, le stent au biolimus évalué était un stent de la gamme BIOMATRIX et dans l'essai SORT OUT V celui évalué était NOBORi (stent identique à BIOMATRIX). Pour être inclus les patients devaient avoir une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus avec ou sans élévation du segment ST ayant une lésion sténosée d'au moins 50% sans restriction sur la longueur de la lésion ou sur le nombre de lésion, de vaisseaux traités.

Le critère de jugement principal était un critère composite rassemblant décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisation du vaisseau cible cliniquement

³ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif. [consulté le 02-10-2012]

⁴ Avis du 26-10-2010 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante concernant BIOMATRIX FLEX. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_996877/fr/biomatrix-flex-26-octobre-2010-3006-avis?xtmc=&xtcr=1 [consulté le 11-09-2013]

⁵ Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A *et al.* Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011 ;378 :1940-8.

⁶ Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, Krusell LR, Hansen KN *et al.* Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2013, 381 (9867) ; 661-9.

documentée dans l'essai LEADERS (seuil de non-infériorité fixé à 4% à 9 mois). S'ajoutait les thromboses de stent certaines dans l'essai SORT OUT V (seuil de non-infériorité fixé à 2 % à 1 an). Les critères secondaires concernaient les critères individuels définissant le critère composite. Des analyses en sous groupe incluant le sous groupe des patients ayant des lésions pluritronculaires étaient prévues au protocole. Le recul maximal était de 4 ans dans l'essai LEADERS et d'1 an dans l'essai SORT OUT V.

Au total, 1 707 patients ont été inclus dans l'essai LEADERS (857 vs 850) et 2 468 patients dans l'essai SORT OUT V (1 129 vs 1 239). Les résultats de l'essai LEADERS montraient à 4 ans de suivi une non-infériorité du stent au biolimus comparé à CYPHER SELECT avec un seuil de 4 % pour les événements cardiaques majeurs (risque absolu de -3,9% ; limite supérieure de l'IC_[95%] de -0,7% ; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). Les résultats étaient comparables avant et après 1 an (risque relatif ≤ 1 an : 0,88 [0,66-1,17]; > 1 an : 0,73 [0,57-1,00]). L'analyse du sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires rapportaient des résultats comparables avec ceux de la population totale de l'essai (risque relatif à 4 ans : 0,76 [0,51-1,14]) (Tableau 1).

A contrario, dans l'essai SORT OUT V, le stent au biolimus n'était pas retrouvé non-inférieur à CYPHER SELECT à 9 mois en intention de traiter avec un seuil de 2 % pour un critère composite associant les événements cardiaques majeurs et les thromboses de stent certaines (risque absolu de 0,9%, limite supérieure de l'IC_[95%] de 2,1% ; $p_{\text{non-infériorité}} = 0,06$). Les résultats en analyse per protocole montraient une non-infériorité du stent au biolimus (risque absolu de 0,5%, limite supérieure de l'IC_[95%] 1,8% $< 2\%$; $p_{\text{non-infériorité}} = 0,03$). Enfin, l'analyse en intention de traiter du sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires rapportaient des résultats comparables avec ceux de la population totale de l'essai (risque absolu à 1 an : 1,4 % [-3,0 ;5,9]) (Tableau 2).

Tableau 2 – Résultats des essais randomisés LEADERS et SORT OUT V.

Suivi					Risque [IC _{95 %}]	
					Absolu	Relatif
<i>Population totale</i>						
		BIOMATRIX/NOBORI	CYPHER SELECT			
LEADERS	Événements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	4 ans	160/857 (19%)	192/850 (23 %)	-3,9% limite sup de l'IC -0,7% $< 4\%$ $p_{\text{noninf}} < 0,0001$	0,81 [0,66-1,00] $p=0,05$
SORT OUT V	Critère composite (décès, IDM, thromboses de stent certaines, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	9 mois	50/1 229 (4,1%)	39/1 239 (3,1 %)	0,9% limite sup de l'IC 2,1% $> 2\%$ $p_{\text{noninf}} = 0,06$	NA
<i>Sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires</i>						
		BIOMATRIX/NOBORI	CYPHER SELECT			
LEADERS	Événements cardiaques majeurs	4 ans	45/209 (21,5%)	48/176 (27,3%)	NR	0,76 [0,51-1,14]
SORT OUT V	Critère composite	1 an	13/NR (6,4%)	11/NR (5,0%)	1,4 % [-3,0 ;5,9]	NA

COMPARE II⁷ est un essai randomisé multicentrique de non-infériorité dont l'objectif était de comparer en pratique clinique NOBORI (stent identique à BIOMATRIX version antérieure de BIOMATRIX FLEX) à XIENCE/PROMUS (stents à l'éverolimus avec un polymère non-biodégradable). Ont été inclus les patients ayant une lésion de l'artère coronaire de diamètre comprise entre 2 et 4 mm sans restriction sur le nombre de lésion ou de vaisseaux traités ainsi que sur la longueur de la lésion.

Le critère de jugement principal était un critère composite rassemblant décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (seuil de non-infériorité fixé à 4% à 1 an). Les principaux critères secondaires

⁷Cornelis Smits P, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V *et al.* Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2012, 381 (9867) ; 651-60.

concernaient les événements cardiaques majeurs regroupant décès cardiaques, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ainsi que les thromboses de stent certaines, probables ou possibles. Des analyses en sous groupe incluant le sous groupe des patients ayant des lésions pluritronculaires étaient prévues au protocole. Certaines caractéristiques à l'inclusion différaient de façon significative entre les 1 795 patients recevant NOBORI (2 638 lésions) et les 912 patients recevant XIENCE/PROMUS (1 387 lésions). Il s'agissait de la longueur de la lésion traitée ($16,8 \pm 9,8$ vs $17,7 \pm 10,6$ mm ; $p=0,03$), du nombre de lésions calcifiées traitées (839/2 638 (31,8%) vs 390/ 1 387 (28,1%) ; $p=0,02$) et du nombre de lésions avec déviation au protocole du type de stent implanté (105/ 2 638 (5,8%) vs 19/1 387 (2,1%) ; $p<0,0001$).

Les résultats montraient à 1 an une non-infériorité du stent au biolimus comparé à XIENCE/PROMUS avec un seuil de 4 % pour le critère de jugement principal (risque absolu de 0,36% ; limite supérieure de l'IC_[95%] de 1,75% ; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). En supériorité, aucune différence significative n'était observée entre les 2 groupes (risque relatif : 1,07 [0,76-1,52]). La prise en compte des différences observées dans les caractéristiques à l'inclusion dans une analyse multivariée ne modifiait pas les résultats (OR ajusté 1,07 [0,73-1,55]). L'analyse en intention de traiter était concordante avec l'analyse per protocole (82/1 683 (4,9%) vs 39/892 (4,4%) ; risque absolu de 0,5%, limite supérieure de l'IC_[95%] 1,87% ; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). Enfin, l'analyse en intention de traiter du sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires rapportent des résultats comparables avec ceux de la population totale de l'essai (risque relatif : 0,94 [0,57-1,56]) (Tableau 3).

Tableau 3 –Résultats de l'essai randomisé COMPARE II.

Tableau 3 – Résultats de l'essai randomisé COMPARE II.				
1 an			Risque [IC _{95 %}]	
			Absolu	Relatif
Population totale	NOBORI	XIENCE/PROMUS		
Critère composite (décès cardiaque, IDM, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	93/1 795 (5,2 %)	44/912 (4,8 %)	0,36% limite sup de l'IC 1,75% <4 % p noninf <0,0001	1,07 [0,76-1,52]
Sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires	NOBORI	XIENCE/PROMUS		
Critère composite	39/453 (8,6%)	21/230 (9,1%)	NR	0,94 [0,57-1,56]

Pour conclure, les 3 essais analysés LEADERS, SORT OUT V et COMPARE II sont de qualité méthodologique correcte (méthode de randomisation renseignée, flux des participants détaillés, limitation des perdus de vue, analyse en intention de traiter et per protocole, prise en compte des différences observées dans les caractéristiques de base, analyse en sous groupes prévues au protocole, sponsor mentionné).

Analyse des études observationnelles NOBORI 2 et E-BIOMATRIX

NOBORI 2⁸ et E-BIOMATRIX⁹ sont des études prospectives non comparatives multicentriques. Leur objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent au biolimus en pratique courante.

NOBORI II a été menée dans 125 pays en Europe et en Asie avec un suivi de 5 ans prévu au protocole. Dans l'étude, le seul critère de non-inclusion portait sur le refus du patient de participer ou l'absence de consentement éclairé. Les patients devaient avoir reçu au moins un stent NOBORI (stent identique à BIOMATRIX version antérieure de BIOMATRIX FLEX) pour être inclus. Le protocole prévoyait un recueil standardisé des données et la mise en place d'un système de vérification de la qualité des données. Un suivi clinique était prévu à 1, 6 et 12 mois.

⁸Danzi GB, Chevalier B, Urban P, Fath-Ordoubadi F, Carrie D, Wiemer M *et al.* Clinical performance of a drug-eluting stent with a biodegradable polymer in an unselected patient population: the NOBORI 2 study. *EuroInterv.* 2012;8 :109-16.

⁹ Biosensors Europe SA.e-Biomatrix PMS multivessel report. Draft Version. 10 december 2012.

Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation de la lésion cible, critère composite regroupant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde (IDM) et les revascularisations de la lésion cible à 1 an. Les critères secondaires regroupaient notamment d'autres critères composites comme les événements cardiaques majeurs (associant décès cardiaques, IDM, revascularisation du vaisseau cible), le critère décès cardiaques/IDM et des critères individuels comme les revascularisations du vaisseau et de la lésion cible, les thromboses de stent selon la définition standardisée de l'ARC¹⁰.

Au total, 3 067 patients ont été inclus de façon consécutive entre avril 2008 et mars 2009 (âge moyen de 64,4±11,0 ans, 78 % d'hommes, 29,5% de diabétiques et 5 463 lésions au total). Parmi eux, 2 527 (82,4%) étaient traités uniquement avec un stent NOBORI. La longueur moyenne des lésions traitées était de 15,6±6,9 mm et le diamètre du vaisseau de référence était de 2,6±0,6 mm avec un nombre moyen de lésions traitées de 1,4±0,7 mm. Une analyse en sous-groupe prévue au protocole était rapportée chez 362/2 527 (14,3%) patients ayant des lésions pluritronculaires traités uniquement par NOBORI.

E-BIOMATRIX a été menée dans 10 centres en Espagne, au Royaume-Uni et en Suisse (critères d'inclusion et durée maximale du suivi non renseignés). Le critère de jugement rapporté était les événements cardiaques majeurs regroupant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde (IDM) et les revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentées. Dans l'étude, les 1 102 patients inclus qui recevaient BIOMATRIX (version antérieure de BIOMATRIX FLEX) étaient âgés en moyenne de 64,0±10,9 ans (avec 77 % d'hommes et 24% de diabétiques) avec un nombre moyen de stent par patient de 1,9±1,2 mm. Une analyse en sous-groupe était rapportée chez 170/1 102 (15,4%) patients ayant des lésions pluritronculaires.

Les résultats de ces 2 études observationnelles à 1 an de suivi sont rapportés dans le tableau 4. L'étude NOBORI 2 fournit des données à 2 ans qui montrent des résultats comparables à ceux observés dans la population totale à 1 an avec 3 cas supplémentaires de thromboses de stent certaines ou probables rapportés après 1 an.

Tableau 4 – Résultats des études observationnelles NOBORI 2 et E-NOBORI à 1 an de suivi .

<i>Population totale</i>	NOBORI 2 N= 3 067	E-BIOMATRIX N=1 102
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible)	119/2 975 (3,9 %)	NR
Critère composite (décès cardiaques, IDM)	88/2 975 (2,9%)	NR
Événements cardiaques majeurs (décès cardiaques, IDM, revascularisation du vaisseau cible)	152/2 975 (5,0 %)	74 (6,7%)
Décès cardiaques	37/2 975 (1,2 %)	27 (2,5%)
IDM	59/2 975 (1,9 %)	27 (2,5%)
Revascularisation de la lésion cible	67/2 975 (2,2 %)	36 (3,3%)
Revascularisation du vaisseau cible	97/2 975 (3,2 %)	47 (4,3%)
Thromboses de stent certaines ou probables	22/2 975 (0,7%)	15 (1,4%)
Thromboses de stent certaines	19/2 975 (0,6%)	10 (0,9%)
Sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires	N=362	N=170
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible)	29 (8,0 %)	NR
Critère composite (décès cardiaques, IDM)	19 (5,2%)	NR
Événements cardiaques majeurs (décès cardiaques, IDM, revascularisation du vaisseau cible)	35 (9,7%)	17 (10%)
Décès cardiaques	6 (1,7 %)	5 (2,9%)
IDM	16 (4,4 %)	5 (2,9%)
Revascularisation de la lésion cible	19 (5,2 %)	11 (6,5%)
Revascularisation du vaisseau cible	26 (7,2%)	13 (7,6%)
Thromboses de stent certaines ou probables	6 (1,65%)	NR
Thromboses de stent certaines	4 (1,1%)	3 (1,8%)

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, en 2011, le nombre d'unités d'endoprothèses de la gamme BIOMATRIX distribuées en Europe est estimé à 156 361 dont 7 229 en France. Au total, 16

¹⁰ Classification des thromboses selon l'Academic Research Consortium selon Cutlip DE et al. Circ. 2007; 115 (17): 2344-51.
certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ;
probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

incidents de matériovigilance dont 2 en France ont été rapportés pour l'endoprothèse faisant l'objet de déclaration auprès des autorités compétentes.

Les 2 signalements étaient liés à des problèmes de dessertissage.

La Commission considère que les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous groupes à haut risque de resténose.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 pronostic¹¹. 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.

- 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 optimal¹¹.

Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale¹¹.

- 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/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) 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).

¹¹ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

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^{12,13}.

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^{12,13}.

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 co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹³. 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 coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁴ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁵, 2011¹⁶ et 2012¹⁷.

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

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)¹⁴.

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 ballonnet¹⁴.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁴.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la deuxième 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^{14, 17}.

¹² HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum > [consulté le 02-10-2012]

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

¹⁴ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999–3054.

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

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)^{14, 16}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (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^{14,15}.

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 l'état de la dysfonction ventriculaire^{16, 18}.

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 revascularisation^{14,16}.

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 lésionnelles¹⁹.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première 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 dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux des gammes ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY. Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, TAXUS et XIENCE.

¹⁸ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

¹⁹ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs [consulté le 06-06-2013]

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²⁰, 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 TAXUS et RESOLUTE INTEGRITY sont recommandés en première 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 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents TAXUS et RESOLUTE INTEGRITY sont recommandés en première intention.
- certaines lésions pluritrunculaires 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 NOBORI, ENDEAVOR, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY, PROMUS, TAXUS et XIENCE 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 TAXUS sont recommandés.

Dans les autres situations, 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.

La Commission estime que le stent BIOMATRIX FLEX a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de certaines lésions pluritrunculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX dans les indications suivantes :

-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).

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX),

²⁰ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

-Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE 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.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²¹ 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 ans²². 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).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études³ 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 stents, 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 pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

04.2.4 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX a un intérêt de santé publique. Le stent BIOMATRIX répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de BIOMATRIX FLEX est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

-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

²¹ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

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

(lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde de moins de 72h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant 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 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.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES 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 aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²³.

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

²³ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquetitaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose, le comparateur retenu est le stent à l'évérolimus des gammes XIENCE/PROMUS. Le stent nu n'est pas le traitement de référence et les stents de la gamme CYPHER ne sont plus commercialisés.

Dans le cas particulier de certaines lésions *de novo* pluritronculaires des artères coronaires natives à haut risque de resténose, le comparateur retenu est le pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives).

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Dans les études randomisées menées en pratique clinique, les comparaisons vs XIENCE/PROMUS montraient à 1 an une non-infériorité avec NOBORI (stent identique à BIOMATRIX version antérieure de BIOMATRIX FLEX) en termes d'événements cardiaques majeurs.

Dans les 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 < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour :
-une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents XIENCE/PROMUS.

Dans certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour :
-une Amélioration Mineure du Service Attendu (ASA IV) par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé.
-une Amélioration Modérée du Service Attendu (ASA III) par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Les endoprothèses coronaires de la gamme BIOMATRIX doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment. Pour rappel, une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs 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.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme BIOMATRIX (01 janvier 2015).

08 POPULATION CIBLE

Les données d'incidence disponibles sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et

100 000 nouveaux cas par an). Néanmoins, il n'existe pas de données permettant de chiffrer avec exactitude le nombre de patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans les atteintes pluritronculaires de l'insuffisance coronaire.

Selon le rapport HAS de 2009³, 4% des cas d'angioplastie concerneraient des patients avec lésions pluritronculaires et qui seraient susceptibles de recevoir un stent actif lorsque l'orientation thérapeutique choisie est l'angioplastie. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 130 000 cas en 2012, de l'ordre de 5 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif en cas de lésions pluritronculaires.

Ces cas s'ajoutent à la population cible initial de patients ayant des lésions à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm, patients diabétiques) qui représentait de l'ordre de 50 000 patients par an⁴.

La population cible susceptible de recevoir un stent BIOMATRIX FLEX dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 55 000 patients par an.

ANNEXE

Références	LEADERS <i>Etude princeps</i> Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A 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; 372:1163-73. <i>Suivi à 1 an</i> Garg S, Sarno G, Serruys PW, de Vries T, Buszman P, Linke A et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. EuroInterv. 2010 ;6 :233-9. <i>Suivi à 2 ans</i> Klauss V, Serruys PW, Pilgrim T, Buszman P, Linke A, Ischinger T et al. 2-year clinical follow-up from the randomized comparison of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stents with durable polymer in routine clinical practice. JACC Cardiovasc. Interv. 2011;4 :887-95. <i>Suivi à 3 ans</i> Wykrzykowska J, Serruys P, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V et al. The three year follow-up of the randomised "all-comers" trial of a biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus permanent polymer sirolimus-eluting stent (LEADERS). EuroInterv. 2011;7 :789-95. <i>Suivi à 4 ans</i> Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2011 ;378 :1940-8. <i>Analyse de sous-groupe</i> Biosensors Europe SA. LEADERS multivessel report. Draft Version. 10 december 2012.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement : de novembre 2006 à mai 2007 Suivi à 5 ans prévu par le protocole
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 restriction 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	Evènements cardiaques majeurs: décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée à 9 mois
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué à 1 mois, 6 mois et tous les ans Critères cliniques évalués à 1 mois, 6 mois et tous les ans – Décès toutes causes ; – Décès de cause cardiaque; – IDM; – Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ou non; – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté ou non; – Thromboses de stent (definition de l'Academic Research Consortium ARC¹²) Critères angiographiques évalués à 9 mois -perte tardive
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : minimum de 850 patients pour atteindre une puissance de 90 % et une erreur de type I de 0,05.
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique stratifiée sur le centre

Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse de non-infériorité en per protocole/Intention de traiter Le taux d'événements cardiaques majeurs 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 (risque absolu) est ≤ 4%. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée. <u>Critères secondaires :</u> La supériorité est directement recherchée (par la méthode décrite précédemment). <u>Principales analyses en sous groupes prévues au protocole :</u> diabète, syndrome coronaire aigu, lésions pluritronculaires, lésions <i>de novo</i>, lésions complexes.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter: 1 707 patients (2 472 lésions) au total : 857 (1 257 lésions) dans le groupe BIOMATRIX 850 (1 215 lésions) dans le groupe CYPHER SELECT A 3 ans, 17 vs 20 perdus de vue et 11 arrêts prématurés dans chaque groupe A 4 ans 824 (96,1%) vs 817 (96,1%)				
Durée de suivi	Suivi des patients à 1, 6, 9 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans prévu par le protocole Données disponibles et publiées jusqu'à 4 ans de suivi				
Caractéristique s des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		BIOMATRIX N=857 patients	CYPHER SELECT N=850 patients	p>0,05	
	Age (ans)	64,6 ± 10,8	64,5 ± 10,7		
	Diabète	223 (26%)	191 (22.5%)		
	Antécédents				
	IDM	276 (32.2%)	277 (32.6%)		
	Revascularisation	312 (36.4%)	312 (36.7%)		
	Pontage	90 (10.5%)	107 (12.6%)		
	Utilisation en off-label*	696 (81.2%)	665 (78.2%)		
	Atteinte pluritronculaire	209 (24,4%)	176 (20,7%)		
	*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.				
	Caractéristiques lésionnelles				
		BIOMATRIX N=1256 lésions	CYPHER SELECT N=1213 lésions	p>0,05	
	Lésions <i>de novo</i>	1181/1256 (94%)	1126/1212 (92.9%)		
	Lésions de greffon veineux	31/1256 (2.5%)	32/1213 (2.6%)		
Nombre de lésion par patient	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,7			
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 au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 12 mois (post intervention)					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Evènements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	BIOMATRIX N=857	CYPHER SELECT N=850	Risque absolu/relatif [IC 95%]	
	4 ans	160 (19%)	192 (23%)	Absolu : -3,9% limite sup de l'IC -0,7%<4%; p non-inf<0,0001 Relatif : 0,81 [0,66-1,00] p=0,05	
	≤1 an	91/857 (11%)	102/850 (12%)	Relatif : 0.88 [0.66-1,17]	
	>1 an	69/749 (9%)	90/738 (12%)	Relatif: 0,73 [0,54–1,00] p=0,05	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Population totale de l'essai				
		BIOMATRIX N=857	CYPHER SELECT N=850	Risque relatif [IC 95%]	
	Décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4 ans	147/857 (17%)	175/850 (21%)	0,82 [0,66–1,02] ;p=0,08
		≤1 an	86/857 (10%)	91/850 (11%)	0,94 [0,70–1,26]
		>1 an	61/754 (8%)	84/749 (11%)	0,70 [0,50-0,97] ;p=0,033
	Décès toutes causes	4 ans	79/857 (9%)	87/850 (10%)	0,89 [0,66-1,21]
		≤1 an	27/857 (3%)	28/850 (3%)	0,96 [0,56-1,62]
>1 an		52/857 (6%)	59/814 (7%)	0,86 [0,60-1,26]	

	Décès de causes cardiaques	4 ans	51/857 (6%)	57/850 (7%)	0,88 [0,60-1,29]
		≤1 an	18/857 (2%)	23/850 (3%)	0,78 [0,42-1,44]
		>1 an	33/817 (4%)	34/814 (4%)	0,95 [0,59-1,54]
	IDM	4 ans	71/857 (8%)	73/850 (9%)	0,96 [0,69-1,33]
		≤1 an	50/857 (6%)	39/850 (5%)	1,28 [0,84-1,95]
		>1 an	21/779 (3%)	34/781 (4%)	0,60 [0,35-1,04]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4 ans	74/857 (9%)	93/850 (11%)	0,78 [0,57-1,05]
		≤1 an	44/857 (5%)	49/850 (6%)	0,88 [0,59-1,33]
		>1 an	30/782 (4%)	44/771 (6%)	0,66 [0,41-1,05]
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	4 ans	91/857 (11%)	110/850 (13%)	0,80 [0,61-1,06]
		≤1 an	50/857 (6%)	60/850 (7%)	0,82 [0,56-1,19]
		>1 an	41/759 (5%)	50/736 (7%)	0,79 [0,52-1,19]
	Thromboses de stent probables ou certaines	4 ans	29/857 (3%)	39/850 (5%)	0,73 [0,45-1,19]
		≤1 mois	18/857 (2%)	16/850 (2%)	1,12 [0,57-2,19]
		>1 an	6/857 (1%)	20/850 (2%)	0,29 [0,12-0,73]

Sous-groupe de patients ayant des lésions pluritronculaires

		BIOMATRIX N=209 558 lésions	CYPHER N=176 488 lésions	Risque relatif [IC 95%]
Evènements cardiaques majeurs	1 an	27 (12,9%)	30 (17%)	0,76 [0,45-1,28]
	2 ans	31 (14,8%)	41 (23,3%)	0,63 [0,4-1,00] ;p=0,053
	3 ans	33 (15,8%)	44 (25%)	0,62 [0,4-0,97] ;p=0,038
	4 ans	45 (21,5%)	48 (27,3%)	0,76 [0,51-1,14]
Décès toutes causes	1 an	8 (3,8%)	6 (3,4%)	1,14 [0,4-3,26]
	2 ans	11 (5,3%)	11 (6,2%)	0,86 [0,37-1,99]
	3 ans	13 (6,2%)	18 (10,2%)	0,61 [0,3-1,24]
	4 ans	23 (11%)	22 (12,5%)	0,87 [0,48-1,56]
Décès de causes cardiaques	1 an	5 (2,4%)	6 (3,4%)	0,71 [0,22-2,32]
	2 ans	6 (2,9%)	10 (5,7%)	0,51 [0,19-1,36]
	3 ans	8 (3,8%)	12 (6,8%)	0,56 [0,23-1,35]
	4 ans	15 (7,2%)	16 (9,1%)	0,78 [0,38-1,58]
IDM	1 an	19 (9,1%)	11 (6,2%)	1,48 [0,72-3,03]
	2 ans	19 (9,1%)	15 (8,5%)	1,09 [0,56-2,14]
	3 ans	19 (9,1%)	17 (9,7%)	0,95 [0,49-1,83]
	4 ans	24 (11,5%)	19 (10,8%)	1,07 [0,59-1,95]
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	1 an	7 (3,3%)	17 (9,7%)	0,34 [0,15-0,76] ;p=0,012
	2 ans	10 (4,8%)	22 (12,5%)	0,37 [0,18-0,74] ;p=0,007
	3 ans	11 (5,3%)	24 (13,6%)	0,37 [0,19-0,72] ;p=0,005
	4 ans	15 (7,2%)	26 (14,8%)	0,47 [0,25-0,87] ;p=0,016
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	1 an	8 (3,8%)	21 (11,9%)	0,31 [0,15-0,64] ;p=0,003
	2 ans	12 (5,7%)	27 (15,3%)	0,36 [0,19-0,68] ;p=0,002
	3 ans	13 (6,2%)	30 (17%)	0,35 [0,19-0,64] ;p=0,001
	4 ans	19 (9,1%)	31 (17,6%)	0,49 [0,28-0,86] ;p=0,012
Thromboses de stent certaines	1 an	3 (1,4%)	6 (3,4%)	0,42 [0,11-0,56]
	2 ans	3 (1,4%)	9 (5,1%)	0,28 [0,09-0,87] ;p=0,042
	3 ans	3 (1,4%)	9 (5,1%)	0,28 [0,09-0,87] ;p=0,042
	4 ans	4 (1,9%)	10 (5,7%)	0,33 [0,12-0,94] ;p=0,051

Commentaires

-Etude en simple aveugle (patients) sponsorisée par la firme impliquée dans le protocole de l'étude (collecte et analyse des données par un comité indépendant).
 -Limite de non infériorité de 4% concernant le critère de jugement principal
 -Résultats similaires en analyse per protocole à 9 mois
 -A 3 ans, 59/1 707 (3,9 %) de perdus de vue/arrêts prématurés (28 vs 31).
 -Analyse du sous groupe des patients pluritronculaires prévue au protocole

	SORT OUT V (Scandinavian Organization for Randomized Trial with Clinical Outcome)			
Références	Etude princeps -Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, Krusell LR, Hansen KN <i>et al.</i> Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. Lancet 2013, 381 (9867) ; 661-9.			
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en ouvert			
Date et durée de l'étude	Recrutement : de juillet 2009 à janvier 2011.			
Objectif de l'étude	Evaluer les effets d'un stent de 3 ^{ème} génération au biolimus par rapport à un stent de 1 ^{ère} génération au sirolimus dans une population de patients chez lesquels les événements cliniques sont identifiés à l'aide d.se registres existants.			
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 sténosée à 50% ou plus. Aucune restriction concernant le nombre de lésions ou de vaisseaux traités ainsi que la longueur de la lésion.			
Critères de non-inclusion	Espérance de vie de moins d'1 an Hypersensibilité connue à l'aspirine, au clopidogrel, au prasugrel, au sirolimus, au biolimus. Patients participant à un autre essai clinique ou ne pouvant donner leur consentement éclairé. Incapacité de suivre un traitement anti-agrégant plaquettaire sur une durée d'1 an			
Cadre et lieu de l'étude	3 centres au Danemark			
Produits étudiés	Stent enrobé de biolimus (NOBORI) <i>versus</i> stent enrobé de sirolimus (CYPHER SELECT).			
Critère de jugement principal	Critère composite regroupant décès cardiaques, Infarctus Du Myocarde non fatal (IDM), thromboses de stent certaines (selon définition de l'ARC ¹²), revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée à 9 mois			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critère de jugement principal évalué à 12 mois Critères cliniques évalués à 9 et 12 mois – Décès toutes causes ; – Décès de cause cardiaque; – IDM; – Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ou non; – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté ou non; – Thromboses de stent (selon définition de l'ARC ¹²)			
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 1 200 patients dans chaque bras afin d'obtenir une puissance supérieure ou égale à 90% et avec un risque d'erreur de type I de 0.05.			
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique stratifiée sur le sexe, le diabète, le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST.			
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse de non-infériorité en per protocole/Intention de traiter Le taux du critère composite espéré à 9 mois est de 3% dans le groupe CYPHER SELECT. La non-infériorité est déclarée si la limite haute de l'intervalle de confiance [IC à 95%] de la différence du risque (risque absolu) est inférieure ou égale à 2%. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée. <u>Critères secondaires :</u> La supériorité est directement recherchée. <u>Principales analyses en sous groupes prévues au protocole :</u> age, sexe, diabète, syndrome coronaire aigu, antécédents d'IDM, diamètre des vaisseaux, pluritronculaires			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter: 2 468 patients (3 087 lésions) au total : 1 229 (1 532 lésions) dans le groupe NOBORI 1 239 (1 555 lésions) dans le groupe CYPHER SELECT A 1 an, 1 perdu de vue dans le groupe NOBORI			
Durée du suivi	Suivi clinique en utilisant les données disponibles dans les registres danois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		NOBORI N=1 229	CYPHER SELECT N=1 239	p>0,05
	Age (ans)	65,0±10,6	65,2±10,3	
	Diabète	185 (15,1%)	189 (15,3%)	
	Antécédents			
	IDM	209/1 182 (17,7%)	206/1 189 (17,3%)	p=0,039
	Pontage	96/1 184 (8,1%)	71/1 195 (5,9%)	
Revascularisation	205/1 182 (17,3%)	196/1 191 (16,5%)		

	Syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST	371/1 795 (20,7%)	197/912 (21,6%)	p>0,05
Caractéristiques lésionnelles				
		NOBORI N=1 229	CYPHER SELECT N=1 239	
	Lésions de l'IVA	623 (40,7%)	636 (40,9%)	p>0,05
	Lésions du tronc commun	21 (1,4%)	21 (1,4%)	
	Lésions de greffon veineux	25 (1,6%)	13 (0,8%)	
	Occlusion chronique totale	90 (6,0%)	109 (7,2%)	
	Lésions de bifurcation	225 (15,0%)	229 (15,1%)	
	Longueur de la lésion (mm)	18,0 [12,0-27,0]	18,0 [11,0-29,0]	
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	3,2 [3,0-3,5]	3,3 [3,0-3,6]	p=0,031
	Nb de lésions par patient	1,25 ± 0,6	1,26 ± 0,6	p>0,05
	Stenting direct	329 (21,6%)	345 (22,4%)	
Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10mg/j) pour une durée de 12 mois				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Population totale de l'essai			
	9 mois	NOBORI N=1 229	CYPHER SELECT N=1 239	Risque absolu [IC 95%]
	Critère composite (décès cardiaque, IDM, thromboses de stent certaines, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	50 (4,1%)	39 (3,1%)	Absolu 0,9% limite sup de l'IC 2,1%>2% p non-inf=0,06
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Population totale de l'essai			
	1 an	NOBORI N=1 229	CYPHER SELECT N=1 239	Risque absolu [IC 95%]
	Critère composite	66 (5,4%)	55 (4,4%)	0,9% [-0,8 ; 2,6]
	Décès	30 (2,4%)	27(2,2%)	0,3% [-0,9 ; 1,4]
	Décès de causes cardiaques	12 (1,0%)	14 (1,1%)	-0,2% [-1,0 ; 0,7]
	IDM	19 (1,5%)	11 (0,9%)	0,7% [-0,2; 1,5]
	Revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée	52 (4,2%)	39 (3,1%)	1,1% [-0,4 ; 2,6]
	Revascularisation lésion cible cliniquement documentée	40 (3,3%)	25 (2,0%)	1,2% [0,0 ; 2,5] p=0,055
	Thromboses de stent certaines ou probables	10 (0,8%)	4 (0,3%)	0,5% [-0,1 ; 1,1]
	Thromboses de stent certaines Dont > 1 mois	9 (0,7%) 0	2 (0,2%) 0	0,6 % [0 ; 1,1] p=0,034
	Analyses en sous-groupe prévue au protocole			
	1 an	NOBORI N=1 229	CYPHER SELECT N=1 239	Risque absolu [IC 95%] p interaction>0,05
	Critère composite			
Lésions monotronculaires	53 (5,2%)	44 (4,3%)	0,8% [-1,0 ; 2,7]	
Lésions pluritronculaires	13 (6,4%)	11 (5,0%)	1,4% [-3,0 ; 5,9]	
Commentaires	-Etude non sponsorisée par la firme (analyse des données par un comité indépendant). Obtention des données cliniques de base et de suivi à partir de 3 registres danois (le registre national des hospitalisations, le registre national des causes de décès, le registre des maladies cardiaques de la région ouest et le registre d'état civil)			
	-Malgré les critères d'inclusion larges, les inclusions représentent 2 468 / 7 570 (32,6%) de l'activité des centres participants à l'essai. Après croisement avec les données du registre sur les pathologies cardiaques, comparaison des patients inclus dans l'essai avec les 5 102 patients non inclus ayant subi une angioplastie coronaire dans les centres participants (raisons des non-inclusions : inéligibilité ou choix des investigateurs).			
	-Déséquilibre entre les groupes dans les caractéristiques de base concernant les antécédents de revascularisation (+ nombreux dans le groupe NOBORI) et le diamètre du vaisseau de référence (+ petit dans le groupe NOBORI). Résultats inchangés en analyse multivariée.			
	-Limitation des perdus de vue à l'aide des registres danois disponibles			
	-Limite de non infériorité de 2 % concernant le critère de jugement principal			
	-Résultats significatifs en analyse per protocole sur le critère de jugement principal (45/1 193 (3,8%) vs 39/1 208 (3,2%), risque absolu 0,5%, limite sup de l'IC 1,8%<2% ; p noninf=0,03)			
	-Analyse du sous groupe des patients pluritronculaires prévue au protocole			

	COMPARE II <i>Etude princeps</i> -Cornelis Smits P, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V <i>et al.</i> Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2012, 381 (9867) ; 651-60.			
Références				
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en ouvert			
Date et durée de l'étude	Recrutement : de janvier 2009 à février 2011.			
Objectif de l'étude	Comparer un stent au biolimus à un stent à l'éverolimus chez des patients ayant une angioplastie coronaire dans la pratique clinique.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans. Lésions d'une artère coronaire de 2,0 à 4,0 mm. Aucune restriction concernant le nombre de lésions/vaisseaux traités, localisation de la lésion ou de la longueur de la lésion à traiter			
Critères de non-inclusion	Contre-indication aux antiagrégants plaquettaires ou non observance au traitement anti-agrégant dans l'année suivant la pose du stent, intervention chirurgicale moins de 30 jours avant l'angioplastie, choc cardiogénique, pose d'un stent actif dans les 1 an avant l'étude, non obtention du consentement éclairé, participation à une autre étude du même type			
Cadre et lieu de l'étude	12 centres en Europe : Grèce (1), Pays-Bas (4), Suisse (2), Espagne (5).			
Produits étudiés	Stent enrobé de biolimus (NOBORI) <i>versus</i> stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V ou XIENCE PRIME/PROMUS)			
Critère de jugement principal	Critère composite regroupant décès cardiaques, Infarctus Du Myocarde non fatal (IDM), revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée à 1 an			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critère de jugement principal évalué 3 et 5 ans Critères cliniques évalués à 1 an : -Evènements cardiaques majeurs regroupant décès cardiaques, IDM non fatal, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée -Thromboses de stent (selon définition de l'ARC ¹²)			
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 2 700 patients afin d'obtenir une puissance ≥90% et avec un risque d'erreur de type I de 0.05 en prenant en compte une perte de 5 % concernant les perdus de vue.			
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique			
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse de non-infériorité en per protocole/Intention de traiter Le taux du critère composite espéré à 1 an est de 9,5% dans les groupes NOBORI et XIENCE/PROMUS. La non-infériorité est déclarée si la limite haute de l'intervalle de confiance [IC à 95%] de la différence du risque (risque absolu) est inférieure ou égale à 4%. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée. <u>Critères secondaires :</u> La supériorité est directement recherchée. <u>Analyses en sous groupes prévues au protocole :</u> âge, sexe, diabète, tabac, syndrome coronaire aigu, longueur des lésions, diamètre des vaisseaux, pluritronculaires.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter: 2 707 patients (4 025 lésions) au total : 1 795 (2 638 lésions) dans le groupe NOBORI 912 (1 387 lésions) dans le groupe XIENCE/PROMUS A 1 an, dans chaque groupe 8 perdus de vue, dans le groupe NOBORI 2 arrêts prématurés et dans le groupe XIENCE/PROMUS 1 arrêt prématuré			
Durée du suivi	Suivi clinique ou par téléphone des patients à 1, 6 et 12 mois Suivi prévu jusqu'à 5 ans			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		NOBORI N=1 795	XIENCE/PROMUS N=912	
	Age (ans)	63,0±11,1	62,7±11,0	p>0,05
	Diabète	391/1 795 (21,8%)	197/912 (21,6%)	
	Antécédents			
	IDM	362/1785 (20,3%)	1701/906 (18,8%)	
	Pontage	105/1 795 (5,9%)	52/912 (5,7%)	
	Revascularisation	320/1 795 (17,8%)	155/912 (17,0%)	
	Syndrome coronaire aigu (SCA)	1 039/1 795 (57,9%)	527/912 (57,8%)	
	SCA avec sus décalage du segment ST	371/1 795 (20,7%)	197/912 (21,6%)	
	Atteinte pluritronculaire	453/1 795 (25,2%)	230/912 (25,2%)	
	Caractéristiques lésionnelles			
		NOBORI N=2 638	XIENCE/PROMUS N=1 387	

	Lésions <i>de novo</i>	2 524 (95,7%)	1 327 (95,7%)	p>0,05
	Lésions de l'IVA	1 078 (40,9%)	550 (39,7%)	
	Lésions du tronc commun	41 (1,6%)	16 (1,2%)	
	Lésions de greffon veineux	34 (1,3%)	15 (1,1%)	
	Occlusion chronique totale	79 (3,0%)	38 (2,7%)	
	Lésions calcifiées (sévères à modérées)	839 (31,8%)	390 (28,1%)	p=0,02
	Thrombus présent	560 (21,2%)	294 (21,2%)	p>0,05
	Longueur de la lésion (mm)	16,8 ± 9,8	17,7 ± 10,6	p=0,03
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,9 ± 0,5	2,9 ± 0,5	p>0,05
	Nb de lésions par patient	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,9	
	Stenting direct	972 (37,5%)	556 (40,7%)	p=0,05
	Implantation d'un stent ou plusieurs stent(s) non prévu(s) au protocole	105 (5,8%)	19 (2,1%)	p<0,0001
Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10mg/j) pour une durée minimale de 12 mois				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Population totale de l'essai			
	1 an	NOBORI N=1 795	XIENCE/PROMUS N=912	Risque absolu/relatif [IC 95%]
	Critère composite (décès cardiaque, IDM, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	93 (5,2%)	44 (4,8%)	Absolu 0,36% limite sup de l'IC 1,75%<4% p non-inf <0,0001 Relatif 1,07 [0,76-1,52]
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Population totale de l'essai			
	1 an	NOBORI N=1 795	XIENCE/PROMUS N=912	Risque relatif [IC 95%]
	Evénements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	82 (4,6%)	37 (4,1%)	1,13 [0,77-1,65]
	Décès	27 (1,5%)	10 (1,1%)	1,37 [0,67-2,82]
	Décès de causes cardiaques	14 (0,8%)	7 (0,8%)	1,02 [0,41-2,51]
	IDM	51 (2,8%)	23 (2,5%)	1,13 [0,69-1,83]
	Décès ou IDM	75 (4,2%)	32 (3,5%)	1,19 [0,79-1,79]
	Décès de causes cardiaques ou IDM	62 (3,5%)	29 (3,2%)	1,09 [0,70-1,68]
	Revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée	52 (2,9%)	24 (2,6%)	1,10 [0,68-1,77]
	Revascularisation lésion cible cliniquement documentée	37 (2,1%)	16 (1,8%)	1,18 [0,66-2,10]
	Thromboses de stent certaines ou probables <1 mois	14 (0,8%) 11 (0,6%)	9 (1%) 7 (0,8%)	0,79 [0,34-1,82] 0,80 [0,31-2,05]
	Analyses en sous-groupe prévues au protocole			
	1 an			
	Critère composite	NOBORI N=1 795	XIENCE/PROMUS N=912	Risque relatif [IC 95%] p interaction>0,05
	Lésions monotronculaires	54 / 1 342 (4%)	23 / 681 (3,4%)	1,19 [0,74-1,92]
	Lésions pluritronculaires	39 / 453 (8,6%)	21 / 230 (9,1%)	0,94 [0,57-1,56]
Commentaires	-Etude sponsorisée par la firme impliquée dans le protocole de l'étude (collecte et analyse des données par un comité indépendant). -Malgré les critères d'inclusion larges, les inclusions représentent 2 707 / 10 203 (26%) de l'activité des centres participants à l'essai. Absence de comparaison des patients inclus dans l'essai avec les 7 496 patients non éligibles ayant subi une angioplastie coronaire dans les centres participants (identification à posteriori) -Déséquilibre entre les groupes dans les caractéristiques de base concernant la longueur de la lésion traitée (+ courte dans le groupe NOBORI), le nombre de lésions calcifiées traitées (+ nombreuses dans le groupe NOBORI) et le nombre de lésions avec déviation au protocole du type de stent implanté (+ nombreuses dans le groupe NOBORI en raison de tailles non disponibles ou d'échec de stenting). Résultats inchangés en analyse multivariée (OR ajusté 1,07 [0,73-1,55]) -10 vs 9 (0,7%) perdus de vue ou retrait de consentement au total -Limite de non infériorité de 4 % concernant le critère de jugement principal -Résultats similaires en analyse per protocole sur le critère de jugement principal (82/1 683 (4,9%) vs 39/892 (4,4%) ; risque absolu 0,5%, limite sup de l'IC 1,87%<4% ; p noninf<0,0001 ; p sup>0,05) -Analyse du sous groupe des patients pluritronculaires prévue au protocole			