

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

06 novembre 2018

Faisant suite à l'examen du 09/10/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 06/11/2018

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 06/11/2018.

CONCLUSIONS

ULTIMASTER TANSEI, 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 retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

**Indications
retenues :**Situation générale :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités 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 co-morbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent

	implanté au niveau du site lésionnel.
Service Attendu / (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER TANSEI dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER TANSEI compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire.
Comparateurs retenus :	Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparé aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. Les comparateurs retenus sont donc les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du SA:	ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	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. Comparé 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 au stent nu est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. – l'étude randomisée de non-infériorité CENTURY II, comparant les stents ULTIMASTER et XIENCE, avec une analyse à 60 mois de suivi portant sur un total de 1101 patients ; – l'étude observationnelle multicentrique italienne rétrospective ULISSE avec une analyse à 12 mois de suivi portant sur 1660 patients consécutifs implantés avec le stent ULTIMASTER.
---------------------	--

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 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.
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 TANSEI, peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Diam.	Longueur nominale								
	9mm	12mm	15mm	18mm	21mm	24mm	28mm	33mm	38mm
2,25 mm	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-
	RQ2209KSM	RQ2212KSM	RQ2215KSM	RQ2218KSM	RQ2221KSM	RQ2224KSM	RQ2228KSM	RQ2233KSM	RQ2238KSM
2,5mm	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-
	RQ2509KSM	RQ2512KSM	RQ2515KSM	RQ2518KSM	RQ2521KSM	RQ2524KSM	RQ2528KSM	RQ2533KSM	RQ2538KSM
2,75mm	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-
	RQ2709KSM	RQ2712KSM	RQ2715KSM	RQ2718KSM	RQ2721KSM	RQ2724KSM	RQ2728KSM	RQ2733KSM	RQ2738KSM
3,0mm	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-
	RQ3009KSM	RQ3012KSM	RQ3015KSM	RQ3018KSM	RQ3021KSM	RQ3024KSM	RQ3028KSM	RQ3033KSM	RQ3038KSM
3,5mm	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-
	RQ3509KSM	RQ3512KSM	RQ3515KSM	RQ3518KSM	RQ3521KSM	RQ3524KSM	RQ3528KSM	RQ3533KSM	RQ3538KSM
4,0mm	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-	DE-
	RQ4009KSM	RQ4012KSM	RQ4015KSM	RQ4018KSM	RQ4021KSM	RQ4024KSM	RQ4028KSM	RQ4033KSM	RQ4038KSM

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATION REVENDEQUEE

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

- Traitement des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA)
- Après discussion médicochirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :
 - traitement des lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées);
 - traitement de la 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);
 - traitement de l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
 - traitement de la resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications sollicitées au remboursement.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

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 au stent ULTIMASTER 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.

En février 2018⁷, la Commission avait émis un avis favorable au stent ULTIMASTER portant sur une extension d'indication dans le traitement :

- de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- 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.
- 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).
- 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).

Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 06/04/2018 (JO du 10/04/2018).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système ULTIMASTER TANSEI se compose de quatre éléments :

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]

⁷ Avis de la Commission du 06/02/2018 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2018. <http://www.has-sante.fr>

- 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.

Le stent ULTIMASTER TANSEI libère 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.

L'endoprothèse ULTIMASTER TANSEI est identique à l'endoprothèse ULTIMASTER.

La différence entre ULTIMASTER et ULTIMASTER TANSEI porte sur le système de délivrance qui a été modifié pour ULTIMASTER TANSEI, pour améliorer la capacité de poussée et sa délivrance au niveau de la lésion.

Les modifications apportées par rapport au système de délivrance pour ULTIMASTER sont les suivantes :

- une pointe modifiée avec l'utilisation d'un matériau plus souple et élastique, de forme arrondie et de couleur rouge ;
- un système de maniement avec une poignée plus lisse, l'absence de revêtement silicone sur la partie proximale, un hypotube plus épais, un fil d'acier nouvellement présent en acier inoxydable (conforme ASTM A313) et une couche interne en polyéthylène modifié dans la partie distale.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

Le stent actif ULTIMASTER TANSEI 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 ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁸ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

⁸Arrêté 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/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id>

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2017
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1449
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12300
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35088
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	19641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	102687
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1822
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5456
Total		178443

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 07/10/2014⁹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du stent ULTIMASTER dans le traitement des lésions de novo à haut risque de 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).

[consulté le 06/06/2018]

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. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id>

[consulté le 06-06-2018]

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/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]
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/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id>

[consulté le 06-06-2018]

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.

⁹ 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>

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Dans son avis du 18/04/2017¹⁰, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour l'extension des indications du stent ULTIMASTER au traitement de certaines lésions pluritronculaires 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.

Dans son avis du 06/02/2018¹¹, la Commission avait rendu un service attendu suffisant pour une extension d'indication traitement de certaines lésions du tronc commun gauche non protégé, de certaines occlusions coronaires totales (> à 72 heures), de certaines resténoses intrastent cliniques du stent nu et du stent actif. Une ASA V avait été prononcée par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues, sur la base des résultats intermédiaires issus des analyses sur la population totale et en sous-groupes, à 24 mois de l'étude randomisée de non-infériorité CENTURY II et à 12 mois du registre observationnel e-ULTIMASTER.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018¹² ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018¹³ ;
- de l'étude CENTURY II à 5 ans de suivi¹⁴ ;
- de l'étude registre Italienne ULISSE¹⁵.

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

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 (cf. indications recommandées détaillé en Annexe 1 du rapport). Comparé 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 au stent nu 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.

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

¹⁰ 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>

¹¹ Avis de la Commission du 06/02/2018 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2018. <http://www.has-sante.fr>

¹² 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 06/06/2018]

¹³ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/risques_ischemiques_et_hemorragiques_lies_aux_gammes_dendoprotheses_stents_coronaires_en_france_2018-02-21_11-01-10_880.pdf [consulté le 06/06/2018]

¹⁴ 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.

¹⁵ Godino C, Beneduce A, Ferrante G, et al. One-year clinical outcome of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent in all-comers population. Insight from the ULISSE registry (ULTImaster Italian multicenter all comers Stent rEgistry). Int J Cardiol. 2018 Jun 1;260:36-41. Godino C, Beneduce A, Ferrante G, et al. One-year clinical outcome of biodegradable polymer sirolimus eluting stent in all-comers population. Insight from the ULISSE registry (. Int J Cardiol. 2018 Jun 1;260:36-41.

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

Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge¹⁶ devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

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

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité. Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission précise que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel (cf. conditions recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport).

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 'stents actifs'.

Etude CENTURY II à 5 ans de suivi¹⁷

CENTURY II est un essai de non-infériorité, 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 Consortium¹⁸.

¹⁶ Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

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 60 mois¹⁹ rapportent un taux d'échec de la lésion cible de 9,98% (55/551) dans le groupe ULTIMASTER versus 8,90% (49/550) dans le groupe XIENCE (NS). 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).

Les résultats des principaux critères secondaires d'efficacité de l'étude CENTURY II à 60 mois sont décrits dans le tableau suivant :

Echec de la lésion cible	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550
12 mois	30/551 (5,44%)	30/550 (5,45%)
60 mois	55/551 (9,98%)	49/550 (8,90%)
Thromboses de stent (certaines et probables)	ULTIMASTER N=551	XIENCE N=550
12 mois	6/551 (1,08%)	6/550 (1,09%)
60 mois	7/551 (1,3%)	7/550 (1,3%)

Le détail des résultats à 60 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 (avec une perte d'efficacité consentie fixée a priori à 5,5%). Les résultats des analyses exploratoires réalisées à 60 mois permettent d'observer un taux d'échec de la lésion cible et de thromboses de stent certaines et probables non différents statistiquement entre les 2 groupes de stent.

Etude ULISSE²⁰

Cette étude observationnelle multicentrique italienne rétrospective a été réalisée sur 1660 patients consécutifs implantés entre juillet 2014 et août 2016, avec ULTIMASTER.

Les patients avaient un âge moyen de 68±10 ans, avec principalement des hommes (82%), 25% avec antécédent d'IDM, 45% avec antécédent d'intervention coronaire percutanée, 29% de diabétiques et 13,5% d'insuffisants rénaux chroniques. Concernant la présentation clinique, 840 (52%) patients avaient un angor stable et 609 (37%) un syndrome coronaire aigu. Concernant la bithérapie antiplaquettaire, 1574 (95%) patients recevaient un traitement par aspirine et 1182 (71%) du clopidogrel.

Au total, 2422 lésions ont été traitées dont 1565 (65%) pour des lésions de type B2/C selon la classification ACC/AHA, 167 (7%) étaient des lésions d'occlusion coronaire totale et 416 (17%) des lésions de bifurcations. A 12 mois, parmi les 1401 patients évalués, le taux d'échec de la lésion cible a été de 5% dont 1,8% de décès cardiaque, 1,4% de patients ayant présenté un IDM du vaisseau cible et 3,2% de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

Les résultats des principaux critères secondaires d'efficacité à 12 mois sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les taux de revascularisation de la lésion cible et du vaisseau cible étaient respectivement de 3,2% et 4,4%.

¹⁹ Wijns W, Valdes-Chavarrí M, Richardt G, et al. Long-term clinical outcomes after bioresorbable and permanent polymer drug-eluting stent implantation: final five-year results of the CENTURY II randomised clinical trial. EuroIntervention. 2018 May 23. pii: EIJ-D-18-00358

²⁰ Godino C, Beneduce A, Ferrante G, et al. One-year clinical outcome of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent in all-comers population. Insight from the ULISSE registry (ULTImaster Italian multicenter all comers Stent rEgistry). Int J Cardiol. 2018 Jun 1;260:36-41.

	Nombre total de patients (n=1401)
Durée médiane de suivi (interquartile), jours	421, (338–531)
Echec sur le vaisseau cible	82 (5.9)
Revascularisation de la lésion cible	45 (3.2)
Revascularisation de la lésion cible (par lésion)	49 (2.4)
Revascularisation du vaisseau cible	61 (4.4)
Revascularisation du vaisseau cible (par lésion)	46 (2.2)
Intervention coronaire percutanée non revascularisation du vaisseau cible	111 (7.9)
Pontage coronarien non revascularisation du vaisseau cible	4 (0.3)
Événement cardiovasculaire et cérébrovasculaire majeur	104 (7.4)
Mortalité toute cause	34 (2.4)
Décès cardiaque	25 (1.8)
IDM	23 (1.6)
IDM du vaisseau cible	19 (1.4)
AVC	11 (0.8)
Hémorragie majeure (BARC >3)	7 (0.7)
Thrombose de stent certaine	12 (0.9)
Thrombose de stent probable	4 (0.3)
Thrombose de stent possible	11 (0.8)
Thrombose de stent aiguë/sub-aiguë	16 (1.1)
Thrombose de stent tardive/très tardive	11 (0.8)

L'étude rétrospective non comparative italienne ULISSE fournit des données en vie réelle à 1 an de suivi. Les résultats en termes d'efficacité ou de sécurité n'apportent pas de résultats nouveaux inattendus mais les faiblesses méthodologiques de cette étude limite leur transposabilité.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique au stent ULTIMASTER TANSEI n'a été fournie par le demandeur.

04.1.1.4. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude CENTURY II avec un suivi à 60 mois et dans le registre italien ULISSE, les seuls événements rapportés par le demandeur concernant des données de sécurité sont ceux décrits dans le chapitre précédent sur les critères de jugement secondaire.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Au cours des 4 dernières années (2014-2017), [REDACTED] unités d'ULTIMASTER ont été vendues dans le monde. Au total, les données de matériovigilance fournies par le demandeur rapportent 75 événements sur la période avec : 33 dessertissements, 10 ruptures de l'axe, 8 fractures de stent, 7 thromboses de stents, 5 ruptures de ballon, 1 blocage du ballon, 1 ballon qui ne se dégonfle pas, 1 rupture de coronaire, 1 guide bloqué et 8 décès (dont aucun en France).

Sur cette même période (2014-2017), [REDACTED] unités d'ULTIMASTER ont été vendues en France. Au total, 25 événements ont été rapportés avec : 13 cas de dessertissements, 5 cas de rupture de shaft, 5 fractures de stent, 2 ruptures de ballon et 1 thrombose de stent.

Aucun événement de matériovigilance spécifique n'a été rapporté par le demandeur concernant le dispositif ULTIMASTER TANSEI, dont la commercialisation a débuté en Europe en mai 2018.

Au total, par rapport à la précédente évaluation du dispositif ULTIMASTER (de génération précédente), l'actualisation des données à 60 mois de l'étude CENTURY II et les résultats à 12 mois de l'étude ULISSE ont été fournies. Ces nouvelles données ne sont pas de nature à

remettre en cause l'intérêt du dispositif ULTIMASTER TANSEI dont le stent est identique au modèle ULTIMASTER précédemment évalué par la Commission.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- L'angioplastie coronaire :

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

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016²¹.

- 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

²¹ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 06/06/2018]

tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

– **Maladie coronarienne stable**

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

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

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

– **SCA**

SCA ST+

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

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.

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

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

SCA non ST+

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

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

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

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

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

– Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).²²

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²³, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

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

²² 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 06/06/2018]

²³ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- 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

Au vu des données, la Commission estime que le stent ULTIMASTER TANSEI a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- **lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA)**
- **certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :**
 - **les lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm ;**
 - **la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée ;**
 - **l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;**
 - **la 1ère resténose intrastent clinique.**

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent ULTIMASTER TANSEI a un intérêt dans les indications suivantes :

Situation générale :

- *Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).*

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

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

- *Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités 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 co-morbidités associées);*
- *Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;*
- *Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.*

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès²⁴.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes²⁵.

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

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas²⁸.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁹ 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

²⁴ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²⁵ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 06/06/2018]

²⁶ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

²⁷ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 06/06/2018]

²⁸ 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 06/06/2018]

²⁹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

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.

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER TANSEI 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 TANSEI 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 l'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 :

Situation générale :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités 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 co-morbidités associées);
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

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

L'implantation du DM doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

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

06.2. NIVEAUX D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du stent ULTIMASTER TANSEI 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

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 245 245 stents actifs ont été implantés en 2016 ³⁰. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53/patients, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients /an.

La population cible susceptible de recevoir le stent ULTIMASTER TANSEI, peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

³⁰ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tableau des codes LPP.2016
<http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	CENTURY II Saito S, Valdes-Chavari 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. Données à 5 ans: Wijns W, Valdes-Chavari M, Richardt G, et al. Long-term clinical outcomes after bioresorbable and permanent polymer drug-eluting stent implantation: final five-year results of the CENTURY II randomised clinical trial. EuroIntervention. 2018 May 23.
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.
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué à 1, 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans. Critères angiographiques à 9 mois dont: - Resténose binaire: présence d'une sténose de plus de 50 % du diamètre intrasegment (à $\pm$ 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 Consortium³¹) ; - 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 vus 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

³¹ 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.

	différence du risque (risque absolu) entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 5,5 %. <u>Critères secondaires :</u> Analyse en per protocole et en intention de traiter. La supériorité est directement recherchée excepté pour le critère principal à 1 an. <u>Analyse en sous-groupes prévues au protocole :</u> 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 + clopidogrel 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>	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]																															
	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]																																				
<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><tr><td>60 mois</td><td>55/551 (9,98%)</td><td>49/550 (8,9%)</td><td>NS</td></tr></table>	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	60 mois	55/551 (9,98%)	49/550 (8,9%)	NS																								
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																																					
60 mois	55/551 (9,98%)	49/550 (8,9%)	NS																																					

