

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 21 mai 2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 4 juin 2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 16/07/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/07/2019

CONCLUSIONS

BIOMIME, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : MERIL LIFE SCIENCES PVT. LTD. (Inde)

Fabricant : MERIL LIFE SCIENCES PVT. LTD. (Inde)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication revendiquée :	Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA), en 1 ^{ère} intention.
---------------------------------	--

Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de du stent BIOMIME dans l'indication revendiquée.
-------------------------------	---

Données analysées :	Données non spécifiques : le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié par la Commission en mai 2018. Données spécifiques : – l'étude MERIT-V : Il s'agit d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, de non-infériorité totalisant 256 patients dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME par rapport aux stents de la gamme XIENCE. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois évaluée par angiographie. – L'étude MERIT-II : Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative totalisant 250 patients dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME.
----------------------------	---

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">– <u>Le registre MILES global</u> : Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique, prospective, observationnelle, non comparative totalisant 520 patients sur les 2500 prévus. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME dans la population « <i>All comers</i> ».– <u>Le registre MILES UK</u> : Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique, prospective, observationnelle, non comparative totalisant 588 patients sur les 750 prévus. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME dans la population « <i>All comers</i> ». |
|--|---|

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

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. MODELES ET REFERENCES

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

Longueur	Diamètre					
	2,5 mm	2,75 mm	3 mm	3,5 mm	4,0 mm	4,5 mm
8 mm	BIO25008	BIO27508	BIO30008	BIO35008	BIO40008	BIO45008
13 mm	BIO25013	BIO27513	BIO30013	BIO35013	BIO40013	BIO45013
16 mm	BIO25016	BIO27516	BIO30016	BIO35016	BIO40016	BIO45016
19 mm	BIO25019	BIO27519	BIO30019	BIO35019	BIO40019	BIO45019
24 mm	BIO25024	BIO27524	BIO30024	BIO35024	BIO40024	BIO45024
29 mm	BIO25029	BIO27529	BIO30029	BIO35029	BIO40029	BIO45029
32 mm	BIO25032	BIO27532	BIO30032	BIO35032	BIO40032	BIO45032
37 mm	BIO25037	BIO27537	BIO30037	BIO35037	BIO40037	BIO45037
40 mm	BIO25040	BIO27540	BIO30040	BIO35040	BIO40040	BIO45040

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

Le système est composé d'un stent pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

– La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA), en 1ère intention. »

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'ensemble des endoprothèses coronaires dites « stents » à libération (lib.) contrôlée (LC) de principe actif.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stent BIOMIME.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par ITC (n°1023), République Tchèque.

03.2. DESCRIPTION

Le système BIOMIME a une épaisseur de maille de 65 µm et se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique nu en alliage chrome cobalt L605) ;
- le mélange de polymères biodégradables BIOPOLY constitué de lactide et de glycolide recouvrant la plateforme ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- un cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

Le sirolimus est libéré progressivement ($83\% \pm 5\%$ sous 48 heures, tout diamètre de stent confondu) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 1,25 µg/mm²).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'événements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néo-intimale in situ).

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux événements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif BIOMIME qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

03.4. ACTE

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS 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 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire :

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2017
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1449
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12300
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35088

DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	19641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	102687
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1822
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5456
Total		178443

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont notamment issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018¹ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018².

➤ Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS :

En termes d'indication :

La Commission propose que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire (cf. indications recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport). Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. L'étude Norstent comparant les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels à 6 ans³.

En termes de données minimales exigibles pour toutes les futures demandes de remboursement en nom de marque :

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour l'objet est de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande de remboursement.

¹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 15/01/2019]

² Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 15/01/2019]

³ Bona KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, *et al.* Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge⁴ devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

Dans le cas d'une demande pour un stent actif déjà pris en charge, une étude prospective observationnelle, de taille et puissance suffisantes reposant sur un critère clinique comme critère de jugement principal pourrait être acceptée sous réserve d'une argumentation solide y compris à partir des bases médico-administratives de l'Assurance Maladie. Elle devra être de préférence comparative, le choix d'une étude non comparative devra être justifié.

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées.

En termes de modalité de remboursement :

La CNEDiMTS recommande de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif ou « stents actifs ».

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Six études spécifiques au stent BIOMIME ont été fournies par le demandeur.

Deux études n'ont pas été retenues : l'étude pilote MERIT-I (protocole⁵ et rapport⁶ fournis) du fait de son effectif faible (30 patients) et l'étude MERIT-III (protocole⁷ et rapport⁸ fournis) en raison de son caractère rétrospectif.

Les études MERIT-II (protocole⁹ et rapport¹⁰ fournis), MERIT-V (Etude Abizaid *et al.*, 2018¹¹ ; avec protocole¹² et rapport¹³ fournis) et les registres MILES Global Registry et UK Registry (protocoles^{14,15} et rapports^{16,17} fournis) ont été retenus.

⁴ Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

⁵ Protocol. The BIOMIME first in man trial (BIOMIME FIM Trial). Protocol version code! BIOFIM/MLS/100209. Version: 1er draft du 10/02/2009

⁶ Clinical Study Report. The First-In-Man Safety and Performance Evaluation of the BioMime Sirolimus-Eluting Stent System for the Treatment of Patients with Single, De novo, Non-complex Coronary Lesions – The BioMime™ Pilot FiM Trial Report. Version du 07/11/2017. Protocol number: BIOFIM/MLS/100209.

⁷ Protocol. A Retrospective study of consecutive patients treated with BioMime™ – Sirolimus Eluting Coronary Stent System during a pre-defined period. Protocol number: BIO 3 TR/MLS/011011. Version finale du 01/10/2011.

⁸ Clinical Study Report _ A Retrospective study of consecutive patients treated with BioMime™ – Sirolimus Eluting Coronary Stent System during a pre-defined period. CTIR number: ref/2016/07/011808. Version du 07/11/2017.

⁹ Protocol. A Prospective Evaluation of BioMime™ - Sirolimus Eluting Stent in a Multi-Centre Study. The BIOMIME 1 trial ou MERIT 2. Protocol version: BIO1TR/MLS/100209. Version finale du 24/02/2009.

¹⁰ Clinical Study Report _ A Prospective Evaluation of BioMime™ - Sirolimus Eluting Stent in a Multi-Centre Study. The merit 2 trial. CTIR ID: CTIR/2016/11/007440. Version du 28/05/2018

¹¹ Abizaid A, Kedev S, Kedhi E, Talwar S, Erglis A, Hlinomaz O, *et al.* Randomized comparison of biodegradable polymer ultra-thin Sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent in patient with de novo native coronary artery lesions: the meriT-V Trial. *EuroIntervention* 2018;14: 1207-1214.

¹² Protocol. A prospective active control open label multicenter randomized clonical trial for comparison between BIOMIME sirolimus eluting stent and XIENCE family of everolimus eluting stent to evaluate efficacy and safety in coronary artery disease (MERIT V). Protocol number: BIOM/RCT/12/03. Version 1.1.0 du 5 avril 2014.

¹³ Interim clinical trial report. A prospective active control open label multicenter randomized clonical trial for comparison between BIOMIME sirolimus eluting stent and XIENCE family of everolimus eluting stent to evaluate efficacy and safety in coronary artery disease (MERIT V). Version du 29/08/2018.

¹⁴ Protocol. Miles – Global registry. Post-Marketing, Multicenter, Single Arm, Observational Clinical Registry to Evaluate Safety and Efficacy of BioMime™ Sirolimus Eluting Stent System In All Comers Real World Population With Coronary Artery Stenosis. Protocol number: BIO/MIL/02/04/13. Version 2.0.0 du 30/04/2016.

¹⁵ Protocol. Miles – UK registry. A Post-Marketing, Multicenter, Single Arm, Observational Clinical Registry to Evaluate Safety and Efficacy of BioMime™ - Sirolimus Eluting Coronary Stent System In All comers Real world Population with Coronary Artery Stenosis in United Kingdom. Protocol number: BIO/MIL/01/03/13. Version 1.1.0 du 03/03/2016.

➤ **Etude MERIT-V**

Il s'agit d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, de non-infériorité en ouvert totalisant 256 patients inclus entre novembre 2014 et décembre 2016 sur 15 sites (Cf Annexe).

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME (stent actif de sirolimus) par rapport aux stents de la gamme XIENCE (stent actif d'évérolimus) dans le traitement des patients ayant jusqu'à 2 lésions *de novo* d'artère coronaire native et un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 3,5 mm. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive (LLL : *Late Lumen Loss*) intra-stent à 9 mois évaluée par angiographie. Les modèles de stents XIENCE utilisés étaient : XIENCE V, PRIME ou XPEDITION. Le suivi angiographique était réalisé à 9 mois après la procédure par un laboratoire indépendant.

2 groupes de patients ont été étudiés:

- Groupe BIOMIME (n=170) avec 182 lésions.
- Groupe XIENCE (n=86) avec 95 lésions.

En supposant 10% de perdus de vue, un échantillon de 256 patients devaient être randomisés (2:1) en 2 groupes de traitement (170 patients dans le groupe BIOMIME et 86 patients dans le groupe XIENCE) afin d'obtenir une puissance de 90% avec un risque alpha unilatéral de 0,05 pour une marge de non infériorité de 0,195 mm.

Résultats

Les caractéristiques d'inclusion des patients, des lésions et de la procédure sont décrites en annexe.

Critère de jugement principal

Les résultats sur le critère de jugement principal sont décrits dans le tableau ci-dessous :

<i>Analyse en ITT (N=199 ; à 9 mois)</i>	<i>BIOMIME N=131 (145 lésions)*</i>	<i>XIENCE N=68 (76 lésions)*</i>	<i>Différence</i>	<i>p</i>
Perte de lumière tardive intra-stent (mm) ; moyenne ± écart type	0,15 ± 0,27	0,15 ± 0,29	-0,0006	IC _{95%} [-0,085 ; 0,072] P _{non-inf.} <0,0001 IC _{95%} [-0,009 ; 0,007] P _{supériorité.} = 0,87

Les résultats relatifs aux autres critères de jugement sont détaillés en annexe.

Commentaires

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique totalisant 256 patients dont le critère de jugement principal est la perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois. Ce critère n'est pas en accord avec les données minimales exigibles demandées par la Commission à savoir un critère clinique comme critère de jugement principal¹⁶.

L'analyse du critère principal angiographique à 9 mois était réalisée chez seulement 77% (131/170) des patients dans le groupe BIOMIME et 81% (70/86) des patients dans le groupe XIENCE. Ainsi, le nombre de patients prévus pour l'analyse du critère de jugement principal n'était pas atteint. La marge de non infériorité (0,195 mm) fixée a priori sur la base de l'étude Spirit III¹⁸ était justifiée mais les résultats de l'analyse en per-protocole n'étaient pas fournis.

¹⁶ Clinical study report. (Global registry). Post-Marketing, Multicenter, Single Arm, Observational Clinical Registry to Evaluate Safety and Efficacy of BioMime™ Sirolimus Eluting Stent System In All Comers Real World Population With Coronary Artery Stenosis. Version du 31/08/2018.

¹⁷ Clinical study report. (Uk Registry). A Post-Marketing, Multicenter, Single Arm, Observational Clinical Registry to Evaluate Safety and Efficacy of BioMime™ - Sirolimus Eluting Coronary Stent System in All comers Real world Population with Coronary Artery Stenosis in United Kingdom. Version du 12/04/2018.

¹⁸ Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, *et al.* Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. A randomized trial. JAMA, 2008; 299 (16): 1903-1913.

➤ Etude MERIT-II

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, multicentrique, non comparative totalisant 250 patients inclus entre août 2009 et janvier 2012 sur 11 sites en Inde.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME dans la maladie coronaire obstructive. Les critères de jugement étaient les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) définis par un critère composite : décès cardiaques et non cardiaques, infarctus du myocarde, pontage aorto-coronarien émergent, ou revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (intervention coronarienne percutanée répétée ou pontage aorto-coronarien), la thrombose de stent aiguë et subaiguë, et la perte de lumière tardive intra-stent et intra-segment à 8 mois. La durée totale du suivi était de 5 ans.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- maladie coronarienne ischémique symptomatique et/ou une ischémie myocardique ;
- lésion cible de novo situées dans un vaisseau coronaire majeur de diamètre de référence compris entre 2,5 et 3,5 mm.

Résultats

Le taux de succès de la procédure était de 99.2%. Le succès de la procédure était défini comme le succès de l'implantation du stent sans survenue d'événements cardiaques majeurs pendant l'hospitalisation.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients sont présentées dans le tableau suivant :

	N=250
Age (année) ; moyenne ± écart-type	56,8 ± 10,6
Femme ; n (%)	42 (16,8)
Antécédents médicaux	
• Diabète type 2 ; n (%)	91 (36,4)
• Hypertension ; n (%)	123 (49,2)
• Dyslipidémie ; n (%)	26 (10,4)
• Infarctus du myocarde (≥30 jours) ; n (%)	80 (32,0)
• Intervention coronarienne percutanée ; n (%)	15 (6,0)
• Pontage aorto-coronarien ; n (%)	4 (1,6)
• Accident Vasculaire Cérébral ; n (%)	2 (0,8)
• Insuffisance cardiaque (CHF) ; n (%)	5 (2,0)
Statut cardiaque	
• Ischémie silencieuse/asymptomatique ; n (%)	28 (11,2)
• Angine stable ; n (%)	94 (37,6)
• Angine instable ; n (%)	68 (27,2)
• Infarctus du myocarde récent (<30 jours) ; n (%)	59 (23,6)

Les caractéristiques des lésions traitées à l'inclusion et les paramètres angiographiques sont présentés dans le tableau suivant :

Pré-procédure	
• Longueur de lésion (mm) ; moyenne [min-max]	12,78 [8,79-18,66]
• Diamètre de référence (mm) ; moyenne [min-max]	2,72 [2,40-2,97]
• Diamètre minimum de la lumière (mm) ; moyenne [min-max]	0,74 [0,47-1,03]
• Diamètre de sténose (mm) ; DS (%)	71,4 [61,4-83,3]
Post-procédure (355 lésions)	
• Diamètre de référence (mm) ; moyenne [min-max]	2,84 [2,51-3,05]
Intra-stent	
• Diamètre minimum de la lumière (mm) ; moyenne [min-max]	2,58 [2,30-2,87]
• Diamètre de sténose (mm) ; DS (%)*	7,6 [4,8-11,8]
• Gain (mm) ; moyenne [min-max]	1,85 [1,48-2,21]
Intra-segment	
• Diamètre minimum de la lumière (mm) ; moyenne [min-max]	2,30 [2,20-2,61]
• Diamètre de sténose (mm) ; DS (%)	15,4 [10,4-22,3]
• Gain (mm) ; moyenne [min-max]	1,59 [1,22-1,95]

*DS% : Diameter Stenosis percentage

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	30 jrs (n=249)	6 mois (n=249)	8 mois (n=249)	12 mois (n=249)	3 ans (n=242)	5 ans (n=214)
MACE ; n (%)	0 (0)	6 (2,4)	8 (3,2%)	15 (6,0)	19 (7,9)	19 (8,9)
• Décès cardiaque ; n (%)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,9)
• Décès non cardiaque ; n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,9)	9 (4,2)
• Infarctus du myocarde ; n(%)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,7)	4 (1,9)
• Revascularisation de la lésion cible ; n (%)	0 (0)	3 (1,2)	5 (2,0)	12 (4,8)	13 (5,4)	13 (6,1)
Thrombose du stent (certaine ou probable) ; n(%)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,5)
Thrombose du stent (possible) ; n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perte de lumière tardive intra-stent (mm) ; moy [min-max]			0,12 [0,04-0,30]			
Perte de lumière tardive intra-segment (mm) ; moy [min-max]			0,11 [0,04-0,29]			

MACE (Major Adverse Cardiac Event) : décès cardiaque, infarctus du myocarde (Q-wave et non Q -wave), pontage aorto-coronarien émergent, ou revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (intervention coronarienne percutanée répétée ou pontage aorto-coronarien).

Commentaires

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique non comparative totalisant 250 patients dans laquelle aucun calcul du nombre de sujet n'a été effectué et dont les critères de jugement étaient multiples.

➤ Registre MILES global

Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique internationale (19 sites), prospective, observationnelle, non comparative totalisant 520 patients inclus depuis juin 2013 sur les 2500 patients prévus au total. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME dans la population « All comers » en pratique clinique courante chez des patients ayant été traités par angioplastie coronaire et ayant reçu un stent BIOMIME sans indication de pontage aorto-coronarien.

Le critère d'évaluation principal (défini comme un critère d'efficacité) était le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible à 9 mois composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde non clairement attribué à aucun autre vaisseau que le vaisseau cible ou revascularisation du vaisseau cible incluant la revascularisation de la lésion cible.

Sur les 520 patients, 255 patients avaient terminé le suivi à 1 an et 119 le suivi à 2 ans.

Résultats

La procédure était un succès¹⁹ chez l'ensemble des 520 patients.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant :

	N=520
Age (année) ; moyenne ± écart type	64,12 ± 11,14
Homme ; n (%)	385 (74)
Femme ; n (%)	135 (26)
Indice de Masse Corporelle (kg/m²) ; moyenne ± écart type	27,10 ± 4,44
Fumeur ; n (%)	265 (51)
Alcoolisme ; n (%)	106 (20,4)
Antécédents médicaux	
• Maladie coronaire familiale; n (%)	155 (29,8)
• Diabète type 2; n (%)	151 (29)
• Dyslipidémie; n (%)	267 (51,3)
• Hypertension; n (%)	326 (62,7)
• Insuffisance rénale; n (%)	33 (6,3)
• Anémie; n (%)	8 (1,5)

¹⁹ La procédure est un succès si elle est programmée au moment de la procédure initiale d'implantation et si elle intervient au niveau d'un vaisseau non préalablement traité par un stent BIOMIME et si elle intervient dans les 90 jours de la procédure d'implantation initiale du stent BIOMIME

• Maladie du foie; n (%)	11 (2,1)
• Maladie chronique pulmonaire; n (%)	31 (6)
• Maladie périphérique vasculaire; n (%)	21 (4)
• Autre maladie; n (%)	105 (20,2)
Antécédents cardiovasculaires	
• Accident Vasculaire Cérébral; n (%)	21 (4)
• Maladie cardiovasculaire; n (%)	87 (16,7)
• Attaque ischémique transitoire; n (%)	6 (1,2)
• Autre; n (%)	95 (18,3)
• Infarctus du myocarde; n (%)	73 (14)
• Intervention coronarienne percutanée ; n (%)	21 (4)
Situation cardiaque	
• Ischémie silencieuse; n (%)	118 (22,7)
• Angine stable; n (%)	161 (31)
• Angine instable; n (%)	214 (41,2)

Les caractéristiques de lésions à l'inclusion et de la procédure sont présentées dans le tableau suivant :

Nombre total de lésions	684
Longueur de la lésion ; (moyenne ± écart-type)	21,99 ± 12,64
% Diamètre sténose* ; (moyenne ± écart-type)	82,89 ± 7,55
RVD (moyenne ± écart-type)	2,98 ± 10,45
MLD (moyenne ± écart-type)	1,05 ± 2,22
Longueur du stent ; (moyenne ± écart-type)	25 ± 8,97
Diamètre du stent ; (moyenne ± écart-type)	3,01 ± 0,45

RVD (Reference Vessel Diameter): diamètre du vaisseau de référence ; MLD : (Minimum Lumen Diameter) : diamètre minimum de la lumière, unités : NR. *Diameter stenosis (%) est le diamètre du vaisseau de référence moins le diamètre minimal de la lumière divisé par le diamètre de référence et multiplié par 100 (Diameter of the reference vessel minus the minimal luminal diameter; divided by the reference diameter and multiplied by 100).

Critère d'évaluation principal

– Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 9 mois (critère d'efficacité) :

Analyse en ITT (N=368 ; à 9 mois)	
Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF); n (%)	NR
• Décès cardiaque ; n (%)	1 (0,27)
• Infarctus du myocarde ; n (%)	2 (0,54)
• ID-TVR ; n (%)	0 (0,0)
• Non-ID-TVR ; n (%)	4 (1,09)
• ID-TLR ; n (%)	0 (0,0)

Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde non clairement attribué à aucun autre vaisseau et revascularisation du vaisseau cible. ID-TVR : revascularisation du vaisseau cliniquement documenté. Non ID-TVR : revascularisation du vaisseau non cliniquement documenté. ID-TLR : revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté.

Critères d'évaluation secondaires

Les résultats sur les critères secondaires évalués sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Analyse en ITT	A l'hôpital (N=520)	1 mois (N=467)	9 mois (N=368)	12 Mois (N=255)	24 Mois (N=119)
Décès cardiaque ; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,27)	0 (0,0)	0 (0,0)
infarctus du myocarde ; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,54)	0 (0,0)	0 (0,0)
ID-TVR ; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Non-ID-TVR ; n (%)	0 (0,0)	1 (0,21)	4 (1,09)	1 (0,39)	1 (0,84)
ID-TLR ; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombose de stent ; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MACE, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,81)	0 (0,0)	0 (0,0)

Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde non clairement attribué à aucun autre vaisseau que le vaisseau cible ou revascularisation du vaisseau cible incluant la revascularisation de la lésion cible. ID-TVR : revascularisation du vaisseau cliniquement documenté. Non ID-TVR : revascularisation du vaisseau non cliniquement documenté. ID-TLR : revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté. ID-TLR : revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté. MACE (événements cardiaques majeurs) : décès, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifié

Commentaires

Il s'agit d'une analyse intermédiaire portant sur 520 patients sur les 2500 prévus au total. Le calcul du nombre de sujet sur le critère de jugement principal (TVF à 9 mois) était effectué à priori. Cependant, dans l'analyse intermédiaire prévue après 9 mois le résultat sur critère de jugement principal n'était pas fourni.

➤ **Registre MILES UK**

Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique réalisée en Angleterre (14 sites), prospective, observationnelle, non comparative totalisant au 5 mars 2018, 588 patients inclus sur les 750 patients prévus au total. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent BIOMIME dans la population « All comers » en pratique clinique courante chez des patients ayant été traités pour une intervention coronarienne percutanée et ayant reçu un stent BIOMIME comme traitement de leur maladie coronarienne sans indication de pontage aorto-coronarien.

Le critère d'évaluation principal (défini comme critère d'efficacité) était le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible à 9 mois composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde non clairement attribué à aucun autre vaisseau que le vaisseau cible ou revascularisation du vaisseau cible incluant la revascularisation de la lésion cible.

Au 5 mars 2018, sur les 588 patients inclus, 535 avaient effectué le suivi à 1 mois, 352 à 9 mois, 262 à 1 an et 136 à 2 ans.

Résultats

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant :

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS		N=588
Age (année) ; moyenne ± écart type		64,14 ± 13,19
Homme ; n (%)		418 (71,1)
Femme ; n (%)		170 (28,9)
Indice de masse corporelle (kg/m ²) ; moyenne ± écart type		29,19 ± 6,15
Antécédents médicaux		
• Diabète type 2 ; n (%)		123 (20,9)
• Dyslipidémie; n (%)		332 (56,5)
• Hypertension; n (%)		343 (58,3)
• Fumeur; n (%)		236 (40,1)
• Consommation d'alcool ; n (%)		178 (30,3)
• Insuffisance rénale ; n (%)		41 (7)
• Anémie ; n (%)		12 (2)
• Maladie du foie ; n (%)		4 (0,7)
• Maladie pulmonaire ; n (%)		59 (10)
• Maladie périphérique vasculaire ; n (%)		21 (3,6)
• Accident vasculaire cérébral ; n (%)		35 (6)
• Infarctus du myocarde ; n (%)		113 (19,2)
• Pontage coronarien ; n (%)		27 (4,6)
• Intervention coronarienne percutanée ; n (%)		117 (19,9)
• Autre maladie		156 (26,5)
Statut cardiaque		
• Angine stable ; n (%)		344 (58,5)
• Angine instable ; n (%)		62 (10,5)
• Ischémie silencieuse/asymptomatique ; n (%)		64 (10,9)
• Infarctus du myocarde ; n (%)		118 (20,1)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; n (%)		53,10 ± 8,50

Caractéristiques des lésions à l'inclusion et de la procédure sont présentées dans le tableau suivant :

CARACTERISTIQUES DES LESIONS ET DE LA PROCEDURE	
Nombre total de lésion	699
Diamètre de référence du vaisseau (mm) ; moyenne ± écart type	3,13 ± 0,67
Diamètre sténose*, (moyenne ± écart-type), %	84,23 ± 9,35
Longueur de lésion (mm) ; moyenne ± écart-type	25,49 ± 14,18
Longueur moyenne de stent (mm) ; moyenne ± écart-type	29,56 ± 10,39
Diamètre moyen de stent (mm) ; moyenne ± écart-type	3,05 ± 0,50

*Unité non renseignée

Critère d'évaluation principal

– Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 9 mois (critère d'efficacité) :

Analyse en ITT (N=352 ; à 9 mois)	
Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF); n (%)	NR
• Décès cardiaque ; n (%)	3 (0,85)
• Infarctus du myocarde ; n (%)	3 (0,85)
• ID-TVR ; n (%)	4 (1,14)

Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde non clairement attribué à aucun autre vaisseau et revascularisation du vaisseau cible. ID-TVR : revascularisation du vaisseau cliniquement documenté.

Critères d'évaluation secondaires

Les résultats sur les critères secondaires évalués sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Analyse en ITT	A l'hôpital (N=588)	1 mois (N=535)	9 mois (N=352)	12 Mois (N=262)	24 Mois (N=136)
Décès cardiaque ; n (%)	0 (0,0)	2 (0,37)	3 (0,85)	3 (1,14)	3 (2,20)
Infarctus du myocarde ; n (%)	0 (0,0)	2 (0,37)	3 (0,85)	5 (1,53)	6 (3,67)
ID-TVR ; n (%)	0 (0,0)	2 (0,37)	4 (1,14)	5 (1,91)	7 (5,14)
Non TVR ; n (%)	0 (0,0)	1 (0,19)	11 (3,12)	12 (4,58)	13 (9,55)
TLR ; n (%)	0 (0,0)	2 (0,37)	3 (0,85)	4 (1,52)	6 (4,41)
Thrombose de stent (certaine) ; n (%)	0 (0%)	1 (0,19)	2 (0,57)	2 (0,76)	2 (1,47)
Thrombose de stent (probable) ; n (%)	0 (0%)	1 (0,19)	1 (0,28)	2 (0,76)	2 (1,47)
Cumulative MACE ; n (%)	0 (0,0)	6 (1,12)	10 (2,84)	13 (4,96)	16 (11,76)

Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde non clairement attribué à aucun autre vaisseau que le vaisseau cible ou revascularisation du vaisseau cible incluant la revascularisation de la lésion cible. TVR : revascularisation du vaisseau. MACE (événements cardiaques majeurs cumulatifs) : décès, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifié. TLR : revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté.

Commentaires

Il s'agit d'une analyse intermédiaire sur 588 patients sur les 750 prévus au total. Le calcul du nombre de sujet sur le critère de jugement principal (TVF à 9 mois) était effectué a priori. Cependant, dans l'analyse intermédiaire prévue après 9 mois le résultat sur le critère de jugement principal n'était pas fourni.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance fournies par le demandeur portent sur un total de 246 623 stents BIOMIME commercialisés dans le monde de 2014 à 2018 dont 95 856 en Europe (aucun stent BIOMIME n'a été vendu en France). Aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté en Europe et dans le monde sur cette même période.

Au total, sur les six études fournies, quatre études ont été retenues dont une étude contrôlée randomisée multicentrique sur 256 patients. Cependant, le critère de jugement principal, la perte de lumière tardive évaluée à 9 mois, n'est pas en accord avec le référentiel de la Commission qui exige pour toute demande de remboursement d'un stent actif au moins une étude contrôlée randomisée avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

Au total, les données disponibles ne répondent pas aux exigences de la Commission définies dans son rapport de mai 2018¹. Ainsi, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité du stent BIOMIME. L'intérêt du stent BIOMIME ne peut donc être établi dans l'indication revendiquée.

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 thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 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, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- 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 optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée 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.

- 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 SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016²⁰.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

²⁰ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.
https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf
[consulté le 15/01/2019]

– **Maladie coronarienne 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.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique).

Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de comorbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

– **SCA**

SCA ST+

Lors d'un SCA 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).

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. 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.

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 ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

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

SCA non ST+

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : 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 diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM 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. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement 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.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment.

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). Ils feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. 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.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent >60 mm, une occlusion totale chronique. Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation. Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

– Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).²¹

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²², l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.

²¹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 15/01/2019]

²² L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- 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 actifs 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) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

La Commission trouve un intérêt thérapeutique à l'implantation d'un stent actif dans l'insuffisance coronaire chez les patients ayant une insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native supérieure ou égale à 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). Néanmoins, les données cliniques disponibles sur le stent à élution de sirolimus BIOMIME ne permettent pas d'établir son intérêt thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place du stent actif BIOMIME dans la prise en charge des patients avec une insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native supérieure ou égale à 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) (situation générale).

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès²³.

²³ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes²⁴.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{25,26}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas²⁷.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁸ 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, dans l'étude NorStent²⁹ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30.

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus BIOMIME répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le stent enrobé de sirolimus BIOMIME répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

²⁴ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 31/01/2019]

²⁵ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

²⁶ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 31/01/2019]

²⁷ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 31/01/2019]

²⁸ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

²⁹ Bonaa KH, Mannsverf J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

ANNEXE

Référence	ETUDE MERIT-V Abizaid A, Kedev S, Kedhi E, Talwar S, Erglis A, Hlinomaz O, <i>et al. Randomized Comparison of Biodegradable Polymer Ultra-thin Sirolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Coronary Stent in Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions.</i> EuroIntervention. 2018 Sep 18. pii: EIJ-D-18-00762. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00762.
Type de l'étude	Etude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, de non infériorité en ouvert.
Date et durée de l'étude	Date d'inclusion des patients : novembre 2014 - décembre 2016.
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de BIOMIME comparé au stent de la gamme XIENCE dans le traitement des patients ayant des lésions <i>de novo</i> de l'artère coronaire.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> : • Patient âgé ≥ 18 ans ; • Maladie ischémique du cœur ou ischémie myocardique (angine stable, angine instable ou ischémie silencieuse) ; • Jusqu'à 2 lésions <i>de novo</i> (longueur ≤ 44mm) • Diamètre du vaisseau de référence $\geq 2,5$ et $\leq 3,5$mm. <u>Critères de non-inclusion</u> : • Localisation de la lésion au tronc commun gauche ou aorto-ostiale ; • Fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 30\%$; • Tortuosité extrême ou angulation de la lésions ($<45^\circ$) ; • Calcification sévère proximale au niveau ou dans de la lésion cible; • Lésion resténotique ; • Lésion de bifurcation avec une branche de diamètre >2mm ; • Patient présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q les 72 heures précédant la procédure d'implantation sauf si les enzymes CK et CK-MB étaient inférieurs au double de la limite normale haute.
Cadre et lieu de l'étude	15 centres en Europe et au Brésil : 12 sites au Pays-Bas, Belgique, Angleterre, Espagne, Lettonie, Macédoine, République Tchèque et Pologne ; et 3 sites au Brésil.
Produits étudiés	Stent enrobé de sirolimus pour BIOMIME versus stent enrobé d'everolimus pour la gamme XIENCE (XIENCE V ou PRIME ou XPEDITION).
Critère de jugement principal	<u>Critère angiographique</u> : • Perte de lumière tardive (Late Lumen Loss/LLL) intra-stent à 9 mois.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères angiographiques</u> (évalué à 9 mois): • Diamètre de sténose intra-stent et intra-segment; • Diamètre minimum de lumière (MLD); • Perte de lumière tardive (LLL) intra-segment. <u>Critères cliniques</u> : • MACE défini comme un critère composite comprenant : décès cardiaque, tout infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible avec ischémie documentée (ID-TVR).
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	En supposant 10% de perdus de vu, un échantillon de 256 patients devaient être randomisés (2:1) en 2 groupes de traitement (170 patients dans le groupe BIOMIME SES et 86 patients dans le groupe XIENCE EES) afin d'obtenir une puissance de 90% avec un risque alpha unilatéral de 0,05 pour une marge de non infériorité de 0,195 mm.
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés selon un ratio 2 :1 dans le groupe de traitement BIOMIME ou XIENCE (XIENCE V ; PRIME ou XPEDITION) grâce à l'utilisation d'un système centralisé sur le web (liste de randomisation réalisée par bloc de 6).
Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues (moyenne $\pm$ écart type) étaient analysées par un test t de Student (distribution normale) ou un test U de Mann-Withney (distribution ne suivant pas une loi normale). Les variables catégorielles (%) étaient analysées selon le test du Chi-2 ou le test de Fischer. Les données obtenues ont été gérées et analysées par une CRO indépendante (JSS Medical Research India Pvt.Ltd., India). Un calcul de puissance a posteriori basé sur le taux de sortie d'étude observé pour le critère angiographique montrait une puissance de 86% pour démontrer la non-infériorité de BIOMIME versus XIENCE.

RESULTATS																																																																													
Nombre de sujets analysés	256 patients inclus et randomisés : 170 dans le groupe BIOMIME et 86 dans le groupe XIENCE. Dans le groupe BIOMIME : 168 (98,82%) ont eu un suivi clinique et 131 (77,06%) un suivi angiographique à 9 mois (il y a eu un décès non cardiaque et un retrait de consentement). Dans le groupe XIENCE : 84 (97,67%) ont eu un suivi clinique et 70 (81,40%) un suivi angiographique à 9 mois (il y a eu 2 retraits de consentement).																																																																												
Durée du suivi	La durée du suivi des patients était de 2 ans au total. - Le suivi angiographique était prévu à 9 mois après la procédure (critère de jugement principal). - Le suivi clinique était prévu à 30 jours, 5 mois, 9 mois, 12 mois et à 24 mois après procédure.																																																																												
caractéristiques des patients	<table><tr><th>Caractéristiques des patients (n=256)</th><th>BIOMIME N=170 (182 lésions)</th><th>XIENCE N=86 (95 lésions)</th></tr><tr><td>Age (année); moyenne ± écart type</td><td>64,33 ± 9,57</td><td>64,70 ± 8,99</td></tr><tr><td>Homme ; n (%)</td><td>111 (65,29)</td><td>53 (61,63)</td></tr><tr><td>Indice de masse corporelle (kg/m²) ; n (%)</td><td>28,64 ± 4,45</td><td>29,40 ± 4,39</td></tr><tr><td colspan="3">Antécédents médicaux</td></tr><tr><td>• diabète type 2 ; n (%)</td><td>41 (24,12)</td><td>18 (20,93)</td></tr><tr><td>• hypertension ; n (%)</td><td>125 (73,53)</td><td>68 (79,07)</td></tr><tr><td>• dyslipidémie ; n (%)</td><td>118 (69,41)</td><td>59 (68,60)</td></tr><tr><td>• maladie chronique pulmonaire ; n (%)</td><td>9 (5,29)</td><td>10 (11,63)</td></tr><tr><td>• fumeur ; n (%)</td><td>71 (41,76)</td><td>41 (47,67)</td></tr><tr><td>• maladie coronaire ; n (%)</td><td>67 (39,41)</td><td>29 (33,72)</td></tr><tr><td>• insuffisance rénale ; n (%)</td><td>4 (2,35)</td><td>2 (2,33)</td></tr><tr><td>• infarctus du myocarde; n (%)</td><td>37 (21,76)</td><td>13 (15,12)</td></tr><tr><td>• intervention coronarienne percutanée ; n (%)</td><td>31 (18,24)</td><td>14 (16,28)</td></tr><tr><td colspan="3">Statut cardiaque</td></tr><tr><td>• angine stable ; n (%)</td><td>116 (68,24)</td><td>61 (70,9)</td></tr><tr><td>• angine instable ; n (%)</td><td>25 (14,71)</td><td>12 (13,95)</td></tr><tr><td>• ischémie asymptomatique ; n (%)</td><td>16 (9,41)</td><td>5 (5,81)</td></tr><tr><td>• STEMI* ; n (%)</td><td>3 (1,76)</td><td>0</td></tr><tr><td>• NSTEMI** ; n (%)</td><td>10 (5,88)</td><td>8 (9,30)</td></tr><tr><td>• Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; n (%)</td><td>55,86 ± 7,22</td><td>56,82 ± 10,13</td></tr></table> STEMI : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST à l'ECG, NSTEMI : syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à l'ECG		Caractéristiques des patients (n=256)	BIOMIME N=170 (182 lésions)	XIENCE N=86 (95 lésions)	Age (année); moyenne ± écart type	64,33 ± 9,57	64,70 ± 8,99	Homme ; n (%)	111 (65,29)	53 (61,63)	Indice de masse corporelle (kg/m ²) ; n (%)	28,64 ± 4,45	29,40 ± 4,39	Antécédents médicaux			• diabète type 2 ; n (%)	41 (24,12)	18 (20,93)	• hypertension ; n (%)	125 (73,53)	68 (79,07)	• dyslipidémie ; n (%)	118 (69,41)	59 (68,60)	• maladie chronique pulmonaire ; n (%)	9 (5,29)	10 (11,63)	• fumeur ; n (%)	71 (41,76)	41 (47,67)	• maladie coronaire ; n (%)	67 (39,41)	29 (33,72)	• insuffisance rénale ; n (%)	4 (2,35)	2 (2,33)	• infarctus du myocarde; n (%)	37 (21,76)	13 (15,12)	• intervention coronarienne percutanée ; n (%)	31 (18,24)	14 (16,28)	Statut cardiaque			• angine stable ; n (%)	116 (68,24)	61 (70,9)	• angine instable ; n (%)	25 (14,71)	12 (13,95)	• ischémie asymptomatique ; n (%)	16 (9,41)	5 (5,81)	• STEMI* ; n (%)	3 (1,76)	0	• NSTEMI** ; n (%)	10 (5,88)	8 (9,30)	• Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; n (%)	55,86 ± 7,22	56,82 ± 10,13												
	Caractéristiques des patients (n=256)	BIOMIME N=170 (182 lésions)	XIENCE N=86 (95 lésions)																																																																										
Age (année); moyenne ± écart type	64,33 ± 9,57	64,70 ± 8,99																																																																											
Homme ; n (%)	111 (65,29)	53 (61,63)																																																																											
Indice de masse corporelle (kg/m ²) ; n (%)	28,64 ± 4,45	29,40 ± 4,39																																																																											
Antécédents médicaux																																																																													
• diabète type 2 ; n (%)	41 (24,12)	18 (20,93)																																																																											
• hypertension ; n (%)	125 (73,53)	68 (79,07)																																																																											
• dyslipidémie ; n (%)	118 (69,41)	59 (68,60)																																																																											
• maladie chronique pulmonaire ; n (%)	9 (5,29)	10 (11,63)																																																																											
• fumeur ; n (%)	71 (41,76)	41 (47,67)																																																																											
• maladie coronaire ; n (%)	67 (39,41)	29 (33,72)																																																																											
• insuffisance rénale ; n (%)	4 (2,35)	2 (2,33)																																																																											
• infarctus du myocarde; n (%)	37 (21,76)	13 (15,12)																																																																											
• intervention coronarienne percutanée ; n (%)	31 (18,24)	14 (16,28)																																																																											
Statut cardiaque																																																																													
• angine stable ; n (%)	116 (68,24)	61 (70,9)																																																																											
• angine instable ; n (%)	25 (14,71)	12 (13,95)																																																																											
• ischémie asymptomatique ; n (%)	16 (9,41)	5 (5,81)																																																																											
• STEMI* ; n (%)	3 (1,76)	0																																																																											
• NSTEMI** ; n (%)	10 (5,88)	8 (9,30)																																																																											
• Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; n (%)	55,86 ± 7,22	56,82 ± 10,13																																																																											
	<table><tr><th>caractéristiques des lésions et de la procédure</th><th>BIOMIME (182 lésions)</th><th>XIENCE (95 lésions)</th></tr><tr><td colspan="3">Vaisseau cible</td></tr><tr><td>• interventriculaire antérieure (LAD) ; n (%)</td><td>86 (47,25)</td><td>32 (33,68)</td></tr><tr><td>• artère circonflexe (LCX) ; n (%)</td><td>37 (20,33)</td><td>27 (28,42)</td></tr><tr><td>• coronaire droite (RCA) ; n (%)</td><td>59 (32,42)</td><td>36 (37,89)</td></tr><tr><td colspan="3">Nombre total de vaisseau malade</td></tr><tr><td>• 1 ; n (%)</td><td>144 (84,71)</td><td>73 (84,88)</td></tr><tr><td>• 2 ; n (%)</td><td>25 (14,71)</td><td>12 (13,95)</td></tr><tr><td>• 3 ; n (%)</td><td>1 (0,59)</td><td>1 (1,16)</td></tr><tr><td colspan="3">Calcification de la lésion</td></tr><tr><td>• modéré / sévère ; n (%)</td><td>51 (28,02)</td><td>20 (21,05)</td></tr><tr><td colspan="3">Tortuosité</td></tr><tr><td>• modéré / sévère ; n (%)</td><td>8 (4,40)</td><td>8 (8,42)</td></tr><tr><td colspan="3">Caractéristique de lésion</td></tr><tr><td>• type A ; n (%)</td><td>15 (8,24)</td><td>12 (12,63)</td></tr><tr><td>• type B1 ; n (%)</td><td>50 (27,47)</td><td>25 (26,32)</td></tr><tr><td>• type B2 ; n (%)</td><td>60 (32,97)</td><td>24 (25,26)</td></tr><tr><td>• type C ; n (%)</td><td>57 (31,32)</td><td>34 (35,79)</td></tr><tr><td colspan="3">Angulation de lésion</td></tr><tr><td>• 45-90 ; ° n (%)</td><td>14 (7,69)</td><td>5 (5,26)</td></tr><tr><td>• 90°; n (%)</td><td>0</td><td>1 (1,05)</td></tr><tr><td>RVD (mm) ; moyenne ± écart type</td><td>2,92 ± 0,40</td><td>2,96 ± 0,44</td></tr><tr><td>MLD (mm) ; moyenne ± écart type</td><td>1,03 ± 0,45</td><td>1,01 ± 0,44</td></tr><tr><td>Longueur de stent (mm) ; moyenne ± écart type</td><td>21,20 ± 7,73</td><td>21,73 ± 8,05</td></tr><tr><td>Diamètre de stent (mm) ; moyennes ± écart type</td><td>3,10 ± 0,38</td><td>3,12 ± 0,44</td></tr></table> LAD: Left Anterior Descending Artery (Artère antérieure gauche descendante); LCx: Left Circumflex Artery (Artère gauche circonflexe); MLD: Minimum Lumen Diameter (Diamètre minimum de la lumière); RCA: Right Coronary Artery (Artère coronaire droite); RVD: Reference Vessel Diameter (Diamètre du vaisseau de référence); VD: Vessel Disease (Vaisseau malade).		caractéristiques des lésions et de la procédure	BIOMIME (182 lésions)	XIENCE (95 lésions)	Vaisseau cible			• interventriculaire antérieure (LAD) ; n (%)	86 (47,25)	32 (33,68)	• artère circonflexe (LCX) ; n (%)	37 (20,33)	27 (28,42)	• coronaire droite (RCA) ; n (%)	59 (32,42)	36 (37,89)	Nombre total de vaisseau malade			• 1 ; n (%)	144 (84,71)	73 (84,88)	• 2 ; n (%)	25 (14,71)	12 (13,95)	• 3 ; n (%)	1 (0,59)	1 (1,16)	Calcification de la lésion			• modéré / sévère ; n (%)	51 (28,02)	20 (21,05)	Tortuosité			• modéré / sévère ; n (%)	8 (4,40)	8 (8,42)	Caractéristique de lésion			• type A ; n (%)	15 (8,24)	12 (12,63)	• type B1 ; n (%)	50 (27,47)	25 (26,32)	• type B2 ; n (%)	60 (32,97)	24 (25,26)	• type C ; n (%)	57 (31,32)	34 (35,79)	Angulation de lésion			• 45-90 ; ° n (%)	14 (7,69)	5 (5,26)	• 90°; n (%)	0	1 (1,05)	RVD (mm) ; moyenne ± écart type	2,92 ± 0,40	2,96 ± 0,44	MLD (mm) ; moyenne ± écart type	1,03 ± 0,45	1,01 ± 0,44	Longueur de stent (mm) ; moyenne ± écart type	21,20 ± 7,73	21,73 ± 8,05	Diamètre de stent (mm) ; moyennes ± écart type	3,10 ± 0,38	3,12 ± 0,44
caractéristiques des lésions et de la procédure	BIOMIME (182 lésions)	XIENCE (95 lésions)																																																																											
Vaisseau cible																																																																													
• interventriculaire antérieure (LAD) ; n (%)	86 (47,25)	32 (33,68)																																																																											
• artère circonflexe (LCX) ; n (%)	37 (20,33)	27 (28,42)																																																																											
• coronaire droite (RCA) ; n (%)	59 (32,42)	36 (37,89)																																																																											
Nombre total de vaisseau malade																																																																													
• 1 ; n (%)	144 (84,71)	73 (84,88)																																																																											
• 2 ; n (%)	25 (14,71)	12 (13,95)																																																																											
• 3 ; n (%)	1 (0,59)	1 (1,16)																																																																											
Calcification de la lésion																																																																													
• modéré / sévère ; n (%)	51 (28,02)	20 (21,05)																																																																											
Tortuosité																																																																													
• modéré / sévère ; n (%)	8 (4,40)	8 (8,42)																																																																											
Caractéristique de lésion																																																																													
• type A ; n (%)	15 (8,24)	12 (12,63)																																																																											
• type B1 ; n (%)	50 (27,47)	25 (26,32)																																																																											
• type B2 ; n (%)	60 (32,97)	24 (25,26)																																																																											
• type C ; n (%)	57 (31,32)	34 (35,79)																																																																											
Angulation de lésion																																																																													
• 45-90 ; ° n (%)	14 (7,69)	5 (5,26)																																																																											
• 90°; n (%)	0	1 (1,05)																																																																											
RVD (mm) ; moyenne ± écart type	2,92 ± 0,40	2,96 ± 0,44																																																																											
MLD (mm) ; moyenne ± écart type	1,03 ± 0,45	1,01 ± 0,44																																																																											
Longueur de stent (mm) ; moyenne ± écart type	21,20 ± 7,73	21,73 ± 8,05																																																																											
Diamètre de stent (mm) ; moyennes ± écart type	3,10 ± 0,38	3,12 ± 0,44																																																																											

Résultats inhérents au critère de jugement principal					
	Analyse en ITT (N=199 ; à 9 mois)	BIOMIME N=131 (145 lésions)*	XIENCE N=68 (76 lésions)*	Différence	p
	Perte de lumière tardive (LLL intra-stent) (mm) ; moyenne ± écart type	0,15 ± 0,27	0,15 ± 0,29	-0,0006	IC _{95%} [-0,085 ; 0,072] p _{non-inf.} <0,0001 IC _{95%} [-0,009 ; 0,007] p _{supériorité.} = 0,87
*les données angiographiques à 9 mois étaient disponibles pour 131 patients (146 lésions) dans le groupe BIOMIME et 70 patients (79 lésions) dans le groupe XIENCE). Cependant, 2 patients (3 lésions) dans le groupe XIENCE et une lésion sur 2 lésions pour 1 patient dans le groupe BIOMIME n'étaient pas analysables.					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires					
	Analyse en ITT (N=252 ; A 9 mois)	BIOMIME N=168	XIENCE N=84	p	
	Décès cardiaque	0	0	-	
	Décès non cardiaque	1 (0,60)	0	0,48	
	Tout infarctus du myocarde	1 (0,60)	4 (4,76)	0,03	
	Infarctus du myocarde du vaisseau cible	1 (0,60)	1 (1,19)	0,62	
	ID-TLR	4 (2,38)*	2 (2,38)	0,99	
	ID-TVR (incluant TLR)	4 (2,38)	2 (2,38)	0,99	
	ID-TVR (non-TLR)	0	0	-	
	MACE total	5 (2,98)	6 (7,14)	0,13	
	Thrombose de stent (certaine ou probable)	0	0	-	
	variables exprimées en n (%).*Sur 4 patients, la perte de lumière tardive (LLL) était disponible pour seulement 2 patients car 2 patients avaient retiré leur consentement. ID-TLR: Ischemia-driven target lesion revascularization (revascularisation de la lésion cible suite à ischémie); ID-TVR: Ischemia-Driven Target Vessel Revascularization (revascularisation du vaisseau cible suite à une ischémie) ; MACE: Major adverse cardiac events (événements cardiaques majeurs).				
		BIOMIME	XIENCE	P	
	Inclusion				
	Nombre de lésion (patients)	182 (170)	95 (86)		
	Longueur de lésion ; mm	16,71 ± 9,74	17,64 ± 11,21	0,47	
	RVD ; mm	2,92 ± 0,40	2,96 ± 0,44	0,42	
	MLD ; mm	1,03 ± 0,45	1,01 ± 0,44	0,74	
	%DS	64,66 ± 14,10	66,17 ± 12,44	0,38	
	Post-procédure				
	Nombre de lésion (patients)	182 (170)	95 (86)		
	RVD ; mm	2,98 ± 0,40	3,00 ± 0,44	0,66	
	MLD (intra-segment) ; mm	2,56 ± 0,42	2,58 ± 0,47	0,62	
	MLD (intra-stent) ; mm	2,82 ± 0,38	2,86 ± 0,41	0,50	
%DS (intra-segment)	14,18 ± 8,78	14,11 ± 8,87	0,95		
% DS (intra-stent)	6,56 ± 6,77	7,38 ± 6,52	0,34		
Gain (intra-segment) ; mm	1,52 ± 0,53	1,57 ± 0,47	0,47		
A 9 Mois					
Nombre de lésion (patients)	146 (131)	79 (70)			
RVD ; mm	2,91 ± 0,37	3,00 ± 0,39	0,08		
MLD (intra-segment) ; mm	2,42 ± 0,46	2,51 ± 0,48	0,17		
MLD (intra-stent) ; mm	2,67 ± 0,45	2,74 ± 0,52	0,34		
% DS (intra-segment)	16,82 ± 11,90	16,57 ± 11,71	0,88		
% DS (intra-stent)	8,77 ± 11,15	10,63 ± 12,12	0,25		
LLL (intra-segment) ; mm	0,12 ± 0,26	0,13 ± 0,28	0,88		
LLL (intra-stent) ; mm	0,15 ± 0,27	0,15 ± 0,29	0,87		
variables exprimées en moyenne ± écart type. LLL (Late Lumen loss) : perte de lumière tardive, RVD (Reference Vessel Diameter): diamètre du vaisseau de référence ; MLD : (Minimum Lumen Diameter) : diamètre minimum de la lumière, DS (Diameter Stenosis) : diamètre de sténose					
Evénements indésirables	Les événements indésirables sont décrits ci-avant.				