

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****BIOFREEDOM ULTRA**

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

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 27 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 13 avril 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 27 avril 2021

Demandeur : BIOSENSORS FRANCE SAS (France)

Fabricant : BIOSENSORS EUROPE SA (Suisse)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

L'essentiel

Indications retenues :	Situation générale : 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) ; Situations particulières, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ; – Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures. La resténose intra-stent n'étant pas une indication du marquage CE, elle n'a pas été retenue par la Commission.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	BIOFREEDOM

Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Les données suivantes ont été transmises :

Données non spécifiques :

- L'étude LEADERS FREE avec des résultats à 1 an (Urban P, 2015) et à 2 ans (Garot P, 2017). Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle et multicentrique (n=2466 patients). L'objectif 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 hémorragique et éligibles à une double antiagrégation plaquettaire de 1 mois.
- L'étude BioFreedom First-In-Man USA (Waksman R, 2017). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative de suivi de premières implantations de BIOFREEDOM dans 10 centres aux Etats-Unis (n=72 patients). L'objectif était de collecter des données cliniques de performance et de sécurité du stent BIOFREEDOM, à 9 mois, chez des patients nécessitant la pose de stent pour des lésions *de novo*.
- L'étude SORT OUT IX (Jensen LO, 2020). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, comparative et randomisée en simple aveugle basé sur un registre (n=3151 patients). L'objectif était d'évaluer la non-infériorité du stent BIOFREEDOM par rapport au stent actif à libération de Sirolimus ORSIRO.

Données spécifiques :

- L'étude BioFreedom QCA. Il s'agit d'une étude de première implantation, prospective, comparative, en simple aveugle et randomisée, multicentrique (n=195 patients). Le suivi est prévu jusqu'à 2 ans, les résultats à 9 mois de recul sont disponibles. L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité en termes de perte de lumière tardive intra-stent de BIOFREEDOM ULTRA par rapport à BIOFREEDOM et de démontrer que BIOFREEDOM ULTRA présente un profil de sécurité similaire à celui de BIOFREEDOM.
- L'étude LEADERS FREE III. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique simple bras qui se comparait à deux groupes contrôles historiques de l'étude LEADERS FREE (n=401 patients). Le suivi est prévu jusqu'à 3 ans, les résultats à 1 an sont disponibles. L'objectif était de comparer, chez des patients à haut risque hémorragique BIOFREEDOM ULTRA à BIOFREEDOM en termes de sécurité et BIOFREEDOM ULTRA au stent nu GAZELLE en termes d'efficacité.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). – La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent. – La durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique. – La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : • Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ; • 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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent BIOFREEDOM ULTRA. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible susceptible de recevoir le stent BIOFREEDOM ULTRA peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019. La population cible est en constante évolution depuis 2016 avec une augmentation de 26,3%.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	8
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de sante publique	24
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	26
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	26
5.1 Spécifications techniques minimales	26
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	26
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	27
6.1 Comparateur retenu	27
6.2 Niveau d'ASA	27
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	27
8. Durée d'inscription proposée	27
9. Population cible	27
Annexes	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Diamètre du stent	Longueur du stent						
	9 mm	14mm	19 mm	24 mm	29 mm	33 mm	36 mm
2,25 mm	BFC1-2209	BFC1-2214	BFC1-2219	BFC1-2224	BFC1-2229	ND	ND
2,5 mm	BFC1-2509	BFC1-2514	BFC1-2519	BFC1-2524	BFC1-2529	BFC1-2533	BFC1-2536
2,75 mm	BFC1-2709	BFC1-2714	BFC1-2719	BFC1-2724	BFC1-2729	BFC1-2733	BFC1-2736
3,0 mm	BFC1-3009	BFC1-3014	BFC1-3019	BFC1-3024	BFC1-3029	BFC1-3033	BFC1-3036
3,5 mm	BFC1-3509	BFC1-3514	BFC1-3519	BFC1-3524	BFC1-3529	BFC1-3533	BFC1-3536
4,0 mm	BFC1-4009	BFC1-4014	BFC1-4019	BFC1-4024	BFC1-4029	ND	ND

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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) ;

Situations particulières : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo 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 comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est le stent enrobé de biolimus BIOFREEDOM.

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur ne revendique pas d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport au stent BIOFREEDOM.

2. Historique du remboursement

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

Le stent BIOFREEDOM (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 20/12/2016¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 28/07/2017 (JO du 30/06/2017) : Endoprothèse coronaire, stent lib. biolimus, BIOSENSORS, BIOFREEDOM (codes LPP : 3199752, 3167717, 3139550, 3154778, 3159178, 3109996).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Les stents BIOFREEDOM ULTRA se composent de 3 éléments :

- la plateforme en Chrome-Cobalt (ASTM F562) dont la surface abluminale est traitée pour permettre l'adhésion du principe actif (sans matrice ni autre vecteur) ;
- le Biolimus A9 (INN : umirolimus), dérivé semi-synthétique du Sirolimus, molécule anti-proliférative (inhibition de la prolifération de cellules musculaires lisses à proximité du stent) aux propriétés lipophiles élevées (concentration de Biolimus : 15,6µg/mm de longueur de stent) ;
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation (semi-compliant) à échange rapide.

Le stent BIOFREEDOM ULTRA libère progressivement le Biolimus (2% de Biolimus résiduel après 1 mois, 0.16% à 3 mois), dosé à 15,6 µg/mm, soit une dose nominale de 148 à 570 µg selon la longueur du stent.

Le stent BIOFREEDOM ULTRA est une évolution du stent BIOFREEDOM. Les principales évolutions portent sur l'épaisseur de la maille et le matériau de la plateforme métallique. Le tableau suivant résume les différences des caractéristiques techniques entre les stents BIOFREEDOM et BIOFREEDOM ULTRA.

¹ Avis de la Commission du 20/12/2016 relatif à BIOFREEDOM, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5158_BIOFREEDOM_5158_avis_du_20_decembre_2016_caviarde.pdf

² Arrêté du 28/07/2017 relatif à l'inscription du DM de la société CARDINAL HEALTH France au chapitre I du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 30/06/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 04/03/2021]

	BIOFREEDOM	BIOFREEDOM ULTRA
Stent		
Matériaux de la plateforme	Acier Inoxydable 316L	Chrome-Cobalt (ASTM F562)
Epaisseur de la maille	Modèles 6 couronnes : 119 µm Modèle 9 couronnes : 114 µm	Modèles 6 couronnes : 84 µm Modèles 9 couronnes : 88 µm
Longueurs disponibles du stent	8mm, 11mm, 14mm, 18mm, 24mm, 28mm, 33mm, 36mm	9mm, 14mm, 19mm, 24mm, 29mm, 33mm, 36mm
Système de pose		
Profil proximal	2.0 F / 0.0265" / 0.67 mm	2.1 F / 0.0274" / 0.70 mm
Profil distal	Stents de Ø 2.25 à 3.0mm : 2.6 F / 0.034" / 0.86 mm	Stents de Ø 2.25 à 3.0 mm : 2.4 F / 0.031" / 0.79 mm
Pression nominale de déploiement du ballonnet	6 ATM / 608 kPa	8 ATM / 811 kPa

3.3 Fonctions assurées

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements 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 évènements 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 ré-endothélialisées 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 BIOFREEDOM ULTRA qui comporte une substance immunosuppressive et antiproliférative (le biolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés³, deux décrets⁴ et une circulaire de la DGOS⁵ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

Les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés à la Classification commune des actes médicaux (CCAM – version 66.10, janvier 2021) sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

Code CCAM	Libellé de l'acte
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Avis du 20/12/2016 concernant le stent BIOFREEDOM

³ Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale à par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522416/>

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441892/>

⁴ 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522354/>

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel à 16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/>

⁵ Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris : ministère de la Santé et des sports à 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=29453>

Le stent bioactif BIOFREEDOM (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 20/12/2016¹. Dans son avis, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport aux endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables (ligne générique 3142930), dans les indications suivantes :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- 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 élevé après discussion médicochirurgicales 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, 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 pluritrunculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.
- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

La commission s'était prononcée sur des données à 1 an de l'étude spécifiques LEADERS FREE⁶. 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.

Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNE-DiMTS en mai 2018 - conclusions de la CNEDIMTS⁷

En termes d'indication :

La Commission a proposé 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. 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. Concernant les longueurs de stent, la Commission n'a pas précisé dans ses conclusions de longueur minimale ou maximale de stent pour leur prise en charge.

⁶ 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.

⁷ 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

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 but de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande d'inscription au remboursement. Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge 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. 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 plateforme métallique. 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 a recommandé 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 doit permettre au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission a précisé que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel. En termes de modalité de remboursement, la CNEDiMTS a recommandé de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

3 études non spécifiques ont été fournies par le demandeur, elles concernent le stent BIOFREEDOM, la version antérieure du stent BIOFREEDOM ULTRA :

- L'étude LEADERS FREE avec des résultats à 1 an (Urban P, 2015⁶) et à 2 ans (Garot P, 2017⁸)
- L'étude BioFreedom First-In-Man USA (Waksman R, 2017⁹)
- L'étude SORT OUT IX (Jensen LO, 2020¹⁰)

Étude LEADERS FREE : résultats à 1 an (Urban P, 2015) et à 2 ans (Garot P, 2017)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle et multicentrique (68 centres dans 20 pays). 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 *de novo* ou d'une resténose intra-stent, chez des patients à haut risque hémorragique et éligibles à une double antiagrégation plaquettaire de 1 mois.

⁸ Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock S, Meredith I, Abizaid A et al. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 17;69(2):162-171.

⁹ Waksman R, Piegari G, Kabour A, Cannon L, Wang J, Adams G et al. Polymer-free Biolimus A9-coated stents in the treatment of *de novo* coronary lesions with short DAPT: 9-month angiographic and clinical follow-up of the prospective, multicenter BioFreedom USA clinical trial. Cardiovasc Revasc Med. Oct-Nov 2017;18(7):475-481.

¹⁰ Jensen LO, Maeng M, Raungaard B, Kahlert J, Ellert J, Jakobsen L et al. Randomized Comparison of the Polymer-Free Biolimus-Coated BioFreedom Stent With the Ultrathin Strut Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Orsiro Stent in an All-Comers Population Treated With Percutaneous Coronary Intervention: The SORT OUT IX Trial. Circulation. 2020 Jun 23;141(25):2052-2063.

Les résultats à 1 an (390 jours) ont déjà été analysés dans le précédent avis du stent BIOFREEDOM du 20 décembre 2016. Ces résultats montraient la non-infériorité puis la supériorité du stent actif BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en termes de critère composite de sécurité ainsi que la supériorité du stent actif BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en termes de revascularisations de la lésion cible.

Des analyses post-hoc d'un sous-groupe de patients ont été réalisées mais les résultats étant à valeurs exploratoires, elles ne sont pas détaillées.

En conséquence, seuls les résultats à 2 ans (730 jours) sont détaillés.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- BIOFREEDOM : stent actif (Biolimus A9) sans polymère ni vecteur
- GAZELLE : stent nu

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.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- analyse des critères principaux à 2 ans ;
- saignements ;
- analyse des différents événements du critère principal ;
- revascularisations (de la lésion cible, du vaisseau cible...) ;
- mortalité toutes causes.

Résultats à 2 ans (730j)

2 432 patients ont été inclus entre décembre 2012 et mai 2014, 1 221 dans le groupe BIOFREEDOM et 1 211 dans le groupe stent nu GAZELLE. A deux ans, 48 patients se sont retirés de l'étude ou ont été perdus de vue patients (1,97%) ont été perdus de vue et 2 384 patients (98%) ont terminé les 24 mois de l'étude ou sont décédés.

➔ Critère de sécurité : **Survenue des événements du critère composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde et thrombose de stent probable ou certaine, à 730 j, n (%)**

Analyse de supériorité :

	BIOFREEDOM	GAZELLE	HR [IC 95%]	p
Analyse en ITTm ¹¹	147 (12,6 %)	180 (15,3%)	0,80 [0,64 ; 0,99]	NS

¹¹ ITTm = intention de traiter modifiée

➔ Critère d'efficacité : **Revascularisations de la lésion cible** à 730j, n (%)

Analyse de supériorité :

	BIOFREEDOM	GAZELLE	HR [IC 95%]	p
Analyse en ITTm	77 (6,8 %)	136 (12,0%)	0,54 [0,41 ; 0,72]	<0,0001

Commentaires

Les résultats à 730 jours de cette étude sont rapportés à titre exploratoire.

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 traiter ».

Etude BioFreedom First-In-Man USA (Waksman R, 2017)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative de suivi de premières implantations de BIOFREEDOM dans 10 centres aux Etats-Unis. Les patients ont été inclus entre 2014 et 2015 et 5 ans de suivi était prévu. La FDA a approuvé l'arrêt de l'étude à 3 ans au regard de l'absence de problème de sécurité. L'objectif était de collecter des données cliniques de performance et de sécurité du stent BIOFREEDOM, à 9 mois, chez des patients nécessitant la pose de stent pour des lésions *de novo*.

Les critères de jugement principaux étaient :

- critère de sécurité : taux de survenue des événements cardiaques graves (MACE), défini comme le composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible et thrombose de stent certaine dans les 9 mois suivant l'implantation ;
- critère d'efficacité : perte de lumière intra-stent à 9 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- mortalité toutes causes et revascularisation du vaisseau cible à 9 mois ;
- événements cardiaques graves, mortalité toutes causes, mortalité cardiaque, infarctus du myocarde, thrombose de stent, revascularisation de la lésion cible, et revascularisation du vaisseau cible à 12 mois, à 24 mois, et à 36 mois.

Résultats

72 patients ont été inclus avec 83 lésions. A 3 ans de recul, 61 patients (84,7%) ont été revus, 8 (11,1%) étaient décédés et 3 (4,2%) étaient perdus de vue ou se sont retirés de l'étude.

Critères de jugement principaux à 9 mois

➔ Critère de sécurité :

- le taux de survenues des événements cardiaques graves (MACE) est de 8,4% (6 patients) :
 - décès cardiaques 1,4% ;
 - IDM 5,6% ;
 - revascularisation de la lésion cible 1,4% ;
 - thrombose de stent certaines 0%.

→ Critère d'efficacité :

- 59 patients avec 66 lésions étaient disponibles pour le QCA¹² et la détermination de la perte de lumière intra-stent ;
- Perte de lumière intra-stent était de 0,32mm ± 0,53 (médiane = 0,19mm).

Critères de jugement secondaires

N (%)	3 ans
Evènements cardiaques graves	15 (22.1%)
Décès	
Tous	8 (11.8%)
Cardiaques	1 (1.5%)
Revascularisation	
De la lésion cible	7 (11.8%)
Du vaisseau cible	9 (13.2%)
IDM	7 (10.3%)
Thrombose de stent	
Certaine	0 (0%)
Probable	0 (0%)
Possible	1 (1.5%)
Saignements	0 (0%)

Commentaires

Les principales limites de cette étude sont son caractère non comparatif et la taille de l'échantillon. La taille de l'échantillon et la puissance de l'étude ont été calculés en fonction du critère d'efficacité et non pas des critères de sécurité.

Etude SORT OUT IX (Jensen LO, 2020)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (4 centres Danois), comparative et randomisée en simple aveugle basé sur un registre. L'objectif de cette étude était d'évaluer la non-infériorité du stent BIOFREEDOM par rapport au stent actif à libération de Sirolimus ORSIRO. Un suivi était prévu jusqu'à 5 ans, les résultats à un an sont publiés.

Le critère de jugement principal était le taux de survenue des évènements cardiaques graves, à 1 an, défini comme le composite MACE incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde non attribué à une autre lésion, revascularisation de la lésion cible.

Les critères de jugement secondaires sont (évalués à 1, 2, 3, 4 et 5 ans) :

- décès cardiaques ;
- infarctus du myocarde non attribué à une autre lésion ;
- revascularisation de la lésion cible ;
- revascularisation du vaisseau cible ;

¹² QCA : Quantitative Coronary Analysis ou analyse coronarienne quantitative

- décès toutes causes confondues (cardiaques ou non-cardiaques) ;
- thrombose de stent (certaine, probable, possible) ;
- critère d'évaluation composite lié au patient (tous décès, tous infarctus, toutes revascularisations).

La taille de l'échantillon était dimensionnée pour l'analyse en non-infériorité de BIOFREEDOM comparé à ORSIRO sur la base du critère de jugement principal. Avec un échantillon de 1 563 patients dans chaque groupe, la non-infériorité était détectable avec une marge de 2.1% (test unilatéral avec un risque de première espère de 5% et une puissance de 90%).

Résultats à 1 an

3 151 patients ont été inclus : 1 572 dans le groupe BIOFREEDOM (1 966 lésions) et 1 579 dans le groupe ORSIRO (1 985 lésions). A un an, 5 patients ont été perdus de vue (taux de suivi = 99,9%).

Critère de jugement principal

ITT ¹³	BIOFREEDOM N=1572	ORSIRO N=1578	Différence de risque abso- lue [IC 95%]	p non-inf	HR [IC 95%]	p
Evènements cardiaque majeurs	79 (5,0%)	59 (3,7%)	1,29 [NR-2,50]	0,14	1,34 [0,96-1,89]	NS
Décès cardiaques	16 (1,0%)	29 (1,8%)			0,55 [0,30-1,02]	NS
IDM non attribué à une autre lésion	26 (1,7%)	26 (1,6%)			1,00 [0,58-1,72]	NS
Revascularisation de la lésion cible	55 (3,5%)	20 (1,3%)			2,77 [1,66-4,62]	0,0001

Commentaires

Les résultats de cette étude montrent, à 1 an, que :

- significativement plus de patients dans le groupe BIOFREEDOM ont eu une revascularisation de la lésion cible ;
- le stent BIOFREEDOM n'a pas satisfait aux critères de non infériorité lorsqu'il a été comparé au stent ORSIRO concernant les évènements cardiaques majeurs défini comme critères de jugement principal (la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de risque absolue incluant la limite de non-infériorité fixée a priori à 2,1 %).

¹³ ITT = intention de traiter

4.1.1.2 Données spécifiques

Le protocole et le rapport intermédiaire de deux études spécifiques au stent BIOFREEDOM ULTRA sont disponibles : BioFreedom QCA^{14,15} et LEADERS FREE III^{16,17}.

Etude BioFreedom QCA (protocole et rapport intermédiaire) :

Il s'agit d'une étude de première implantation, prospective, comparative, en simple aveugle et randomisée, multicentrique (8 centres en Espagne et Danemark). Le suivi est prévu jusqu'à 2 ans, les résultats à 9 mois de recul sont disponibles.

L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité en termes de perte de lumière tardive intra-stent de BIOFREEDOM ULTRA par rapport à BIOFREEDOM et de démontrer que BIOFREEDOM ULTRA présente un profil de sécurité similaire à celui de BIOFREEDOM.

Les patients ont été inclus de Juin 2018 à Octobre 2019. Les critères d'inclusion étaient :

- pathologies coronaire symptomatique, incluant l'angor stable et instable, l'ischémie silencieuse et les syndromes coronaïres aigus comme les infarctus du myocarde à élévation du segment ST et sans élévation du segment ST ;
- au moins une sténose de plus de 50% dans une artère coronaire native ou un pontage aorto-coronaire avec une veine saphène de diamètre 2,50 à 3,50 mm, pouvant être traités avec un ou plusieurs stents (critères angiographiques) ;
- pas de limitation dans le nombre de lésions à traiter, la longueur du (des) vaisseau(x) à traiter et la longueur des lésions.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois évaluée par angiographie quantitative.

Les critères de jugement secondaires étaient (collectés à 1, 9, 12 et 24 mois) :

- décès cardiaques ;
- infarctus du myocarde ;
- événements cardiaques majeurs (composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde et des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquées) ;
- mortalité toutes causes ;
- revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée ;
- échec de la lésion cible (composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible, et des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquées) ;
- revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée ;
- thrombose de stent ;
- taux de succès du dispositif ;
- taux de succès de la procédure ;
- taux de succès de traitement de la lésion.

¹⁴ Protocole BIOFREEDOM Evaluation of the efficacy (QCA) and safety of the BIOFREEDOM Biolium A9 CoCr stent in a randomized trial in patients with CAD, v3.0 ; 17.05.2018

¹⁵ Rapport d'étude clinique BIOFREEDOM à 9 mois de suivi, version 1.0 du 16 octobre 2019

¹⁶ Protocole LEADERS FREE III A study evaluating the safety and efficacy of the BIOFREEDOM Biolimus A9 coated Cobalt Chromium coronary stent system in patients at high risk of bleeding. V4.0 ; 04.01.2018

¹⁷ Rapport d'étude clinique LEADERS FREE III à 1 an de suivi, version 2.0 du 09 juillet 2020

Un calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé : Sur la base d'une hypothèse selon laquelle la moyenne de perte de lumière tardive intra-stent était équivalente entre les 2 stents, avec une déviation standard de 0.45mm et une marge de non-infériorité de 0,20mm, il a été calculé que 160 patients étaient nécessaires pour démontrer la non-infériorité avec une puissance de 80% et un test-t pour deux échantillons avec un risque Alpha de 0,025. En prenant en compte une marge de 20%, la taille de l'échantillon nécessaire a été ramenée à 200 patients.

Résultats à 9 mois

195 patients ont été inclus : 97 dans le groupe BIOFREEDOM ULTRA et 98 dans le groupe BIOFREEDOM.

Critère de jugement principal

Perte de lumière tardive intra-stent (mm)	BIOFREEDOM ULTRA n lésions = 102	BIOFREEDOM n lésions = 108	Différence de risque absolue [IC 95%]	p de non inf
Moyenne en ITTm ± écart-type (min-max)	0.34 ± 0.49 (0-2.69)	0.29 ± 0.37 (0-1.81)	0,05 [-0,069 ; 0,167]	0.0061

Perte de lumière tardive intra-stent (mm)	BIOFREEDOM ULTRA n lésions = 99	BIOFREEDOM n lésions = 101	Différence de risque absolue [IC 95%]	p de non inf
Moyenne en PP ± écart-type (min-max)	0.34 ± 0.50 (0-2.69)	0.30 ± 0.37 (0-1.81)	0,04 [-0,084 ; 0,162]	0.0053

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

Commentaires

Les résultats de cette étude montrent la non-infériorité de BIOFREEDOM ULTRA en termes de perte de lumière tardive intra-stent comparée à BIOFREEDOM à 9 mois (la borne supérieure de l'intervalle de confiance n'incluant pas la limite de non-infériorité fixée *a priori* à 0,20 mm).

L'analyse a été faite sur la population « intention de traiter modifiée » alors qu'elle aurait dû être faite sur l'ensemble de la population « intention de traiter ».

Le critère de jugement principal n'est pas un critère clinique mais angiographique et le suivi est de 9 mois.

Etude LEADERS FREE III (protocole et rapport intermédiaire) :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (30 centres européens) simple bras qui se comparait à deux groupes contrôles historiques de l'étude LEADERS FREE. Le suivi a été effectué à 1 an (3 ans prévu max).

L'objectif de cette étude était de comparer, à 1 an de suivi (3 ans max prévu), chez des patients à haut risque hémorragique :

- BIOFREEDOM ULTRA à BIOFREEDOM en termes de sécurité ;
- BIOFREEDOM ULTRA au stent nu GAZELLE en termes d'efficacité.

Les critères d'inclusions étaient exactement les mêmes que ceux de l'étude LEADERS FREE.

Les critères de jugement principaux étaient :

- critère de sécurité : taux de survenue des événements cardiaques majeurs MACE, composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde et des thromboses de stent certaines ou probables à 1 an ;
- critère d'efficacité : taux de survenue des revascularisations de la lésion cible (TLR) cliniquement indiquée à 1 an.

Les critères de jugement secondaires étaient (collectés à 1 mois, 4 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans, et 3 ans) :

- mortalité toutes causes ;
- événements cardiaques majeurs (autres que ceux du critère de jugement principal de sécurité) ;
- revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée ;
- thrombose de stent ;
- tous les composants du critère de jugement principal de sécurité ;
- saignements ;
- taux de succès du dispositif ;
- taux de succès de la procédure ;
- taux de succès de la lésion.

Un calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé :

- sécurité : sur la base d'un taux d'événement cardiaques majeurs à 1 an de 9.2% (comme observé dans le groupe BIOFREEDOM de l'étude LEADERS FREE), d'un test unilatéral avec une erreur de type 1 (risque alpha) de 5%, et une marge de non-infériorité de 3.9%, une cohorte d'au moins 340 patients évaluable était nécessaire pour conclure à la non-infériorité de BIOFREEDOM ULTRA avec une puissance statistique de 80%. Considérant un taux de perdus de vue de 8%, 370 patients devaient être inclus. La non-infériorité serait conclue si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% était inférieure à 13.1% ($9.2\% \pm 3.9\%$).
- efficacité : sur la base d'un taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée de 9% dans le groupe stent nu de l'étude LEADERS FREE, et d'un test bilatéral avec une erreur de type 1 (risque alpha) de 5%, une cohorte de 370 patients était nécessaire pour conclure à la supériorité de BIOFREEDOM ULTRA, avec une probabilité de plus de conclure à une réduction du risque de 4% avec une puissance de plus de 90%. Une analyse en supériorité était prévue si la non-infériorité était établie avec une erreur de type 1 de 5%.

Résultats à 1 an

401 patients ont été inclus, le taux de suivi à 1 an est de 98%.

Critères de jugement principaux

Critère de sécurité : **survenue des événements cardiaques majeurs** (composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde et des thromboses de stent certaines ou probables) à 1 an.

Analyse de non-infériorité en ITT :

	BIOFREEDOM ULTRA N = 401	BIOFREEDOM N = 1221	p de non inf	HR [IC95%]	p
Evènements cardiaques majeurs	31 (7,96%)	110 (9,2%)	< 0.0001	0,861 [0,578-1,282]	NS
Décès cardiaques	14 (3,66%)	49 (4,12%)		0,882 [0,487-1,597]	NS
IDM non attribué à une autre lésion	17 (4,37%)	70 (5,9%)		0,743 [0,437-1,261]	NS
Revascularisation de la lésion cible	4 (1,03%)	24 (2%)		0,509 [0,177-1,468]	NS

La différence de risque absolue [IC 95%] n'est pas renseignée dans le rapport d'étude.

Critère d'efficacité : **survenue des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée à 1 an.**

Analyse de supériorité en ITT de la totalité de la cohorte :

	BIOFREEDOM ULTRA N = 401	GAZELLE N = 1211	HR [IC95%]	p
Revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée	16 (4,22%)	107 (9,27%)	0,444 [0,263-0,751]	NS

Analyse de supériorité en ITT après appariement sur score de propension :

	BIOFREEDOM ULTRA N = 401	GAZELLE N = 401	HR [IC95%]	p
Revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée	16 (4,22%)	41 (10,58%)	0,382 [0,215-0,681]	<0,001

Critères de jugement secondaires

Suivi à 1 an	n=401 n(%)
Décès	
Toutes causes	25 (6.39%)
Cardiaques	14 (3.66%)
Infarctus du myocarde	17 (4.37%)
Revascularisations	
de la lésion cible cliniquement indiquée	16 (4.22%)
Du vaisseau cible cliniquement indiquée	19 (5.01%)
Thrombose de stent certaine ou probable	4 (1.03%)
Saignements	
BARC 1 à 5	61 (15.71%)
BARC 3 à 5	21 (5.39%)
Taux de succès	
Du dispositif	98.9%

De la procédure	97%
De la lésion	98.7%

Commentaires

Les résultats de cette étude montrent :

- la non-infériorité de BIOFREEDOM ULTRA par rapport au groupe BIOFREEDOM de l'étude LEADERS FREE en termes de taux de survenue des événements cardiaques majeurs (composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde et des thromboses de stent certaines ou probables) ;
- la supériorité de BIOFREEDOM ULTRA par rapport au groupe stent nu GAZELLE de l'étude LEADERS FRE en termes de taux de survenue des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée à 1 an après appariement sur score de propension.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. critères secondaires des études).

Matériorigilance

BIOFREEDOM ULTRA est marqué CE depuis le 16 Octobre 2020. A ce jour, aucune donnée de vente n'est disponible et aucun incident n'a été rapporté.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 3 études non-spécifiques relatives au stent de génération antérieure BIOFREEDOM et 2 études spécifiques ont été fournies.

L'étude spécifique LEADERS FREE III rapporte à 1 an respectivement la non infériorité de BIOFREEDOM ULTRA par rapport à BIOFREEDOM (respectivement 7,96% *versus* 9,2%, risque relatif de 0,861, IC95 [0,578-1,282], $p_{\text{non-inf}} < 0,0001$) sur le critère principale de sécurité (MACE) ainsi que la supériorité de BIOFREEDOM ULTRA par rapport au stent nu GAZELLE (respectivement 4,22% *versus* 10,58%, risque relatif de 0,382, IC95 [0,215-0,681], $p < 0,001$) sur le critère principale d'efficacité (survenue des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée à 1 an) après appariement sur score de propension, sur la population en ITT.

La Commission considère que le stent BIOFREEDOM ULTRA a fait l'objet d'une évolution de sa plateforme par rapport à sa version antérieure BIOFREEDOM avec une disparition de l'acier inoxydable au profit de l'alliage en Cobalt-Chrome permettant une diminution de l'épaisseur des mailles et une amélioration de la flexibilité. Dans ces conditions la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur le stent BIOFREEDOM en faveur du stent BIOFREEDOM ULTRA.

4.1.2 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 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 bêtabloquants 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/re canalisation 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 2016¹⁸.

¹⁸Haute 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.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf

[consulté le 04/03/2021]

→ Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronaire 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).

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 pluritrunculaires 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 de

plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+)¹⁹.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²⁰, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 comorbidités 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 comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- 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.

Au vu des données, la Commission estime que le stent BIOFREEDOM ULTRA a une place dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de l'insuffisance coronaire dans les indications usuellement retenues.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent BIOFREEDOM dans les indications suivantes :

Situation générale : 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) ;

¹⁹ 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 04/03/2021]

²⁰ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

Situations particulières, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées)
- Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une affection grave engageant le pronostic vital.

Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie 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 personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès²¹.

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 femmes²².

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^{23,24}.

²¹ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²² Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques#> [consulté le 04/03/2021]

²³ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

²⁴ 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 04/03/2021]

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 cas²⁵.

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁶ 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 NorStent²⁷ 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. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

Dans ce contexte, le stent enrobé de biolimus BIOFREEDOM ULTRA répond à un besoin déjà couvert.

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 ULTRA a un intérêt de santé publique.

²⁵ 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-stentscoro-naires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 04/03/2021]

²⁶ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf [consulté le 04/03/2021]

²⁷ Bonaa KH, Mannsveit 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.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de BIOFREEDOM ULTRA sur la liste des Produits et Prestations et 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 :

Situation générale : 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).

Situations particulières, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

L'implantation du stent BIOFREEDOM ULTRA doit être réalisé conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018 :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
 - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
 - 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.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le stent BIOFREEDOM ULTRA est une évolution du stent BIOFREEDOM.

Comparateur : **BIOFREEDOM**.

6.2 Niveau d'ASA

Le stent BIOFREEDOM ULTRA est une évolution du stent BIOFREEDOM : réduction de l'épaisseur des mailles et modification de l'alliage. Dans ces conditions la commission considère qu'il n'y a pas d'amélioration du service attendu du stent BIOFREEDOM ULTRA par rapport au stent BIOFREEDOM.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (SA) (ASA V) de BIOFREEDOM ULTRA par rapport à BIOFREEDOM.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent BIOFREEDOM ULTRA. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autres part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 309 223 stents actifs ont été implantés en 2019²⁸.

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population cible estimée
2016	245 245	160 000
2017	274 441	179 000
2018	289 545	189 000
2019	309 223	202 000

Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient²⁹, la population cible des stents actifs serait estimée à 202 000 patients/an, en constante augmentation depuis 2016. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent BIOFREEDOM ULTRA peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019. La population cible est en constante évolution depuis 2016 avec une augmentation de 26,3%.

²⁸ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. <https://www.scansante.fr/>

²⁹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude LEADERS FREE Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, et al. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. <i>Investigators.J Am Coll Cardiol.</i> 2017 Jan 17;69(2):162-171.
Type de l'étude	Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle, en groupe parallèle, comparative.
Date et durée de l'étude	Patients randomisés entre décembre 2012 et mai 2014. Suivi des patients pendant 2 ans.
Objectif de l'étude	Démontrer, chez des patients à haut risque de saignement et/ou non éligibles à une bithérapie d'agents antiplaquettaires de plus de 1 mois, l'efficacité et la sécurité du stent BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE, associés à une bithérapie d'agents antiplaquettaires d'un mois. En termes de sécurité, démontrer la non-infériorité du stent BIOFREEDOM jugée par le critère composite comprenant décès cardiaque, infarctus du myocarde et thrombose de stent. En termes d'efficacité, l'objectif était de démontrer la supériorité du stent BIOFREEDOM jugée par l'incidence des revascularisations de la lésion cible.

Méthode

Critères de sélection	Les critères d'inclusion étaient : 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/ou non éligibles à une double anti-agrégation plaquettaire de plus d'un mois, ils devaient présenter au moins l'un des critères suivants : – Traitement anticoagulant oral dont la poursuite était prévue après l'angioplastie, – Agés 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.
Cadre et lieu de l'étude	68 centres investigateurs, répartis dans 20 pays (France, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie, Suisse, Danemark, Belgique, Norvège, Irlande, Autriche, Pays-Bas, Lettonie, Israël, Singapour, Hong Kong, Malaisie, Thaïlande, Australie et Canada).
Produits étudiés	Stent BIOFREEDOM versus le stent nu GAZELLE
Critère de jugement principal	Deux critères principaux de jugement : – Critère principal de jugement de sécurité (test de non-infériorité et secondairement de supériorité) : 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 principal de jugement de l'efficacité : incidence des revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées, à 390 jours.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– Analyse des critères principaux à 2 ans, – Saignements, – Analyse des différents événements du critère principal,

	– Revascularisations (de la lésion cible, du vaisseau cible...), – Mortalité toutes causes,
Taille de l'échantillon	1 228 patients par groupe de traitement
Méthode de randomisation	Randomisation informatique 1:1, par blocs de 16, sans stratification.
Méthode d'analyse des résultats	Les critères principaux ont été analysés en population en intention de traiter modifiée (ITTm) ayant exclu 34 patients randomisés par erreur avant l'angiographie coronaire et chez lesquels la lésion n'a pas été éligible à l'angioplastie. Des analyses en population telle que traitée ont été également réalisées, après 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. Le délai de survenue des événements a été analysé par une courbe de survie de Kaplan-Meier, et ont été comparées par un test du log-rank. Des analyses en sous-groupes étaient également prévues au protocole. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées post-hoc : – Bifurcations – Occlusion Chronique Totale – Resténose de stent – Tronc commun

Résultats

Nombre de sujets analysés	2 466 patients randomisés entre décembre 2012 et mai 2014 : 1 239 pour être traités par le stent BIOFREEDOM et 1 227 par le stent nu GAZELLE. Parmi les 2 432 chez lesquels l'angioplastie a été réalisée, 2384 (98,0%) disposent d'un suivi jusqu'à 24 mois ou au décès, 34 patients n'ont pas été traités par angioplastie, la population ITTm comprend 2 432 patients. A deux ans, 48 patients se sont retirés de l'étude ou ont été perdus de vue patients (1,97%) ont été perdus de vue et 2 384 patients (98%) ont terminé les 24 mois de l'étude ou sont décédés.		
Durée du suivi	2 ans		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement.		
	Caractéristiques des patients	BIOFREEDOM (n=1221)	GAZELLE (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/m2	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	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)
Anémie	185 (15,2)	194 (16,0)
Thrombopénie	20 (1,6)	18 (1,5)
Hospitalisation pour un saignement	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)
Mauvaise observance anticipée	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).

Caractéristiques des lésions et de l'angioplastie

n (%)	BIOFREEDOM	GAZELLE
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)
Descendante antérieure gauche n (%)	667 (52,2)	666 (51,7)
Circonflexe gauche n (%)	370 (29,0)	371 (28,8)
Tronc commun (%)	38 (3,0)	50 (3,9)
Coronaire droite n (%)	477 (37,3)	451 (35,0)
Greffe de veine saphène n (%)	18 (1,4)	23 (1,8)
Lésion de bifurcation n (%)	190 (14,9)	206 (16,0)
Resténose de stent n (%)	31 (2,4)	33 (2,6)

Occlusion totale chronique n (%)	64 (5,0)	57 (4,4)
Lésions		
Longueur de la lésion, mm, moyenne (ET)	17,4 (9,7)	17,2 (9,1)
Diamètre du vaisseau, mm, moyenne (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, moyenne(ET)	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)
Traitements		
Héparine non fractionnée n (%)	1074 (90,5)	1076 (89,4)
Héparine de bas poids moléculaire n (%)	100 (8,4)	105 (8,8)
Bivalirudine n (%)	13 (1,1)	22 (1,8)
Antagoniste des récepteurs GP IIb/IIIa n (%)	25 (2,0)	16 (1,2)

n : nombre de patient, ET : écart type

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

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

— Analyse de non-infériorité

	BIOFREEDOM	GAZELLE	Différence de risque absolue [IC 95%]	p
Analyse en ITTm	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

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	GAZELLE	HR [IC 95%]	p
Analyse en ITTm	59 (5,1%)	113 (9,8%)	0,50 [0,37-0,69]	<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

Critères de jugement principaux à 390 jours réévalués à 730 jours (critères secondaires)

➔ Critère de sécurité : Survenue des événements du critère composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde et thrombose de stent probable ou certaine, à 730 j, n (%)

Analyse de supériorité :

	BIOFREEDOM	GAZELLE	HR [IC 95%]	p
Analyse en ITTm	147 (12,6 %)	180 (15,3%)	0,80 [0,64 ; 0,99]	NS

➔ Critère d'efficacité : Revascularisations de la lésion cible à 730j, n (%)

Analyse de supériorité :

	BIOFREEDOM	GAZELLE	HR [IC 95%]	p
Analyse en ITTm	77 (6,8 %)	136 (12,0%)	0,54 [0,41 ; 0,72]	<0,0001

Autres critères de jugement secondaires à 730 jours

730 jours	BIOFREEDOM (n=1221)	GAZELLE (n=1211)	HR [IC95%]	p
Décès				
Toutes causes n (%)	156 (13.1)	164 (13.8)	0.94 (0.75-1.17)	NS
Cardiaques n (%)	76 (6.6)	80 (6.9)	0.94 (0.68-1.28)	NS
IDM				
Tous IDM n (%)	90 (7.7)	117 (10.1)	0.75 (0.57-0.99)	NS
IDM à onde-Q n (%)	6 (0.5)	10 (0.9)	0.60 (0.22-1.64)	NS
IDM non à onde Q n (%)	67 (5.8)	86 (7.4)	0.76 (0.55-1.05)	NS
Non déterminé n (%)	18 (1.6)	31 (2.7)	0.57 (0.32-1.02)	NS
Thrombose de stent				
Certaine ou probable n (%)	25 (2.1)	27 (2.3)	0.92 (0.53-1.58)	NS
Certaine n (%)	17 (1.4)	17 (1.4)	0.99 (0.51-1.94)	NS
Probable n (%)	8 (0.67)	10 (0.9)	0.79 (0.31-2.01)	NS
Possible n (%)	36 (3.2)	35 (3.1)	1.01 (0.64-1.61)	NS
Aiguë n (%)	5 (0.41)	6 (0.51)	0.83 (0.25-2.71)	NS
Subaiguë n (%)	7 (0.6)	10 (0.8)	0.69 (0.26-1.82)	NS
Retardée n (%)	38 (3.3)	37 (3.2)	1.01 (0.65-1.59)	NS
Revascularisations				
De la lésion cible en urgence n (%)	43 (3.7)	70 (6.1)	0.59 (0.41-0.87)	NS
Toute revascularisation de la lésion cible n (%)	78 (6.9)	138 (12.2)	0.54 (0.41-0.71)	<0.001
Du vaisseau cible cliniquement documentée n (%)	90 (7.9%)	147 (12.9)	0.58 (0.45-0.76)	<0.001
Toute revascularisation du vaisseau cible n (%)	91 (8.1)	151 (13.3)	0.57 (0.44-0.74)	<0.001
Revascularisation du vaisseau cible par pontage n (%)	87 (7.7)	138 (12.2)	0.60 (0.46-0.79)	<0.001
Toute revascularisation n (%)	129 (11.4)	180 (15.9)	0.69 (0.55-0.86)	NS
Saignements				
BARC 1-5 n (%)	258 (22.0)	258 (22.2)	0.99 (0.83-1.17)	NS
BARC 2-5 n (%)	204 (17.4)	206 (17.9)	0.98 (0.81-1.19)	NS

	BARC 3-5 n (%)	105 (8.9)	105 (9.2)	0.99 (0.76-1.30)	NS
	n : nombre de patient, ITTm : intention de traité modifié, BARC : Bleeding Academic Research Consortium (BARC : 0 pas de saignement, BARC : 5 saignement fatal)				
Effets indésirables	Cf critères de jugement principaux et secondaires				

Référence	Étude SORT OUT IX Jensen LO, Maeng M, Raungaard B, Kahlert J, Ellert J, Jakobsen L et al. Randomized Comparison of the Polymer-Free Biolimus-Coated BioFreedom Stent With the Ultrathin Strut Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Orsiro Stent in an All-Comers Population Treated With Percutaneous Coronary Intervention: The SORT OUT IX Trial. Circulation. 2020 Jun 23;141(25):2052-2063.											
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, comparative et randomisée en simple-aveugle.											
Date et durée de l'étude	Patients randomisés entre décembre 2015 et avril 2017. Suivis prévus à 1, 2, 3, 4 et 5 ans.											
Objectif de l'étude	Evaluer la non-infériorité de BIOFREEDOM à ORSIRO.											
Méthode												
Critères de sélection	– Patients âgés de plus de 18 ans – Patients présentant un syndrome coronarien chronique ou aigu – Patients présentant au moins une lésion présentant une sténose de plus de 50% – Patients candidat à une angioplastie avec stent à libération de principe actif											
Cadre et lieu de l'étude	4 centres Danois.											
Produits étudiés	– BIOFREEDOM, stent sans polymère à libération de Biolimus – ORSIRO, stent avec polymère biodégradable à libération de Sirolimus											
Critère de jugement principal	Survenue d'évènements cardiaques majeurs à un an (composite incluant décès cardiaques, infarctus du myocarde non attribué à une autre lésion, et la revascularisation de la lésion cible (par angioplastie ou par pontage))											
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– Décès cardiaques – Infarctus du myocarde non attribué à une autre lésion – Revascularisation de la lésion cible – Revascularisation du vaisseau cible – Décès toutes causes confondues (cardiaques ou non-cardiaques) – Thrombose de stent (certaine, probable, possible) – Critère d'évaluation composite lié au patient (tous décès, tous infarctus, toutes revascularisations)											
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon est dimensionnée pour l'analyse en non-infériorité de BIOFREEDOM comparé à ORSIRO sur la base du critère de jugement principal. Sur la base des résultats de l'étude SORT OUT VII à 1 an de recul, un taux d'occurrence de 4.2% dans chaque groupe est retenu pour le calcul de l'échantillon. Avec un échantillon de 1563 patients dans chaque groupe, la non-infériorité est détectable avec une marge de 2.1% (test unilatéral avec un risque de première espère de 5% et une puissance de 90%). Avec un taux de perdu de vue de 0% (utilisation des données du Civil Registration System), 3150 patients doivent être inclus.											
Méthode de randomisation	Randomisation informatique par bloc et par centre, séquence d'attribution stratifiée selon le genre et la présence ou non de diabète.											
Méthode d'analyse des résultats	La non-infériorité est testée avec le test de Farrington-Manning. Les distributions des variables continues entre les deux groupes est comparée avec un test-t ou un test de Mann-Whitney (en fonction de la normalité des distributions). Les variables catégorielles sont comparées avec un test du Khi-deux.											
Résultats												
Nombre de sujets analysés	3151 patients ont été inclus : – 1572 patients dans le groupe BIOFREEDOM (1966 lésions) – 1579 patients dans le groupe ORSIRO (1985 lésions) A un an, 5 patients ont été perdus de vue. Le taux de suivi est de 99.9%.											
Durée du suivi	Suivi prévu jusqu'à 5 ans. Résultats à un an publiés.											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients (n/% ou n/sd) : <table><tr><td></td><td>BIOFREEDOM (n=1572)</td><td>ORSIRO (n=1579)</td><td>p</td></tr><tr><td>Age moyen (ans)</td><td>66.4 (10.7)</td><td>66.1 (11.1)</td><td>NS</td></tr></table>					BIOFREEDOM (n=1572)	ORSIRO (n=1579)	p	Age moyen (ans)	66.4 (10.7)	66.1 (11.1)	NS
	BIOFREEDOM (n=1572)	ORSIRO (n=1579)	p									
Age moyen (ans)	66.4 (10.7)	66.1 (11.1)	NS									

Hommes	1219 (77.5)	1221 (77.3)	NS
Diabète	304 (19.3)	303 (19.2)	NS
Hypertension	893 (59.0)	850 (56.0)	NS
Hypercholestérolémie	830 (55.0)	777 (51.5)	NS
Tabagisme	443 (29.8)	437 (29.3)	NS
Indice de masse corporelle	27.8 (7.5)	27.6 (8.0)	NS
ATCD d'IDM	224 (14.7)	234 (15.2)	NS
ATCD d'angioplastie	322 (20.9)	311 (20.9)	NS
ATCD de pontage aorto-coronarien	130 (8.4)	108 (7.0)	NS
Indication			
IDM ST+	367 (23.3)	397 (25.1)	
IDM ST- / Angor instable	454 (28.9)	453 (28.7)	
Angor stable	671 (42.7)	645 (40.8)	
Autre	80 (5.1)	84 (5.3)	

Caractéristiques des lésions et des angioplasties :

	BIOFREEDOM (n=1572)	ORSIRO (n=1579)	p
Nombre de lésions	1966	1985	
Nombre de lésions par patient			NS
1	1209 (76.9)	1196 (75.7)	
2	282 (17.9)	311 (19.7)	
3	67 (4.3)	59 (3.7)	
>3	14 (0.9)	13 (0.8)	
Moyenne	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	NS
Localisation du vaisseau cible			NS
Artère principale gauche	49 (2.5)	44 (2.2)	
Artère descendante antérieure gauche	845 (43.0)	856 (43.0)	
Artère circonflexe	465 (23.7)	445 (22.4)	
Artère droite	589 (30.0)	621 (31.3)	
Veine saphène	18 (0.9)	17 (0.9)	
Occlusion totale chronique	100 (5.1)	81 (4.1)	NS
Bifurcations	368 (18.8)	407 (20.6)	NS
Longueur moyenne de la lésion (mm)	19.9 (14.5)	19.3 (13.8)	NS
Nombre de stents			
Par patient	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)	NS
Par lésion	1.6 (1.0)	1.6 (0.9)	NS
Longueur de stent totale (mm)			
Par patient	31.1 (21.9)	30.6 (19.8)	NS
Par lésions	18 (14 - 28)	22 (15 - 30)	NS

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

Résultats à un an de recul :

ITT	BIOFREEDOM N=1572	ORSIRO N=1578	Différence de risque absolue [IC 95%]	p non-inf	HR [IC 95%]	p
Evènement cardiaque majeurs	79 (5,0%)	59 (3,7%)	1,29 [NR-2,50]	0,14	1,34 [0,96-1,89]	NS
Décès cardiaques	16 (1,0%)	29 (1,8%)			0,55 [0,30-1,02]	NS
IDM non attribué à une autre lésion	26 (1,7%)	26 (1,6%)			1,00 [0,58-1,72]	NS
Revascularisation de la lésion cible	55 (3,5%)	20 (1,3%)			2,77 [1,66-4,62]	0,0001

Le stent BIOFREEDOM n'a pas satisfait aux critère de non infériorité lorsqu'il a été comparé au stent ORSIRO concernant les évènements cardiaques majeurs.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Résultats à un an de recul :

	BIOFREEDOM (n=1572)	ORSIRO (n=1579)	HR [IC 95%]	p
Décès				
Toutes causes	31 (2.0)	43 (2.7)	0.72 (0.45-1.14)	NS
Non cardiaques	15 (1.0)	14 (0.9)	1.07 (0.52-2.21)	NS
IDM (tous)	37 (2.4)	40 (2.5)	0.92 (0.59-1.45)	NS
Thrombose de stent				
Certaine	11 (0.7)	11 (0.7)	1.00 (0.43-2.30)	NS
Probable	5 (0.3)	7 (0.4)	0.71 (0.23-2.25)	NS
Possible	9 (0.6)	16 (1.0)	0.56 (0.25-1.27)	NS
Toutes	25 (1.6)	34 (2.2)	0.73 (0.44-1.23)	NS
Revascularisation du vaisseau cible	76 (4.8)	56 (3.5)	1.35 (0.96-1.92)	NS
Composite lié au patient	211 (13.4)	216 (13.7)	0.97 (0.80-1.18)	NS

Effets indésirables

Cf critères de jugement principaux et secondaires

Référence	Étude BIOFREEDOM QCA. Etude non publiée, rapport intermédiaire (9 mois) et protocole disponible.
Type de l'étude	Etude prospective, comparative, en simple aveugle, randomisée.
Date et durée de l'étude	Inclusion du premier patient en Juin 2018. Suivi à 9 mois du dernier patient inclus en Octobre 2019. Suivi prévu jusqu'à 2 ans.
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité en termes de perte de lumière tardive intra-stent de BIOFREEDOM ULTRA par rapport à BIOFREEDOM, et de démontrer que BIOFREEDOM ULTRA présente un profil de sécurité similaire à celui de BIOFREEDOM.

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Patients âgés de plus de 18 ans – Pathologie coronaire symptomatique, incluant l'angor stable, l'angor instable, l'ischémie silencieuse et les syndromes coronaires aigus comme les infarctus du myocarde à élévation du segment ST (IDM ST+) et sans élévation du segment ST (IDM ST-) – Au moins une sténose de plus de 50% dans une artère coronaire native ou un pontage aorto-coronaire avec veine saphène de diamètre 2.50 à 3.50 mm, pouvant être traités avec un ou plusieurs stents (critères angiographiques) – Pas de limitation dans le nombre de lésions à traiter, la longueur du(des) vaisseau(x) à traiter, et la longueur des lésions
Cadre et lieu de l'étude	8 centres situés en Espagne et au Danemark.
Produits étudiés	– BIOFREEDOM ULTRA (chrome-cobalt) – BIOFREEDOM (acier inoxydable)
Critère de jugement principal	Critère de jugement principal d'efficacité : perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois évaluée par angiographie quantitative.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères de jugement secondaires sont collectés à 1, 9, 12 et 24 mois : – Décès cardiaques – Infarctus du myocarde – Evénements cardiaques majeurs (composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde et des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquées) – Mortalité toutes causes – Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée – Echec de la lésion cible (composite des décès cardiaques, des infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible, et des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquées) – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée – Thrombose de stent – Taux de succès du dispositif – Taux de succès de la procédure – Taux de succès de traitement de la lésion
Taille de l'échantillon	Sur la base d'une hypothèse selon laquelle la moyenne de perte de lumière tardive intra-stent est équivalente entre les 2 stents, avec une déviation standard de 0.45mm et une marge de non-infériorité de 0.20mm, il a été calculé que 160 patients étaient nécessaires pour démontrer la non-infériorité avec une puissance de 80% et un test-t pour deux échantillons avec un risque Alpha de 0.025. En prenant en compte une marge de 20%, la taille de l'échantillon nécessaire est de 200 patients.
Méthode de randomisation	Les patients sont randomisés après inclusion selon un ratio 1:1, avec stratification selon le statut diabétique au jour de l'inclusion.
Méthode d'analyse des résultats	Les données relatives aux caractéristiques des patients, des lésions et des procédures, ainsi que les données relatives aux critères de jugement sont décrites par leur moyenne, leur écart-type, leur médiane, leurs quartiles Q1 et Q3, leur valeur minimale et leur valeur maximale. Les données relatives aux critères de jugement sont comparées avec un test de supériorité, utilisé pour comparer les taux d'incidence selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Nombre de sujets analysés	195 patients ont été inclus (Intention de Traiter modifiée) : 97 dans le groupe BIOFREEDOM ULTRA et 98 dans le groupe BIOFREEDOM.
----------------------------------	---

A 9 mois, 2 patients étaient décédés, 1 patient s'était retiré de l'étude et 13 patients n'avaient pas effectué leur visite de suivi.

Durée du suivi	Résultats à 9 mois de recul. Le suivi est prévu jusqu'à 2 ans.																																																																																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients : <table> <tr> <th></th><th>BIOFREEDOM ULTRA (n=97)</th><th>BIOFREEDOM (n=98)</th></tr> <tr> <td>Age moyen</td><td>66.7 ±10.2</td><td>65.9 ±9.9</td></tr> <tr> <td>Femmes</td><td>24.7%</td><td>21.4%</td></tr> <tr> <td>Indice de masse corporelle</td><td>28.1 ±4.1</td><td>28.3 ±4.1</td></tr> <tr> <td>Diabète</td><td>30 (30.9%)</td><td>32 (32.7%)</td></tr> <tr> <td>Tabagisme</td><td>58 (61.7%)</td><td>61 (64.9%)</td></tr> <tr> <td>Insuffisance rénale</td><td>4 (4.1%)</td><td>6 (6.1%)</td></tr> <tr> <td>Hypercholestérolémie</td><td>65 (67%)</td><td>69 (70.4%)</td></tr> <tr> <td>Hypertension</td><td>59 (60.8%)</td><td>69 (70.4%)</td></tr> <tr> <td>ATCD d'Accident Vasculaire Cérébral</td><td>5 (5.2%)</td><td>11 (11.2%)</td></tr> <tr> <td>ATCD d'Infarctus du Myocarde</td><td>20 (20.6%)</td><td>22 (22.7%)</td></tr> <tr> <td>ATCD d'angioplastie</td><td>26 (26.8%)</td><td>32 (32.7%)</td></tr> <tr> <td>ATCD de pontage aorto-coronaire</td><td>2 (2.1%)</td><td>6 (6.1%)</td></tr> <tr> <td>Fibrillation auriculaire</td><td>15 (15.5%)</td><td>8 (8.2%)</td></tr> <tr> <td>Indication</td><td colspan="2"></td></tr> <tr> <td>Pas d'angor</td><td>6 (6.2%)</td><td>6 (6.1%)</td></tr> <tr> <td>Angor stable</td><td>39 (40.2%)</td><td>44 (44.9%)</td></tr> <tr> <td>Angor instable</td><td>13 (13.4%)</td><td>7 (7.1%)</td></tr> <tr> <td>Syndrome coronaire aigu</td><td>39 (40.2%)</td><td>41 (41.8%)</td></tr> <tr> <td>IDM ST+</td><td>18 (46.2%)</td><td>16 (39%)</td></tr> <tr> <td>IDM ST-</td><td>21 (53.8%)</td><td>25 (61%)</td></tr> <tr> <td>Type de procédure</td><td colspan="2"></td></tr> <tr> <td>Elective</td><td>85 (87.6%)</td><td>87 (88.8%)</td></tr> <tr> <td>En urgence</td><td>12 (12.4%)</td><td>11 (11.2%)</td></tr> </table> Caractéristiques des lésions : <table> <tr> <th></th><th>BIOFREEDOM ULTRA (n=97)</th><th>BIOFREEDOM (n=98)</th></tr> <tr> <td>Longueur moyenne (mm)</td><td>18.3 ±8.5</td><td>20.1 ±12.9</td></tr> <tr> <td>Diamètre du vaisseau de référence (mm)</td><td>3.12 ±0.46</td><td>3.34 ±4.00</td></tr> <tr> <td>Sténose (%)</td><td>83.6 ±12.3</td><td>82.4 ±13.7</td></tr> <tr> <td>Nombre de stents implantés avant la procédure</td><td>1.19 ±0.5</td><td>1.18 ±0.6</td></tr> <tr> <td>Intervention sur plusieurs lésions</td><td>25 (25.8%)</td><td>30 (30.6%)</td></tr> <tr> <td>Intervention sur plusieurs vaisseaux</td><td>15 (15.4%)</td><td>23 (23.5%)</td></tr> </table>			BIOFREEDOM ULTRA (n=97)	BIOFREEDOM (n=98)	Age moyen	66.7 ±10.2	65.9 ±9.9	Femmes	24.7%	21.4%	Indice de masse corporelle	28.1 ±4.1	28.3 ±4.1	Diabète	30 (30.9%)	32 (32.7%)	Tabagisme	58 (61.7%)	61 (64.9%)	Insuffisance rénale	4 (4.1%)	6 (6.1%)	Hypercholestérolémie	65 (67%)	69 (70.4%)	Hypertension	59 (60.8%)	69 (70.4%)	ATCD d'Accident Vasculaire Cérébral	5 (5.2%)	11 (11.2%)	ATCD d'Infarctus du Myocarde	20 (20.6%)	22 (22.7%)	ATCD d'angioplastie	26 (26.8%)	32 (32.7%)	ATCD de pontage aorto-coronaire	2 (2.1%)	6 (6.1%)	Fibrillation auriculaire	15 (15.5%)	8 (8.2%)	Indication			Pas d'angor	6 (6.2%)	6 (6.1%)	Angor stable	39 (40.2%)	44 (44.9%)	Angor instable	13 (13.4%)	7 (7.1%)	Syndrome coronaire aigu	39 (40.2%)	41 (41.8%)	IDM ST+	18 (46.2%)	16 (39%)	IDM ST-	21 (53.8%)	25 (61%)	Type de procédure			Elective	85 (87.6%)	87 (88.8%)	En urgence	12 (12.4%)	11 (11.2%)		BIOFREEDOM ULTRA (n=97)	BIOFREEDOM (n=98)	Longueur moyenne (mm)	18.3 ±8.5	20.1 ±12.9	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	3.12 ±0.46	3.34 ±4.00	Sténose (%)	83.6 ±12.3	82.4 ±13.7	Nombre de stents implantés avant la procédure	1.19 ±0.5	1.18 ±0.6	Intervention sur plusieurs lésions	25 (25.8%)	30 (30.6%)	Intervention sur plusieurs vaisseaux	15 (15.4%)	23 (23.5%)
	BIOFREEDOM ULTRA (n=97)	BIOFREEDOM (n=98)																																																																																													
Age moyen	66.7 ±10.2	65.9 ±9.9																																																																																													
Femmes	24.7%	21.4%																																																																																													
Indice de masse corporelle	28.1 ±4.1	28.3 ±4.1																																																																																													
Diabète	30 (30.9%)	32 (32.7%)																																																																																													
Tabagisme	58 (61.7%)	61 (64.9%)																																																																																													
Insuffisance rénale	4 (4.1%)	6 (6.1%)																																																																																													
Hypercholestérolémie	65 (67%)	69 (70.4%)																																																																																													
Hypertension	59 (60.8%)	69 (70.4%)																																																																																													
ATCD d'Accident Vasculaire Cérébral	5 (5.2%)	11 (11.2%)																																																																																													
ATCD d'Infarctus du Myocarde	20 (20.6%)	22 (22.7%)																																																																																													
ATCD d'angioplastie	26 (26.8%)	32 (32.7%)																																																																																													
ATCD de pontage aorto-coronaire	2 (2.1%)	6 (6.1%)																																																																																													
Fibrillation auriculaire	15 (15.5%)	8 (8.2%)																																																																																													
Indication																																																																																															
Pas d'angor	6 (6.2%)	6 (6.1%)																																																																																													
Angor stable	39 (40.2%)	44 (44.9%)																																																																																													
Angor instable	13 (13.4%)	7 (7.1%)																																																																																													
Syndrome coronaire aigu	39 (40.2%)	41 (41.8%)																																																																																													
IDM ST+	18 (46.2%)	16 (39%)																																																																																													
IDM ST-	21 (53.8%)	25 (61%)																																																																																													
Type de procédure																																																																																															
Elective	85 (87.6%)	87 (88.8%)																																																																																													
En urgence	12 (12.4%)	11 (11.2%)																																																																																													
	BIOFREEDOM ULTRA (n=97)	BIOFREEDOM (n=98)																																																																																													
Longueur moyenne (mm)	18.3 ±8.5	20.1 ±12.9																																																																																													
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	3.12 ±0.46	3.34 ±4.00																																																																																													
Sténose (%)	83.6 ±12.3	82.4 ±13.7																																																																																													
Nombre de stents implantés avant la procédure	1.19 ±0.5	1.18 ±0.6																																																																																													
Intervention sur plusieurs lésions	25 (25.8%)	30 (30.6%)																																																																																													
Intervention sur plusieurs vaisseaux	15 (15.4%)	23 (23.5%)																																																																																													

	Longueur de stent totale (mm)	24.4 ±10.1	27.1 ±17.6		
	Lésions natives	127 (98.4%)	136 (97.1%)		
	Resténose intra-stent	1 (1.1%)	4 (1.0%)		
	Occlusion chronique totale	11 (8.5%)	17 (12.1%)		
	Bifurcations	21 (16.3%)	10 (7.1%)		
	Localisation des lésions				
	Artère droite descendante	61 (47.3%)	59 (42.1%)		
	Artère circonflexe gauche	29 (22.5%)	34 (24.3%)		
	Artère principale gauche	1 (0.8%)	3 (2.1%)		
	Artère coronaire droite	38 (29.5%)	44 (31.4%)		
	Nombre de vaisseaux traités en moyenne	1.19 ±0.49	1.28 ±0.53		
	Nombre de lésions traitées en moyenne	1.33 ±0.70	1.43 ±0.75		
	Nombre de stents implantés en moyenne	1.58 ±0.93	1.68 ±1.08		
	Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	Résultats à 9 mois. 210 lésions sur 163 patients ont été analysées par angiographie quantitative.			
Perte de lumière tardive intra-stent (mm)		BIOFREEDOM ULTRA n lésions = 102	BIOFREEDOM n lésions = 108	Différence de risque absolue [IC 95%]	p de non inf
Moyenne en ITTm ± écart-type (min-max)		0.34 ± 0.49 (0-2.69)	0.29 ± 0.37 (0-1.81)	0,05 [-0,069 ; 0,167]	0.0061
ITTm = Intention de traiter modifiée					
Perte de lumière tardive intra-stent (mm)		BIOFREEDOM ULTRA n lésions = 99	BIOFREEDOM n lésions = 101	Différence de risque absolue [IC 95%]	p de non inf
Moyenne en PP ± écart-type (min-max)		0.34 ± 0.50 (0-2.69)	0.30 ± 0.37 (0-1.81)	0,04 [-0,084 ; 0,162]	0.0053
PP=per protocole					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Suivi à 9 mois	BIOFREEDOM ULTRA (n=97)	BIOFREEDOM (n=98)	p	
	Décès				
	Tous	2 (2.15%)	1 (1.37%)	NS	
	Cardiaques	1 (1.09%)	1 (1.37%)	NS	
	Non-cardiaques	1 (1.08%)	0 (0%)	-	
	IDM				
	Tous	4 (4.74%)	5 (5.43%)	NS	
	Lié au vaisseau cible	3 (3.7%)	3 (3.18%)	NS	
	Revascularisations				
	De la lésion cible cliniquement indiquée	4 (5.36%)	6 (8.62%)	NS	
	Du vaisseau cible cliniquement indiquée	4 (5.36%)	7 (9.56%)	NS	

Effets indésirables	Thrombose de stent			
	Certaine	2 (2.6%)	0 (0%)	-
	Probable	0 (%)	0 (%)	-
	Possible	0 (%)	0 (%)	-
	Composites			
	Décès cardiaques ou IDM ou revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée	5 (5.79%)	10 (12.77%)	NS
	Décès ou IDM ou revascularisation	7 (7.9%)	11 (14.25%)	NS
	Echec de la lésion cible	5 (6.39%)	8 (10.9%)	NS
	Taux de succès			
	De la procédure	102 (97.1%)	101 (94.4%)	
	Du dispositif	148 (99.3%)	158 (99.4%)	
	De traitement de la lésion	126 (97.7%)	137 (97.9%)	
	Cf critères de jugement principaux et secondaires			