

AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX

BIOMATRIX ALPHA

Endoprothèse coronaire (stent) à libération de
biolimus (produit actif pharmacologiquement)

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 12 avril 2022

Faisant suite à l'examen du 12 avril 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12 avril 2022.

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 lorsque c'est possible incluant aussi 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) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 22 novembre 2016, les données suivantes ont été transmises :

Données non spécifiques :

- Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018, dans lequel 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.

Données spécifiques :

- Le registre BIOMATRIX ALPHA : Il s'agit des résultats à 9 et 24 mois de l'étude prospective, multicentrique, internationale, simple bras dont l'objectif était d'évaluer les données cliniques de sécurité et d'efficacité du stent BIOMATRIX ALPHA chez 400 patients tout venant en vie réelle. Le critère de jugement principal était le taux d'événements cardiaques majeurs, MACE, évalués à 9 mois, qui était comparé en non-infériorité au bras contrôle historique BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités de prescription et d'utilisation sont définies par la HAS dans son rapport d'évaluation de 2018 détaillées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable BIOMATRIX ALPHA est IRM compatible sans condition.

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. 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. Le demandeur devra également apporter les résultats de l'étude SORT OUT XI ayant pour objectif d'évaluer la performance et la sécurité de BIOMATRIX ALPHA par rapport au stent actif COMBO.

Population cible

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques dans l'indication retenue, la population cible du stent BIOMATRIX ALPHA ne peut être estimée.

La population rejointe susceptible de recevoir le stent BIOMATRIX ALPHA est de 202 000 patients par an en 2019, en augmentation

constante depuis 2016. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

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	7
4.	Service rendu (SR)	8
4.1	Intérêt du produit	8
4.2	Intérêt de santé publique	18
4.3	Conclusion sur le Service rendu (SR)	20
5.	Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	21
5.1	Spécifications techniques minimales	21
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	21
6.	Amélioration du Service rendu (ASR)	22
6.1	Comparateurs retenus	22
6.2	Niveau d'ASR	22
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	22
8.	Durée d'inscription proposée	22
9.	Population cible	22

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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

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

Tableau 1 : références (diamètre et longueur) du stent actif BIOMATRIX ALPHA

Diamètre	Longueur du stent						
	9 mm	14 mm	19 mm	24 mm	29 mm	33 mm	36 mm
2,25 mm	BMX6-2209	BMX6-2214	BMX6-2219	BMX6-2224	BMX6-2229	-	-
2,5 mm	BMX6-2509	BMX6-2514	BMX6-2519	BMX6-2524	BMX6-2529	BMX6-2533	BMX6-2536
2,75 mm	BMX6-2709	BMX6-2714	BMX6-2719	BMX6-2724	BMX6-2729	BMX6-2733	BMX6-2736
3,0 mm	BMX6-3009	BMX6-3014	BMX6-3019	BMX6-3024	BMX6-3029	BMX6-3033	BMX6-3036
3,5 mm	BMX6-3509	BMX6-3514	BMX6-3519	BMX6-3524	BMX6-3529	BMX6-3533	BMX6-3536
4,0 mm	BMX6-4009	BMX6-4014	BMX6-4019	BMX6-4024	BMX6-4029	-	-

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription revendiquée par le demandeur, conforme aux indications définies par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018¹, concerne 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 :

¹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf[consulté le 16/03/2022]

- 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont les autres stents actifs à libération de biolimus de la gamme BioMatrix.

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs à libération de biolimus de la gamme BioMatrix.

2. Historique du remboursement

Le stent à libération de biolimus BIOMATRIX ALPHA a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 28/06/2017 (Journal officiel du 30/06/2017).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par National Standards Authority of Ireland (n°0050), Irlande.

3.2 Description

Le système d'endoprothèse coronaire BIOMATRIX ALPHA se compose de :

- La plate-forme (stent métallique en Cobalt Chrome) comprenant :
 - la matrice polymérique à base d'acide polylactique (polymère biodégradable) qui recouvre seulement la surface externe du stent ;
 - le principe actif, le biolimus A9, associé à la matrice polymérique.
- Le système de pose : comprenant le cathéter d'insertion du stent avec le ballon de dilatation.

Les stents BIOMATRIX ALPHA libèrent progressivement le biolimus jusqu'à 9 mois au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté. La dose de biolimus est de 15,6 $\mu\text{g/mm}$ de longueur de stent. Lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent nu reste au contact de la paroi vasculaire.

Les stents BIOMATRIX ALPHA sont la dernière génération de la gamme BIOMATRIX (évolution incrémentale de BIOMATRIX FLEX et BIOMATRIX NEOFLEX).

² Arrêté du 28/06/2017 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) à libération de biolimus A9 BIOMATRIX ALPHA de la société BIOSENSORS France au 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 11/03/2022]

3.3 Fonctions assurées

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

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

Le stent actif BIOMATRIX ALPHA qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le biolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire DGOS³ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « **Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires** » (tableau 2) (version 69⁴ applicable au 01/04/2022).

³ **Arrêté du 14 avril 2009** fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/af-fichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 11/03/2022]

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/> [consulté le 11/03/2022]

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/> [consulté le 11/03/2022]

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 ;16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/> [consulté le 11/03/2022]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris : ministère de la Santé et des sports; 2009.]

⁴ CCAM_V69_01042022. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V69_-_01042022.pdf

Tableau 2 : actes associés à l'implantation d'un stent coronaire

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
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

4. Service rendu (SR)

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 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 22/11/2016⁵, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs à libération de biolimus de la gamme BIOMATRIX, sur la base des éléments non spécifiques suivants :

- L'étude LEADERS AMI (Zhang et al. 2015) : Il s'agit d'une analyse post-hoc du sous-groupe de patient à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde de l'étude LEADERS à 5 ans de suivi (n=573 patients).
- L'étude de Tomai et al. 2015 : Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique (n=311 patients) dont l'objectif était d'évaluer, en pratique, l'efficacité et la sécurité à 1 an du stent actif BIOMATRIX chez des patients ayant un infarctus du myocarde ST+.
- L'étude LEADERS CTO (Ghione et al. 2016) : Il s'agit d'une analyse post-hoc du sous-groupe de patient ayant une occlusion chronique totale de l'étude LEADERS à 5 ans de suivi (n= 81 patients).

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La demande de renouvellement s'appuie sur le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018.

Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNE-DiMTS en mai 2018 - conclusions de la CNEDiMTS¹

En termes d'indication :

⁵ Avis de la Commission du 22/11/2016 relatif à BIOMATRIX ALPHA, endoprothèse coronaire (stent) à libération de biolimus (produit actif pharmacologiquement; HAS2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/biomatrix_alpha_22_novembre_2016_5159_occulte.pdf

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.

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.

En termes de modalité de remboursement :

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

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur le Registre BIOMATRIX ALPHA dont les résultats à 9 mois et 24 mois ont été respectivement publiés en 2020 et 2021 par Menown et al et dont le protocole et le rapport d'étude sont également fournis.

Registre BIOMATRIX ALPHA : protocole⁶, rapport d'étude⁷ et publications de Menown et al. 2020⁸ et Menown et al. 2021⁹

Il s'agit des résultats à 9 et 24 mois de l'étude prospective, multicentrique internationale (12 centres dans 4 pays en Europe et Asie) simple bras dont l'objectif était d'évaluer les données cliniques de sécurité et d'efficacité du stent BIOMATRIX ALPHA chez 400 patients tout venant en vie réelle. Le critère de jugement principal était le taux d'événements cardiaques majeurs, MACE¹⁰, évalués à 9 mois, qui était comparé en non-infériorité au bras contrôle historique BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS.

***Pour rappel**, l'étude LEADERS (n=1707 patients) était une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent au biolimus (BIOMATRIX FLEX) par rapport au stent au sirolimus (CYPHER SELECT) chez des patients ayant une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus (SCA) avec ou sans élévation du segment ST et ayant au moins une lésion d'une artère coronaire de 2,25 à 3,5 mm de diamètre sténosée à 50% ou plus. Le critère de jugement principal de cette étude était le même que celui de ce registre.*

Les principaux critères de jugement secondaires évalués à 30 jours, 9 et 24 mois définis au protocole étaient :

- Critères individuels du MACE;
- Échec de la revascularisation de la lésion cible, TLF (composé de décès cardiaques, infarctus du myocarde attribués au vaisseau cible, ou revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquées) ;
- Critère composite orienté Patient, POCE (composé de décès toutes causes, infarctus du myocarde ou revascularisations du vaisseau cible cliniquement indiquées ou ci-TPR) ;
- Thrombose de stent certaine ou probable selon la définition de l'ARC.

Sur la base d'un taux de MACE de 9,2% à 9 mois observé dans le bras BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS, 400 sujets étaient jugés nécessaires pour conclure à la non-infériorité, avec un risque alpha de 5% en situation unilatérale, une marge de non-infériorité de 4% (identique à celle de l'étude LEADERS) et une puissance statistique d'au moins 80%.

La non-infériorité de BIOMATRIX ALPHA par rapport à BIOMATRIX FLEX était considérée comme atteinte si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% du taux de MACE de BIOMATRIX ALPHA était inférieure à 13,2% (9,2% + 4% de marge de non-infériorité). Les résultats de cette analyse étaient décrits dans le rapport d'étude.

Des analyses post-hoc non prévues au protocole ont été effectuées à 9 et 24 mois pour ajuster la comparaison au bras BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS sur la base d'un score de propension et d'une analyse de « Landmark from day 3 »¹¹ afin de prendre en compte les différences de caractéristiques à l'inclusion et les différences de définition de l'infarctus du myocarde péri-procédural (dans

⁶ Protocole BMX Alpha Registry de l'étude « a post market registry of the BIOMATRIX ALPHA (Cobalt Chromium Biolimus A9 (BA9) drug eluting stent. Number 16-EU-01. Version 1.0 du 20/07/2016.

⁷ Rapport « BMX Alpha REGISTRY » du protocole d'étude. Final clinical investigation report. V1.0 du 18/06/2020.

⁸ Menown IBA, Mamas MA, Cotton JM, Hildick Smith D, Eberli FR, Leinbundgut G et al. First clinical evidence characterizing safety and efficacy of the new CoCr Biolimus-A9 eluting stent: The Biomatrix Alpha™ registry. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;26:100472. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100472>. + annexe

⁹ Menown IBA, Mamas MA, Cotton JM, Hildick Smith D, Eberli FR, Leinbundgut G et al. Thin Strut CoCr Biodegradable Polymer Biolimus A9-Eluting Stents versus Thicker Strut Stainless Steel Biodegradable Polymer Biolimus A9-Eluting Stents: Two-Year Clinical Outcomes. J Interv Cardiol. 2021; 2021 : 6654515. <https://doi.org/10.1155/2021/6654515>.+ annexe

¹⁰ MACE composé des critères suivants : décès cardiaques, infarctus du myocarde et revascularisations du vaisseau cible cliniquement indiquées (ci-TPR). Ce critère était identique à celui de l'étude LEADERS.

¹¹ Analyse censurant les événements cliniques faisant partie du critère d'évaluation primaire survenant avant le troisième jour

les 48h). Les variables utilisées pour l'analyse des scores de propension étaient les suivantes : âge, IMC, genre, antécédents de maladie coronaire, tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie, insuffisance rénale et syndrome coronaire aigu. Les résultats de ces analyses sont décrits dans les 2 articles publiés par Menown.

Les incidences cumulées du critères principaux et secondaires et les intervalles de confiance correspondants ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les « hazard ratio » estimés par les modèles à risques proportionnels de Cox. Toutes les données ont été analysées par SAS V.9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Un comité d'évaluation des événements cliniques indépendant (CEC) était chargé de l'adjudication des MACE et des thromboses de stent.

– Résultats

Au total, 400 patients (562 lésions, 651 stents) ont été inclus entre octobre 2016 et octobre 2017. Les taux de suivi étaient de 99% à 9 mois et de 97,3% à 2 ans (avec au total, 1 patient sorti d'étude et 10 sujets déclarés perdus de vue à 2 ans).

Les caractéristiques des patients et des lésions et de la procédure d'angioplastie sont décrites dans les tableaux 3 et 4 suivants.

– Caractéristiques

Tableau 3 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Caractéristiques des patients	N = 400
Age, ans	64,73±11,33
Homme	314 (78.5%)
Indice de masse corporelle, kg/m2	28,2±5,0
Antécédents	
AVC ou accident vasculaire transitoire (AIT)	25 (6,3%)
Saignements gastrointestinaux	9/397 (2,3%)
Cancer	23 (5,8%)
Insuffisance rénale	46/399 (11,5%)
IDM	75/398 (18,8%)
Angioplastie ou pontage aorto-coronarien	98/399 (24,6%)
Facteurs de risque cardio-vasculaire	
Diabète	77/399 (19,3%)
Hypertension	225/393 (57,3%)
Dyslipidémie	221/390 (56,7%)
Tabagisme	82/391 (21%)
Histoire familiale de maladie coronarienne	135 (38,0%)
Présentation clinique	
– Angor stable	– 134 (33,5%)
– Ischémie silencieuse	– 27 (6,8%)
– Angor instable	– 56 (14%)
- SCA STEMI	- 65 (16,3%)

- SCA Non-STEMI	- 99 (24,8%)
- Autre	- 19 (4,8%)

Tableau 4 : Caractéristiques des lésions et de la procédure

Caractéristiques des lésions et de l'angioplastie	L=562
Succès du traitement de la lésion ^μ	500/557 (89,8%)
Succès de la procédure ^μ	370/422 (87,7%)
Lésions de novo	538 (95,9%)*
Lésions resténotiques intra stent	23 (4,1%)*
Classe de Lésion	
- Type A	- 99 (17,6%)
- Type B1	- 169 (30,1%)
- Type B2	- 144 (25,7%)*
- Type C	- 150 (26,6%)*
Longueurs de lésion	21,7 ± 12,8
Longueurs de lésion > 30 mm	95 (16,9%)*
Nombre de stents de l'étude par lésion	1,16 ± 0,47
Longueur totale de stent par lésion	25,5 ± 13,5 25,43 13,39
Bifurcation	145 (25,8%)
Recouvrement de lésion	74 (13,4%) 73 (13,3%)
Vaisseaux cibles	
- Greffon artériel	- 1/561 (0,2%)
- Descendante antérieure gauche	- 266/561 (47,4%)
- Circonflexe gauche	- 113/561 (20,1%)
- Tronc commun	- 13/561 (2,3%)
- Coronaire droite	- 151/561 (26,9%)
- Greffon veineux saphène	- 10/561 (1,8%)
Diamètre du vaisseau de Référence (RVD), mm	3,05 ± 0,52
Petit vaisseaux (RVD < 2,75 mm)	147 (26,2%)

*certains chiffres du rapport d'étude ci-dessus étaient différents dans la publication de Menown à 9 mois⁸: (Lésions de novo : 539 (95,9%) ; Lésions resténotiques intra stent : 23 (4,1%) ; Type B2 : (25,6%) ; Type C : (26,7%) ; Longueurs de lésion > 30 mm : 96 (17,1%).

μ : définition non rapportée

- Critère de jugement principal (CJP)

Tableau 5 : résultats sur le critère de jugement principal à 9 mois

CJP à 9 mois (analyse en per-protocole et ITT [§])	BIOMATRIX ALPHA	[IC90%]*	p non-inf
MACE	15/400 (3,94%)	[2,59-5,98%]	<0,0001
- Décès cardiaques**	- 3 (0,75%)	- NR	- NR
- IDM**	- 4 (1,01%)	- NR	- NR
- Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué** (ci TVR)**	- 10 (2,53%)	- NR	- NR

Valeurs en n/N ou n (%)

Abréviations : IDM : infarctus du myocarde

*En situation bilatérale, résultat non rapporté dans la publication de Menown et al des résultats à 9 mois⁸

** certains chiffres du rapport d'étude ci-dessus étaient différents dans a publication de Menown à 9 mois⁸: décès cardiaques (0,76%) ; IDM (1,1%) ; ci TVR (2,6%). Les différences observées à 9 mois s'expliquent par le recul de suivi des patients pris en compte lors de la rédaction de l'article à 9 mois et du rapport à 24 mois, avec actualisation a posteriori des données manquantes à 9 mois pour certains patients.

§ : la population en Per protocole est la même que celle en ITT.

– Critères de jugement secondaires

Tableau 6 : résultats sur les critères de jugement secondaires à 30 jour, 9 mois et 2 ans non ajustés

Suivi (analyse en intention de traiter)	30 jours n (%) [IC95%]	9 mois n (%) [IC95%]	2 ans n (%) [IC95%]
MACE	– 3 (0,75%) – [0,24-2,31]	– 15 (3,78%) – [2,29-6,19]	– 26 (6,65%) – [4,57-9,62]
– Décès cardiaques	– 1 (0,25%) – [0,04-1,77]	– 3 (0,75%) – [0,24-2,32]	– 4 (1,01%) – [0,38-2,68]
– IDM	– 1 (0,25%) – [0,04-1,77]	– 4 (1,01%) – [0,38-2,68]	– 12 (3,13%) – [1,79-5,44]
– Ci-TVR	– 2 (0,5%) – [0,13-1,99]	– 10 (2,53%) – [1,37-4,65]	– 16 (4,09%) – [2,52-6,58]
Décès toute causes	– 1 (0,25%) – [0,04-1,77]	– 6 (1,5%) – [0,68-3,32]	– 15 (3,82%) – [2,32-6,26]
Thrombose de stent certaine ou probable	– 1 (0,25%) – [0,04-1,77]	– 1 (0,25%) – [0,04-1,77]	– 3 (0,81%) – [0,26-2,5]
Critère composite orienté Patient (POCE)	– 3 (0,75%) – [0,24-2,31]	– 18 (4,51%) – [2,87-7,06]	– 43 (10,9%) – [6,68-12,45]

Valeurs en n ou n/N (%).

Abréviations : IDM : Infarctus du Myocarde

** certains chiffres du rapport d'étude ci-dessus étaient différents dans la publication de Menown à 9 mois⁸ et 2 ans⁹ : MACE : 15 (3,94%) [2,39-6,47] ; décès cardiaque : 3 (0,76%) [0,25-2,33] ; IDM : 4 (1,1%) [0,41-2,95] ; ci TVR : 10 (2,6%) [1,41-4,79] ; décès toute cause : 6 (1,5%) [0,68-3,32] ; POCE à 9 mois : 18 (4,68%) [2,97-7,34] à 2 ans : 36 (9,14%) [6,68-12,45]. Les différences observées à 9 mois s'expliquent par le recul de suivi des patients pris en compte lors de la rédaction de l'article à 9 mois et du rapport à 24 mois, avec actualisation a posteriori des données manquantes à 9 mois pour certains patients.

– Résultats de l'analyse post-hoc avec ajustement à 9 mois et 2 ans : BIOMATRIX ALPHA versus BIOMATRIX FLEX (étude LEADERS)

Tableau 7 : résultats à 9 mois et 2 ans avec ajustement : BIOMATRIX ALPHA versus BIOMATRIX FLEX (LEADERS)

Critères	BIOMATRIX ALPHA N=397*/400	BIOMATRIX FLEX* N=618/644	HR [IC95%]*	p
Analyse à 9 mois**				
MACE	14 (4,29%)	32 (4,99%)	0,83 [0,55-1,26]	NS
– Décès cardiaque	– 3 (0,72%)	– 8 (1,23%)	– 0,60 [0,24-1,49]	– NS
– IDM	– 4 (1,28%)	– 10 (1,57%)	– 0,74 [0,34-1,59]	– NS
– Ci-TVR	– 9 (2,71%)	– 29 (4,24%)	– 0,63 [0,39-1,01]	– 0,056
Analyse à 2 ans***				
MACE	7,25%	9,34%	0,76 [0,5–1,17]	NS
– Décès cardiaques	– 1,29%	– 3,26%	– 0,39 [0,15–1,00]	– NS
– IDM	– 2,82%	– 2,36%	– 1,17 [0,56–2,47]	– NS
– Ci-TVR	– 4,57%	– 6,39%	– 0,65 [0,38–1,10]	– NS
Décès toute cause	4,12%	4,74%	0,86% [0,49–1,52]	NS
IDM lié au vaisseau cible	0,90%	0,91%	1,01 [0,28–3,59]	NS
Thrombose de stent définie ou probable	1,12%	2,11%	0,5 [0,17–1,45]	NS
Toutes revascularisations	8,20%	15,47%	0,5 [0,34–0,73]	0,001
POCE	11,69%	18,39%	0,6 [0,43–0,83]	0,006

* patients sans suivi angiographique obligatoire et avec une analyse de Landmark depuis J3.

**analyse de score de propension ajusté sur les MACE à 9 mois avec analyse de Landmark depuis J3.

*** analyse de score de propension ajusté sur les MACE à 2 ans avec analyse de Landmark depuis J3.

Commentaires méthodologiques sur le registre BIOMATRIX ALPHA :

Il s'agit des résultats de l'analyse en non-infériorité sur le critère de jugement principal, le taux MACE évalué à 9 mois, ainsi que des résultats à 2 ans de l'étude prospective multicentrique internationale en vie réelle mono bras de 400 patients tout venant traités par BIOMATRIX ALPHA.

A 9 mois de suivi, sur la population en per protocole et en intention de traiter, le critère de jugement principal, le taux de MACE (3,94%), est statistiquement non inférieur au taux observé dans le bras BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS ($p_{\text{non-inf.}} < 0,0001$). A 2 ans, ce taux est de 6,65%. Une thrombose de stent (0,25%) est rapportée à 9 mois et 3 (0,81%) à 2 ans. Ces taux sont confirmés après ajustement à 9 mois et 2 ans de suivi.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Étude mono bras, sans bras contrôle randomisé, la comparaison étant basée ici sur le bras historique BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS dont les inclusions ont été effectuées en 2006-2007 soit 10 ans avant celles de ce registre (2017-2018).
- Suivi des patients effectué par téléphone.
- Analyse ajustée par score de propension et analyse de Landmark restent exploratoires car non prévues initialement au protocole et leurs résultats à 2 ans ne sont rapportés qu'en pourcentages.
- Certains chiffres sont différents entre les publications à 9 mois et 2 ans et le rapport d'étude. Les différences observées à 9 mois s'expliquent par le recul de suivi des patients pris en compte lors de la rédaction de l'article à 9 mois et du rapport à 24 mois, avec actualisation a posteriori des données manquantes à 9 mois pour certains patients.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables rapportés dans le rapport d'étude et les études Menown et al. à 9 mois et 2 ans relevant de l'évaluation des critères de jugement principal et secondaires, ceux-ci sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent, entre 2017 (janvier) et 2021 (décembre), un taux d'incidence dans le monde de 0,04% et en France de 0,01%.

Les principaux événements rapportés dans le monde sont des échecs de franchissement (n=88) ; des thromboses (n=28) et des décès (n=10).

4.1.1.5 Bilan des données

Pour cette demande de renouvellement d'inscription, le rapport d'évaluation technologique des stents coronaires publié en mai 2018 et le registre spécifique BIOMATRIX ALPHA (protocole, rapport d'étude et publications) ont été analysés.

Au total, les nouvelles données cliniques évaluées à 9 et 24 mois ne sont pas de nature à remettre en cause les précédentes données évaluées en 2016.

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, de bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

– Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.

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

– Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/re canalisation des 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 2016¹².

- Le pontage aorto-coronarien :

¹² Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf[consulté le 19/08/2021]

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 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, préféré chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndromes coronaires aigus (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 anti-agrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

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

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa). Ils feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

- **les facteurs de risque ischémique** sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent >60 mm, une occlusion totale chronique.
- **les facteurs de risque de thromboses de stent** sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, sur dilatation.
- **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 diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).¹

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- Les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne

permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;

- La sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- 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 à libération de biolimus BIOMATRIX ALPHA 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 total, la Commission estime que le stent à libération de biolimus BIOMATRIX ALPHA a un intérêt thérapeutique dans les indications suivantes :

Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

NB : sous-entendues les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.

Situations particulières, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La maladie 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 et du décès du patient.

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 décès¹³.

Les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires (du fait de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque comme l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie ou une maladie déjà installée) nécessitent une détection précoce et une prise en charge comprenant soutien psychologique et médicaments, selon les besoins.

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 ; les SCA représentent 50% de ces décès avec 10 112 décès chez les hommes et 7343 chez les femmes¹⁴.

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°13¹⁵.

En 2014, 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^{16,17}.

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 ont reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁸.

¹³ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ [consulté le 11/03/2022]

¹⁴ Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux de décès** par CPI, SCA et IDM selon l'âge et le sexe, en 2013. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/donnees/#tabs> [consulté le 04/03/2021].

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; septembre 2016

¹⁶ Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux d'hospitalisation** en soin de courte durée MCO pour CPI et IDM selon l'âge et le sexe, en 2014. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/donnees/#tabs> [consulté le 04/03/2021].

¹⁷ L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [consulté le 14/03/2021]

¹⁸ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 04/03/2021]

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁹ 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 NorStent²⁰ 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 à libération de biolimus BIOMATRIX ALPHA 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 à libération de biolimus BIOMATRIX ALPHA a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de BIOMATRIX ALPHA 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

¹⁹ 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]

²⁰ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation du stent BIOMATRIX ALPHA 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 2018¹.

- 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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE²¹, le dispositif médical implantable BIOMATRIX ALPHA est IRM compatible sans condition.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²².

²¹ Notice d'instructions d'emploi CE de BIOMATRIX ALPHA

²² Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Le comparateur retenu est : « les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues ».

6.2 Niveau d'ASR

Les nouvelles données spécifiques qui reposent sur un registre de 400 patients suivis jusqu'à 24 mois ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité du stent à libération de biolimus BIOMATRIX ALPHA.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de BIOMATRIX ALPHA par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

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. 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. Le demandeur devra également apporter les résultats de l'étude SORT OUT XI (numéro d'identification Clinical.gov [NCT03952273](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03952273)) prospective, multicentrique, comparative de non-infériorité, randomisée ayant pour objectif d'évaluer la performance et la sécurité de BIOMATRIX ALPHA par rapport au stent actif COMBO (stent à libération de sirolimus avec matrice résorbable recouverte d'anticorps monoclonaux anti-CD34). Les résultats sur les critères de jugement principaux à 1 an (incidence de la revascularisation de la lésion cible et incidence de l'échec de revascularisation de la lésion cible) sont attendus en juin 2022 et les résultats à 5 ans en novembre 2030.

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 des pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autres part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques dans l'indication retenue, la population cible du stent BIOMATRIX ALPHA ne peut être estimée.

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 2019²³. Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient²⁴, la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ 202 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020²⁵ en très légère baisse par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

Tableau 8 : Évolution du nombre de stents actifs remboursés et de la population rejointe estimée depuis 2016

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population rejointe estimée	Pourcentage d'augmentation / 2016
2016	245 245	160 000	-
2017	274 441	179 000	11,9%
2018	289 545	189 000	18,1%
2019	309 223	202 000	26,3%
2020	304 512	199 000	-

La population rejointe susceptible de recevoir le stent BIOMATRIX ALPHA est de 202 000 patients par an en 2019, en augmentation constante depuis 2016. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

²³ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

²⁴ 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.

²⁵ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des code LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2020. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>