

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 décembre 2019

Faisant suite à l'examen du 3 décembre 2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 17 décembre 2019

CONCLUSIONS

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

Demandeur : SAHAJANAND MEDICAL TECHNOLOGIES Pvt. Ltd. (Inde)

Fabricant : SAHAJANAND MEDICAL TECHNOLOGIES Pvt. Ltd. (Inde)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (cf. page 5)

Indications retenues :	- <u>Situation générale</u> : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). - <u>Situations particulières</u> : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : - Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ; - Sténose du tronc commun non protégé dans certain 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
Comparateurs retenus :	Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

	Le comparateur retenu est 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 :	<u>Données non spécifiques :</u> – le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. – l'étude TALENT : il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en simple aveugle (patient), totalisant 1 435 patients inclus entre octobre 2016 et juillet 2017 sur 23 sites européens. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent SUPRAFLEX chez des patients « <i>all comers</i> ». Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif ou « Device-Oriented Composite Endpoint » (DOCE) à 12 mois. <u>Données spécifiques :</u> – le registre multicentrique TETRIFLEX : il s'agit des résultats intermédiaires à 2 ans d'un registre multicentrique, rétrospectif, avec un seul bras totalisant 1 203 patients (1 624 stents implantés) inclus entre mai 2016 et janvier 2017 sur 7 sites en Inde. Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
- 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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent SUPRAFLEX CRUZ. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent SUPRAFLEX CRUZ peut être estimée à 179 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2016.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Seules les références en gras ont été retenues par la Commission.

Longueur	Diamètre							
	2 mm	2,25 mm	2,5 mm	2,75 mm	3 mm	3,5 mm	4 mm	4,5 mm
8 mm	FGTZ200008	FGTZ225008	FGTZ250008	FGTZ275008	FGTZ300008	FGTZ350008	FGTZ400008	FGTZ450008
12 mm	FGTZ200012	FGTZ225012	FGTZ250012	FGTZ275012	FGTZ300012	FGTZ350012	FGTZ400012	FGTZ450012
16 mm	FGTZ200016	FGTZ225016	FGTZ250016	FGTZ275016	FGTZ300016	FGTZ350016	FGTZ400016	FGTZ450016
20 mm	FGTZ200020	FGTZ225020	FGTZ250020	FGTZ275020	FGTZ300020	FGTZ350020	FGTZ400020	FGTZ450020
24 mm	FGTZ200024	FGTZ225024	FGTZ250024	FGTZ275024	FGTZ300024	FGTZ350024	FGTZ400024	FGTZ450024
28 mm	FGTZ200028	FGTZ225028	FGTZ250028	FGTZ275028	FGTZ300028	FGTZ350028	FGTZ400028	FGTZ450028
32 mm	FGTZ200032	FGTZ225032	FGTZ250032	FGTZ275032	FGTZ300032	FGTZ350032	FGTZ400032	FGTZ450032
36 mm	FGTZ200036	FGTZ225036	FGTZ250036	FGTZ275036	FGTZ300036	FGTZ350036	FGTZ400036	FGTZ450036
40 mm	FGTZ200040	FGTZ225040	FGTZ250040	FGTZ275040	FGTZ300040	FGTZ350040	FGTZ400040	FGTZ450040
44 mm	FGTZ200044	FGTZ225044	FGTZ250044	FGTZ275044	FGTZ300044	FGTZ350044	FGTZ400044	FGTZ450044
48 mm	FGTZ200048	FGTZ225048	FGTZ250048	FGTZ275048	FGTZ300048	FGTZ350048	FGTZ400048	FGTZ450048

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

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

- Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,00 mm à 4,50 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 2,00 mm à 4,50 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 certain 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.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué est les autres endoprothèses coronaires à élution de principe actif déjà prises en charge dans les indications retenues.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stent SUPRAFLEX CRUZ.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le DNV GL Nemko Presafe AS (n°2460), Norvège.

03.2. DESCRIPTION

Le système SUPRAFLEX CRUZ se compose des quatre éléments suivants :

- une plate-forme constituée d'un alliage métallique chrome cobalt (L-605) avec une épaisseur de maille de 60µm ;
- une matrice polymérique biodégradable en Poly-L-Lactide (PLLA), Poly Vinyl Pyrrolidone (PVP) et Poly-L-Lactide-co-Caprolactone (PLCL) ;
- une molécule anti-proliférative, le sirolimus, associé à la matrice polymérique ;
- un système de pose avec un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation (prémontés sur un système de pose à ballonnet).

80% du sirolimus est libéré sur 30 jours et le reste sous 2 mois (concentration 1,4µg/mm²).

Les différences de caractéristiques techniques entre les stents SUPRAFLEX et SUPRAFLEX CRUZ concernent :

- le design des mailles : modification de la forme des connecteurs de maille.
- le matériau polymère : le polymère PLGA du stent SUPRAFLEX est remplacé par le polymère PLCL dans le stent SUPRAFLEX CRUZ.

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 SUPRAFLEX CRUZ qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

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

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

Deux études ont été fournies par le demandeur et ont été retenues:

- une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, de non infériorité spécifique au stent SUPRAFLEX : l'étude TALENT publiée (Zaman A *et al.*, 2019² et Modolo R *et al.*, 2018³)

¹Arrêté 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. [lien](#)
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. [lien](#)
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. [lien](#)
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. [lien](#)
Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009. [lien](#) [liens consultés le 15/01/2019]

² Zaman A, De Winter RJ, Kogame N, Chang CC, Modolo R, Spitzer E *et al.* Safety and efficacy of a sirolimus-eluting coronary stent with ultra-thin strut for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393 : 987-97.

³ Modolo R, Chichareon P, Kogame N, Asano T, Chang CC, De Winter RJ *et al.* A prospective multicenter randomized all-comers trial to assess the safety and effectiveness of the thin-strut sirolimus-eluting coronary stent SUPRAFLEX: rationale and design of the TALENT trial. *EuroIntervention* 2018. Jaa-421 2018.

- un registre TETRIFLEX multicentrique, rétrospectif, non comparatif spécifique au stent SUPRAFLEX CRUZ, non publié (protocole ⁴ et rapport d'étude ⁵ fournis). Selon le demandeur, le stent TETRIFLEX est identique au stent SUPRAFLEX CRUZ.

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont notamment issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018⁶ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁷ ;
- de l'étude TALENT (Zaman A *et al.*, 2019² et Modolo R *et al.*, 2018³).

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

En termes d'indication :

La Commission propose 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 détaillées en Annexe 1 du rapport). Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. L'étude Norstent comparant les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels à 6 ans⁸.

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

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour 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 charge⁹ 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

⁴ TERIFLEX multicenter registry, Clinical study protocol_V1.0 (TFLEX/MR/001), October 10, 2016."Long-term safety performance evaluation of ultrathin-strut biodegradable polymer-coated Tetriflex sirolimus-eluting stents in a 'real world' patient population.

⁵ TERIFLEX multicenter registry, Study report_V1.0 (TFLEX/MR/001), October 18, 2019.

⁶ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 15/01/2019]

⁷ 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. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 15/01/2019]

⁸ Bonaa KH, Mannsveit J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygaard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

⁹ 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.

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.

En termes de modalité de remboursement :

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

➤ Etude Talent^{2,3}

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, comparative randomisée, en simple aveugle (patient), de non-infériorité totalisant 1 435 patients suivis pendant 1 an et inclus entre octobre 2016 et juillet 2017 sur 23 sites européens.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité en pratique courante du stent SUPRAFLEX comparé aux stents de la gamme XIENCE dans une population de patients « *all-comers* » ayant une maladie coronaire ischémique symptomatique et candidat à une angioplastie.

Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif ou *Device-Oriented Composite Endpoint* (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée.

Un échantillon de 1 386 patients (693 dans chaque groupe) avait été estimé nécessaire pour atteindre une puissance de 85% et un risque α unilatéral de 0,05. Afin de prendre en compte un taux de sortie d'étude de 3% maximum, 1435 patients étaient nécessaires.

La marge de non infériorité de 4% fixée à priori était justifiée¹⁰.

Résultats

Deux groupes de patients (1435 patients correspondants à 2076 lésions) ont été analysés :

- Groupe SUPRAFLEX, (720 patients, 1046 lésions) ;
- Groupe XIENCE, (715 patients; 1030 lésions).

Le taux de succès du dispositif par lésion était respectivement de 973/997 (97,6%) dans le groupe SUPRAFLEX et de 998/1003 (99,5%) dans le groupe XIENCE.

▪ Critère de jugement principal (CJP) : DOCE* à 12 mois

	SUPRAFLEX	XIENCE	Différence absolue (IC _{95%})	p
Analyse (ITT)**	4,9% (35/720)	5,3% (37/715)	-0,3% ; IC 95% (NR ; 1,6)	$p_{\text{non-inf.}} < 0,0001$
Analyse (PP)***	3,5% (23/660)	4,4% (30/685)	-0,9% ; IC 95% (-3,0 ; 1,2)	$p_{\text{non-inf.}} < 0,0001$

*Critère composite orienté au dispositif : défini par décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée ; **ITT : intention de traiter; ***PP: per protocol; NR : non renseigné.

¹⁰ Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N eng J Med* 2010 ; 363 :136-46.

▪ Critères de jugement secondaires

Critères du CJP individualisés (Analyse en ITT)	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	Différence absolue (IC _{95%})
Décès cardiaques; n (%)	7 (1,0%)	2 (0,3%)	0,7 (- 0,1 ; 1,5)
Infarctus du myocarde lié au vaisseau cible; n (%)	18 (2,5%)	20 (2,8%)	- 0,3 (- 2 ; 1,4)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée; n (%)	19 (2,7%)	28 (4,0%)	- 1,3 (- 3,2 ; 0,6)

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

Commentaires : Le critère de jugement principal, défini par le critère composite orienté au dispositif, DOCE à 12 mois était de 4,9% dans le groupe SUPRAFLEX et de 5,3% dans le groupe des stents XIENCE ($p_{non-inf.} < 0,0001$) sur la population en intention de traiter et ce résultat était confirmé sur la population en per protocole. La marge de non infériorité fixée à priori était justifiée. Le stent SUPRAFLEX est donc non inférieur aux stents XIENCE en termes de DOCE à 12 mois avec une perte d'efficacité consentie de 4% pour la borne supérieure de l'intervalle de confiance. Cependant le modèle de stent XIENCE étudié n'était pas renseigné dans la publication.

Pour les analyses en sous-groupe de patients ayant un diabète, un syndrome coronarien aigu avec décalage du segment ST, des petits vaisseaux ($\leq 2,75\text{mm}$), des lésions longues ($>18\text{mm}$), des bifurcations traitées, un vaisseau principal gauche traité, une lésion traitée par pontage, une lésion restenosée (avant la lésion stentée), une maladie multi vaisseau traitée, un chevauchement de stent pendant l'angioplastie, l'étude n'avait pas suffisamment de puissance pour montrer la non-infériorité de SUPRAFLEX par rapport à XIENCE sur le critère d'évaluation principal (DOCE). Ces résultats restent donc exploratoires.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

➤ Registre TETRIFLEX multicentrique⁵

Il s'agit des résultats intermédiaires à 2 ans d'un registre multicentrique, rétrospectif, non comparatif avec un seul bras totalisant 1 203 patients (1624 stents implantés) inclus entre mai 2016 et janvier 2017 sur 7 sites en Inde.

Ce registre avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du stent TETRIFLEX chez des patients en vie réelle.

Le critère de jugement principal était le critère composite suivant : le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois défini par : décès cardiaques; infarctus du myocarde (onde Q et onde non Q) et les revascularisations de la lésion cible par voie percutanée ou chirurgicale.

Les critères secondaires évalués à l'hôpital, à 30 jours, à 6, 12, 24 et 36 mois étaient les thromboses de stent globales, les décès toutes causes, les infarctus du myocarde toutes causes, toutes les revascularisations (revascularisation de la lésion et du vaisseau cible), les échecs de revascularisation de la lésion cible, les échecs de revascularisation vaisseau cible (composé des décès cardiaques, des infarctus du myocarde et des revascularisations du vaisseau cible).

Tous les patients consécutifs de mai 2016 à janvier 2017 traités par au moins un stent TETRIFLEX quelle que soit la complexité des lésions, des comorbidités, et de leur caractère aigu étaient rétrospectivement inclus dans ce registre.

En supposant, un taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) combiné à 12 mois de 7,5%, 1057 patients étaient nécessaires pour atteindre une puissance de 80%. Avec un taux de perdu de vue de 10%, un total de 1162 patients devait être inclus. Le registre a été conçu afin de comparer le critère de jugement principal (TLF) à 12 mois et les données publiées concernant le stent ORSIRO. Le taux moyen d'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois rapporté dans les études relatives à ORSIRO était de 5,3%.

Les résultats du registre sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

Caractéristiques des patients à l'inclusion	N= 1 203
Age ; moyenne $\pm$ ET	56,6 $\pm$ 10,7 ans
Homme ; n (%)	884 (73,5%)
Risques cardiovasculaires ; n (%)	
Diabète mellitus	387 (32,2%)
Hypertension	516 (42,9%)
Hypercholestérolémie	402 (33,4%)
Fumeurs	236 (19,6%)
Antécédent de maladie coronarienne	38 (3,2%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	70 (5,8%)
Antécédent de pontage aorto coronarien	14 (1,2%)
Antécédent d'angioplastie	92 (7,6%)
Antécédent d'AVC	26 (2,2%)
Insuffisance rénale	14 (1,2%)
Choc cardiogénique	33 (2,7%)
Indication clinique ; n (%)	
Angor stable	312 (25,9%)
Angor instable	432 (35,9%)
▪ SCA ST+	291 (24,2%)
▪ SCA ST-	168 (14,0%)

Caractéristiques des lésions et de la procédure à l'inclusion	N=1203 et L=1430
Nombre vaisseaux atteints ; n (%)	
Un vaisseau	607 (50,5%)
Deux vaisseaux	479 (39,8%)
Trois vaisseaux	117 (9,7%)
Artère coronaire cible ; n (%)	
Principale gauche	4 (0,3%)
Branche descendante antérieure de l'artère coronaire gauche	721 (50,4%)
Artère circonflexe gauche	270 (18,9%)
Artère coronaire droite	431 (30,1%)
Grefe de veine saphène (SVG)	4 (0,3%)
Type de lésion ; n (%)	
Type A	74 (5,2%)
Type B1	162 (11,3%)
Type B2	201 (14,1%)
Type C	993 (69,4%)
Occlusion totale	214 (15,0%)
Type de stent ; n et moyenne $\pm$ ET	
Nombre total de stent	1624
Nombre de stent déployés par patient	1,35 $\pm$ 0,53
Nombre de stent déployés par lésion	1,13 $\pm$ 0,36
Longueur de stent (mm)	25,95 $\pm$ 8,77
Diamètre de stent (mm)	2,87 $\pm$ 0,31

n : nombre de patient ; L : nombre de lésions

Résultats cliniques :

Critère de jugement principal	A 12 mois N=1143
Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) : décès cardiaques; infarctus du myocarde (onde Q et onde non Q) et les revascularisations de la lésion cible par voie percutanée ou chirurgicale; n (%)	44 (3,86%)

Critères de jugement secondaires	A l'hôpital n=1203	A 30 jours n=1203	A 6 mois n=1179	A 12 mois N=1143	A 24 mois N=1103
Décès toute cause; n (%)	3 (0,2%)	3 (0,2%)	7 (0,6%)	13 (1,1%)	21 (1,9%)
Décès cardiaque; n (%)	3 (0,2%)	3 (0,2%)	4 (0,3%)	7 (0,6%)	9 (0,8%)
Décès non cardiaque; n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)	6 (0,5%)	12 (1,1%)
Infarctus du myocarde; n (%)	1 (0,1%)	6 (0,5%)	10 (0,8%)	15 (1,3%)	24 (2,2%)
Revascularisation de la lésion cible (TLR) ; n (%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	13 (1,1%)	22 (1,9%)	32 (2,9%)
Revascularisation du vaisseau cible (Non-TL TVR); n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)	5 (0,4%)	15 (1,4%)
Thrombose globale de stent*; n (%)	3 (0,2%)	4 (0,3%)	7 (0,6%)	9 (0,8%)	10 (1,0%)
▪ certaine; n (%)	3 (0,2%)	3 (0,2%)	3 (0,3%)	3 (0,3%)	3 (0,3%)
▪ probable; n (%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	3 (0,3%)	4 (0,3%)	4 (0,4%)
▪ possible; n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	3 (0,3%)
Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF)*; n (%)	4 (0,3%)	10 (0,8%)	27 (2,3%)	44 (3,8%)**	65 (5,9%)

Pourcentage pour chaque événement calculé basé sur le nombre de patient suivi.

*Selon les critères de l'ARC (Academic Research Consortium). ** : critère de jugement principal

Commentaires : Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique, principalement en raison de son caractère rétrospectif : les données étant collectées soit par extraction de base de données existantes soit par contacts téléphoniques.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés pour chaque étude dans le paragraphe 04.1.1.2 Données spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté en Europe (aucun stent vendu en France) et dans le monde depuis le début de sa commercialisation en 2018 jusqu'à mars 2019.

Au total, 2 études ont été analysées dont une seule est spécifique au dispositif SUPRAFLEX CRUZ, le registre multicentrique TETRIFLEX de faible qualité méthodologique. L'étude TALENT, non spécifique, qui était contrôlée, randomisée rapporte la non-infériorité du stent SUPRAFLEX par rapport aux stents XIENCE en termes de critères orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois en intention de traiter (respectivement 4,9% et 5,3%, différence de - 0,3% ; IC 95% (NR ; 1,6) ; p non-inf. < 0,0001). Ce résultat était confirmé sur la population de patient en per-protocole. La Commission a accepté l'extrapolation des données portant sur le stent SUPRAFLEX en faveur du stent SUPRAFLEX CRUZ. De plus, les données cliniques fournies sont en accord avec le référentiel établi par la Commission dans le rapport d'évaluation des endoprothèses coronaires publié en 2018⁶. Cependant, les références de stent relatives aux diamètres 2 mm ne sont pas retenues compte tenu de l'absence de données spécifiques disponibles pour ce diamètre.

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/recanalisation 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 2016¹¹.

• *Le pontage aorto-coronarien :*

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

– **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).

¹¹Haute 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 15/01/2019]

Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

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

– SCA

SCA ST+

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

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

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

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

SCA non ST+

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

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

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions 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 $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).¹²

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent SUPRAFLEX CRUZ 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 $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).***

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 15/01/2019]

NB : 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 $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;*
- Sténose du tronc commun non protégé dans certain 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 premier 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 personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹³.

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 femmes¹⁴.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°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^{15,16}.

¹³ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁴ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> [consulté le 13/09/2019]

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

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 cas¹⁷.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁸ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent¹⁹ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans. Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus SUPRAFLEX CRUZ 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 SUPRAFLEX CRUZ 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 $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

¹⁶ 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. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf [consulté le 13/09/2019]

¹⁷ 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. https://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 13/09/2019]

¹⁸ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf [consulté le 13/09/2019]

¹⁹ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certain 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 premier 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 l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent SUPRAFLEX CRUZ 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. COMPARATEURS RETENUS

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

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

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles montrent la non-infériorité du stent SUPRAFLEX par rapport aux stents XIENCE en termes de critère composite orienté au dispositif à 12 mois et pour lesquelles la Commission a accepté l'extrapolation en faveur de SUPRAFLEX CRUZ.

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

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 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 2016²⁰. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53²¹/patient, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients/an. En 2017, les données du PMSI rapportaient 274 441 stents actifs implantés, soit une population cible estimée à 179 000 patients/an. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent SUPRAFLEX CRUZ peut être estimée à 179 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2016.

²⁰ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

²¹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016. https://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

Annexe : Résumé tabulé – Etude Contrôlée Randomisé

Référence	Etude TALENT Zaman A, De Winter RJ, Kogame N; Chang CC, Modolo R, Spitzer E et al. Safety and efficacy of a sirolimus-eluting coronary stent with ultra-thin strut for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2019; 393 : 987-97. Modolo R, Chichareon P, Kogame N, Asano T, Chang CC, De Winter RJ et al. A prospective multicenter randomized all-comers trial to assess the safety and effectiveness of the thin-strut sirolimus-eluting coronary stent SUPRAFLEX: rationale and design of the TALENT trial. <i>EuroIntervention</i> 2018. Jaa-421 2018.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, comparative randomisée, simple aveugle (patient), de non infériorité
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre le 21 octobre 2016 et le 3 juillet 2017
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité en pratique courante du stent SUPRAFLEX comparé au stent XIENCE dans une population de patients all-comers avec une maladie coronaire ischémique symptomatique et candidat à une angioplastie.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non inclusion	Critères d'inclusion : - Age $\geq$ 18 ans ; - Présence d'une ou plusieurs sténoses de l'artère coronaire $\geq$50% dans une artère coronaire native ou dans une veine saphène ou dans un conduit de dérivation artériel permettant l'implantation d'un stent coronaire ; - Vaisseau avec un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 mm et 4,5 mm Pas de restriction sur le nombre de stent, le nombre de lésions traitées et de vaisseau et sur la longueur de la lésion. Critères de non-inclusion : - Antécédent d'angioplastie dans les 6 mois précédant l'inclusion. - Contre-indication ou hypersensibilité connue au sirolimus, à l'everolimus, au cobalt-chrome ou aux traitements comme l'aspirine, héparine, bivalirudine et aux 4 traitements suivants : clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor.
Cadre et lieu de l'étude	23 sites européens (Pays-Bas, Pologne, Angleterre, Espagne, Bulgarie, Hongrie et Italie)
Produits étudiés	- SUPRAFLEX (SMT - Sahajanand Medical Technologies Pvt Ltd, India) : stent avec polymère biodégradable à élution de sirolimus. - XIENCE (ABBOTT) : stent avec polymère non érodable à élution d'évérolimus. Les diamètres et les longueurs de stent disponibles étaient dans cette étude entre 2,25 - 4,0 mm et entre 8 - 48 mm. Les patients recevaient après l'angioplastie, 6 ou 12 mois de bithérapie anti plaquettaire suivi d'aspirine à vie.
Critère de jugement principal	DOCE critère composite orienté au dispositif (<i>Device-Oriented Composite Endpoint</i>) à 12 mois incluant : Décès cardiaque ; infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et la revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée.
Critère de jugement secondaire	- POCE ou critère composite orienté patient (<i>Patient Oriented Composite Endpoint</i>) : Décès toutes causes ; tous types d'infarctus du myocarde ; tous types de revascularisation. - Echec de revascularisation du vaisseau cible : décès cardiaque ; infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué. - Echec de revascularisation de la lésion cible (DOCE): décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué (évalué à toute les visites de suivi sauf à 12mois). - Mortalité : - Toutes causes ; - Décès cardiaque ; - Décès non cardiaque (vasculaire et non cardiovasculaire). - Infarctus du myocarde : - Tous types d'infarctus du myocarde ; - Infarctus du myocarde liés au vaisseau cible ; - Infarctus du myocarde non liés au vaisseau cible. - Revascularisation : - Revascularisation de la lésion cible (TLR) ; - Revascularisation du vaisseau-cible (TVR) ; - Revascularisation non lié au vaisseau-cible ; - Tous types de revascularisation.

	Taux de thromboses de stent selon la classification ARC Le taux de succès du dispositif : était défini comme un succès de pose et de déploiement du dispositif attribué à la lésion cible (seulement) et un succès de retrait du système de pose avec comme objectif d'atteindre une sténose résiduelle intra-stent de moins de 30% (préférentiellement par angiographie quantitative coronaire on line).																								
Taille de l'échantillon	Un échantillon de 1 386 patients (693 dans chaque groupe) avait été estimé pour atteindre une puissance de 85% et un risque α unilatéral de 0,05. Afin de prendre en compte un taux de sortie d'étude 3,0% maximum, 1435 patients étaient nécessaires. La marge de non infériorité de 4% était fixée à priori et justifiée sur la base d'un taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) attendu dans le groupe XIENCE de 8,3%¹⁰. TLF étant défini par décès cardiaque, infarctus du myocarde toute cause lié au vaisseau cible, ou une revascularisation de la lésion cible dans les 12 mois.																								
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 1:1 entre les 2 groupes. L'allocation des traitements était réalisée par les investigateurs locaux à l'aide d'un logiciel web comprenant des blocs de randomisation par centre. Les données cliniques étaient adjudiquées par un comité des événements cliniques indépendant qui était à l'aveugle du type de stent alloué au patient.																								
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires</u> était réalisée en ITT (intention de traiter) et en per protocol (PP). La population en PP ne comportait que les patients traités qui avaient reçu le stent attribué. Les critères composites étaient calculés sur la base du temps pour la survenue du premier événement composite par patient. <u>Analyse des différences entre les groupes</u> : -Variables continues (en moyenne $\pm$ écart-type) : test de Student ; -Variables catégorielles (en effectif et pourcentage) avec plus de deux catégories : test de Mantel-Haenszel et les variables dichotomiques : test exact de Fisher. -Courbes de survie : Analyse par la méthode de Kaplan-Meier et tests du <i>log rank</i>. <u>Analyses en sous-groupe</u> définis à priori pour le critère de jugement principal (DOCE) : de patients ayant un diabète, un syndrome coronarien aigu avec décalage du segment ST, des petits vaisseaux ($\leq 2,75$mm), des lésions longues (>18mm), des bifurcations traitées, un vaisseau principal gauche traité, une lésion traitée par pontage, une lésion restenosée (avant la lésion stentée), une maladie multi vaisseau traitée, un chevauchement de stent pendant l'angioplastie																								
RESULTATS																									
Nombre de sujets analysés	<u>Sélection</u>: 9470 patients avec une angioplastie coronaire. <u>Randomisation</u>: 1435 patients - Groupe SUPRAFLEX : 720 patients (1046 lésions) dont 715 ont eu une angioplastie coronaire. L'angioplastie coronaire a été annulée pour 5 patients: 2 patients sur la base de découverte par ultra son intravasculaire ; 1 patient avait une sténose vasospastique diagnostiquée par angiographie mais non confirmée au moment de l'intervention; 1 patient à cause d'une régurgitation mitrale concomitante qui a été redirigé vers la chirurgie, 1 patient pour une erreur de randomisation. - Groupe XIENCE : 715 patients (1030 lésions) dont 715 ont eu une angioplastie coronaire <u>Suivi à 12 mois</u>: 1398 patients - Groupe SUPRAFLEX : 695 car il y a eu 11 retraits de consentement et 14 décès (7 cardiaques, 1 vasculaire, 6 non vasculaires). - Groupe XIENCE : 703 patients suivis à 12 mois car il y a eu 7 retraits de consentement, 1 perdu de vue et 4 décès (2 cardiaques, 2 non vasculaires). ► Analyse en ITT: 1435 (720 dans le groupe SUPRAFLEX et 715 dans le groupe XIENCE) ► Analyse en PP : 1345 (660 dans le groupe SUPRAFLEX et 685 dans le groupe XIENCE)																								
Durée du suivi	Visites de suivi à 1 mois et 12 mois et visites téléphoniques à 6 mois, 2 ans et 3 ans.																								
Caractéristiques des patients à l'inclusion et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Caractéristiques des patients</th><th>SUPRAFLEX n=720</th><th>XIENCE n=715</th></tr><tr><td>Âge médian en année ; (Intervalle inter quartile)</td><td>66 (58-72)</td><td>65 (58-72)</td></tr><tr><td>Hommes ; n (%)</td><td>546 (75,8)</td><td>547 (76,5)</td></tr><tr><td>IMC en kg/m² ; moyenne $\pm$ ET</td><td>28,3 $\pm$ 4,8 n=719</td><td>28,3 $\pm$ 4,6</td></tr><tr><td>Tabagisme actif ; n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>▪ Actuellement</td><td>176 (24,5) n=719</td><td>172 (24,1)</td></tr><tr><td>▪ Précédemment</td><td>286 (39,8) n=719</td><td>311 (43,5)</td></tr><tr><td>▪ Jamais</td><td>257 (35,7) n=719</td><td>232 (32,4)</td></tr></table>	Caractéristiques des patients	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	Âge médian en année ; (Intervalle inter quartile)	66 (58-72)	65 (58-72)	Hommes ; n (%)	546 (75,8)	547 (76,5)	IMC en kg/m ² ; moyenne $\pm$ ET	28,3 $\pm$ 4,8 n=719	28,3 $\pm$ 4,6	Tabagisme actif ; n (%)			▪ Actuellement	176 (24,5) n=719	172 (24,1)	▪ Précédemment	286 (39,8) n=719	311 (43,5)	▪ Jamais	257 (35,7) n=719	232 (32,4)
Caractéristiques des patients	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715																							
Âge médian en année ; (Intervalle inter quartile)	66 (58-72)	65 (58-72)																							
Hommes ; n (%)	546 (75,8)	547 (76,5)																							
IMC en kg/m ² ; moyenne $\pm$ ET	28,3 $\pm$ 4,8 n=719	28,3 $\pm$ 4,6																							
Tabagisme actif ; n (%)																									
▪ Actuellement	176 (24,5) n=719	172 (24,1)																							
▪ Précédemment	286 (39,8) n=719	311 (43,5)																							
▪ Jamais	257 (35,7) n=719	232 (32,4)																							

Diabète ; n (%)	157 (21,8)	178 (24,9)
▪ Insulino-dépendant	48 (6,7)	67 (9,4)
▪ Non insulino-dépendant	109 (15,1)	111 (15,5)
Hypertension ; n (%)	470 (65,3)	472 (66,1) n=714
Hypercholestérolémie ; n (%)	444 (61,8) n=718	428 (60,2) n=711
Antécédent familial de coronaropathie ; n (%)	311 (46,3) n=671	303 (45,2) n=671
Antécédent d'infarctus du myocarde ; n (%)	136 (18,9)	128 (17,9)
Maladie vasculaire périphérique ; n (%)	51 (7,1)	64 (9,0)
Antécédent d'angioplastie ; n (%)	175 (24,3)	153 (21,4)
Antécédent de pontage coronarien ; n (%)	33 (4,6)	55 (7,7)
Insuffisance cardiaque ; n (%)	34 (4,7)	49 (6,9)
Insuffisance rénale ; n (%)	20 (2,8)	14 (2,0)
Indication ; n (%) :		
▪ Angor stable	291 (40,4)	310 (43,4)
▪ Syndrome coronarien aigu	429 (59,6)	405 (56,6)
- Angor instable	116 (16,1)	99 (13,8)
- SCA ST+	194 (26,9)	189 (26,4)
- SCA non ST	119 (16,5)	117 (16,4)

SCA ST+ : Syndrome coronarien aigu avec décalage du segment ST ; SCA non ST : Syndrome coronarien aigu sans décalage du segment ST.

Caractéristiques des lésions	SUPRAFLEX L=1046	XIENCE L=1030
Localisation des vaisseaux ; n (%) :		
▪ Artère descendante antérieure gauche (LAD)	468 (44,7)	432 (41,9)
▪ Artère circonflexe gauche (LCX)	220 (21,0)	237 (23,0)
▪ Artère coronaire droite (RCA)	338 (32,3)	328 (31,8)
▪ Artère principale gauche	15 (1,4)	16 (1,6)
▪ Pontage coronarien	5 (0,5)	17 (1,7)
Nombre de lésions traitées par patient ; moyenne $\pm$ ET	1,45 $\pm$ 0,77	1,44 $\pm$ 0,74

L : lésion.

Caractéristique procédurale	SUPRALEX L=1046	XIENCE L=1030
Longueur totale du stent par patient (mm)	37,2 $\pm$ 27,4 n=709	37,2 $\pm$ 27,0 n=710
Angioplastie réalisée	715 (99,3) n=720	715 (100) n=715
Non réalisation de angioplastie pour :		
▪ Traitement médicamenteux uniquement	3 (0,4) n=720	0 (0)
▪ Autres raisons	2 (0,3) n=720	0 (0)
TIMI flow pré-procédure :		
▪ Flux 0	143 (13,7)	112 (10,9)
▪ Flux 1	40 (3,8)	42 (4,1)
▪ Flux 2	66 (6,3)	84 (8,2)
▪ Flux 3	758 (72,5)	744 (72,2)
▪ Évaluation non réalisée	39 (3,7)	48 (4,7)
Lésion resténosée	44 (4,2)	42 (4,1)
Vaisseau de petite taille, $\leq$ 2,75mm	420 (40,2)	414 (40,2)
lésions longues > 18mm	518 (49,7) n=1048	511 (49,6)
Lésions de bifurcation	167 (16,0)	157 (15,2)
Aspiration de thrombus	40 (3,8)	39 (3,8)
Pré-dilatation :	807 (77,2)	782 (75,9)
▪ Pression maximale (atm)	13,6 $\pm$ 4,3 n=801	13,5 $\pm$ 4,1 n=777
▪ Longueur maximale du ballon (mm)	15,75 $\pm$ 4,77 n=805	15,40 $\pm$ 4,50 n=782
▪ Diamètre maximale du ballon (mm)	2,52 $\pm$ 0,4 n=805	2,46 $\pm$ 0,43 n=782
Caractéristiques du stent :		
▪ Nombre de stent utilisé par lésion	1,2 $\pm$ 0,5 n=1046	1,2 $\pm$ 0,5 n=1030
▪ Longueur totale du stent par lésion (mm)	25,7 $\pm$ 14,5 n=1028	26,0 $\pm$ 14,5 n=1015
▪ Chevauchement de stent par lésion	221 (21,1)	201 (19,5)
▪ Longueur de stent par stent (mm)	21,3 $\pm$ 8,3 n=1239	21,8 $\pm$ 8,8 n=1208
▪ Diamètre de stent par stent (mm)	3,0 $\pm$ 0,5 n=1239	3,0 $\pm$ 0,5 n=1208
Dilatation du ballon après implantation :	544 (52,0)	538 (52,2)
▪ Pression maximale (atm)	17,1 $\pm$ 4,3 n=543	17,5 $\pm$ 3,9 n=532
▪ Longueur maximale du ballon (mm)	13,79 $\pm$ 4,83 n=54	14,39 $\pm$ 4,88 n=537
▪ Diamètre maximale du ballon (mm)	3,30 $\pm$ 0,58 n=544	3,29 $\pm$ 0,60 n=538

	TIMI flow post procédure : - Flux 0 - Flux 1 - Flux 2 - Flux 3 - Évaluation non réalisée Complication procédurale : - Dissection - Occlusion - Spasme coronarien - Embolie coronarienne - Perforation coronarienne - Thrombus au site de l'endoprothèse - Autre	7 (0,7) 2 (0,2) 11 (1,1) 995 (5,1) 31 (3,0) 48 (6,7) n=715 20 (2,8) n=715 7 (1,0) n=715 0 (0) n=715 3 (0,4) n=715 3 (0,4) n=715 1 (0,1) n=715 17 (2,4) n=715	1 (0,1) 3 (0,3) 9 (0,9) 975 (94,7) 42 (4,1) 40 (5,6) n=715 16 (2,2) n=715 9 (1,3) n=715 0 (0) n=715 2 (0,3) n=715 2 (0,3) n=715 1 (0,1) n=715 14 (2,0) n=715																																																					
Valeurs : en moyenne ± écart type et n (%). L : lésion.																																																								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère composite orienté au dispositif DOCE* à 12 mois de suivi																																																							
		SUPRAFLEX	XIENCE	Différence absolue (IC _{95%})	p																																																			
	Analyse (ITT)**	4,9% (35/720)	5,3% (37/715)	-0,3% ; IC 95% (NR ; 1,6)	p _{non-inf.} < 0,0001 p _{sup.} =NS****																																																			
	Analyse (PP)***	3,5% (23/660)	4,4% (30/685)	-0,9% ; IC 95% (-3,0 ; 1,2)	p _{non-inf.} < 0,0001 p _{sup.} = NS****																																																			
* Critère défini par décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée. **ITT : intention de traiter; ***PP: per protocol;**** analyse de supériorité non prévue a priori ; NR : non renseigné ; NS : non significatif.																																																								
Résultat inhérent au critère de jugement secondaire	<table><tr><th>Critères séparés du critère de jugement principal (en ITT) à 12 mois</th><th>SUPRAFLEX n=720</th><th>XIENCE n=715</th><th>Différence absolue (IC 95%)</th></tr><tr><td>Décès cardiaque ; n (%)</td><td>7 (1,0)</td><td>2 (0,3)</td><td>0,7 (- 0,1 à 1,5)</td></tr><tr><td>IDM lié au vaisseau cible ; n (%)</td><td>18 (2,5)</td><td>20 (2,8)</td><td>- 0,3 (- 2,0 à 1,4)</td></tr><tr><td>Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué ; n (%)</td><td>19 (2,7)</td><td>28 (4,0)</td><td>- 1,3 (- 3,2 à 0,6)</td></tr></table>				Critères séparés du critère de jugement principal (en ITT) à 12 mois	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	Différence absolue (IC 95%)	Décès cardiaque ; n (%)	7 (1,0)	2 (0,3)	0,7 (- 0,1 à 1,5)	IDM lié au vaisseau cible ; n (%)	18 (2,5)	20 (2,8)	- 0,3 (- 2,0 à 1,4)	Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué ; n (%)	19 (2,7)	28 (4,0)	- 1,3 (- 3,2 à 0,6)																																				
	Critères séparés du critère de jugement principal (en ITT) à 12 mois	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	Différence absolue (IC 95%)																																																				
	Décès cardiaque ; n (%)	7 (1,0)	2 (0,3)	0,7 (- 0,1 à 1,5)																																																				
	IDM lié au vaisseau cible ; n (%)	18 (2,5)	20 (2,8)	- 0,3 (- 2,0 à 1,4)																																																				
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué ; n (%)	19 (2,7)	28 (4,0)	- 1,3 (- 3,2 à 0,6)																																																				
	<table><tr><th>Autres critères (en ITT) à 12 mois</th><th>SUPRAFLEX n=720</th><th>XIENCE n=715</th><th>Différence (IC 95%)</th></tr><tr><td>POCE*</td><td>70 (9,9)</td><td>61 (8,7)</td><td>1,2 (-1,8 à 4,3)</td></tr><tr><td>TVF **</td><td>38 (5,4)</td><td>43 (6,1)</td><td>- 0,8 (- 3,2 à 1,7)</td></tr><tr><td>Décès toute cause</td><td>14 (2,0)</td><td>4 (0,6)</td><td>1,4 (0,3 à 2,6)</td></tr><tr><td>Décès cardiaque</td><td>7 (1,0)</td><td>2 (0,3)</td><td>0,7 (- 0,1 à 1,5)</td></tr><tr><td>IDM tous types : - avec onde Q - sans onde Q </td><td>22 (3,1) 3 (0,4) 19 (2,7)</td><td>26 (3,7) 3 (0,4) 24 (3,4)</td><td>- 0,6 (- 2,5 à 1,3) 0,0 (- 0,7 à 0,7) - 0,7 (- 2,5 à 1,1)</td></tr><tr><td>IDM lié au vaisseau cible : - avec onde Q - sans onde Q </td><td>18 (2,5) 2 (0,3) 16 (2,3)</td><td>20 (2,8) 3 (0,4) 18 (2,6)</td><td>- 0,3 (- 2,0 à 1,4) - 0,1 (- 0,8 à 0,5) - 0,3 (- 1,9 à 1,3)</td></tr><tr><td>IDM non lié au vaisseau cible - avec onde Q - sans onde Q </td><td>4 (0,6) 1 (0,1) 3 (0,4)</td><td>6 (0,9) 0 (0,0) 6 (0,9)</td><td>- 0,3 (- 1,2 à 0,6) 0,1 (- 0,1 à 0,4) - 0,4 (- 1,3 à 0,4)</td></tr><tr><td>IDM péri-opératoire</td><td>5 (0,7)</td><td>6 (0,8)</td><td>- 0,1 (- 1,0 à 0,8)</td></tr><tr><td>Revascularisation tous types</td><td>51 (7,3)</td><td>52 (7,4)</td><td>- 0,2 (- 2,9 à 2,6)</td></tr><tr><td>Revascularisation de la lésion cible (TLR): - indiqué cliniquement - non ind. cliniquement </td><td>25 (3,5) 19 (2,7) 7 (1,0)</td><td>30(4,3) 28 (4,0) 6 (0,8)</td><td>- 0,7 (- 2,8 à 1,3) - 1,3 (- 3,2 à 0,6) 0,1 (- 0,9 à 1,1)</td></tr><tr><td>Revascularisation du vaisseau-cible (TVR) : - indiqué cliniquement - non ind. cliniquement </td><td>29 (4,1) 23 (3,3) 7 (1,0)</td><td>38 (5,4) 35 (5,0) 10 (1,4)</td><td>- 1,3 (- 3,6 à 0,9) - 1,7 (- 3,8 à 0,3) - 0,4 (- 1,6 à 0,7)</td></tr><tr><td>Revascularisation non lié au vaisseau-cible</td><td>33 (4,7)</td><td>21 (3,0)</td><td>1,7 (- 0,3 à 3,7)</td></tr></table>				Autres critères (en ITT) à 12 mois	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	Différence (IC 95%)	POCE*	70 (9,9)	61 (8,7)	1,2 (-1,8 à 4,3)	TVF **	38 (5,4)	43 (6,1)	- 0,8 (- 3,2 à 1,7)	Décès toute cause	14 (2,0)	4 (0,6)	1,4 (0,3 à 2,6)	Décès cardiaque	7 (1,0)	2 (0,3)	0,7 (- 0,1 à 1,5)	IDM tous types : - avec onde Q - sans onde Q	22 (3,1) 3 (0,4) 19 (2,7)	26 (3,7) 3 (0,4) 24 (3,4)	- 0,6 (- 2,5 à 1,3) 0,0 (- 0,7 à 0,7) - 0,7 (- 2,5 à 1,1)	IDM lié au vaisseau cible : - avec onde Q - sans onde Q	18 (2,5) 2 (0,3) 16 (2,3)	20 (2,8) 3 (0,4) 18 (2,6)	- 0,3 (- 2,0 à 1,4) - 0,1 (- 0,8 à 0,5) - 0,3 (- 1,9 à 1,3)	IDM non lié au vaisseau cible - avec onde Q - sans onde Q	4 (0,6) 1 (0,1) 3 (0,4)	6 (0,9) 0 (0,0) 6 (0,9)	- 0,3 (- 1,2 à 0,6) 0,1 (- 0,1 à 0,4) - 0,4 (- 1,3 à 0,4)	IDM péri-opératoire	5 (0,7)	6 (0,8)	- 0,1 (- 1,0 à 0,8)	Revascularisation tous types	51 (7,3)	52 (7,4)	- 0,2 (- 2,9 à 2,6)	Revascularisation de la lésion cible (TLR): - indiqué cliniquement - non ind. cliniquement	25 (3,5) 19 (2,7) 7 (1,0)	30(4,3) 28 (4,0) 6 (0,8)	- 0,7 (- 2,8 à 1,3) - 1,3 (- 3,2 à 0,6) 0,1 (- 0,9 à 1,1)	Revascularisation du vaisseau-cible (TVR) : - indiqué cliniquement - non ind. cliniquement	29 (4,1) 23 (3,3) 7 (1,0)	38 (5,4) 35 (5,0) 10 (1,4)	- 1,3 (- 3,6 à 0,9) - 1,7 (- 3,8 à 0,3) - 0,4 (- 1,6 à 0,7)	Revascularisation non lié au vaisseau-cible	33 (4,7)	21 (3,0)	1,7 (- 0,3 à 3,7)
	Autres critères (en ITT) à 12 mois	SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	Différence (IC 95%)																																																				
	POCE*	70 (9,9)	61 (8,7)	1,2 (-1,8 à 4,3)																																																				
	TVF **	38 (5,4)	43 (6,1)	- 0,8 (- 3,2 à 1,7)																																																				
	Décès toute cause	14 (2,0)	4 (0,6)	1,4 (0,3 à 2,6)																																																				
	Décès cardiaque	7 (1,0)	2 (0,3)	0,7 (- 0,1 à 1,5)																																																				
	IDM tous types : - avec onde Q - sans onde Q	22 (3,1) 3 (0,4) 19 (2,7)	26 (3,7) 3 (0,4) 24 (3,4)	- 0,6 (- 2,5 à 1,3) 0,0 (- 0,7 à 0,7) - 0,7 (- 2,5 à 1,1)																																																				
	IDM lié au vaisseau cible : - avec onde Q - sans onde Q	18 (2,5) 2 (0,3) 16 (2,3)	20 (2,8) 3 (0,4) 18 (2,6)	- 0,3 (- 2,0 à 1,4) - 0,1 (- 0,8 à 0,5) - 0,3 (- 1,9 à 1,3)																																																				
	IDM non lié au vaisseau cible - avec onde Q - sans onde Q	4 (0,6) 1 (0,1) 3 (0,4)	6 (0,9) 0 (0,0) 6 (0,9)	- 0,3 (- 1,2 à 0,6) 0,1 (- 0,1 à 0,4) - 0,4 (- 1,3 à 0,4)																																																				
	IDM péri-opératoire	5 (0,7)	6 (0,8)	- 0,1 (- 1,0 à 0,8)																																																				
	Revascularisation tous types	51 (7,3)	52 (7,4)	- 0,2 (- 2,9 à 2,6)																																																				
	Revascularisation de la lésion cible (TLR): - indiqué cliniquement - non ind. cliniquement	25 (3,5) 19 (2,7) 7 (1,0)	30(4,3) 28 (4,0) 6 (0,8)	- 0,7 (- 2,8 à 1,3) - 1,3 (- 3,2 à 0,6) 0,1 (- 0,9 à 1,1)																																																				
	Revascularisation du vaisseau-cible (TVR) : - indiqué cliniquement - non ind. cliniquement	29 (4,1) 23 (3,3) 7 (1,0)	38 (5,4) 35 (5,0) 10 (1,4)	- 1,3 (- 3,6 à 0,9) - 1,7 (- 3,8 à 0,3) - 0,4 (- 1,6 à 0,7)																																																				
	Revascularisation non lié au vaisseau-cible	33 (4,7)	21 (3,0)	1,7 (- 0,3 à 3,7)																																																				

	Thrombose de stent définie :	5 (0,4)	5 (0,7)	0,0 (- 0,9 à 0,9)
	▪ aiguë (0-1j)	1 (0,1)	0 (0)	0,1 (- 0,1 à 0,4)
	▪ subaiguë (2-30j)	1 (0,1)	2 (0,3)	- 0,1 (- 0,6 à 0,3)
	▪ tardive (31-360j)	3 (0,4)	3 (0,4)	- 0,0 (- 0,7 à 0,7)
	Thrombose de stent définie ou probable :	6 (0,8)	6 (0,9)	0,0 (-1,0 à 1,0)
	▪ aiguë (0-1 j)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,1 (-0,1 à 0,4)
	▪ subaiguë (2-30 j)	2 (0,3)	2 (0,3)	0,0 (- 0,6 à 0,5)
	▪ tardive (31-360 j)	3 (0,4)	4 (0,6)	- 0,1 (- 0,9 à 0,6)
	Thrombose de stent possible	2 (0,3)	0 (0)	0,3 (- 0,1 à 0,7)
	Thrombose de stent toute cause	8 (1,1)	6 (0,9)	0,3 (- 0,8 à 1,3)
Valeurs en n (%).				
*POCE « Patient Oriented Composite Endpoint », « critère composite orienté patient » : décès toute cause, infarctus du myocarde toute cause et revascularisation toute cause.				
**TVF «Target Vessel Failure », « taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible » : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cliniquement indiqué.				
Analyse en sous-groupe				
DOCE à 12 mois		SUPRAFLEX n=720	XIENCE n=715	HR (IC _{95%})
Petits vaisseaux (≤2,75mm) traités				
Oui (%), n=645		26 (5,7)	18 (5,8)	1,41 (0,77-2,57)
Non (%), n=785		9 (2,4)	19 (4,8)	0,49 (0,22-1,07)
HR : hazard ratio.				
Pour tous les autres critères, les analyses en sous-groupe n'ont montré aucune différence significative entre SUPRAFLEX et les stents XIENCE.				
Effets indésirables	Voir ci-dessus			