

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

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

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 juin 2022

Faisant suite à l'examen du 10 mai 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 24 mai 2022.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 7 juin 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 juin 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 de diamètre $\geq 2,25$ mm 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 le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires de novo 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 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.
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)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	2 ans.
Données analysées	Depuis la dernière évaluation en décembre 2016, les données analysées sont les suivantes : Données non spécifiques : Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié 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 : – Les données déjà analysées dans l'avis BIOFREEDOM ULTRA – Le registre BIOFREEDOM France qui est une étude prospective, multicentrique française mono bras dont l'objectif était de collecter des données de sécurité et d'efficacité sur BIOFREEDOM dans une population tout venant en vie réelle de patients suivis jusqu'à 2 ans. Les résultats intermédiaires à 12 mois sont fournis. Une comparaison en non-infériorité au bras historique BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS est prévue.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable BIOFREEDOM est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion	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

du renouvellement de l'inscription	recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population rejointe susceptible de recevoir le stent BIOFREEDOM 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 2 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	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	8
4. Service rendu (SR)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	20
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	22
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	23
5.1 Spécifications techniques minimales	23
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	23
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	24
6.1 Comparateurs retenus	24
6.2 Niveau d'ASR	24
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	24
8. Durée d'inscription proposée	24
9. Population cible	24

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 – juin 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement et modification des conditions 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).

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications aux situations particulières suivantes :

- 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.

1.2 Modèles et références

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

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

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription, prenant en compte les recommandations retenues par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses (stents) coronaires, publié en mai 2018 par la Haute Autorité de Santé (HAS)¹ et les

¹ 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 21/04/2022]

indications retenues pour le stent actif BIOFREEDOM ULTRA (évolution incrémentale de BIOFREEDOM) dans l'avis de la CNEDiMTS du 27/04/2021² 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 :

- 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.

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables.

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une Amélioration du Service Rendu (ASR) de niveau V (absence d'amélioration) par rapport autres stents actifs déjà inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables.

2. Historique du remboursement

Le stent actif BIOFREEDOM 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'arrêté³ du 28/06/2017 (Journal officiel du 30/06/2017).

BIOFREEDOM ULTRA (évolution incrémentale de BIOFREEDOM) évalué par la Commission en 2021, est inscrit par arrêté⁴ du 23/07/2021 (Journal officiel du 28/07/2021).

² **Avis de la Commission du 27/04/2021** relatif à BIOFREEDOM ULTRA, Endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6505_BIOFREEDOM%20ULTRA_27_avril_2021_%20\(6505\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6505_BIOFREEDOM%20ULTRA_27_avril_2021_%20(6505)_avis.pdf).

³ **Arrêté du 28/06/2017** relatif à l'inscription du stent actif BIOFREEDOM de la société BIOSENSORS France au chapitre 1er 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. https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/mBlvEKvd1wK2npb7vordj-tkY10cdxfMgkK7daNs9c=/JOE_TEXTE/ [consulté le 01/04/2022]

⁴ **Arrêté du 23/07/2021** relatif à l'inscription du stent actif BIOFREEDOM ULTRA de la société BIOSENSORS France au chapitre 1er 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 28/07/2021. https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=wCzZzjshp635yYXP_sLpwR8rz2mDcUCfrk98grSbWA= [consulté le 21/04/2022].

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le système d'endoprothèse coronaire BIOFREEDOM comprend :

- La plateforme en acier inoxydable (316L) qui comporte :
 - Une surface abluminale traitée pour permettre l'adhésion du principe actif ;
 - Un principe actif, le biolimus A9, à la concentration de 15,6 µg/mm de longueur de stent, soit une dose nominale de 148 à 570 µg selon la longueur du stent.
- Le système de pose : comprenant le cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

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

- La suppression du revêtement d'acide polylactique ;
- La modification de la surface abluminale qui a été microstructurée afin de fixer le principe actif puis de le libérer localement.

BIOFREEDOM ULTRA est une évolution incrémentale de BIOFREEDOM. Les principales évolutions de BIOFREEDOM ULTRA par rapport à BIOFREEDOM portent sur :

- Le matériau de la plateforme métallique (alliage de Cobalt-Chrome versus acier inoxydable) ;
- Sur l'épaisseur de la maille.

Le tableau 3 suivant résume les différences des caractéristiques techniques entre les stents BIOFREEDOM et BIOFREEDOM ULTRA.

Tableau 1 : différences principales entre BIOFREEDOM et BIOFREEDOM ULTRA

	BIOFREEDOM	BIOFREEDOM ULTRA
Stent		
– Matériaux de la plateforme	– Acier Inoxydable 316L	– Chrome-Cobalt (ASTM F562)
– Épaisseur 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 néointimale *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 antiagrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif BIOFREEDOM 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 DGOS⁵ 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 4 ci-dessous) (version 69⁶ applicable au 01/04/2022).

⁵ **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.]

⁶ 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 des avis précédemment émis par la commission

Dans l'avis de BIOFREEDOM du 20/12/2016⁷, 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, sur la base de l'étude spécifique suivante :

- **Étude LEADERS FREE** avec des résultats à 1 an (Urban et al. 2015)⁸ : 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.

Les conditions de renouvellement de BIOFREEDOM étaient : « Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. »

Dans l'avis de BIOFREEDOM ULTRA du 13/04/2021² (évolution incrémentale de BIOFREEDOM), la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à BIOFREEDOM sur la base des études suivantes :

⁷ 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

⁸ 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.

Données non spécifiques :

- **L'étude LEADERS FREE** avec des résultats à 1 an (Urban P, 2015)⁸ et à 2 ans (Garot P, 2017)⁹. 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)¹⁰. 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)¹¹. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, comparative et randomisée en simple aveugle basée 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** non publiée (protocole et rapport d'étude intermédiaire)^{12,13}. 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** non publiée (protocole et rapport intermédiaire)^{14,15}. 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.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNE-DiMTS en mai 2018 - conclusions de la CNEDIMTS¹

⁹ 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;69(2):162-171.

¹⁰ 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. 2017;18(7):475-481.

¹¹ 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;141(25):2052-2063.

¹² Protocole BIOFREEDOM Evaluation of the efficacy (QCA) and safety of the BIOFREEDOM Biolimus A9 CoCr stent in a randomized trial in patients with CAD, V3.0 du 17/05/2018.

¹³ Rapport d'étude clinique BIOFREEDOM à 9 mois de suivi, version 1.0 du 16 octobre 2019.

¹⁴ 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 du 04/01/2018

¹⁵ Rapport d'étude clinique LEADERS FREE III à 1 an de suivi, version 2.0 du 09/07/2020

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.

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 Données spécifiques

Les éléments de preuve fournis par le demandeur reposent sur 6 études spécifiques :

- Données spécifiques fournies déjà décrites dans l'avis BIOFREEDOM ULTRA²

Les résultats publiés à 1an⁸ et 2 ans⁹ de l'**étude LEADERS FREE**^{16,17,18} et ses 2 analyses en sous-groupe^{19,20} (121 lésions d'OCT et 58 lésions du tronc commun), les résultats publiés à 9 mois¹⁰ de l'**étude BIOFREEDOM First-in-man USA**^{21,22} (suivi maximum prévu de 3 ans), les résultats publiés à 1 an¹¹ de l'**étude SORT OUT IX**²³ (suivi maximum prévu de 5 ans) et les résultats publiés à 9 mois²⁴ de l'**étude BIOFREEDOM QCA**^{12,25} (suivi maximum prévu 2 ans) qui étaient déjà décrits dans l'avis de BIOFREEDOM ULTRA (voir paragraphe 4.1.1.1) ne sont pas décrits à nouveau ici.

– Nouvelles données spécifiques fournies :

- **Étude 1-MONTH DAPT** (les résultats publiés par Hong et al.2021²⁶ et protocole d'étude²⁷ sont fournis) : Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative, et randomisée dont l'objectif était de comparer en termes de non-infériorité le stent actif BIOFREEDOM, associé à une bithérapie antiagrégante plaquettaire de 1 mois aux stents actifs BIOMATRIX ou ULTIMASTER associés à bithérapie de 6 à 12 mois sur le critère principal composite évalué à 1 an associant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les saignements majeurs. Cette étude n'est pas retenue dans la mesure où son objectif ne correspond pas aux données attendues pour un renouvellement d'inscription et que son design ne permet pas non plus de répondre à la question posée dans l'étude.
- **Registre BIOFREEDOM France** retenu, est décrit ci-après.

A noter : Le registre BIOFREEDOM STEMI est en cours en Asie. Son objectif est d'étudier la performance et la sécurité du stent BIOFREEDOM chez des patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (N°clinical trial NCT03609346). Aucune donnée n'est disponible à ce jour.

¹⁶ Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy. Urban P, Abizaid A, Chevalier B, Greene S, Meredith I, Morice MC, Pocock S. Am Heart J. 2013 May;165(5):704-9. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.008.

¹⁷ Clinical Investigation Plan LEADERS FREE « a prospective randomised comparison of the BIOFREEDOM Biolimus BA9 drug coated stent versus the GAZELLE bare metal stent in patient at high risk of bleeding » du V8.0 du 27/07/2015 (daté et signé)

¹⁸ Clinical Investigation report LEADERS FREE du V1.0 du 05/04/2017 (daté et signé)

¹⁹ LEADER FREE left main subgroup 2 years report. V1.0 du 07/12/2020 (daté et signé)

²⁰ LEADER FREE CTO subgroup 2 years report. V1.0 du 04/12/2020 (daté et signé)

²¹ BIOFREEDOM US IDE trial ou BIOFREEDOM USA Protocol V1.4 du 28/11/2014 (daté et signé)

²² Final clinical study report « BIOFREEDOM US IDE Feasibility Trial ». V1.0 du 20/08/2018 (daté et signé)

²³ SORT OUT IX synopsis du 28/05/2015.

²⁴ Sabaté M, Okkels Jensen L, Tilsted HH, et al. Thin- versus thick-strut polymer-free biolimus-eluting stents: the BioFreedom QCA randomised trial. EuroIntervention. 2021;17(3):233-239. doi:10.4244.

²⁵ Clinical Investigation Report 9 month report de BIOFREEDOM QCA. V2.0 du 10/03/2020 (daté et signé)

²⁶ 1-Month Dual-Antiplatelet Therapy Followed by Aspirin Monotherapy After Polymer-Free Drug-Coated Stent Implantation: One-Month DAPT Trial. Hong SJ, Kim JS, Hong SJ, Lim DS, Lee SY, Yun KH, Park JK, Kang WC, Kim YH, Yoon HJ, Won H, Nam CM, Ahn CM, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK; One-Month DAPT Investigators. JACC Cardiovasc Interv. 2021 Aug 23;14(16):1801-1811. doi: 10.1016/j.jcin.2021.06.003

²⁷ Protocol of « A randomised controlled comparison between one versus more than six months of dual antiplatelet therapy after biolimus A9-eluting stent implantation ». V1.1 du 07/07/2015.

Registre BIOFREEDOM France^{28,29,30}

Le registre BIOFREEDOM France est une étude prospective, multicentrique française (25 centres de cardiologie) mono bras dont l'objectif était de collecter des données de sécurité et d'efficacité sur BIOFREEDOM dans une population tout venant en vie réelle de patients suivis jusqu'à 2 ans. Les résultats intermédiaires à 12 mois sont fournis. Une comparaison en non-infériorité au bras historique BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS est prévue.

Le critère de jugement principal, le DOCE ou critère composite orienté patient évalué à 12 mois comprenait les décès cardiaques, infarctus du myocarde et la revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué (cd TLR). Les critères secondaires évalués à 12 et 24 mois comprenaient la mortalité toutes causes, les décès cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les revascularisations, les thromboses de stent, les échecs de la lésion cible, et les saignements, à 1 et 2 ans.

Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur un taux attendu de DOCE à 1 an de 10% comme observé dans le bras BIOMATRIX FLEX de l'étude LEADERS. En assumant un risque alpha unilatéral de 2,5% et une marge de non-infériorité de 2,3% justifiée³¹, 1336 patients étaient jugés nécessaires pour conclure à la non-infériorité avec une puissance de 80%. En prenant en compte un taux de sortie d'étude de moins de 10%, au total 1500 patients devaient être inclus. Aucun ajustement avec l'étude LEADERS n'est décrit.

La non-infériorité était considérée comme démontrée si la limite supérieure d'intervalle de confiance à 97,5% unilatéral était inférieure à 12,3% (10%+2,3%).

Un comité d'évaluation des événements cliniques était en charge de l'adjudication des critères de jugement principaux et secondaires.

— Résultats

Au total, 1497 patients ont été inclus entre avril 2019 et 2020 et analysés en ITT (1447 analysés en per-protocole). A 12 mois, le taux de suivi était de 99,5% (1487/1497) car 2 patients étaient sortis d'étude et 21 n'avaient pas de suivi à 12 mois.

Les caractéristiques des patients et de procédures sont décrites dans les tableaux 9,10,11 suivants :

Tableau 3 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients

	BIOFREEDOM N= 1497
Age moyen	71,64 ans ±10,99
Homme	396 (73,5%)
Indice de masse corporelle	27,22 ±4,82
Haut risque de saignement	754 (50,4%)

²⁸ Plan d'investigation clinique version 1.0 du 18/12/2018 (datée et signée).

²⁹ Rapport à 12 mois des analyses statistiques du registre France BIOFREEDOM du protocole 18-EU-01 V1.0 du 17/08/2021 (datée et signée).

³⁰ Rapport d'étude clinique 12 mois du registre post market de BIOFREEDOM V1.0 du 07/09/2021 (datée et signée)

³¹ Basée sur des considérations cliniques et statistiques. Avec un taux attendu de 10%, une différence de 2,3% était considérée comme acceptable, équivalent à marge de 1,23 sur une échelle de risque relatif. En examinant des études sur des stents similaires, une marge de non-infériorité de 1,3 [Byrne RA et al. ISAR-TEST-4 trial. Eur Heart J.2009. 30 (20) : 2441-9] sur une échelle de risque relatif était utilisée, en accord avec notre marge de 1,23

Diabète	396 (26,5%)
Tabagisme	233 (15%)
Insuffisance rénale	162 (10,9%)
Hypercholestérolémie	803 (53,7%)
Hypertension	975 (65,3%)
ATCD d'Accident Vasculaire Cérébral	88 (5,9%)
ATCD d'Infarctus du Myocarde	197 (13,2%)
ATCD d'angioplastie	427 (28,6%)
ATCD de pontage aorto-coronaire	59 (3,9%)
Indication	
– Angor stable	– 378 (25,3%)
– Ischémie silencieuse	– 430 (28,7%)
– Autre	– 174 (11,6%)
– Angor instable	– 154 (10,3%)
– Syndrome coronaire aigu	– 361 (24,1%)
• IDM ST+	• 102 (28,3%)
• IDM ST-	• 259 (71,7%)

Abréviations : ATDC Antécédents

Tableau 4 : caractéristiques de lésions

	BIOFREEDOM N= 1497/L=2361
Localisation de la lésion	
– artère coronaire droite	– 759 (32,2%)
– artère coronaire gauche	– 67 (2,8%)
– artère interventriculaire antérieure	– 1046 (44,4%)
– artère circonflexe	– 456 (19,4%)
Lésions de novo	2278 (96,5%)
Resténose intra-stent	70 (84,3%)
Occlusion Chronique Totale	166 (7%)

Abréviation : L=lésions

Tableau 5 : caractéristiques de la procédure

	BIOFREEDOM N=1497
Taux de succès de la procédure ³²	1692 (97,2%)
Taux de succès du dispositif ³³	2493 (98,7%)
Taux de succès de traitement de la lésion ³⁴	2326 (98,5%)

³² L'obtention d'une sténose résiduelle <20% par estimation visuelle et TIMI flow 3 ou TIMI flow 2 t avant et après la procédure, utilisant une méthode percutanée sans incidence de décès, IDM, ou TVR pendant le séjour à l'hôpital.

³³ L'obtention d'une sténose résiduelle <20% par estimation visuelle et TIMI flow 3 ou TIMI flow 2 consistant avant et après la procédure, utilisant le dispositif attribué uniquement.

³⁴ L'obtention d'une sténose résiduelle <20% par estimation visuelle et TIMI flow 3 ou TIMI flow 2 avant et après la procédure, utilisant une méthode percutanée.

– Critère de jugement principal

Tableau 6 : résultats sur le critère de jugement principal à 1 an (analyse en ITT)

A 1 an (ITT)	BIOFREEDOM (N=1497)	[IC 95%]**	p
Critères composite orienté patient*	101 (6,88%)	[5,58% – 8,172%]	<0,0001

*décès cardiaques, IDM, revascularisation cliniquement indiquée

** Borne supérieure de l'IC à 95% bilatéral est équivalente à celle de IC à 97,5% unilatéral

– Critères de jugement secondaires

Tableau 7 : résultats sur les critères de jugement secondaires à 1 an (analyse en ITT)

A 1 an (ITT)	BIOFREEDOM N=1497	[IC 95%]
Décès tous	56 (3,78%)	[2,92-4,89]
– Décès Cardiaques	– 35 (2,38%)	– [1,71-3,29]
– Décès Non-cardiaques	– 21 (1,44%)	– [0,94-2,2]
IDM tous	23 (1,56%)	[1,04-2,34]
IDM lié au vaisseau cible	20 (1,3%5)	[0,87-2,09]
Revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée	65 (4,49%)	[3,54-5,7]
Revascularisations du vaisseau cible cliniquement indiquée	80 (5,52%)	[4,46-6,83]
Thrombose de stent certaine	11 (0,74%)	[0,41-1,33]
Thrombose de stent probable	3 (0,2%)	[0,07-0,62]
Accidents vasculaires cérébraux	16 (1,09%)	[0,67-1,77]
Critère composites		
– Décès cardiaques, IDM ou revascularisation du vaisseau cible	– 117 (7,96%)	– [6,68-9,47]
– Décès, IDM, AVC ou revascularisation	– 179 (12,09%)	– [10,53-13,87]
– Décès cardiaques, IDM ou thrombose de stent	– 56 (3,79%)	– [2,93-4,9]
– Échec de revascularisation de la lésion cible (TLF)	– 101 (6,88%)	– [5,69-8,3]
– Décès cardiaques ou infarctus du myocarde	– 55 (3,72%)	– [2,87-4,82]
– Échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF)	– 115 (7,83%)	– [6,56-9,32]

– Commentaires sur le registre BIOFREEDOM France :

Il s'agit des résultats intermédiaires à 1 an du registre BIOFREEDOM France (suivi maximum prévu à 2 ans) dont les résultats à 2 ans sont en attente.

A 1 an sur la population en ITT, le critère de jugement principal, le critère composite orienté patient était de 6,88% (n=101) IC_{95%} [5,58% – 8,172%] avec un p significatif et le taux de thrombose certaine était de 0,74% (n=11).

Néanmoins, la non-infériorité de BIOFREEDOM par rapport à BIOMATRIX FLEX rapportée à ce stade sur la population en ITT uniquement devra être confirmée lors de l'analyse finale. De plus, aucune analyse ajustée par rapport à l'étude LEADERS, bras historique, n'a été mise en œuvre.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus, relevant des critères de jugement principaux et secondaires du registre BIOFREEDOM France ainsi que ceux des études de l'avis de BIOFREEDOM ULTRA, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra et avis BIOFREEDOM ULTRA²).

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent, dans le monde, un taux cumulé d'événements indésirables sur les 5 dernières années (2017 à 2021) de 0,051% (0,021% en France). Les principaux événements rapportés dont 2 événements ayant conduit au décès sont des échecs de franchissement (n=73) ; des endommagements avant utilisation (n=18) ; des échecs d'implantation, des événements cliniques (n=11) dont 4 thromboses.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles études relatives au stent actif à libération de biolimus BIOFREEDOM ont été fournies dont les résultats intermédiaires à 1 an du registre BIOFREEDOM France. Les autres publications fournies étaient déjà décrites dans l'avis BIOFREEDOM ULTRA qui est une évolution incrémentale de BIOFREEDOM bénéficiant d'une plateforme en chrome-cobalt avec une diminution de l'épaisseur de ces mailles. Ces données avaient conduit à l'inscription de BIOFREEDOM ULTRA dans les indications de lésions de sténose du tronc commun et d'occlusion coronaire totale en plus des lésions pluritronculaires déjà inscrites pour BIOFREEDOM.

Concernant le renouvellement, les données analysées dans l'avis BIOFREEDOM ULTRA (notamment 2 études multicentriques contrôlées randomisées reposant sur un critère de jugement clinique évalué à 1 an) sont en accord avec le référentiel de 2018 pour des stents déjà inscrits à la LPPR. Les résultats intermédiaires du registre BIOFREEDOM France rapportent sur le critère de jugement principal, le DOCE évalué à 1 an, un taux de 6,88% IC95% [5,58% – 8,172%] avec un p significatif sur la population en ITT uniquement sans conclusion, à ce stade, de la non-infériorité de BIOFREEDOM par rapport au bras historique BIOMATRIX FLEX.

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/recanalisation 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 2016³⁵.

- Le pontage aorto-coronarien :

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

³⁵ 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]

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 1ère 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le stent actif BIOFREEDOM 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) ;

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 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)
- 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 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 décès³⁶.

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 femmes³⁷.

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°13³⁸.

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^{39,40}.

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 cas⁴¹.

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études⁴² 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

³⁶ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ [consulté le 11/03/2022]

³⁷ 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].

³⁸ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; septembre 2016

³⁹ 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].

⁴⁰ 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]

⁴¹ 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]

⁴² 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]

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 NorStent⁴³ 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 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 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 et la modification des conditions d'inscription de BIOFREEDOM 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 de diamètre $\geq 2,25$ mm 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 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) ;
- 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

⁴³ Bona KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

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 actif BIOFREEDOM 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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable BIOFREEDOM est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique maximum de 3 teslas ;
- Champ de gradient spatial maximum de 720 Gauss/cm ;
- Débit d'absorption spécifique (DAS) moyen maximal pour l'ensemble du corps de 3 W/Kg pendant une durée d'examen de balayage IRM de 15 minutes.

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)⁴⁴.

⁴⁴ 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

Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

Les comparateurs retenus sont les **autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.**

6.2 Niveau d'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du stent BIOFREEDOM avec l'ensemble des autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

Les données cliniques à 1 et 2 ans déjà analysées dans l'avis BIOFREEDOM ULTRA rapportent dans l'étude LEADERS FREE une supériorité du stent enrobé de BIOLIMUS BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE en termes de critère composite de sécurité et de revascularisations de la lésion cible à 390j.

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de BIOFREEDOM 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.

8. Durée d'inscription proposée

2 ans compte tenu de l'inscription depuis juillet 2021 du stent actif BIOFREEDOM ULTRA qui est une évolution incrémentale de BIOFREEDOM.

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 BIOFREEDOM 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 2019⁴⁵. Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient⁴⁶, la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ 202 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020⁴⁷ 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 BIOFREEDOM 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.

⁴⁵ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

⁴⁶ 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.

⁴⁷ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des codes LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2020. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>