HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 janvier 2015

CONCLUSIONS

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

Demandeur : TERUMO France S.A.

Fabricant : TERUMO Europe N.V.

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 Rendu (SR) :	**Suffisant** en raison de : - **l'intérêt thérapeutique** du stent enrobé de biolimus NOBORI dans les indications retenues. - **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.
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 SR :	*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) :* **ASR de niveau V par rapport aux stents XIENCE/PROMUS.** *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) :* **ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé,** **ASR 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 :	3 ans

Données analysées :	Les données fournies sont spécifiques au stent NOBORI, elles regroupent un essai randomisé multicentrique et l'étude demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription. L'essai randomisé avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité de NOBORI comparé à XIENCE, stent avec polymère non résorbable à l'évérolimus. Au total, 3 241 patients tout venant ont été inclus et suivis sur 1 an. L'étude fournie pour le renouvellement est une étude de cohorte en pratique clinique entre 2011 et 2012 menée dans 50 centres français chez 1 105 patients ayant reçu NOBORI et suivis 1 an.

Eléments conditionnant le SR : – 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 :	Actualisation des données cliniques disponibles
Population cible :	De l'ordre de 55 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

	Longueur nominale (mm)				
Diamètre (mm)	8	14	18	24	28
2,25	DE-RA2208SM	DE-RA2214SM	DE-RA2218SM	DE-RA2224SM	DE-RA2228SM
2.5	DE-RA2508SM	DE-RA2514SM	DE-RA2518SM	DE-RA2524SM	DE-RA2528SM
2,75	DE-RA2708SM	DE-RA2714SM	DE-RA2718SM	DE-RA2724SM	DE-RA2728SM
3,0	DE-RA3008SM	DE-RA3014SM	DE-RA3018SM	DE-RA3024SM	DE-RA3028SM
3.5	DE-RA3508LM	DE-RA3514LM	DE-RA3518LM	DE-RA3524LM	DE-RA3528LM
4,0	DE-RA4008LM	DE-RA4014LM	DE-RA4018LM	DE-RA4024LM	DE-RA4028LM

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

Les indications revendiquées sont celles actuellement prise en charge pour les stents NOBORI. Pour rappel, il s'agit du 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).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
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 élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les stents avec polymère non résorbable à élution d'éverolimus XIENCE/PROMUS.

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 (en cas de contre-indication au pontage le comparateur est l'absence d'alternative).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les stents NOBORI sont inscrits au remboursement sur la LPPR dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez les patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) et pour l'extension

aux patients ayant des lésions pluritronculaires après un avis favorable de la Commission respectivement en juillet 2009 et en avril 2013. Leurs prises en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté[1] du 07-01-2010 (Journal Officiel du 15-01-2011) et la modification des conditions d'inscription a fait suite à l'arrêté du 06-09-13 (Journal officiel du 02-09-13).

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 Medcert (n°0482), Allemagne.

03.2 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.

Les stents NOBORI 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.

Lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent enduit d'une couche de parylène 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.

[1] Arrêté du 07-01-2010 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus NOBORI des laboratoires TERUMO France SA 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 15-01-2010 http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100115&numTexte=70&pageDebut=00844&pageFin=00846 [consulté le 23-01-2013]

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 NOBORI qui comportent une substance immunosuppressive et anti-prolifératives (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 décret[2] 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 intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 37 applicable au 29/08/2014).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

[2]Arrêté 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 RENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans ses avis des 07/07/2009[3] et du 23/04/2013[4], la Commission s'était prononcée dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose, sur la base des essais contrôlés randomisés de non-infériorité suivants :

- « LEADERS» à 9 mois[5] et 4 ans[6] de suivi chez 1 707 patients ;
- SORT OUT V[7] à 9 mois de suivi chez 2 368 patients ;
- COMPARE II[8] à 1 an de suivi chez 2 707 patients.

Par ailleurs, la Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la transmission de données résultant de la mise en place d'une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Les nouvelles données portent sur un essai randomisé ainsi que sur une étude observationnelle demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription. Une méta-analyse est également disponible. Il s'agit de la méta-analyse par comparaison directe de Bangalore et al.[9]. Cette étude n'a pas été retenue par la Commission car elle ne fournit pas de nouveaux résultats spécifiques au stent NOBORI.

Analyse de l'essai randomisé (cf. résumé tabulé en Annexe)

NEXT[10] est un essai randomisé multicentrique mené au Japon en pratique clinique (avec un suivi maximal prévu au protocole de 3 ans). L'objectif était de démontrer la non-infériorité de NOBORI comparé à un stent avec polymère non résorbable à l'éverolimus (XIENCE V/PROMUS). Les critères de jugement principaux de l'étude étaient la revascularisation de la lésion cible pour l'efficacité à 1 an et le critère composite regroupant décès et infarctus du myocarde (IDM) pour la sécurité à 3 ans. Les critères secondaires regroupaient notamment,

---

[3] Avis du 07-07-2009 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante concernant NOBORI. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_840790/nobori-cepp-du-07-juillet-2009-2086?xtmc=&xtcr=3 [consulté le 23-01-2013]

[4] Avis du 23-04-2013 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante concernant NOBORI. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/nobori_23_avril_2013_4396_avis.pdf [consulté le 22-12-2014]

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

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

[9] Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan E *et al.* Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. BMJ 2013; 347: 3-20.

[10] Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y *et al.*. Biodegradable Polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent. A randomized, controlled, noninfériority trial. JACC 2013, 62: 181-90.

les décès, les IDM, les revascularisations cliniquement documentées de la lésion ou du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent selon une définition standardisée[11]. Le seuil de non-infériorité pour le critère d'efficacité a été fixé à 3,4%. Un suivi angiographique a été réalisé chez 2 103 (65%) des patients à 1 an. La durée prévue de la bithérapie anti-agrégante était d'au moins 3 mois.

Les résultats disponibles à 1 an de suivi mettent en évidence la non-infériorité de NOBORI en terme de revascularisation de la lésion cible chez les 3 241 patients inclus (1 617 *vs* 1 618) (tableau 2). Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires à 1 an de suivi y compris les thromboses de stent certaines ou probables (4 *vs* 1 cas rapportés).

Les biais méthodologiques de l'essai limitant la portée des résultats sont liés à la sélection des patients de l'étude par rapport à la population cible suivie dans les centres participants, l'absence d'analyse per protocole.

Tableau 2 – Résultats de l'essai randomisé NEXT

1 an 98 centres au Japon	**NOBORI** n=1 617	**XIENCE/PROMUS** n=1 618	Risque [$IC_{95\ \%}$]
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	67 (4,2%)	66 (4,2 %)	0,07% [-2 ;1,5] ; pnoninf<0,0001 1,01 [0,72-1,43] ; psup>0,05

Analyse de l'étude post-inscription

E-NOBORI [12] est une étude prospective descriptive multicentrique. Son objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent au biolimus en pratique courante. Elle a été menée dans les centres ayant posé un stent NOBORI et ayant accepté de participer à l'étude. L'inclusion s'est déroulée entre mai 2011 et mai 2012 avec un suivi maximal prévu au protocole de 3 ans. Le critère de jugement principal était l'échec de la lésion cible, critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 1 an. Les critères de jugement secondaires regroupaient notamment les critères individuels du critère principal ainsi que la revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée et les thromboses de stent selon la définition de l'Academic Research Consortium. Au total, les résultats de l'étude menée dans les 50 centres français participants ont concerné les 1 105 patients (âge moyen : 65,0±11,3 ans, hommes : 77,9 %, diabétiques : 32,9%) avec un nombre moyen de lésions par patient de 2,17±1,51 mm. Les résultats à 1 an de suivi chez 1 093 (88,9%) patients de l'étude sont rapportés dans le tableau 3.

[11] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG *et al.* Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. Circulation. 2007;115(17):2344-51.
Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses 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 ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.
[12] Terumo Europe NV. Prospective, non-randomized, single arm, multicentre, observational registry to further validate safety and efficacy of the Nobori DES. E-NOBORI.12 months follow up, interim report V1. 15 juin 2014.

Tableau 3 – Résultats de l'étude post-inscription e-NOBORI.

1 an *50 centres en France*	**NOBORI** **N=1 105**
Echec de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	4,25% [3,06 ;5,44]
Critère composite (décès cardiaques, IDM)	3,26%
Décès cardiaques	0,45%
IDM en lien avec le vaisseau cible	2,81%
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	1,09%
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	1,99%
Thromboses de stent certaines ou probables	0,18%

Malgré l'absence de garantie sur l'exhaustivité des inclusions et le défaut de représentativité des centres participants, les résultats sont cohérents avec ceux observés en pratique clinique.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, entre 2011 et 2013, le nombre d'unités d'endoprothèses NOBORI distribuées en Europe est estimé à 193 614 dont 20 708 en France. Sur la même période, 19 incidents de matériovigilance ont été rapportés pour l'endoprothèse faisant l'objet de déclaration auprès des autorités compétentes.
Ces signalements étaient les suivants : 8 rupture/plicature du corps du cathéter, 7 détachements du stent du ballon et 4 rupture du ballonnet.

Au total, les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé de biolimus NOBORI 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 :
- <u>Les mesures de prévention secondaire :</u>
  Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic[13]. 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.

- <u>Le traitement médicamenteux symptomatique :</u>
  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 optimal[13]

[13] 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]

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 sublinguale[13]

- 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 diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

  - *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronaire 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).

- **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[14,15].
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[14, 15].

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-mordibités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire[8]. 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).

- **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007[16] et de la société européenne de cardiologie en 2007[17], 2011[18] et 2012 [19].

[14] 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]
[15] ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.
[16] 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]
[17] ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.
[18] 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.
[19] ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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)[16].

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 ballonnet[16].

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention[16].

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième 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 [16, 19].

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récidive 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) [16, 19].

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 [17, 18].

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 [18, 20].

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

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

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 [16, 18].

○ 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 lésionnelles[21].

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 avec polymère non érodable de 1ière génération (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, gamme TAXUS et gamme XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale[22], l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 avec polymère non érodable de 1ière (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) 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 avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.

- 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 avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE sont recommandés en première intention.

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit

[21] 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]
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]

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

d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, 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.

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 les stents NOBORI ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de biolimus NOBORI 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),
-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 français[23] 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 ans[24]. 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).

[23] Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.
[24] Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études[21] 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 NOBORI a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de NOBORI 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 (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 RENDU

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 mois[25].

-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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1 COMPARATEURS RETENUS

Au vu des données fournies pour le renouvellement, le comparateur retenu est les stents à l'éverolimus des gammes XIENCE V/PROMUS chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose. Dans le cas particulier des lésions pluritronculaires, 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 NIVEAUX D'ASR

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 Rendu (ASR V) par rapport aux stents XIENCE/PROMUS.

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale
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 du Service Rendu mineure par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé (ASR de niveau IV). En cas de contre-indication au pontage, l'amélioration du Service Rendu est modérée (ASR de niveau III) par rapport à l'absence d'alternatives.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations[26].

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

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). Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans les atteintes lésionnelles ou cliniques définies par les indications pour le renouvellement de la prise en charge. Environ 40 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation de stent actif[21]. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, de l'ordre de 55 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif.

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

[26] HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 à déposer auprès de la CNEDiMTS. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/msword/2012-01/guide_fabricant_maj_20_12__2011vd_valide_cnedimtssl.doc [consulté le 05-06-2013]

ANNEXE

Références	**NEXT (NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS)** *Etude princeps* -Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y *et al.*. Biodegradable Polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent. A randomized, controlled, noninferiority trial. JACC 2013, 62: 181-90.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement : de mai à octobre 2011. Jusqu'à 3 ans prévu au protocole
Objectif de l'étude	Evaluer la non-infériorité en terme de critères d'efficacité d'un stent au biolimus avec polymère biodégradable par rapport à un stent avec polymère non-érodable à l'éverolimus.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant une angioplastie programmée avec pose de stents actifs
Critères de non-inclusion	Aucune restriction
Cadre et lieu de l'étude	98 centres au Japon
Produits étudiés	Stent enrobé de biolimus (NOBORI) *versus* stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V/PROMUS). Diamètre de stents: 2,5 à 3,5 mm Longueur de stent: de 8 à 28 mm
Critères de jugement principaux	Efficacité : **Revascularisation de la lésion cible** à 12 mois Sécurité : **Décès et Infarctus Du Myocarde (IDM)** à 36 mois
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critères de jugement principaux évalués entre 12 et 36 mois Critères cliniques évalués tous les ans – Echec de la lésion ou vaisseau cible regroupant décès cardiaques, IDM lié au vaisseau cible, revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible cliniquement documentée ; – Evènements cardiaques majeurs regroupant décès cardiaques, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée – Décès toutes causes ; – Décès de cause cardiaque; – IDM (selon définition de l'ARC[27]) – Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée[28]; – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté; – Thromboses de stent (selon définition de l'ARC[12]) ; – Accidents vasculaires (AVC, hémorragie). Critères angiographiques sur un sous-groupe de patients – Principal : perte tardive intrasegment – Secondaires : perte tardive intrastent, resténose binaire, fracture de stent,
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 3 200 patients dans chaque bras afin d'obtenir une puissance supérieure ou égale à 95% avec un risque d'erreur de type I de 0.05 et la prise en compte des perdus de vue.
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique stratifiée sur le centre, le diabète, participation à un suivi angiographique
Méthode d'analyse des résultats	Critère principal : Analyse de non-infériorité en Intention de traiter Le taux espéré du critère principal est de 6,9% à 12 mois. 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 3,4%. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée (risque absolu de 2,7%, puissance supérieure ou égale à 90% et un risque d'erreur de type I de 0.025). Critères secondaires : La supériorité est directement recherchée sauf pour le critère angiographique principal (500 patients, puissance supérieure ou égale à 97% avec un risque d'erreur de type I de 0.025 et la prise en compte des perdus de vue – limite de non-infériorité 0,195 mm). Principales analyses en sous groupes prévues au protocole : âge, diabète, hémodialyse, pluritronculaires
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Randomisé : 3 241 patients Analyse en intention de traiter: 3 235 patients (4 069 lésions) au total : 1 617 (2 059 lésions) dans le groupe NOBORI 1 618 (2 010 lésions) dans le groupe CYPHER SELECT A 1 an, 26 perdus de vue et 6 écarts au protocole (0,8%)

[27]Définie par une élévation des créatinines kinases CK fraction MB ≥3 fois la normale ou des CK totales en l'absence de CK fraction MB

[28]Définie par une sténose ≥50% associée soit à une récurrence des douleurs angineuses soit à une ischémie prouvée par ECG au repos ou tests d'effort soit à des résultats positifs par FFR (si sténose >70% pas de signes associés)

Durée du suivi

Suivi clinique (visite à l'hôpital ou par téléphone) du patient et/ou du médecin tous les ans jusqu'à 3 ans.
Suivi angiographique chez 2 103 patients (65%) à 1 an

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients

	NOBORI N=1 617	**XIENCE/PROMUS** N=1 618	p>0,05
Age (ans)	69,1±9,8	69,3±9,8	
Diabète	745 (46%)	740 (46%)	
Antécédents			
IDM	460 (28%)	454 (28%)	
Pontage	83 (5,3%)	77 (4,8%)	
Revascularisation	816 (50%)	820 (51%)	
Syndrome coronaire aigu	270 (17,1%)	252 (15,5%)	
Lésions pluritronculaires	818 (51%)	822 (51%)	
Lésions de l'IVA	795 (49%)	774 (48%)	
Lésions du tronc commun	49 (3,0%)	47 (2,9%)	
Lésions de greffon	13 (0,8%)	15 (0,9%)	

Caractéristiques lésionnelles

	NOBORI N=2 059	**XIENCE/PROMUS** N=2 010	p>0,05
Longueur de la lésion (mm)	19,5±12,8	19,3±13,1	
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,62±0,6	2,61±0,57	
Nb de lésions traitées par patient	1,27 ± 0,56	1,24 ± 0,51	
Score SYNTAX ≥23	178/1,494 (11,9%)	167/1,506 (11,1%)	

Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) ou ticlopidine (200mg/j) pour une durée d'au moins 3 mois

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

Population totale de l'essai

12 mois	**NOBORI** N=1 617	**XIENCE/PROMUS** N=1 618	**Risque** [IC 95%]
Revascularisation lésion cible	**67 (4,2%)**	**66 (4,2%)**	**Absolu** : 0,07% [-2% ; 1,5%] < seuil 3,4% ; p non-inf<0,0001 **Relatif** : 1,01 [0,72-1,43] ; p sup>0,05

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Population totale de l'essai

12 mois	**NOBORI** N=1 617	**XIENCE/PROMUS** N=1 618	**Risque relatif** [IC 95%]
Décès et IDM	88 (5,5%)	86 (5,3%)	1,02 [0,76-1,38]
Décès	41 (2,6%)	40 (2,5%)	1,03 [0,66-1,59]
Décès de causes cardiaques	25 (1,6%)	19 (1,2%)	1,32 [0,73-2,43]
IDM lié au vaisseau cible	47 (2,9%)	45 (2,8%)	1,04 [0,69-1,57]
Revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée	105 (6,8%)	99 (6,5%)	1,06 [0,81-1,40]
Revascularisation lésion cible cliniquement documentée	47 (3,0%)	47 (3,0%)	1,00 [0,67-1,50]
Thromboses de stent certaines ou probables dont > 1 mois	4 (0,25%) 2 (0,12%)	1 (0,06%) 0	

Analyses en sous-groupe prévue au protocole

1 an **Revascularisation de la lésion cible**	**NOBORI** N=1 617	**XIENCE/PROMUS** N=1 618	**Risque relatif** [IC 95%] p interaction>0,05
Lésions monotronculaires	1 410	1 434	0,99 [0,68-1,45]
Lésions pluritronculaires	207	184	1,08 [0,50-2,39]

Commentaires

-Etude sponsorisée par la firme (analyse des données par un comité indépendant).
-Malgré les critères d'inclusion larges, les inclusions représentent 3 241 / 9 342 (35%) de l'activité des centres participants à l'essai.
-Limite de non infériorité de 3,4 % concernant le critère de jugement principal (revascularisation de la lésion cible) large et suivi angiographique important des patients de l'étude
-Résultats non fournis en analyse per protocole sur le critère principal à un an
-Résultats non détaillés ici concernant les critères composites cliniques évalués en population totale (pas de différence entre les groupes) et le critère principal angiographique évalué dans le sous-groupe (p non-infériorité <0,0001 ; n=528)
A noter concernant un des critères angiographiques secondaires : fracture de stent : 9/295 (3,1%) vs 0/293 ; p=0,004
-Analyse du sous-groupe des patients pluritronculaires prévue au protocole