

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS
20 décembre 2016

Faisant suite à l'examen du 06/12/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20/12/2016

CONCLUSIONS

BIOFREEDOM, Endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : BIOSENSORS FRANCE SAS (France)

Fabricant : BIOSENSORS EUROPE SA (Suisse)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. 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).
- 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)
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, les patients ayant 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 BIOFREEDOM dans les indications retenues ; – l'intérêt de santé publique du stent enrobé de biolimus BIOFREEDOM compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables (ligne générique 3142930)
Amélioration du SA:	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données spécifiques</u> <i>Etude LEADERS FREE (Urban et al. 2015)</i> Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent enrobé de biolimus BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE (n=2466 patients). Les critères de jugement principaux étaient l'incidence de survenue des événements d'un critère composite (décès cardiaque, infarctus du myocarde et thrombose de stent probable ou certaine) à 390 jours et l'incidence de survenue à 390 jours des revascularisations de la lésion cible.
Éléments 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 plurifonctionnelles, 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 cas de risque hémorragique élevé, la durée de la bithérapie peut être ramenée à 1 mois après prise en compte du risque de saignement par rapport au risque ischémique. 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 conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	De l'ordre de 55 000 patients par an

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Tableau des références

Diamètre du stent	Longueur du stent							
	8 mm	11 mm	14mm	18 mm	24 mm	28 mm	33 mm	36 mm
2,25 mm	BFR1-2208	BFR1-2211	BFR1-2214	BFR1-2218	BFR1-2224	BFR1-2228	ND	ND
2,5 mm	BFR1-2508	BFR1-2511	BFR1-2514	BFR1-2518	BFR1-2524	BFR1-2528	BFR1-2533	BFR1-2536
2,75 mm	BFR1-2708	BFR1-2711	BFR1-2714	BFR1-2718	BFR1-2724	BFR1-2728	BFR1-2733	BFR1-2736
3,0 mm	BFR1-3008	BFR1-3011	BFR1-3014	BFR1-3018	BFR1-3024	BFR1-3028	BFR1-3033	BFR1-3036
3,5 mm	BFR1-3508	BFR1-3511	BFR1-3514	BFR1-3518	BFR1-3524	BFR1-3528	BFR1-3533	BFR1-3536
4,0 mm	BFR1-4008	BFR1-4011	BFR1-4014	BFR1-4018	BFR1-4024	BFR1-4028	ND	ND

ND : non disponible

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile. Il comprend : un stent pré-monté sur le ballon et un cathéter d'insertion.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Chez les patients à risque hémorragique élevé et/ou inéligibles à une bithérapie d'agents antiplaquettaire prolongée :

- 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 pluritrunculaires 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 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.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est : les endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables, inscrites sur la LPPR sous le code 3142930.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de BIOFREEDOM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Les stents BIOFREEDOM se composent de 3 éléments :

- la plateforme en acier inoxydable (316L) dont la surface abluminale est traitée pour permettre l'adhésion du principe actif ;
- le biolimus A9, molécule anti-proliférative (concentration de biolimus : 15,6µg/mm de longueur de stent);
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Les stents BIOFREEDOM sont une évolution des stents BIOMATRIX FLEX. Les évolutions portent sur :

- la suppression du revêtement d'acide polylactique ;
- la modification de la surface abluminale: celle-ci est microstructurée afin de créer des réservoirs servant de compartiments capables de fixer le principe actif, puis de le libérer localement après le déploiement du stent dans le vaisseau coronaire.

Ainsi, le revêtement du biolimus A9 sur la surface abluminale de la plateforme ne nécessite pas de matrice polymérique ou autre vecteur. Les stents BIOFREEDOM libèrent progressivement le biolimus : 2 % de biolimus résiduel sur le stent à 1 mois et 0,16% à 3 mois.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

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

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

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

03.4. ACTES ASSOCIÉS

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

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 2) (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

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

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Deux études cliniques ont été fournies par le demandeur: Costa RA² *et al.* 2016 et l'étude LEADERS FREE (Urban P *et al.* 2015³).

L'étude de Costa RA *et al.* 2016 est une étude de non-infériorité comparant le stent actif BIOFREEDOM au stent actif TAXUS LIBERTE à 5 ans de suivi. Cette étude n'a pas été retenue car :

- le critère de jugement principal est un critère angiographique (perte de lumière tardive à 12 mois) ;
- le comparateur est un stent actif de première génération (TAXUS LIBERTE).

Seule l'étude LEADERS FREE (Urban P *et al.* 2015) a été retenue.

Etude LEADERS FREE (Urban P *et al.* 2015)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent enrobé de Biolimus BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE dans le traitement de lésion native ou non, de lésion de novo ou d'une resténose intra-stent, chez des patients à haut risque de saignement et éligibles à une double antiagrégation plaquettaire de 1 mois.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- BIOFREEDOM : stent actif (Biolimus A9) sans polymère ni vecteur. Tailles disponibles : 6 diamètres entre 2,25 mm et 4mm, 7 longueurs entre 8 et 28 mm et concentration de Biolimus A9 : 15,6µg/mm
- GAZELLE : stent nu

Les deux groupes de patients ont reçu le traitement médical suivant :

- jusqu'à 30j : aspirine (75 à 250 mg/jour) et inhibiteur P2Y12 (clopidogrel 75 à 150 mg/jour privilégié) pendant 30 jours ;
- de 30 j à 1 an : monothérapie anti-plaquettaire.

Les critères de jugement principaux étaient :

- critère de sécurité : incidence de survenue des événements du critère composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) et thrombose de stent probable ou certaine, à 390 jours ;
- critère d'efficacité : incidence des revascularisations de la lésion cible à 390j

² Costa RA, Abizaid A, Mehran R, Schofer J, Schuler GC, Hauptmann KE *et al.* Polymer-Free Biolimus A9-Coated Stents in the Treatment of De Novo Coronary Lesions: 4- and 12-Month Angiographic Follow-Up and Final 5-Year Clinical Outcomes of the Prospective, Multicenter BioFreedom FIM Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv 2016;9(1):51-64.

³ Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C *et al.* Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med 2015;373(21):2038-47.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Résultats

Critère de sécurité : Survenue des événements du critère composite incluant décès cardiaque, IDM et thrombose de stent probable ou certaine, à 390 j, n (%)

Analyse de non-infériorité

	BIOFREEDOM	STENT NU	Différence de risque absolue [IC 95%]	p
Analyse en ITTm ⁴	112 (9,4 %)	154 (12,9 %)	-3,6 [-6,1 ; -1]	<0,001
Analyse en traitement reçu ⁵	108 (9,2%)	149 (12,6%)	NR	<0,0001

IDM : infarctus du myocarde, ITTm : Intention de traité modifié, NR : non rapporté

Analyse de supériorité : HR [IC 95%] : 0,71 [0,56-0,91], p=0,005

Critère d'efficacité : Revascularisations de la lésion cible à 390j, n (%)

	BIOFREEDOM	STENT NU	Différence de risque absolue [IC 95%]	p
Analyse en ITTm ⁴	59 (5,1%)	113 (9,8%)	-4,8 [-6,9 ; -2,6]	<0,001
Analyse en traitement reçu ⁵	58 (5,1%)	112 (9,8%)	NR	NR

ITTm : Intention de traité modifié, NR : non rapporté

Commentaires

Les résultats de cette étude montrent :

- la non-infériorité (la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de risque absolue n'incluant pas la limite de non-infériorité fixée *a priori* à 3,2 %) puis la supériorité du stent actif BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en termes de critère composite de sécurité ;
- la supériorité du stent actif BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en termes de revascularisations de la lésion cible à 390j.

Les patients étudiés étaient à risque modéré de saignements selon le score de CRUSADE. L'analyse de non-infériorité a été faite sur la population « intention de traité modifié » alors qu'elle aurait dû être faite sur l'ensemble de la population « intention de traité ».

⁴ Population en ITTm (n=2432): exclusion de 34 patients randomisés par erreur avant l'angiographie coronaire et chez lesquels la lésion n'a pas été éligible à l'angioplastie.

⁵ Population de l'analyse en traitement reçu (n=2401): exclusion de 31 patients supplémentaires traités par un stent autre que ceux de l'étude et le reclassement de 9 patients qui ont reçu le stent de l'autre groupe à la place du stent pour lequel ils avaient été randomisés.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données de matériovigilance monde entier du stent BIOFREEEDOM depuis sa commercialisation jusqu'à fin mai 2016 sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	Période 1 (2013)	Période 2 (2014)	Période 3 (2015)	Période 4 (De Janvier à Mai 2016)	TOTAL
Nombre d'unités vendues	-	■	■	■	■
Cumul des unités vendues			■	■	
Résumé des données de matériovigilance					
Nombre total d'événements rapportés		■	■	■	
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)		0.13%	0.12%	0.08%	
Cumul des événements			■	■	
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)			0.12%	0.11%	
Type d'événements rapportés					
Clinique		■	■	■	
■		■	■		
■		■	■	■	
■		■	■	■	
■		■			
■		■	■	■	
Evènements notifiés aux Autorités compétentes					
Clinique (Thrombose de stent)		2	1	2	
Clinique (Décès patient potentiellement lié à une malaposition menant à une thrombose 5 jours après implant)			1		
Dessertissage du stent			2		

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Au total, une étude contrôlée randomisée (Urban P et al. 2015³) a rapporté la supériorité du stent actif BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en termes de :

- critère composite de sécurité (décès cardiaque + infarctus du myocarde + thrombose de stent probable ou certaine) à 390 j (respectivement 9,4 % vs 12,9 %, $p=0,005$)
- revascularisations de la lésion cible à 390j (respectivement 5,1 % vs 9,8 %, $<0,001$)

Cependant, la population de patients étudiés n'était pas spécifique de l'indication revendiquée :

- les patients étaient à risque hémorragique modéré ;
- les données rapportées ne permettent pas d'identifier si les lésions étudiées correspondaient aux indications revendiquées [i.e. 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) et certaines lésions pluritronculaires 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].

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁶. 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 optimal⁶

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 sublinguale⁶

- 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.

⁶ 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]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- *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-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).

○ **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^{7,8}.

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^{7,8}.

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 coronaire⁸. 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 coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007⁹ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁰, 2011¹¹ et 2012¹².

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)⁹.

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 ballonnet⁹. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁹.

⁷ 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]

⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

⁹ 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]

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹¹ 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.

¹² ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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^{9,12}.

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)^{9,12}.

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^{10,11}.

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^{11,13}.

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^{9,11}.

○ **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 lésionnelles¹⁴.

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

¹³ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹⁴ 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

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 06-06-2013]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable de 1^{ère} (gamme ENDEAVOR) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (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 PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁵, 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 1^{ère} (gamme ENDEAVOR) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY) 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 PROMUS, XIENCE ou avec polymère biodégradable (SYNERGY) 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 des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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 d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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 ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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.

Au vu des données, la Commission estime que BIOFREEDOM a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement :

- *des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose ;*
- *de certaines lésions pluritronculaires des artères coronaires natives à risque chirurgical très élevé.*

¹⁵ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de BIOFREEDOM dans les indications suivantes :

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de *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).

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires de *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).

-Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, les patients ayant 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.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

L'insuffisance coronaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁶ 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 ans¹⁷. 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

Le stent BIOFREEDOM répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de BIOFREEDOM est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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).

- 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)

- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, les patients ayant 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.

¹⁶ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁷ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive 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 cas de risque hémorragique élevé, la durée de la bithérapie peut être ramenée à 1 mois après prise en compte du risque de saignement par rapport au risque ischémique.

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.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est : « les endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbable » (ligne générique 3142930).

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies rapportent une supériorité du stent enrobé de BIOLIMUS BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en terme de critère composite de sécurité et de revascularisations de la lésion cible à 390j.

Cependant, la population de patients étudiés n'était pas spécifique de l'indication revendiquée : les patients étaient à risque hémorragique modéré et les données rapportées ne permettent pas d'identifier si les lésions étudiées dans l'étude LEADERS FREE correspondent aux indications revendiquées.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) de BIOFREEDOM par rapport aux endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

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 lésions à haut risque de resténose. Environ 40 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans ces atteintes lésionnelles¹⁴. En appliquant ce taux aux 135 000 angioplasties réalisées en 2013 en France, cela représenterait environ 55 000 patients.

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

Références	Etude LEADERS FREE Urban P, Abizaid A, Chevalier B, Greene S, Meredith I, Morice MC et al. Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy. <i>Am Heart J</i> 2013;165(5):704-9. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. <i>N Engl J Med</i> 2015;373(21):2038-47.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusion entre décembre 2012 et mai 2014
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du stent enrobé de Biolimus BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE dans le traitement de lésion native ou non, de lésion de novo ou d'une resténose intra-stent, chez des patients à haut risque de saignement et éligibles à une double antiagrégation plaquettaire de 1 mois.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> Patients éligibles à une angioplastie percutanée présentant un angor stable, une ischémie silencieuse, un syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST), une lésion native ou non, une lésion de novo ou une resténose intra-stent. Les patients devaient être à haut risque de saignement et éligibles à une double antiagrégation plaquettaire de 1 mois remplissant au moins l'un des critères suivants : - traitement anticoagulant oral dont la poursuite était prévue après l'angioplastie ; - âgés de 75 ans ou plus ; - hémoglobine < 11 g/dl (ou anémie ayant nécessité une transfusion pendant les 4 semaines précédant la randomisation) ; - antécédent d'hémorragie intracrânienne ; - antécédent d'accident vasculaire cérébral de moins de 12 mois ; - antécédent d'hospitalisation pour un saignement de moins de 12 mois ; - diagnostic ou traitement d'un cancer (hors cancer cutané) dans les 3 années précédentes ; - traitement programmé par AINS (autre qu'aspirine) ou corticoïdes pendant plus de 30 jours après l'angioplastie ; - chirurgie programmée nécessitant une interruption de traitement antiagrégant dans les 12 mois suivant l'angioplastie ; - insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min) ; - thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm³) ; - maladie hépatique chronique sévère (hémorragie variqueuse, ascite, encéphalopathie hépatique, jaunisse) ; - mauvaise observance anticipée vis-à-vis d'un traitement antiplaquettaire de plus de 30 jours pour d'autres raisons médicales.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Principaux critères de non inclusion : - patients susceptibles de ne pas être observant à un traitement antiagrégant d'un mois ou à une monothérapie anti-plaquettaire ; - patients nécessitant une angioplastie programmée (plus d'une semaine après l'angioplastie initiale) ; - procédure programmée avec un autre stent que celui de l'étude ; - un saignement actif à l'inclusion ; - diamètre du vaisseau cible < 2,25 mm ou > 4,0 mm ; - choc cardiogénique ; - hypersensibilité connue ou contre-indication à l'aspirine, le clopidogrel, acier inoxydable, zinc, Biolimus A9, ou une sensibilité à un produit de contraste ne pouvant être pré-médié ; - angioplastie pour une lésion autre que la lésion cible de la procédure index pendant les 12 mois précédant ; - espérance de vie < 1 an.
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique internationale : 68 centres répartis dans 20 pays
Produits étudiés	Deux groupes de patients : - BIOFREEDOM : stent actif (Biolimus A9) sans polymère ni vecteur. Tailles disponibles : 6 diamètres entre 2,25 mm et 4mm, 7 longueurs entre 8 et 28 mm et concentration de Biolimus A9 : 15,6µg/mm - STENT NU : GAZELLE Traitement jusqu'à 30j : aspirine (75 à 250 mg/jour) et inhibiteur P2Y₁₂ (clopidogrel 75 à 150 mg/jour traitement privilégié) pendant 30 jours Patients recevant 1 AVK au moment de la sortie peuvent recevoir une tri-thérapie ou une AVK + clopidogrel (sans aspirine) pendant les 30 premiers jours. Traitement de 30 j à 1 an : monothérapie anti-plaquettaire
Critère de jugements principaux	<u>Critère de sécurité</u> Incidence de survenue des événements du critère composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) et thrombose de stent probable ou certaine, à 390 jours. <u>Critère d'efficacité</u> Incidence des revascularisations de la lésion cible à 390j
Critères de jugement secondaires	Décès Infarctus du myocarde Thrombose de stent Saignement Revascularisation du vaisseau cible
Taille de l'échantillon	<u>Critère de sécurité :</u> 1 228 patients par groupe de traitement avec les hypothèses suivantes : - puissance de 80% ; - 5% de patients perdus de vue ; - 3% de décès de cause non cardiaque. <u>Critère d'efficacité :</u> 1 228 patients par groupe de traitement, avec les hypothèses suivantes : - différence de l'incidence des revascularisations de 3,3% entre les 2 groupes ; - puissance de 80% ; - erreur de type I bilatérale de 5% ;

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	- 8% de patients perdus de vue.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 par un système web ou système téléphonique de réponse vocale interactif, bloc de 16, pas de randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critères de jugement principaux :</u> - Analyses en ITTm et en traitement reçu : - population de l'analyse en ITTm : exclusion de 34 patients randomisés par erreur avant l'angiographie coronaire et chez lesquels la lésion n'a pas été éligible à l'angioplastie ; - population de l'analyse en traitement reçu : exclusion de 31 patients supplémentaires traités par un stent autre que ceux de l'étude et le reclassement de 9 patients qui ont reçu le stent de l'autre groupe à la place du stent pour lequel ils avaient été randomisés. - Critère de sécurité : analyse de non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 3,2% (IC unilatéral à 97,5%) et une incidence à 1 an du critère de 8% dans le groupe stent nu. - Critère d'efficacité : analyse de supériorité pour détecter une différence de l'incidence des revascularisations de 3,3% entre les 2 groupes et une incidence des revascularisations à 1 an de 10% dans le groupe stent nu.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	2466 patients randomisés : - BIOFREDOM : 1239 patients - STENT NU : 1227 patients 2432 patients ont eu une angioplastie (population ITTm) - BIOFREDOM : 1221 patients - STENT NU : 1211 patients 2385 patients ont été suivi jusqu'à 1 an ou jusqu'au décès : - BIOFREDOM : 1196 patients - STENT NU : 1189 patients
Durée du suivi	390 jours

	<u>Caractéristique des patients</u>	
	BIOFREEDOM (N=1221)	STENT NU (N=1211)
Age, moyenne (ans)	75,7 ± 9,4	75,7 ± 9,3
Femmes, n (%)	364 (29,8)	374 (30,9)
Indice de masse corporelle, kg/m ²	27,5 ± 4,8	27,2 ± 4,6
Co-morbidités, n/N (%)		
Diabète	414/1217 (34,0)	391/1210 (32,3)
Hypertension	952/1219 (78,1)	961/1208 (79,6)
Hypercholestérolémie	742/1197 (62,0)	746/1189 (62,7)
Maladie pulmonaire chronique obstructive	131/1207 (10,9)	141/1202 (11,7)
Episode index, n (%)		
IDM ST+	57 (4,7)	48 (4,0)
IDM ST-	273 (22,4)	281 (23,2)
Angor instable	177 (14,5)	193 (15,9)
Angor stable	714 (58,5)	689 (56,9)
Maladie multi-vaisseaux, n/N (%)	755/1201 (62,9)	738/1198 (61,6)
Antécédents cardiovasculaires, n/N (%)		
IDM	237/1211 (19,6)	258/1203 (21,4)
Angioplastie	270/1215 (22,2)	265/1208 (21,9)
Pontage aorto-coronarien	115/1217 (9,4)	122/1209 (10,1)
Insuffisance cardiaque congestive	175/1212 (14,4)	150/1211 (12,4)
Fibrillation atriale	424/1215 (34,9)	418/1209 (34,6)
AVC	132/1212 (10,9)	110/1208 (9,1)
Maladie vasculaire périphérique	190/1208 (15,7)	190/1201 (15,8)
Score CRUSADE*	34,1 ± 0,4	34,6 ± 0,4
Critères d'inclusion, n (%)		
Age ≥ 75 ans	788 (64,5)	776 (64,1)
Poursuite d'un traitement anticoagulant après l'angioplastie	448 (36,7)	431 (35,6)
hémoglobine < 11 g/dl (ou transfusion pendant les 4 semaines précédant la randomisation)	185 (15,2)	194 (16,0)
plaquettes < 100 000/mm ³	20 (1,6)	18 (1,5)
Hospitalisation pour un saignement au cours des 12 derniers mois	46 (3,8)	33 (2,7)
AVC	15 (1,2)	24 (2,0)
Antécédent d'hémorragie intracrânienne	14 (1,1)	19 (1,6)
Maladie hépatique chronique sévère	11 (0,9)	10 (0,8)
Clairance de la créatinine < 40 ml/min	219 (17,9)	245 (20,2)
Cancer (hors cutané) de moins de 3 ans	119 (9,7)	120 (9,9)
Chirurgie majeure programmée pendant les 12 prochains mois	187 (15,3)	211 (17,4)
Traitement programmé par AINS (autre qu'aspirine) ou corticoïdes pendant plus de 30 jours	38 (3,1)	34 (2,8)
vis-à-vis d'un traitement antiplaquettaire de plus de 30 jours	41 (3,4)	47 (3,9)
n : nombre de patient, N : nombre de patient total, ¥ : Score CRUSADE : échelle du risque hémorragique chez les patients IDMST- (≤ 20 : très faible risque, entre 21 et 30 : faible risque, entre 31 et 40 : risque modéré, entre 41 et 50 : risque élevé, > 50 : risque très élevé).		
	<u>Caractéristique des lésions et des angioplasties</u>	
	BIOFREEDOM	STENT NU
Accès radial, n (%)	776 (60,7)	756 (58,7)
Procédure échelonnée, n (%)	57 (4,5)	76 (5,9)
Intervention sur plusieurs lésions, n (%)	483 (37,8)	454 (35,3)
Intervention sur plusieurs vaisseaux, n (%)	278 (21,8)	276 (21,4)
Artère coronaire descendante antérieure gauche, n (%)	667 (52,2)	666 (51,7)
Artère coronaire circonflexe gauche, n (%)	370 (29,0)	371 (28,8)
Tronc commun gauche, n (%)	38 (3,0)	50 (3,9)
Artère coronaire droite, n (%)	477 (37,3)	451 (35,0)
Grefe de veine saphène, n (%)	18 (1,4)	23 (1,8)
Lésion de bifurcation, n (%)	190 (14,9)	206 (16,0)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Resténose intra-stent, n (%)	31 (2,4)	33 (2,6)		
	Occlusion totale chronique, n (%)	64 (5,0)	57 (4,4)		
	Lésions				
	Longueur moyenne de la lésion, mm (ET)	17,4 (9,7)	17,2 (9,1)		
	Diamètre moyen du vaisseau, mm (ET)	3,0 (0,5)	3,0 (0,5)		
	Stents				
	Diamètre moyen du stent, mm (ET)	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4		
	Longueur totale par patient, mm (ET)	34,5 ± 23,1	33,4 ± 23,4		
	Nombre moyen de stents par patient	1,9 ± 1,1	1,8 ± 1,2		
	Succès du traitement de la lésion, n (%)	1867 (97,7)	1841 (98,0)		
	Succès de la mise en place du stent, n (%)	2179 (97,7)	2119 (97,6)		
	Succès de la procédure, n (%)	1166 (94,4)	1147 (93,7)		
	ET : écart type				
	<u>Traitements anti-thrombotiques</u>				
		BIOFREEDOM	STENT NU		
	Sortie d'hôpital, n (%)				
	BAP	1176 (96,5%)	1172 (96,9%)		
	aspirine + clopidogrel	1099 (90,2%)	1101 (91,1%)		
ACO	443 (36,3 %)	418 (34,6 %)			
AVK	394 (32,3 %)	382 (31,6 %)			
Trithérapie (ACO + BAP)	408 (33,5 %)	387 (32 %)			
Pendant le suivi, n (%)					
BAP					
23j	1144 (95,2 %)	1131 (94,7 %)			
37j	109 (9,1 %)	116 (9,8 %)			
ACO					
2 mois	404 (37,2 %)	388 (35,2 %)			
12 mois	397 (38,5 %)	377 (37,3 %)			
Monothérapie antiplaquettaire					
2 mois [¥]	985 (90,8 %)	998 (90,5 %)			
12 mois	872 (84,5 %)	841 (83,3 %)			
n : nombre de patients, BAP : bithérapie antiplaquettaire, ACO : anti coagulant oraux, AVK : anti-vitamine K, j : jours, ¥ : dont aspirine 75,4% groupe BIOFREEDOM et 77,5 % groupe STENT NU					
Résultats inhérents aux critères de jugements principaux	<u>Critère de sécurité</u> : Survenue des événements du critère composite incluant décès cardiaque, IDM et thrombose de stent probable ou certaine, à 390 j, n (%)				
	<u>Analyse de non-infériorité</u>				
		BIOFREEDOM	STENT NU	Différence de risque absolue [IC 95%]	p
	Analyse en ITT ^m	112 (9,4 %)	154 (12,9 %)	-3,6 [-6,1 ; -1]	<0,001
	Analyse en traitement reçu	108 (9,2%)	149 (12,6%)	NR	<0,0001
	IDM : infarctus du myocarde, ITT ^m : Intention de traité modifié, NR : non rapporté				
	<u>Analyse de supériorité</u> : HR [IC 95%] : 0,71 [0,56-0,91], p=0,005				

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	<u>Critère d'efficacité</u> : Revascularisations de la lésion cible à 390j, n (%)				
		BIOFREEDOM	STENT NU	Différence de risque absolue [IC 95%]	p
	Analyse en ITTm	59 (5,1%)	113 (9,8%)	-4,8 [-6,9 ; -2,6]	<0,001
	Analyse en traitement reçu	58 (5,1%)	112 (9,8%)	NR	NR
	ITTm : Intention de traité modifié, NR : non rapporté				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires					
			BIOFREEDOM	STENT NU	
			(N=1221)	(n=1211)	
	Décès, n (%)				
	Toutes causes		97 (8,0)	108 (9,0)	
	Cardiaques		50 (4,2)	63 (5,3)	
	IDM, n (%)				
	Tous IDM		72 (6,1)	104 (8,9)	
	IDM à onde-Q		6 (0,5)	7 (0,6)	
	IDM non à onde Q		57 (4,8)	80 (6,9)	
	Non déterminé		10 (0,8)	25 (2,1)	
	Thrombose de stent, n (%)				
	Certaine ou probable		24 (2,0)	26 (2,2)	
	Certaine		16 (1,3)	17 (1,4)	
	Probable		8 (0,7)	9 (0,8)	
	Possible		25 (2,2)	27 (2,3)	
	Aiguë		5 (0,4)	5 (0,4)	
	Subaiguë		7 (0,6)	10 (0,8)	
	Retardée		13 (1,1)	11 (1,0)	
	Revascularisations, n (%)				
	De la lésion cible en urgence		39 (3,3)	67 (5,8)	
	Toute revascularisation de la lésion cible		60 (5,1)	115 (10,0)	
	Du vaisseau cible cliniquement documentée		66 (5,7)	121 (10,5)	
	Toute revascularisation du vaisseau cible		67 (5,8)	125 (10,9)	
	Revascularisation du vaisseau cible par pontage		4 (0,3)	11 (1,0)	
	Toute revascularisation		97 (8,4)	141 (12,2)	
	Saignements, n (%)				
	BARC 1-5		215 (18,1)	225 (19,1)	
	BARC 2-5		166 (13,9)	172 (14,7)	
	BARC 3-5		85 (7,2)	85 (7,3)	
	IDM : infarctus du myocarde, BARC : BARC : Bleeding Academic Research Consortium , BARC : 0 : pas de saignement ; BARC : 5 : saignement fatal				
Effets indésirables	Cf. critère jugement sécurité				

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles