

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

13 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 02/02/2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 16/02/2021.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 30/03/2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 13/04/2021.

CONCLUSIONS

TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitride de titane (produit sans action pharmacologique)

Demandeur : HEXACATH France

Fabricant : HEXACATH SAS (France)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (cf. page 3). Il s'agit des références correspondantes aux stents de diamètre ≥ 3 mm et de longueur ≤ 19 mm.

Indications retenues :	Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Stents métalliques nus inscrits à la LPPR sous la description générique n°3142930
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque selon la nomenclature actuelle Description générique issue de la proposition de nomenclature recommandée par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique relatif aux endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018 pour la catégorie des stents non actifs dont TITAN OPTIMAX fait partie
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Nouvelles données spécifiques : L'étude TIDES ACS : il s'agit d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, comparatif, en ouvert totalisant 1 491 patients (989 patients avec TITAN OPTIMAX <i>versus</i> 502 patients avec SYNERGY). L'objectif était de comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN OPTIMAX <i>versus</i> SYNERGY dans le traitement des syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI) en évaluant deux critères de jugement principaux composites : - le critère composite « MACE » à 12 mois défini par le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde (IDM) et la revascularisation de la lésion cible (TLR) (non infériorité) ; - le co-critère composite défini par le décès cardiaque, IDM et le saignement majeur jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité). Seuls les résultats à 18 mois constituent de nouvelles données pour la Commission par rapport à l'évaluation de juillet 2020.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Les références retenues sont celles correspondantes aux stents de diamètre ≥ 3 mm et de longueur ≤ 19 mm.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Le nombre d'unités implantées doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). - La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 1 mois. - 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 ; • 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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir TITAN OPTIMAX, est estimée à 5 000 patients par an, en diminution depuis 2016.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent TITAN OPTIMAX existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant.

Seules les références soulignées et en gras ont été retenues par la Commission :

		Longueur (mm)									
		7	10	13	16	19	22	25	28	32	38
Diamètre (mm)	2,0	LICM 2.0-7 OPTI	LICM 2.0-10 OPTI	LICM 2.0-13 OPTI	LICM 2.0-16 OPTI						
	2,25	LICM 2.25-7 OPTI	LICM 2.25-10 OPTI	LICM 2.25-13 OPTI	LICM 2.25-16 OPTI						
	2,5	LICM 2.5-7 OPTI	LICM 2.5-10 OPTI	LICM 2.5-13 OPTI	LICM 2.5-16 OPTI	LICM 2.5-19 OPTI	LICM 2.5-22 OPTI	LICM 2.5-25 OPTI	LICM 2.5-28 OPTI		
	2,75	LICM 2.75-7 OPTI	LICM 2.75-10 OPTI	LICM 2.75-13 OPTI	LICM 2.75-16 OPTI	LICM 2.75-19 OPTI	LICM 2.75-22 OPTI	LICM 2.75-25 OPTI	LICM 2.75-28 OPTI	LICM 2.75-32 OPTI	LICM 2.75-38 OPTI
	3,0	<u>LICM 3.0-7 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-10 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-13 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-16 OPTI</u>	<u>LICM 3.0-19 OPTI</u>	LICM 3.0-22 OPTI	LICM 3.0-25 OPTI	LICM 3.0-28 OPTI	LICM 3.0-32 OPTI	LICM 3.0-38 OPTI
	3,5	<u>LICM 3.5-7 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-10 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-13 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-16 OPTI</u>	<u>LICM 3.5-19 OPTI</u>	LICM 3.5-22 OPTI	LICM 3.5-25 OPTI	LICM 3.5-28 OPTI	LICM 3.5-32 OPTI	LICM 3.5-38 OPTI
	4,0		<u>LICM 4.0-10 OPTI</u>	<u>LICM 4.0-13 OPTI</u>	<u>LICM 4.0-16 OPTI</u>	<u>LICM 4.0-19 OPTI</u>	LICM 4.0-22 OPTI	LICM 4.0-25 OPTI	LICM 4.0-28 OPTI	LICM 4.0-32 OPTI	LICM 4.0-38 OPTI
	4,5			<u>LICM 4.5-13 OPTI</u>	<u>LICM 4.5-16 OPTI</u>	<u>LICM 4.5-19 OPTI</u>					
	5,0			<u>LICM 5.0-13 OPTI</u>	<u>LICM 5.0-16 OPTI</u>	<u>LICM 5.0-19 OPTI</u>					

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'indication revendiquée suivante :

Traitement des syndromes coronariens aigus (SCA) avec sus-décalage du segment ST (infarctus aigu du myocarde) ou sans sus-décalage du segment ST imputables à des lésions *de novo* des artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les stents actifs déjà pris en charge dans l'indication revendiquée.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent TITAN OPTIMAX a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 03/06/2014¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 05/02/2015 (Journal officiel du 10/02/2015) : Endoprothèse coronaire dite stent, Hexacath, TITAN OPTIMAX. Endoprothèse coronaire dite stent, enrobée d'oxynitrure de titane sans action pharmacologique, TITAN OPTIMAX, de la société Hexacath France (code LPP 3180468). La date de fin de prise en charge de TITAN OPTIMAX est le 31/03/2020.

La deuxième évaluation du stent TITAN OPTIMAX par la Commission date du 12/09/2017³ pour son renouvellement d'inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 15/12/2017 (Journal officiel du 19/12/2017).

La dernière évaluation du stent TITAN OPTIMAX par la Commission date du 21/07/2020⁵ et concernait une demande de modification des conditions d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le GMED (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Le stent TITAN OPTIMAX se compose de 3 éléments :

- la plate-forme en alliage chrome-cobalt,
- l'enrobage d'oxynitrure de titane recouvrant le stent (TINO),
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle sur lequel est fixée la plate-forme enrobée.

Le stent TITAN OPTIMAX a une maille de 75 µm.

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

¹ Avis de la Commission du 03/06/2014 relatif à TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitrure de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4654_TITAN%20OPTIMAX_03_juin_2014_\(4654\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4654_TITAN%20OPTIMAX_03_juin_2014_(4654)_avis.pdf)

² Arrêté du 05/02/2015 relatif à l'inscription du stent TITAN OPTIMAX de la société Hexacath France au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/02/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 30/03/2021]

³ Avis de la Commission du 12/09/2017 relatif à TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitrure de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4901_TITAN%20OPTIMAX_12_septembre_2017_\(4901\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4901_TITAN%20OPTIMAX_12_septembre_2017_(4901)_avis.pdf)

⁴ Arrêté du 15/12/2017 relatif au renouvellement d'inscription du stent TITAN OPTIMAX de la société Hexacath France au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 19/12/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 30/03/2021]

⁵ Avis de la Commission du 21/07/2020 relatif à TITAN OPTIMAX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'oxynitrure de titane (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5650_TITAN%20OPTIMAX_21_juillet_2020_\(5650\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5650_TITAN%20OPTIMAX_21_juillet_2020_(5650)_avis.pdf)

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 TITAN OPTIMAX est enrobé d'oxynitride de titane (sans action pharmacologique) destiné à réduire le phénomène d'agrégation plaquettaire à la surface de l'endoprothèse.

03.4. ACTE

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁶ 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 ci-après) (version 67 du 12/02/21).

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2018	Nombre en 2019
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 434	1 531
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 664	13 651
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35 401	37 092
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	20 811	22 641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	106 908	110 747
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 783	1 977
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5 990	6 660
Total		184 991	194 299

⁶Arrêté 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> [consulté le 30/03/2021]

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 30/03/2021]

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 30/03/2021]

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 30/03/2021]

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.

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

➤ **Avis TITAN OPTIMAX de 2014 et 2017 :**

Dans son avis du 03/06/2014¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V de TITAN OPTIMAX par rapport au stent HELISTENT TITAN 2 dans les indications suivantes :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;
- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ;
- sténoses de greffons veineux ;
- occlusions coronaires totales ;
- accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions.

Cet avis reposait sur une étude spécifique au stent TITAN OPTIMAX, non comparative ayant suivi 118 patients de façon consécutive et prospective jusqu'à 6 mois.

Les résultats cliniques portant sur le taux d'évènements cardiaques majeurs avec la pose du stent TITAN OPTIMAX concordaient avec ceux du stent HELISTENT TITAN 2 (version antérieure dans la gamme). Pour ce dernier, la Commission avait recommandé la prise en charge dans les sténoses courtes quel que soit le diamètre du vaisseau atteint, les sténoses longues sur des vaisseaux de diamètre ≥ 3 mm, les sténoses de greffons veineux, les occlusions coronaires totales ainsi que les accidents aigus de l'angioplastie.

Dans son avis du 12/09/2017³, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V de TITAN OPTIMAX par rapport aux stents métalliques nus, dans les mêmes indications que l'avis du 03/06/2014 sur la base des éléments suivants :

- l'étude post-inscription EVIDENCE II, essai randomisé comparant un stent de génération antérieure à TITAN OPTIMAX aux stents nus en alliage chrome-cobalt avec une évaluation des évènements cardiaques majeurs à 24 mois chez 1 084 patients.
- l'étude spécifique à TITAN OPTIMAX monocentrique non comparative chez 224 patients suivis 1 an.

➤ **Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS⁷ :**

En termes d'indication :

La Commission recommande la prise en charge des stents nus ou non actifs dans une niche thérapeutique (lésion(s) à bas risque de resténose dans un contexte de risque hémorragique élevé ou de difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire). Les stents nus présentent un intérêt thérapeutique comparable à celui des stents non actifs (avis de la CNEDiMTS du 15 mai 2018).

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

⁷ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf

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 les modalités de remboursement suivantes pour la catégorie des stents non actifs :

Endoprothèses coronaires métalliques non résorbables enrobées de substance non pharmacologiquement active 'stents non actifs' (à base d'oxynitride de titane, ou de carbure de silicium). Actuellement, les gammes TITAN et ENERGY entrant dans cette catégorie homogène sont inscrits en nom de marque. Compte tenu de l'équivalence entre ces produits, il est proposé de les regrouper au sein d'une description générique.

➤ **Données d'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publiées en janvier 2018⁸ :**

Concernant les données disponibles en vie réelle, le rapport d'évaluation des endoprothèses coronaires⁷ rapporte que les patients implantés d'un stent de la gamme ENERGY (au total 4 723 en 2014) ou TITAN (au total 3 815 en 2014) ont :

- plus de caractères de gravité que ceux traités par stents actifs (ils sont plus à risque hémorragique, thrombotique et/ou à faible espérance de vie) ;
- les mêmes caractéristiques que ceux implantés de stents nus et les risques de complications ischémiques et hémorragiques et les décès toutes causes à 1 an ne diffèrent pas entre les gammes de stents nus et de non actifs actuellement remboursées.

➤ **Avis TITAN OPTIMAX de 2020 :**

Dans son avis du 21/07/2020⁵, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V de TITAN OPTIMAX par rapport aux stents métalliques nus, dans l'indication : « Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) $\leq$ 15 mm de vaisseau(x) $\geq$ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire », sur la base des données spécifiques suivantes :

- **l'étude TIDES ACS** (protocole et rapport fournis) : il s'agissait d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, simple aveugle de non-infériorité totalisant 1 491 patients (989 patients avec TITAN OPTIMAX *versus* 502 patients avec SYNERGY).
- **le registre TIOMAX** : il s'agissait d'un registre prospectif et multicentrique dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent TITAN OPTIMAX par rapport à la version antérieure TITAN 2. 814 patients ont été inclus dont 784 sujets analysés (273 dans le groupe TITAN 2 et 511 dans le groupe TITAN OPTIMAX).

⁸ 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

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Une étude non-spécifique à TITAN OPTIMAX a été fournie. Il s'agit de l'étude BASE-ACS faisant référence au stent non-actif HELISTENT TITAN 2 (version antérieure à TITAN OPTIMAX). Cette étude est présentée à travers deux publications : Karjalainen *et al.*, 2012⁹ et Karjalainen *et al.*, 2016¹⁰.

Ces publications ayant déjà été analysées dans des avis précédents et dans le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires de 2018, elles ne sont donc pas à nouveau décrites.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Une étude spécifique à TITAN OPTIMAX a été fournie par le demandeur. Il s'agit des résultats de l'étude TIDES-ACS publiée en 2020 dont seuls les résultats à 18 mois constituent des nouvelles données. Dans l'avis TITAN OPTIMAX du 21/07/2020^{Erreur ! Signet non défini.}, cette étude avait été prise en compte à travers deux versions de protocole datées de 2013 et de 2017 et seuls les résultats à 1 an, avaient été analysés.

➤ Etude TIDES-ACS¹¹ :

Pour mémoire, l'étude TIDES-ACS est une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, comparative, en ouvert réalisée dans 12 centres investigateurs répartis dans 5 pays européens.

L'objectif était de comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN OPTIMAX *versus* SYNERGY dans le traitement des syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI) en évaluant deux critères de jugement principaux composites :

- le critère composite « MACE » à 12 mois défini par le décès de cause cardiaque (DCC), l'infarctus du myocarde (IDM) et la revascularisation de la lésion cible (TLR) (non infériorité) ;
- le co-critère composite défini par les DCC, IDM et les saignements majeurs jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité).

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- groupe TITAN OPTIMAX (N=989) ;
- groupe SYNERGY (N=502).

Dans la publication Colkesen *et al.*¹², détaillant le design et les objectifs de l'étude, il est stipulé qu'en supposant que le taux de MACE à 12 mois avec SYNERGY est de 8,5%, et que la marge de non-infériorité est de 3,5%, un effectif N=1800 patients (1200 avec TITAN OPTIMAX et 600 avec SYNERGY) est nécessaire sur la base d'un test unilatéral de non-infériorité avec $\alpha=0,05$ et une puissance $\geq 90\%$ et que l'analyse des données serait réalisée sur la population de patients en intention de traiter (ITT) uniquement.

Dans la version du protocole de l'étude TIDES-ACS datée de 2017, il est stipulé qu'une analyse intermédiaire, réalisée pendant le suivi, a révélé que le taux de MACE attendu dans le groupe SYNERGY a été estimé à environ 7% à 12 mois. Un deuxième calcul de la taille de l'échantillon basé sur cette nouvelle hypothèse a été effectué et un total de 1476 patients (984

⁹ Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, *et al.*; BASE-ACS study investigators. A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention*. 2012 Jul 20;8(3):306-15.

¹⁰ Karjalainen PP, Nammas W, Ylitalo A, *et al.* Long-term clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated stents versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: Final report of the BASE ACS trial. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:275-80.

¹¹ Tonino P, Pijls N, Collet C, Nammas W, Van der Heyden J, Romppanen H *et al.*; Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: The Randomized TIDES-ACS Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Jul 27;13(14):1697-1705.

¹² Colkesen E, Eeftink D, Rensing B, Suttrop M, Ten Berg J, Karjalainen P, *et al.* TIDES-ACS Trial: comparison of titanium-nitride-oxide coated bio-active-stent to the drug (everolimus)-eluting stent in acute coronary syndrome. Study design et objectives. *Minerva Cardioangiol*. 2015 Feb;63(1):21-9

versus 492 respectivement) serait alors nécessaire pour détecter la non-infériorité sur ce critère de jugement principal. La marge de non-infériorité à 3,5% n'était pas changée après cette analyse intermédiaire.

Pour le co-critère principal à 18 mois, l'effectif nécessaire calculé était de 1500 patients. Ce critère était évalué par un test de supériorité avec, sous l'hypothèse H1, un taux d'événements de 3,5% avec TITAN OPTIMAX vs 6,5% avec SYNERGY, avec un seuil du risque $\alpha = 0,05$, un IC95% bilatéral et une puissance $\geq 80\%$.

L'analyse des résultats a été conduite sur la population de patients en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP).

Résultats

Critères de jugement principaux

	TITAN OPTIMAX	SYNERGY	HR & IC 95%	p	p non inf.
MACE à 12 mois en ITT	62/989 (6,3%)	35/502 (7,0%)	0,93 (0,71 – 1,22)	0,66	<0,001
MACE à 12 mois en PP	NR (6,9%)	NR (7,0%)	0,97 (0,74 – 1,63)	0,58	<0,001

	TITAN OPTIMAX	SYNERGY	HR & IC 95%	p
Co-critère principal DCC, IDM et les saignements majeurs à 18 mois en ITT	37/989 (3,7%)	39/502 (7,8%)	0,64 (0,51 – 0,80)	0,001
Co-critère principal DCC, IDM et les saignements majeurs à 18 mois en PP	37/973 (3,8%)	39/492 (7,9%)	0,64 (0,5 – 0,80)	0,001

A 12 mois de suivi, en analyse ITT, le critère principal MACE est survenu chez 6,3% des patients du groupe TITAN OPTIMAX et chez 7,0% des patients traités par SYNERGY (HR 0,93; IC95% [0,71 – 1,22]; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$, $p_{\text{supériorité}} = 0,66$). Le pourcentage des patients ayant reçu une bithérapie antiplaquettaire était de 80,3% pour TITAN OPTIMAX vs 86,0% pour SYNERGY.

A 18 mois de suivi, en analyse ITT, le co-critère principal d'analyse de supériorité est survenu chez 3,7% des patients traités par TITAN OPTIMAX vs. 7,8% des patients traités par SYNERGY (HR 0,64 ; IC95% [0,51 – 0,80] ; $p_{\text{supériorité}} = 0,001$). Le pourcentage des patients ayant reçu une bithérapie antiplaquettaire était de 9,7% pour TITAN OPTIMAX vs 12,2% pour SYNERGY.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires à 12 mois et 18 mois sont détaillés en annexe.

Commentaire sur l'étude TIDES-ACS :

- Concernant le co-critère principal composite à 18 mois, les différences constatées relatives aux saignements majeurs entre le groupe TITAN OPTIMAX et le groupe SYNERGY, ne sont pas liées au type de stent et pourraient être expliquées par le nombre de patients plus important sous bithérapie antiplaquettaire dans le groupe SYNERGY (86,0% à 12 mois et 12,2% à 18 mois) que dans le groupe TITAN OPTIMAX (80,3% à 12 mois et 9,7% à 18 mois).
- L'hypothèse initiale de l'étude a été modifiée : le taux de MACE supposé initialement à 12 mois avec SYNERGY (groupe contrôle) était de 8,5% avec un calcul de la taille de l'échantillon estimé à 1800 patients pour une puissance de 80%. Une analyse intermédiaire réalisée pendant le suivi a révélé que le taux de MACE attendu dans le

groupe SYNERGY a été estimé à environ 7 % à 12 mois et un deuxième calcul de la taille de l'échantillon basé sur cette dernière hypothèse a alors été effectué. Un total de 1476 patients (984 *versus* 492 respectivement) a été déterminé nécessaire pour démontrer une non-infériorité sur ce critère de jugement principal. Ce deuxième calcul de la taille de l'échantillon n'était pas prévu au protocole et a été réalisé en cours d'étude.

- Les résultats sur la non-infériorité ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95% en bilatéral sur les populations de patients en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) alors qu'un calcul en unilatéral à 95%, tel qu'il était mentionné dans le protocole de l'étude décrit dans l'avis de TITAN OPTIMAX du 21/07/2020 et dans la publication Colkesen *et al.*, était prévu dans le cadre de cette étude de non-infériorité.
- Dans le protocole de l'étude cité dans l'avis de TITAN OPTIMAX du 21/07/2020 et dans l'étude Colkesen *et al.*, le design a été construit de manière à ce que la puissance de l'étude soit basée uniquement sur le critère composite de la non-infériorité à 12 mois. Si la non-infériorité est établie, alors le test de supériorité sur le co-critère composite à 18 mois peut être réalisé. Néanmoins, dans la publication TIDES-ACS, il est mentionné que l'étude a été construite avec une puissance permettant l'analyse des critères à 12 et 18 mois.
- Les valeurs numériques mentionnées dans la publication de l'étude TIDES-ACS concernant les résultats du MACE à 12 mois en PP et en ITT ne sont pas les mêmes que celles stipulées dans le rapport d'étude et décrites dans l'avis de TITAN OPTIMAX du 21/07/2020.
- L'investigateur principal de cette étude est présent dans le « Steering Committee », dans le « Data Safety and Monitoring Board » et est également co-auteur de la publication. D'autres personnes présentes dans le « Data Safety and Monitoring Board » sont également co-auteurs de la publication. Ces éléments montrent un souci d'indépendance.

Au vu des limites méthodologiques majeures, dont notamment, le deuxième calcul de la taille de l'échantillon effectué en cours de suivi, la non-infériorité détectée ne peut être garantie. De plus, au vu de l'étude Colkesen *et al.*, si la non-infériorité ne peut être conclue, alors il en est de même pour la supériorité du critère de jugement à 18 mois.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au total 93 événements indésirables de 2013 à juin 2020 dans le monde :

Dénomination – Monde	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	06/2020	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance									
Nombre total d'événements rapportés	2	8	21	32	12	5	11	2	93
Type d'événements rapportés									
Resténose	0	0	0	9	0	0	0	0	9
Décès non lié au dispositif	0	0	0	9	5	0	2	1	17
Événements concernant le cathéter									
Rupture du ballon	0	0	1	2	1	0	0	0	4
Rupture du corps du cathéter	1	2	6	1	1	1	5	0	17
Blocage du guide dans le cathéter	0	0	1	3	0	0	0	0	4
Plicature du corps du cathéter	1	0	3	0	3	2	1	1	11
Fuite de l'embase	0	0	1	0	1	1	0	0	3
Événements concernant le stent									
Blocage dans la valve hémostatique	0	0	1	0	0	0	0	0	1

Dénomination – Monde	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	06/2020	TOTAL
Endommagement	0	5	0	2	0	0	1	0	8
Dessertissage	0	1	8	6	1	1	2	0	19

Dont 48 événements indésirables au total en France sur la même période :

Dénomination – France	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	06/2020	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance									
Nombre total d'événements rapportés	0	0	7	24	5	2	9	1	48
Type d'événements rapportés									
Resténose	0	0	0	9	0	0	0	0	9
Décès non lié au dispositif	0	0	0	9	5	0	2	1	17
Evénements concernant le cathéter									
Rupture du ballon	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Rupture du corps du cathéter	0	0	3	0	0	0	5	0	8
Blocage du guide dans le cathéter	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Plicature du corps du cathéter	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Fuite de l'embase	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Evénements concernant le stent									
Blocage dans la valve hémostatique	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Endommagement	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Dessertissage	0	0	2	4	0	0	1	0	7

Au total, par rapport aux précédentes évaluations de la commission portant sur HELISTENT TITAN 2 et sur TITAN OPTIMAX, des nouvelles données de l'étude TIDES-ACS avec des résultats à 18 mois, spécifiques de TITAN OPTIMAX, ont été analysées. La méthodologie de l'étude TIDES-ACS ne permet pas de conclure ni à la non-infériorité, ni à la supériorité de TITAN OPTIMAX par rapport à SYNERGY du fait notamment de la modification de l'hypothèse de départ de l'essai assujettie d'un deuxième calcul de la taille de l'échantillon non justifié et non prévu au protocole initial ainsi que des discordances entre les protocoles, le rapport d'étude et l'étude publiée.

Ainsi, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place du stent non-actif TITAN OPTIMAX dans l'indication revendiquée.

Dans ces conditions et au vu des conclusions de son rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié en 2018, la commission retient pour les stents non actifs dont TITAN OPTIMAX fait partie, l'indication suivante: Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) $\leq$ 15 mm de vaisseau(x) $\geq$ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagréante plaquettaire.

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 2016¹³.

• *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 coronaire 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.

¹³ 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 30/03/2021]

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 co-morbidités 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 de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁴, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines 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.
- 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 intra stent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de

¹⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

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

Dans les situations à bas risque de resténose chez un patient ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique peuvent être utilisés comme alternatives aux stents actifs sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

La Commission estime que le stent TITAN OPTIMAX a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'oxynitride de titane TITAN OPTIMAX dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) ≤ 15 mm de vaisseau(x) ≥ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.

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 décès¹⁵.

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 femmes¹⁶.

¹⁵ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁶ 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 30/03/2021]

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^{17,18}.

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 cas¹⁹.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

D'autres stents coronaires enrobés de produit sans action pharmacologique ainsi que des stents métalliques nus non résorbables sont déjà disponibles et pris en charge.

Le stent TITAN OPTIMAX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt du stent TITAN OPTIMAX dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) $\leq$ 15 mm de vaisseau(x) $\geq$ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire qui est une pathologie grave de la maladie coronaire, le stent enrobé d'oxynitride de titane TITAN OPTIMAX a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé considère que le Service Attendu de TITAN OPTIMAX est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication suivante : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) $\leq$ 15 mm de vaisseau(x) $\geq$ 3 mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

¹⁸ 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 30/03/2021]

¹⁹ 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 30/03/2021]

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Les références retenues sont celles correspondantes aux stents de diamètre ≥ 3 mm et de longueur ≤ 19 mm :

		Longueur (mm)				
		7	10	13	16	19
Diamètre (mm)	3,0	LICM 3.0-7 OPTI	LICM 3.0-10 OPTI	LICM 3.0-13 OPTI	LICM 3.0-16 OPTI	LICM 3.0-19 OPTI
	3,5	LICM 3.5-7 OPTI	LICM 3.5-10 OPTI	LICM 3.5-13 OPTI	LICM 3.5-16 OPTI	LICM 3.5-19 OPTI
	4,0		LICM 4.0-10 OPTI	LICM 4.0-13 OPTI	LICM 4.0-16 OPTI	LICM 4.0-19 OPTI
	4,5			LICM 4.5-13 OPTI	LICM 4.5-16 OPTI	LICM 4.5-19 OPTI
	5,0			LICM 5.0-13 OPTI	LICM 5.0-16 OPTI	LICM 5.0-19 OPTI

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Le nombre d'unités implantées doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 1 mois.
- 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 ;
 - 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. COMPAREUR RETENU

D'après les conclusions du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié en 2018, les stents métalliques nus et les stents non actifs ayant la même indication, la commission retient comme comparateur les stents métalliques nus inscrits à la LPPR sous la description générique n°3142930.

Comparateur : Stents métalliques nus inscrits à la LPPR sous la description générique n°3142930.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les stents nus présentent un intérêt thérapeutique comparable à celui des stents non actifs^{Erreur ! Signet non défini.}.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de TITAN OPTIMAX par rapport aux stents métalliques nus inscrits à la LPPR sous la description générique n°3142930.

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

En 2016, selon l'ATIH, 18 498 stents non actifs ou nus ont été implantés²⁰. Compte tenu du nombre moyen d'unités implantées de 1,25/patient, la population cible des patients recevant un stent non actif est estimé à 15 000/an⁷. En 2017, 2018, 2019, selon l'ATIH, 11 275, 6 468 et 6107 stents non actifs ou nus ont été implantés respectivement. Ainsi, la population cible des patients recevant un stent non actif est estimée à 5 000/an en 2019.

La population cible susceptible de recevoir TITAN OPTIMAX, est estimée à 5 000 patients par an, en diminution depuis 2016.

²⁰ Agencetechniquede l'information sur l'hospitalisation. Tableau des codes LPP. 2017
<http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

Référence	Etude TIDES-ACS Tonino P, Pijls N, Collet C, Namas W, Van der Heyden J, Romppanen H <i>et al.</i> ; Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: The Randomized TIDES-ACS Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Jul 27;13(14):1697-1705.
Type de l'étude	Essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, comparatif, en ouvert
Date et durée de l'étude	Inclusion : janv. 2014 à août 2016. Suivi prévu jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité des stents coronaires TITAN OPTIMAX <i>versus</i> SYNERGY dans le traitement des syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Syndrome coronarien aigu (SCA) sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) et SCA avec sus-décalage du segment ST (STEMI) - Patients avec au moins 1 lésion <i>de novo</i> avec sténose $\geq 50\%$ à l'estimation visuelle dans une artère coronaire native ou un greffon de pontage Critères de non-inclusion : - Age < 18 ans - Espérance de vie < 1 an - Allergies: aspirine, clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, héparines, inhibiteurs IIb/IIIa, bivalirudine, everolimus - Saignement aigu ou augmentation significative du risque de saignement - Nécessité de stent de longueur > 28 mm ou diamètre > 4,0 mm - Pontage coronaire antérieur - Lésion aorto-ostiale - Stenting antérieur du vaisseau cible - Thrombolyse - Choc cardiogénique - Chirurgie prévue dans les 12 mois de l'angioplastie transcutanée coronaire à condition qu'une bithérapie antiplaquettaire peut être maintenue durant la période préopératoire
Cadre et lieu de l'étude	12 centres : 6 en Finlande, 2 aux Pays-Bas, 1 en Belgique, 1 au Luxembourg, 2 en Espagne
Produits étudiés	- TITAN OPTIMAX (HEXACATH) : longueurs de 7, 10, 13, 16, 19, 22 et 28 mm et diamètres de 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,5 et 4,0 mm. - SYNERGY (BOSTON SCIENTIFIC) : longueurs de 8, 12, 16, 20, 24 et 28 mm et diamètres de 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,5 et 4,0 mm.
Critères de jugement principaux	- critère composite « MACE » défini par les décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisations de la lésion cible (TLR) jusqu'à 12 mois de suivi (non infériorité) - critère composite défini par les décès cardiaques, IDM et les saignements majeurs jusqu'à 18 mois de suivi (supériorité)
Critères de jugement secondaires	Analysés à 12 et 18 mois : - critère composite : décès cardiaque, IDM, thrombose de stent et TLR - décès cardiaque ou IDM - décès cardiaque - IDM - thrombose de stent - décès toute cause - TLR

	- revascularisation du vaisseau cible (TVR) - saignement majeurs (définition ARC) jusqu'à 18 mois - critère composite visant le dispositif (DOCE : device-oriented clinical endpoint) : DCC, IM lié au vaisseau cible et TLR																																																												
Taille de l'échantillon	Prévu au protocole: En supposant que le taux de MACE à 12 mois avec SYNERGY est de 8,5%, et que la marge de non-infériorité est de 3,5%, un effectif n=1800 patients (1200 TITAN OPTIMAX et 600 SYNERGY) est nécessaire sur la base d'un test unilatéral de non-infériorité avec $\alpha=0,05$ et une puissance $\geq 90\%$. Le critère de non-infériorité sera atteint si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence entre les groupes n'excède pas 3,5% de plus que la proportion observée de MACE dans le groupe SYNERGY. Après analyse intermédiaire réalisée pendant le suivi : le taux de MACE attendu dans le groupe SYNERGY a été estimé à environ 7% à 12 mois. Un deuxième calcul de la taille de l'échantillon basé sur cette nouvelle hypothèse a été effectué et un total de 1476 patients (984 versus 492 respectivement) serait alors nécessaire pour détecter la non-infériorité sur ce critère de jugement principal. La marge de non-infériorité à 3,5% n'était pas changée après cette analyse intermédiaire. Pour le co-critère principal à 18 mois l'effectif nécessaire calculé était de 1500 patients. Ce critère était évalué par un test de supériorité avec, sous l'hypothèse H1, un taux d'événements de 3,5% avec TITAN OPTIMAX vs. 6,5% avec SYNERGY, avec un seuil du risque $\alpha = 0,05$, un IC95% bilatéral et une puissance $\geq 80\%$.																																																												
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée par bloc (taille de bloc de 15) au sein de chaque centre avec 2/3 de TITAN OPTIMAX et 1/3 de SYNERGY. Chez les patients nécessitant plus d'un stent, tous les stents sont du même type.																																																												
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT) et per protocole (PP)																																																												
RESULTATS																																																													
Nombre de sujets analysés	1491 patients analysés - Groupe TITAN OPTIMAX : 989 randomisés - Groupe SYNERGY : 502 randomisés																																																												
Durée du suivi	Jusqu'à 18 mois																																																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>TITAN OPTIMAX</th><th>SYNERGY</th></tr><tr><td>N</td><td>989</td><td>502</td></tr><tr><td>Age</td><td>62,7 ± 10,9</td><td>62,6 ± 10,5</td></tr><tr><td>Sexe (femmes)</td><td>24,70%</td><td>23,70%</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>14,20%</td><td>12,50%</td></tr><tr><td>Hyperlipidémie</td><td>41,50%</td><td>40,20%</td></tr><tr><td>Hypertension artérielle</td><td>46,80%</td><td>43,60%</td></tr><tr><td>Tabac</td><td>31,20%</td><td>35,90%</td></tr><tr><td>Cardiopathie isch. Familiale</td><td>50,90%</td><td>49,20%</td></tr><tr><td>IM Antérieur</td><td>7,60%</td><td>9,00%</td></tr><tr><td>ATC antérieure</td><td>7,00%</td><td>6,60%</td></tr><tr><td>Pontage antérieur</td><td>6,00%</td><td>1,20%</td></tr><tr><td>Insuf. cardiaque antérieure</td><td>0,50%</td><td>0,80%</td></tr><tr><td>Vasculopathie périphérique</td><td>2,20%</td><td>1,60%</td></tr><tr><td>AVC antérieur</td><td>2,20%</td><td>3,00%</td></tr><tr><td colspan="3">Présentation Clinique</td></tr><tr><td>IM sus-décalage ST</td><td>44,90%</td><td>47,60%</td></tr><tr><td>IM sans sus-décalage ST</td><td>46,30%</td><td>45,00%</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>12,70%</td><td>12,20%</td></tr><tr><td>Héparine non-fractionnée</td><td>53,50%</td><td>58,80%</td></tr></table>		TITAN OPTIMAX	SYNERGY	N	989	502	Age	62,7 ± 10,9	62,6 ± 10,5	Sexe (femmes)	24,70%	23,70%	Diabète	14,20%	12,50%	Hyperlipidémie	41,50%	40,20%	Hypertension artérielle	46,80%	43,60%	Tabac	31,20%	35,90%	Cardiopathie isch. Familiale	50,90%	49,20%	IM Antérieur	7,60%	9,00%	ATC antérieure	7,00%	6,60%	Pontage antérieur	6,00%	1,20%	Insuf. cardiaque antérieure	0,50%	0,80%	Vasculopathie périphérique	2,20%	1,60%	AVC antérieur	2,20%	3,00%	Présentation Clinique			IM sus-décalage ST	44,90%	47,60%	IM sans sus-décalage ST	46,30%	45,00%	Angor instable	12,70%	12,20%	Héparine non-fractionnée	53,50%	58,80%
		TITAN OPTIMAX	SYNERGY																																																										
	N	989	502																																																										
	Age	62,7 ± 10,9	62,6 ± 10,5																																																										
	Sexe (femmes)	24,70%	23,70%																																																										
	Diabète	14,20%	12,50%																																																										
	Hyperlipidémie	41,50%	40,20%																																																										
	Hypertension artérielle	46,80%	43,60%																																																										
	Tabac	31,20%	35,90%																																																										
	Cardiopathie isch. Familiale	50,90%	49,20%																																																										
	IM Antérieur	7,60%	9,00%																																																										
	ATC antérieure	7,00%	6,60%																																																										
	Pontage antérieur	6,00%	1,20%																																																										
	Insuf. cardiaque antérieure	0,50%	0,80%																																																										
	Vasculopathie périphérique	2,20%	1,60%																																																										
	AVC antérieur	2,20%	3,00%																																																										
	Présentation Clinique																																																												
	IM sus-décalage ST	44,90%	47,60%																																																										
	IM sans sus-décalage ST	46,30%	45,00%																																																										
	Angor instable	12,70%	12,20%																																																										
Héparine non-fractionnée	53,50%	58,80%																																																											

	HBPM	62,30%	62,00%
	Inhibiteur IIb IIIa	9,00%	7,80%
	Bivalirudine	11,50%	11,00%
	Voie radiale	75,80%	77,00%
	Vaisseaux coronaires concernés		
	1 vaisseau	64,00%	63,30%
	2 vaisseaux	27,30%	27,30%
	3 vaisseaux	8,70%	9,40%
	Lésion ACC/AHA B2 ou C	34,00%	35,10%
	Thrombus	33,10%	36,70%
	Lésion cible calcifiée	25,90%	26,70%
	Lésion cible sur bifurcat.	14,50%	14,50%
	TIMI initial grade 0	27,80%	26,80%
	longueurs et diamètres en mm :		
	Diamètre de référence	3,20 ± 0,45	3,21 ± 0,45
	Longueur lésion	14,9 ± 6,5	14,8 ± 5,9
	Diamètre des stents	3,22 ± 1,14	3,19 ± 0,43
	Longueur des stents	18,6 ± 4,7	19,0 ± 4,9
	N de stents par lésion	1,13 ± 0,38	1,14 ± 0,37
	Longueur tot. de stent/lésion	20,5 ± 7,8	20,6 ± 7,2
	N de lésions traitées/patient	1,17 ± 0,44	1,18 ± 0,49
	Stenting direct	22,80%	28,90%
	Post-dilatation	33,00%	38,00%
	Echec de stent	0,30%	1,00%
	Succès de procédure	97,60%	97,40%
	Note : Seule différence significative (p = 0,011) : utilisation du stenting direct.		
	ACC=American College of Cardiology AHA=American Heart Association TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction		

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	Résultats à 12 mois en ITT, MACE				
		TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
	N	989	502		
		n(%)	n(%)	HR & IC 95%	p
		62 (6,3)	35 (7,0)	0,93 (0,71 – 1,22)	0,66
	Composé de :				
	Décès cardiaque	5 (0,5)	8 (1,6)		
	IDM non fatal	18 (1,8)	23 (4,6)		
	TLR avec ischémie	53 (5,4)	17 (3,4)		

Résultats à 12 mois en PP, MACE

	TITAN OPTIMAX	SYNERGY			
N	986	497			
	n(%)	n(%)	HR & IC 95%	p	p non inf
	NR (6,9)	NR (7,0)	0,97 (0,74 – 1,63)	0,58	<0,001
Composé de :					
Décès cardiaque	5 (0,5)	8 (1,6)			
IDM non fatal	18 (1,8)	23 (4,6)			
TLR avec ischémie	56 (5,4)	17 (3,4)			

Résultats à 18 mois en ITT, Co-critère principal

	TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
N	989	502		
	n(%)	n(%)	HR & IC 95%	p
	37 (3,7)	39 (7,8)	0,64 (0,51 – 0,80)	0,001
Composé de :				
Décès cardiaque	6 (0,6)	13 (2,6)		
IDM non fatal	22 (2,2)	25 (5,0)		
TLR avec ischémie	14 (1,4)	12 (2,4)		

Résultats à 18 mois en PP, Co-critère principal

	TITAN OPTIMAX	SYNERGY		
N	973	492		
	n(%)	n(%)	HR & IC 95%	p
	37 (3,8)	39 (7,9)	0,64 (0,5 – 0,80)	0,001
Composé de :				
Décès cardiaque	6 (0,6)	13 (2,6)		
IDM non fatal	22 (2,3)	25 (5,1)		
TLR avec ischémie	14 (1,4)	12 (2,4)		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	12 Mois					18 Mois				
		TITAN OPTIMAX n = 989	SYNERGY n = 502	HR (IC 95%)	p	TITAN OPTIMAX n = 989	SYNERGY n = 502	HR (IC 95)%	p	
	DCC	5 (0,5)	8 (1,6)	0,54 (0,35- 0 ,84)	0 ,041	6 (0,6)	13 (2 ,6)	0,49 (0,36- 0 ,67)	0,002	
	DNC	4 (0,4)	5 (1,0)	0,60 (0,34- 1,09)	0,174	5 (0,5)	6 (1,2)	0,61 (0,36- 1,06)	0,198	
	Décès totaux	9 (0,9)	13 (2,6)	0,56 (0,40- 0,80)	0,02	11 (1,1)	19 (3,8)	0,52 (0,39- 0,69)	0,001	
	DOCE	58 (5,9)	31 (6,2)	0,96 (0,72- 1,29)	0,818	65 (6,6)	36 (7,2)	0,94 (0,72- 1,24)	0,664	
	IM	18 (1,8)	23 (4,6)	0,59 (0,45- 0,78)	0,004	22 (2,2)	25 (5,0)	0 ,62 (0,47- 0,82)	0,007	
	IM lié au TVR	16 (1,6)	20 (4,0)	0,60 (0,44- 0,81)	0,007	18 (1,8)	21 (4,2)	0,62 (0,46- 0,83)	0,007	
	DCC ou IM	23 (2,3)	25 (5,0)	0,64 (0,48- 0,84)	0,008	27 (2,7)	31 (6,2)	0,62 (0,48- 0,79)	0,002	
	TLR sur ischémie	53 (5,4)	17 (3,4)	1,41 (0,92- 2,14)	0,093	57 (5,8)	22 (4,4)	1,22 (0,85- 1,75)	0,274	
	TVR sur ischémie	65 (6,6)	21 (4 ,2)	1,40 (0,96- 2,05)	0,077	70 (7,1)	29 (5,8)	1,16 (0,85- 1,59)	0,379	
	ST certain	10 (1,0)	10 (2,0)	0,67 (0,43- 1,04)	0,152	10 (1,0)	11 (2,2)	0 ,64 (0,42- 0,97)	0,1	
	ST probable	1 (0,1)	4 (0,8)	0,42 (0,27- 0,65)	0,047	1 (0,1)	4 (0 ,8)	0,42 (0,27- 0,65)	0,047	
	ST certain ou probable	11 (1,1)	14 (2,8)	0,59 (0,42- 0,85)	0,03	11 (1,1)	15 (3,0)	0,58 (0,41- 0,81)	0,012	
	Possible ST	0 (0 ,0)	1 (0,2)	NA	NA	0 (0,0)	1 (0,2)	NA	NA	
	Saignement majeur	12 (1,2)	10 (2,0)	0,74 (0,46- 1,17)	0,264	14 (1,4)	12 (2,4)	0,73 (0,48- 1 ,11)	0,209	
	Effets indésirables	Les effets indésirables sont mentionnés ci-avant.								