

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

06 février 2018

Faisant suite à l'examen du 23/01/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 06/02/2018

CONCLUSIONS

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

Demandeur : TERUMO France S.A.S (France)

Fabricant : TERUMO Europe N.V. (Belgique)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

**Indications
retenues :**

Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire

	réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire.
Comparateurs retenus :	Autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle du stent ULTIMASTER (15/09/2019)

Données analysées :	Les données fournies sont spécifiques au stent ULTIMASTER. Elles concernent le rapport intermédiaire : – à 24 mois de l'essai randomisé de non-infériorité CENTURY II, – à 12 mois du registre observationnel e-ULTIMASTER. Les résultats sur la population totale et des analyses en sous-groupes, relatives aux indications revendiquées, ont été fournis.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions plurifocales, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : – Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; – Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; – Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre e-ULTIMASTER.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent ULTIMASTER, peut être estimée à 86 000 patients. Une augmentation d'environ 7 000 patients chaque année serait à prévoir (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) : extensions d'indications au traitement des lésions du tronc commun gauche non protégé, des occlusions coronaires totales (> à 72 heures), des resténoses intrastent cliniques du stent nu et du stent actif et des lésions de bifurcation dans le sous-groupe de patients à haut risque de resténose.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent ULTIMASTER existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale							
		9 mm	12 mm	15 mm	18 mm	24 mm	28 mm	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	DE-RD2209KSM	DE-RD2212KSM	DE-RD2215KSM	DE-RD2218KSM	DE-RD2224KSM	DE-RD2228KSM	DE-RD2233KSM	DE-RD2238KSM
	2,5 mm	DE-RD2509KSM	DE-RD2512KSM	DE-RD2515KSM	DE-RD2518KSM	DE-RD2524KSM	DE-RD2528KSM	DE-RD2533KSM	DE-RD2538KSM
	2,75 mm	DE-RD2709KSM	DE-RD2712KSM	DE-RD2715KSM	DE-RD2718KSM	DE-RD2724KSM	DE-RD2728KSM	DE-RD2733KSM	DE-RD2738KSM
	3,0 mm	DE-RD3009KSM	DE-RD3012KSM	DE-RD3015KSM	DE-RD3018KSM	DE-RD3024KSM	DE-RD3028KSM	DE-RD3033KSM	DE-RD3038KSM
	3,5 mm	DE-RD3509KSM	DE-RD3512KSM	DE-RD3515KSM	DE-RD3518KSM	DE-RD3524KSM	DE-RD3528KSM	DE-RD3533KSM	DE-RD3538KSM
	4,0 mm	DE-RD4009KSM	DE-RD4012KSM	DE-RD4015KSM	DE-RD4018KSM	DE-RD4024KSM	DE-RD4028KSM	DE-RD4033KSM	DE-RD4038KSM

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'extension des indications actuellement prises en charge à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale. Il s'agit du :

- traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale ;
- traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable ;
- traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) ;
- traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) ;
- traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de bifurcation de novo incluant les sténoses du tronc commun gauche non protégées dans les sous-groupes de patients à haut risque de resténose : lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse coronaire ULTIMASTER a été évaluée pour la première fois par la Commission le 7 octobre 2014¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 07/07/2015 (Journal officiel du 10/07/2015).

En février 2015, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription de nouvelles références de l'endoprothèse coronaire ULTIMASTER³. La prise en charge par l'Assurance Maladie de ces nouvelles références fait suite à l'arrêté⁴ du 13/01/2016 (Journal Officiel du 15/01/2016).

En Avril 2017, la Commission a donné un avis favorable quant à la demande de modifications des conditions d'inscription portant sur l'extension du traitement à certaines lésions pluritronculaires et la levée de l'exclusion d'utilisation du traitement chez des patients ayant un infarctus du myocarde (IDM) datant de moins de 72 heures⁵. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 03/08/2017 (Journal Officiel du 17/08/2017)⁶.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par MedCert (n°0482), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système ULTIMASTER se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique en alliage à base d'alliage chrome-cobalt KANAME) ;
- la matrice polymérique à base d'acide polylactique (polymère biodégradable) qui recouvre seulement la surface externe de la plate-forme uniquement sur les parties non flexibles. La matrice polymérique est composée de deux couches : une première dépourvue de principe actif et une seconde formant le réservoir pour le relargage du principe actif;
- le principe actif : sirolimus, molécule anti-proliférative;
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Les stents ULTIMASTER libèrent progressivement le sirolimus jusqu'à 4 mois au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté. La dose de sirolimus est de 3,9 µg/mm de longueur de stent. Ainsi, lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent nu reste au contact de la paroi vasculaire.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé

¹ Avis de la Commission du 07/10/2014 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

² Arrêté du 07/07/2015 relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ULTIMASTER de la société TERUMO France SA au chapitre 1 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 10/07/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 25/01/2018]

³ Avis de la Commission du 24/02/2015 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Arrêté du 13/01/2016 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus ULTIMASTER de la société TERUMO France SA au chapitre 1 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 15/01/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 25/01/2018]

⁵ Avis de la Commission du 18/04/2017 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2017. <https://www.has-sante.fr>

⁶ Arrêté du 3 août 2017 portant modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire ULTIMASTER de la société TERUMO France inscrite 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 17/08/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 25/01/2018]

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

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

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

Le stent actif ULTIMASTER qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret⁷ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50, 01/01/2018), les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires ».

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 07/10/2014⁸, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du stent ULTIMASTER dans le traitement des lésions de novo à haut risque de

⁷Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

resténose, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE, sur la base des résultats à 9 mois de suivi (n=1 101) de l'étude randomisée multicentrique de non-infériorité CENTURY II comparant l'efficacité et la sécurité du stent ULTIMASTER (n= 551) au stent XIENCE (n=550).

Dans son avis du 18/04/2017⁹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour l'extension des indications du stent ULTIMASTER au traitement de certaines lésions pluritrunculaires et à la levée de l'exclusion des patients ayant un IDM datant de moins de 72 heures, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE, sur la base d'analyses en sous-groupe de patients inclus dans l'étude CENTURY II.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Le rapport intermédiaire à 24 mois de l'étude CENTURY II incluant les analyses en sous-groupe des patients avec lésions de bifurcation. La publication par Orvin K et al.¹⁰ portant sur l'analyse en sous-groupe des patients avec lésions de bifurcation est également fournie.
- Le rapport intermédiaire à 12 mois du registre e-ULTIMASTER incluant les analyses en sous-groupe des patients avec lésions de bifurcation, lésions du tronc commun gauche non protégé, occlusions coronaires totales (>à 72 heures) et resténoses intrastent clinique de stent nu et de stent actif.

4.1.1.2.1. RESULTATS POPULATION TOTALE

CENTURY II est un essai de non-infériorité¹¹, multicentrique, randomisé en simple aveugle dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de ULTIMASTER comparé à XIENCE à 9 mois (la durée maximale prévue de l'étude est de 5 ans). Les critères d'inclusion étaient les suivants : symptômes ischémiques impliquant des lésions sténosées à plus de 50% des artères coronaires éligibles à la revascularisation (diamètre de référence entre 2,5 et 4,0 mm).

Le critère principal composite clinique à 9 mois était l'absence d'échec sur la lésion cible regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (seuil de non-infériorité fixé à 5,5%). Les critères secondaires regroupaient les décès (d'origine cardiaque), les infarctus du myocarde et les revascularisations (de la lésion, du vaisseau cibles ou en dehors du vaisseau cible) ainsi que les thromboses de stent et les complications vasculaires selon la définition de l'Academic Research Consortium¹².

Les résultats en analyse per protocole montraient la non-infériorité d'ULTIMASTER par rapport à XIENCE V en termes d'absence d'échec sur la lésion cible à 9 mois (différence de risque : 0,55% ; IC_{95%} [-2,07% ; 3,18%] ; p_{non-infériorité}<0,0001, marge de non-infériorité à 5,5%)

Les résultats à 24 mois rendent compte d'un taux d'échec de la lésion cible de 6,72% (37/551) dans le groupe ULTIMASTER versus 6,55% (36/550) dans le groupe XIENCE (NS).

⁸ Avis de la Commission du 07/10/2014 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

⁹ Avis de la Commission du 18/04/2017 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2017. <http://www.has-sante.fr>

¹⁰ Orvin K, Carrie D, Richardt G, Desmet W, Assali A, Werner G et al. Comparison of sirolimus eluting stent with bioresorbable polymer to everolimus eluting stent with permanent polymer in bifurcation lesions: Results from CENTURY II trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87:1092-100.

¹¹ Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease). Eur Heart. J. 2014; 25 : 2021-31.

¹² Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351

Le taux de thromboses certaines et probables est de 1,08% (6/551) dans le groupe ULTIMASTER versus 1,09% (6/550) dans le groupe XIENCE (NS) (cf. tableaux ci-contre).

Echec de la lésion cible	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550	P
12 mois	32/551 (5,63%)	31/550 (5,64%)	NS
24 mois	37/551 (6,72%)	36/550 (6,55%)	NS
Thromboses de stent (certaines et probables)	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550	P
12 mois	6/551 (1,08%)	6/550 (1,09%)	NS
24 mois	6/551 (1,08%)	6/550 (1,09%)	NS

Le détail des résultats à 24 mois est repris dans le résumé tabulé en annexe.

Cette étude contrôlée randomisée a démontré la non-infériorité du stent ULTIMASTER par rapport à XIENCE en termes d'absence d'échec sur la lésion cible à 9 mois (perte d'efficacité consentie fixée a priori à 5,5%). Les résultats à 24 mois permettent d'observer un taux d'échec de la lésion cible de 6,72% dans le groupe ULTIMASTER et 6,55% dans le groupe XIENCE (NS). Dans chacun des groupes, 6 thromboses de stent certaines et probables sont rapportées à 24 mois.

e-ULTIMATER est un registre observationnel international (26 pays) non comparatif mis en place depuis 2014 dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ULTIMASTER implanté chez des patients tout venant et en condition de pratique clinique courante. Le critère de jugement principal est l'échec de la lésion cible à 1 an. Il s'agit d'un critère composite associant le décès d'origine cardiaque, l'infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et la revascularisation documentée de la lésion cible.

Le registre prévoit d'inclure 37 000 patients. Le rapport intermédiaire à 12 mois (version 1.0 du 12 septembre 2017) mentionne 24 975 patients inclus à la date de septembre 2017 et 5 468 patients disposent de données à 1 an de suivi (1 275 femmes et 4 193 hommes).

Les patients sont âgés en moyenne de 65,1±11,1 ans, 10% de la cohorte sont des octogénaires. Le détail des principales caractéristiques des patients et des lésions traitées est décrit dans le tableau ci-après.

Caractéristiques des patients	ULTIMASTER (N=5 468)
Age (moy±sd, ans)	65,1±11,0
Diabète n,(%)	1 407/5 468 (25,73%)
Angor instable	607/5 461 (11,12%)
Angor stable n,(%)	1 986/5 461 (36,37%)
Ischémie silencieuse n,(%)	270/5 461 (4,94%)
Antécédents n,(%)	
Angioplastie n,(%)	1 354/5 276 (25,66%)
Pontage n,(%)	337/5 257 (6,41%)
Infarctus du myocarde (IDM) n,(%)	1 139/5 274 (21,6%)
Atteinte pluritronculaire n,(%)	2 554/5 466 (46,73%)
Multi-vaisseaux traités n,(%)	946/5 463 (17,32%)
Caractéristiques lésionnelles	ULTIMASTER (N=5 468)
Nombre de lésions traitées (moy±sd)	1,46±0,76
Nombre de stent par patient (moy±sd) (n)	1,53±0,9 (5 421)
Calcification modérée à sévère n,(%)	1 455/7 413 (19,63%)
Bifurcation n,(%)	788/5 411 (14,56%)
Tronc commun gauche n,(%)	157/5 462 (2,87%)
Occlusion coronaire totale n,(%)	287/5 411 (5,30%)
Resténose intra-stent n,(%)	272/5 459 (4,98%)
Longueur du stent (moy±sd, mm) (n)	33,54±23 (5398)

Moy. : moyenne ; sd : déviation standard

Les résultats à 12 mois rendent compte d'un taux d'échec de la lésion cible de 3,47% (190/5 468). Le taux de thromboses certaines et probables observé est de 0,91% (50/5 468). Les autres principaux résultats sont rapportés dans le tableau ci-après.

1 an	ULTIMASTER (N=5 468)
Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et revascularisation cliniquement documentée du vaisseau cible)	232 (4,24%)
Décès toutes causes	138 (2,52%)
Décès de causes cardiaques	89 (1,63%)
Tout IDM	74 (1,35%)
IDM en lien avec le vaisseau cible	60 (1,1%)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	79 (1,44%)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	127 (2,32%)
Complications vasculaires	62 (1,13%)
Saignements majeurs	45 (0,82%)

Ce registre apporte des informations descriptives sur une large cohorte de patients implantés avec le stent ULTIMASTER.

4.1.1.2.2. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS PAR SOUS-GROUPES ÉTUDIÉS

Les résultats du critère de jugement principal des études (TLF = échec de la lésion cible) et des thromboses de stent observées à 12 mois sont synthétisés ci-après sur la population totale et les sous-groupes relatifs aux extensions d'indications revendiquées :

A 12 mois	Century II	e-ULTIMASTER
Echec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)		
Population totale	32/551 (5,63%)	190/5 468 (3,47%)
Sous-groupe lésions de bifurcation	5/95 (5,26%)	40/788 (5,1%)
Sous-groupe tronc commun	-	11/157 (7%)
Sous-groupe occlusions coronaires totales	-	12/287 (4,2%)
Sous-groupe resténose intrastent	-	15/272 (5,5%)
Thromboses de stent certaines ou probables		
Population totale	6/551 (1,08%)	50/5 468 (0,91%)
Sous-groupe lésions de bifurcation	1/95 (1,05%)	7/788 (0,9%)
Sous-groupe tronc commun	-	1/157 (0,6%)
Sous-groupe occlusions coronaires totales	-	7/287 (2,4%)
Sous-groupe resténose intrastent	-	1/272 (0,4%)

Les analyses en sous-groupe réalisées, et prévues a priori au protocole, proviennent toutes d'un registre observationnel e-ULTIMASTER. Elles sont de nature descriptive. L'analyse en sous-groupe des patients avec lésions de bifurcation de l'étude CENTURY II n'a pas été retrouvée comme prévu a priori dans le rapport d'étude fourni.

Dans le cadre de l'exploitation du registre e-ULTIMASTER, chaque analyse en sous-groupe réalisée a été complétée par une comparaison avec la population totale via l'utilisation de scores de propension. La méthodologie employée pour les analyses par score de propension n'étant pas détaillée dans le rapport, celles-ci ne sont pas interprétables. Elles ne sont donc pas rapportées ici.

04.1.1.3. EFFETS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables (EI) et indésirables graves (EIG) issus du rapport intermédiaire à 24 mois de l'étude CENTURY II sont colligés dans les tableaux ci-dessous :

Tous événements indésirables à 24 mois	ULTIMASTER N=551
Saignements	57 (10,34%)
Accident vasculaire cérébral	5 (0,91%)

Cancer	13 (2,36%)
Augmentation significative des enzymes cardiaques	74 (13,43%)
Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,36%)
Autre EI	374 (67,88%)

Evénements indésirables graves à 24 mois	ULTIMASTER N=551
Décès	12 (2,18%)
IDM	24 (4,36%)
Réintervention percutanée	54 (9,80%)
Pontage aorto-coronarien	2 (0,36%)
Saignements	18 (3,27%)
Accident vasculaire cérébral	3 (0,54%)
Cancer	12 (2,18%)
Augmentation significative des enzymes cardiaques	1 (0,18%)
Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,36%)
Autre EIG	158 (28,68%)

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Entre 2014 et le 31 août 2017, le taux d'événements rapporté par le demandeur au niveau mondial est inférieur à 0,02%, il s'agit (par ordre décroissant) d'événements :

- de dessertissage ;
- de rupture de shaft ;
- de fractures de stent ;
- de ruptures de ballon ;
- ayant entraîné un décès ;
- et de resténose de stent.

Sur la même période, en France, le taux de d'événements rapporté par le demandeur est de l'ordre de 0,07%, il s'agit (par ordre décroissant) d'événements :

- de dessertissage ;
- de rupture de shaft ;
- de fractures de stent ;
- de ruptures de ballon ;
- et de thrombose de stent.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, les données à 24 mois de l'étude CENTURY II et les résultats à 12 mois du registre e-ULTIMASTER ont été fournies. La demande d'extension des indications s'appuie sur des analyses en sous-groupes définies a priori au protocole du registre observationnel e-ULTIMASTER. Dans ces populations, les résultats une efficacité similaire du stent ULTIMASTER par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge en termes d'échec de la lésion cible et de thromboses de stents (certaines et probables).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic¹³. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

– Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal¹³

Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale¹³

– Les procédures de revascularisation :

- *La thrombolyse :*

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

¹³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

- **Maladie coronarienne stable (angor stable)**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{14,15}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{14,8}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁸. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

- **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁶ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁷, 2011¹⁸ et 2012¹⁹.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)¹⁶.

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 ballonnet¹⁶.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁶.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{16, 19}.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique,

¹⁴ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum [consulté le 02-10-2012]

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹⁶ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁸ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

¹⁹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

récidive 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)^{16,19}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{17,18}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{18,20}.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation^{13,16}.

○ **Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne**

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles²¹.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable de 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, SYNERGY, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8, BIOFREEDOM). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA, SYNERGY.

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

²⁰ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

²¹ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs
HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs avec polymère non érodable de 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (BIOFREEDOM) sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS, XIENCE ou avec polymère biodégradable (SYNERGY) sont recommandés.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA et SYNERGY sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

Dans les autres situations, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

○ **Spécificités des lésions de bifurcation**

Les lésions de bifurcation sont décrites au travers de la classification MEDINA qui catégorise les différents types de bifurcation en 3 chiffres. Chaque chiffre est codé selon une valeur binaire de présence ou non d'une sténose et de sa localisation. Le premier chiffre est celui de la branche principale proximale, le 2nd celui de la branche principale distale et le 3^{ème} celui de la branche latérale. Les lésions vraies dans la classification sont celles avec une atteinte de la branche latérale et une atteinte du segment proximal et/ou distal de la branche principale c'est à dire une des classifications médina suivantes (1,1,1) ; (0,1,1) ; (1,0,1) .

Différentes techniques sont utilisées pour traiter les lésions de bifurcation :

- soit le stenting provisionnel dit « T-stenting » avec pose d'un stent dans la branche principale sans nécessité d'implanter un second stent pour une lésion vraie de l'origine de la branche latérale.
- soit le stenting de routine avec pose de 2 stents un dans la branche principale et un dans la branche latérale (par exemple techniques de la « culotte » ou du crush).

²² L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

Le choix du stent (actif ou non) repose sur les caractéristiques cliniques et lésionnelles définies dans les indications des stents actifs et des stents nus, les lésions de bifurcation ne pouvant notamment, être considérées à elles seules comme des indications à l'utilisation des stents actifs.

Au vu des données, la Commission estime que le stent ULTIMASTER a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation. Il s'agit du traitement de :

- *la sténose du tronc commun gauche non protégé ;*
- *l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;*
- *la première resténose intrastent de stent nu et stent actif de plus de 10 mm.*

La Commission rappelle que les lésions de bifurcation ne constituent pas à elles seules une indication d'emploi du stent actif. Les lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (les lésions > à 15 mm, un diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou les patients diabétiques) constituent une indication d'emploi du stent actif, y compris pour les lésions de bifurcation.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission trouve un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER dans la prise traitement de certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médi-cochirurgicale des alternatives de revascularisation. Il s'agit du traitement de :

- **la sténose du tronc commun gauche non protégé ;**
- **l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;**
- **la première resténose intrastent de stent nu et stent actif de plus de 10 mm.**

Au vu des conclusions déjà prononcées de 2014 et 2017, la Commission retient désormais pour ULTIMASTER les indications suivantes :

- **Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).**
- **Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :**
 - **Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).**
 - **Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.**
 - **Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.**

- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**
- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**
- **Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.**
- **Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.**
- **En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²³ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.
- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans²⁴. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁵ 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, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

²³ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁴ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

²⁵ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient les indications suivantes :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
 - Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).
 - Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
 - Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
 - Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
 - Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.
- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois.

En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
- Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues

06.2. NIVEAU D'ASA

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

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre e-ULTIMASTER.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle du stent ULTIMASTER (15/09/2019)

08 POPULATION CIBLE

En France, en 2014, 81 246 patients ont été implantés d'un stent actif et 4 812 patients de stents actifs et stents nus/non actifs au cours du même séjour²⁶. Ainsi environ 86 000 patients par an seraient concernés par l'implantation d'un stent actif.

L'utilisation des stents actifs est en constante augmentation. Sur les trois dernières années (2014 à 2016), le nombre de stents actifs posés est passé respectivement de 74% à 85% et 93%, soit une augmentation annuelle d'environ 9%. A titre informatif, en 2016, le nombre de stents actifs posés approche les 240 000²⁷.

La population cible susceptible de recevoir le stent ULTIMASTER, peut être estimée à 86 000 patients. Une augmentation d'environ 7 000 patients chaque année serait à prévoir (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

²⁶ HAS-ANSM. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Rapport d'étude. Juin 2016 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 13.12.2017]

²⁷ Données SCAN-SANTE. <http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	CENTURY II Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E <i>et al.</i> A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease). Eur Heart. J. 2014; 25 : 2021-31. Terumo Europe. Protocole T119E4. Rapport intermédiaire. 24 mois de suivi. Version 2.2. mars 2017
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de Février 2012 à Janvier 2013. Suivi prévu par le protocole jusqu'à 5 ans
Objectif de l'étude	Démontrer la sécurité et l'efficacité d'un stent avec polymère biodégradable enrobé de sirolimus (ULTIMASTER) par recherche de non-infériorité comparé à un stent avec polymère non résorbable enrobé d'évérolimus (XIENCE) sur un critère d'échec sur la lésion cible à 9 mois de suivi.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ; -atteints d'angor stable, instable ou avec une ischémie silencieuse (preuve ischémique clinique et / ou test fonctionnel positif) ; -due à des lésions sténotiques des artères coronaires de plus de 50 % d'un diamètre de référence compris entre 2,5 et 4,0mm ; -couvertes par 2 stents au maximum -éligibles à la revascularisation, candidats au pontage. <u>Critères de non-inclusion</u> Mauvais candidats à la bithérapie antiagrégante, allergie connue aux traitements administrés dans l'étude, fraction d'éjection ventriculaire<25%, risque hémorragique, angioplastie programmée, choc cardiogénique, grossesse, participation à une autre étude du même type, dialyse, co-morbidités associées pouvant compromettre la participation à l'étude, espérance de vie limitée.
Cadre et lieu de l'étude	58 centres dans 13 pays (42 en Europe dont 6 en France, 15 au Japon et 1 en Corée).
Produits étudiés	Stent avec polymère biorésorbable enrobé de sirolimus (ULTIMASTER) <i>versus</i> stent avec polymère enrobé d'évérolimus (XIENCE). Diamètres de stents utilisés de 2,5 à 4,0 mm ; longueurs de stents de 12 à 28 mm.
Critère de jugement principal	Absence du critère clinique composite lié au dispositif à 9 mois cad absence d'échec sur la lésion cible. L'échec sur la lésion cible regroupe les critères suivants : décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM) attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Critère de jugement principal évalué à 1, 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans.
Principaux critères de jugement secondaires	Critères angiographiques à 9 mois dont: - Resténose binaire: présence d'une sténose de plus de 50 % du diamètre intrasegment (à ± 5 mm du stent) et intrastent - Perte tardive : différence de diamètre luminal au niveau du segment et du stent entre l'angiogramme de suivi et l'angiogramme post-opératoire. Critères cliniques évalués à 1,9, 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans: - Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaques, IDM non attribuables au vaisseau cible, revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentées) ; - Echec sur le vaisseau cible lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations) ; - Revascularisations (de la lésion, du vaisseau cible, en dehors de la cible); - Décès de cause cardiaque; - IDM; - Décès de cause cardiaques et IDM ; - Thromboses de stent (certaines, probables ou possibles selon la définition de l'Academic Research Consortium²⁸) ; - Complications vasculaires (selon la définition du Bleeding Academic Research Consortium) - Evénements cliniques indésirables (graves ou non)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 508 patients par bras pour atteindre une puissance de 90 % et une erreur de type I à 0,05. Afin de prendre en compte les perdus de vue ou les déviations majeures au protocole (10% estimé), nombre de sujet revu à 560 patients par bras.
Méthode de randomisation	Informatisée (1 :1)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse en per protocole et en intention de traiter Test de non infériorité unilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence du risque (risque absolu) entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 5,5 %. <u>Critères secondaires :</u>

²⁸ Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

	Analyse en per protocole et en intention de traiter. La supériorité est directement recherchée excepté pour le critère principal à 1 an.																																							
	Analyse en sous-groupes prévues au protocole : Diabète, syndrome coronaire aigu à haut risque, lésions pluritronculaires																																							
RESULTATS																																								
Nombre de sujets analysés	1 123 patients inclus 1 119 patients randomisés en raison de défaut du système de randomisation pour 1 patient et non-respect des bonnes pratiques cliniques pour 3 patients (en intention de traiter : 562 patients vs 557 patients ; en per protocole : 551 (711 lésions) vs 550 patients (716 lésions)). 98,1% et 96,6% patients analysés pour le suivi à 9 mois et à 12 mois (à 12 mois en intention de traiter : 547 vs 534, en per protocole : 536 vs 527) en raison de 3 déviations au protocole avant 9 mois et de 35 perdus de vue (dont 6 avant 9 mois)																																							
Durée de suivi	Suivi clinique des patients à 1, 4, 9 mois par visite médicale et tous les ans jusqu' à 5 ans. par téléphone ou visite médicale. Angiographie programmée à 9 mois.																																							
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients <table><tr><td></td><td>ULTIMASTER (N=551)</td><td>XIENCE V (N=550)</td></tr><tr><td>Age (moy±sd, ans)</td><td>65,0±11,0</td><td>66,0±11,0</td></tr><tr><td>Diabète (%)</td><td>176 (31,9%)</td><td>170 (30,9%)</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>75 (13,6%)</td><td>60 (10,9%)</td></tr><tr><td>Angor stable (%)</td><td>270 (49,0%)</td><td>253 (46,0%)</td></tr><tr><td>Ischémie silencieuse (%)</td><td>82 (14,9%)</td><td>101 (18,4%)</td></tr><tr><td>Antécédents (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Angioplastie</td><td>205 (37,2%)</td><td>192 (35,0%)</td></tr><tr><td>Pontage</td><td>25 (4,5%)</td><td>20 (3,7%)</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde (IDM)</td><td>156 (28,3%)</td><td>152 (27,6%)</td></tr><tr><td>Atteinte pluritronculaire (%)</td><td>38,7%</td><td>40,4%</td></tr><tr><td>Score Syntax (moy±sd)</td><td>9,26±7,0</td><td>9,33±6,4</td></tr><tr><td>Plus de 2 vaisseaux traités (%)</td><td>88 (15,9%)</td><td>92 (16,7%)</td></tr></table>		ULTIMASTER (N=551)	XIENCE V (N=550)	Age (moy±sd, ans)	65,0±11,0	66,0±11,0	Diabète (%)	176 (31,9%)	170 (30,9%)	Angor instable	75 (13,6%)	60 (10,9%)	Angor stable (%)	270 (49,0%)	253 (46,0%)	Ischémie silencieuse (%)	82 (14,9%)	101 (18,4%)	Antécédents (%)			Angioplastie	205 (37,2%)	192 (35,0%)	Pontage	25 (4,5%)	20 (3,7%)	Infarctus du myocarde (IDM)	156 (28,3%)	152 (27,6%)	Atteinte pluritronculaire (%)	38,7%	40,4%	Score Syntax (moy±sd)	9,26±7,0	9,33±6,4	Plus de 2 vaisseaux traités (%)	88 (15,9%)	92 (16,7%)
		ULTIMASTER (N=551)	XIENCE V (N=550)																																					
Age (moy±sd, ans)	65,0±11,0	66,0±11,0																																						
Diabète (%)	176 (31,9%)	170 (30,9%)																																						
Angor instable	75 (13,6%)	60 (10,9%)																																						
Angor stable (%)	270 (49,0%)	253 (46,0%)																																						
Ischémie silencieuse (%)	82 (14,9%)	101 (18,4%)																																						
Antécédents (%)																																								
Angioplastie	205 (37,2%)	192 (35,0%)																																						
Pontage	25 (4,5%)	20 (3,7%)																																						
Infarctus du myocarde (IDM)	156 (28,3%)	152 (27,6%)																																						
Atteinte pluritronculaire (%)	38,7%	40,4%																																						
Score Syntax (moy±sd)	9,26±7,0	9,33±6,4																																						
Plus de 2 vaisseaux traités (%)	88 (15,9%)	92 (16,7%)																																						
	Caractéristiques lésionnelles <table><tr><td></td><td>ULTIMASTER (N=711)</td><td>XIENCE V (N=716)</td></tr><tr><td>Nombre de lésions traitées</td><td>1,29±0,57</td><td>1,30±0,57</td></tr><tr><td>Nombre de stent par patient</td><td>1,51±0,78</td><td>1,55±0,86</td></tr><tr><td>Calcification modérée à sévère (%)</td><td>147/689 (21,5%)</td><td>122/691 (17,7%)</td></tr><tr><td>Bifurcation (%)</td><td>98 (13,8%)</td><td>103 (14,4%)</td></tr><tr><td>Thrombus (%)</td><td>27/689 (3,9%)</td><td>28/691 (4,05%)</td></tr><tr><td>Stenting multiple par lésion (%)</td><td>124 (17,4%)</td><td>132 (18,4%)</td></tr><tr><td>Avec superposition de stents</td><td>90 (12,7%)</td><td>108 (15,1%)</td></tr><tr><td>Longueur du stent (moy±sd, mm)</td><td>16,92 ± 9,7</td><td>15,85 ± 8,7</td></tr><tr><td>Diamètre du stent (moy±sd, mm)</td><td>2,62 ± 0,55</td><td>2,66 ± 0,55</td></tr><tr><td>Longueur de la lésion (moy±sd, mm)</td><td>25,9 ± 12,2</td><td>26,8 ± 12,4</td></tr></table> différence NS entre les 2 groupes (p>0,05) Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + clopidrogel au moins 6 mois. A 12 mois, 346/522 (66,3%) vs 332/512 (64,8%) sous anti-agrégant		ULTIMASTER (N=711)	XIENCE V (N=716)	Nombre de lésions traitées	1,29±0,57	1,30±0,57	Nombre de stent par patient	1,51±0,78	1,55±0,86	Calcification modérée à sévère (%)	147/689 (21,5%)	122/691 (17,7%)	Bifurcation (%)	98 (13,8%)	103 (14,4%)	Thrombus (%)	27/689 (3,9%)	28/691 (4,05%)	Stenting multiple par lésion (%)	124 (17,4%)	132 (18,4%)	Avec superposition de stents	90 (12,7%)	108 (15,1%)	Longueur du stent (moy±sd, mm)	16,92 ± 9,7	15,85 ± 8,7	Diamètre du stent (moy±sd, mm)	2,62 ± 0,55	2,66 ± 0,55	Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	25,9 ± 12,2	26,8 ± 12,4						
	ULTIMASTER (N=711)	XIENCE V (N=716)																																						
Nombre de lésions traitées	1,29±0,57	1,30±0,57																																						
Nombre de stent par patient	1,51±0,78	1,55±0,86																																						
Calcification modérée à sévère (%)	147/689 (21,5%)	122/691 (17,7%)																																						
Bifurcation (%)	98 (13,8%)	103 (14,4%)																																						
Thrombus (%)	27/689 (3,9%)	28/691 (4,05%)																																						
Stenting multiple par lésion (%)	124 (17,4%)	132 (18,4%)																																						
Avec superposition de stents	90 (12,7%)	108 (15,1%)																																						
Longueur du stent (moy±sd, mm)	16,92 ± 9,7	15,85 ± 8,7																																						
Diamètre du stent (moy±sd, mm)	2,62 ± 0,55	2,66 ± 0,55																																						
Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	25,9 ± 12,2	26,8 ± 12,4																																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td>Absence d'échec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté) à 9 mois</td><td>ULTIMASTER (N=551)</td><td>XIENCE V (N=550)</td><td>Différence de risque [IC 95%]</td></tr><tr><td>En per protocole</td><td>527/551 (95,6 %)</td><td>523/550 (95,1 %)</td><td>p non inf<0,0001 0,55% [-2,07 ;3,18]</td></tr></table> <table><tr><td>Echec de la lésion cible</td><td>ULTIMASTER N=551</td><td>XIENCE N=550</td><td>P</td></tr><tr><td>12 mois</td><td>32/551 (5,63%)</td><td>31/550 (5,64%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>37/551 (6,72%)</td><td>36/550 (6,55%)</td><td>NS</td></tr></table>	Absence d'échec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté) à 9 mois	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE V (N=550)	Différence de risque [IC 95%]	En per protocole	527/551 (95,6 %)	523/550 (95,1 %)	p non inf<0,0001 0,55% [-2,07 ;3,18]	Echec de la lésion cible	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550	P	12 mois	32/551 (5,63%)	31/550 (5,64%)	NS	24 mois	37/551 (6,72%)	36/550 (6,55%)	NS																			
Absence d'échec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté) à 9 mois	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE V (N=550)	Différence de risque [IC 95%]																																					
En per protocole	527/551 (95,6 %)	523/550 (95,1 %)	p non inf<0,0001 0,55% [-2,07 ;3,18]																																					
Echec de la lésion cible	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550	P																																					
12 mois	32/551 (5,63%)	31/550 (5,64%)	NS																																					
24 mois	37/551 (6,72%)	36/550 (6,55%)	NS																																					

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE V (N=550)	p
	Absence d'échec sur la lésion cible	520 (94,4%)	519 (94,4%)	p non inf=0,0005 0,01% [-2,72 ;2,74]
	Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM non attribuable au vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	42 (7,6%)	40 (7,3%)	NS
	Echec sur le vaisseau cible lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations)	57 (10,3%)	76 (13,8%)	
	Décès de causes cardiaques	5 (0,9%)	8 (1,45%)	
	IDM en lien avec le vaisseau cible	7 (1,3%)	12 (2,2%)	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	18 (3,3%)	13 (2,4%)	
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	29 (5,3%)	22 (4,0%)	
	Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée	14 (2,5%)	11 (2,0%)	
	Décès de causes cardiaques et IDM	17 (3,1%)	22 (4,0%)	
	Thromboses de stent certaines	6 (1,1%)	5 (0,9%)	
	Complications vasculaires			
	Saignements	40 (7,3%)	55 (10,0%)	
	Hémorragies	12/566 (2,1%)	16/557 (2,9%)	
	AVC	1/566 (0,2%)	3/557 (0,5%)	
	AIT	0/566	1/557 (0,2%)	
	Survenue d'angor stable	32 (6,0%)	34 (6,4%)	
	Survenue d'angor instable	4 (0,7%)	5 (0,95%)	
	Ischémie silencieuse	3/537 (0,6%)	1/528 (0,2%)	
	2 ans	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE V (N=550)	p
	Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM non attribuable au vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	8,89% (49/551)	8,73%(48/550)	NS
	Echec sur le vaisseau cible lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations)	13,43% (74/551)	13,43% (74/551)	
	Décès de causes cardiaques	1,27 (7/551)	2,00% (11/550)	
	IDM en lien avec le vaisseau cible	1,27% (7/551)	2,36% (13/550)	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	3,99% (22/551)	2,91% (16/550)	
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	6,17% (34/551)	5,27% (29/550)	
	Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée	3,45% (19/551)	4,00% (22/550)	
	Décès de causes cardiaques et IDM	3,63% (20/551)	4,73% (26/550)	
	Thromboses de stent certaines	1,08% (6/551)	0,90% (5/550)	
	Saignements	9,80%(54/551)	11,45%(63/550)	
	Survenue d'angor stable	4,97% (26/523)	6,42% (33/514)	
	Survenue d'angor instable	0,38% (2/523)	0,78% (4/514)	
	Ischémie silencieuse	0,19% (1/523)	0,19% (1/514)	

Evénements indésirables	<table><tr><th>Evénements indésirables graves à 24 mois</th><th>ULTIMASTER N=551</th><th>XIENCE N=550</th><th>p</th></tr><tr><td>Décès</td><td>12 (2,18%)</td><td>22 (4%)</td><td rowspan="12">NS</td></tr><tr><td>IDM</td><td>24 (4,36%)</td><td>26 (4,73%)</td></tr><tr><td>Réintervention percutanée</td><td>54 (9,80%)</td><td>68 (12,36%)</td></tr><tr><td>Pontage aorto-coronarien</td><td>2 (0,36%)</td><td>4 (0,73%)</td></tr><tr><td>Saignements</td><td>18 (3,27%)</td><td>18 (3,27%)</td></tr><tr><td>Accident vasculaire cérébral</td><td>3 (0,54%)</td><td>4 (0,73%)</td></tr><tr><td>Accident ischémique transitoire</td><td>0</td><td>1 (0,18%)</td></tr><tr><td>Cancer</td><td>12 (2,18%)</td><td>17 (3,09%)</td></tr><tr><td>Augmentation significative des enzymes cardiaques</td><td>1 (0,18%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques</td><td>2 (0,36%)</td><td>2 (0,36%)</td></tr><tr><td>Autre EIG</td><td>158 (28,68%)</td><td>155 (28,18%)</td></tr></table>				Evénements indésirables graves à 24 mois	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550	p	Décès	12 (2,18%)	22 (4%)	NS	IDM	24 (4,36%)	26 (4,73%)	Réintervention percutanée	54 (9,80%)	68 (12,36%)	Pontage aorto-coronarien	2 (0,36%)	4 (0,73%)	Saignements	18 (3,27%)	18 (3,27%)	Accident vasculaire cérébral	3 (0,54%)	4 (0,73%)	Accident ischémique transitoire	0	1 (0,18%)	Cancer	12 (2,18%)	17 (3,09%)	Augmentation significative des enzymes cardiaques	1 (0,18%)	0	Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,36%)	2 (0,36%)	Autre EIG	158 (28,68%)	155 (28,18%)
	Evénements indésirables graves à 24 mois	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550	p																																						
	Décès	12 (2,18%)	22 (4%)	NS																																						
	IDM	24 (4,36%)	26 (4,73%)																																							
	Réintervention percutanée	54 (9,80%)	68 (12,36%)																																							
	Pontage aorto-coronarien	2 (0,36%)	4 (0,73%)																																							
	Saignements	18 (3,27%)	18 (3,27%)																																							
	Accident vasculaire cérébral	3 (0,54%)	4 (0,73%)																																							
	Accident ischémique transitoire	0	1 (0,18%)																																							
	Cancer	12 (2,18%)	17 (3,09%)																																							
	Augmentation significative des enzymes cardiaques	1 (0,18%)	0																																							
	Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,36%)	2 (0,36%)																																							
	Autre EIG	158 (28,68%)	155 (28,18%)																																							
	<table><tr><th>Evénements indésirables à 24 mois</th><th></th><th></th><th></th></tr><tr><td>Saignements</td><td>57 (10,34%)</td><td>63 (11,45%)</td><td rowspan="8">NS</td></tr><tr><td>Accident vasculaire cérébral</td><td>5 (0,91%)</td><td>6 (1,09%)</td></tr><tr><td>Accident ischémique transitoire</td><td>13 (2,36%)</td><td>1 (0,18%)</td></tr><tr><td>Cancer</td><td>0</td><td>17 (3,09%)</td></tr><tr><td>Augmentation significative des enzymes cardiaques</td><td>74 (13,43%)</td><td>81 (17,73%)</td></tr><tr><td>Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques</td><td>2 (0,36%)</td><td>4 (0,73%)</td></tr><tr><td>Autre EI</td><td>374 (67,88%)</td><td>362 (65,82%)</td></tr></table>				Evénements indésirables à 24 mois				Saignements	57 (10,34%)	63 (11,45%)	NS	Accident vasculaire cérébral	5 (0,91%)	6 (1,09%)	Accident ischémique transitoire	13 (2,36%)	1 (0,18%)	Cancer	0	17 (3,09%)	Augmentation significative des enzymes cardiaques	74 (13,43%)	81 (17,73%)	Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,36%)	4 (0,73%)	Autre EI	374 (67,88%)	362 (65,82%)												
	Evénements indésirables à 24 mois																																									
	Saignements	57 (10,34%)	63 (11,45%)	NS																																						
	Accident vasculaire cérébral	5 (0,91%)	6 (1,09%)																																							
	Accident ischémique transitoire	13 (2,36%)	1 (0,18%)																																							
	Cancer	0	17 (3,09%)																																							
Augmentation significative des enzymes cardiaques	74 (13,43%)	81 (17,73%)																																								
Douleurs thoraciques et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,36%)	4 (0,73%)																																								
Autre EI	374 (67,88%)	362 (65,82%)																																								
Randomisation par système informatique. Caractère en simple aveugle (patient). Indépendance du comité d'adjudication des événements, collecte des données par voie électronique sur une plate-forme dédiée avec e-CRF électronique, gestion et analyse des données par un organisme indépendant. Résultats concordants en intention de traiter sur le critère de jugement principal à 9 mois (différence de risque 0,40% [-0,22 ;3,02] ; p non infériorité=0,0001). En per protocole 22 déviations majeures au protocole. Choix du seuil de non-infériorité et du comparateur argumenté. Suivi angiographique chez 429 (39,0 %) patients de l'étude, différence significative entre les groupes comparés en termes de resténose binaire ou de perte tardive (résultats non rapportés). Posologies non renseignées sur la durée de la bithérapie anti-agrégante. Analyses en sous-groupes prévues au protocole Résultats concordants dans la population totale avec ceux d'un sous-groupe répondant aux exigences d'évaluation du Japon (exclusion des lésions complexes et nombre prévu au protocole de moitié de la population totale en raison d'un taux attendu avec ULTIMASTER sur le critère principal moins élevé que celui de la population totale (6% vs 10%)).																																										
Commentaires																																										