

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****ULTIMASTER TANSEI**

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

Modification des conditions d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 18 octobre 2022**

Faisant suite à l'examen du 4 octobre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 octobre 2022

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

**Fabricant** : TERUMO Europe N.V. (Belgique)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

**L'essentiel****Indications retenues :**

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

**Situations particulières**, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre  $\geq 2,25$  mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- 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**

|                                              |                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Comparateurs retenus</b>                  | <b>Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues</b> |
| <b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b> | <b>ASA de niveau V</b>                                                                                            |
| <b>Type d'inscription</b>                    | Nom de marque                                                                                                     |
| <b>Durée d'inscription</b>                   | 5 ans                                                                                                             |

## Données analysées

### Données non spécifiques :

Le rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2018 des endoprothèses coronaires ; 5 recommandations professionnelles européennes et américaines portant sur la prise en charge de la maladie coronaire et notamment sur la durée des traitements antithrombotiques.

### Données spécifiques à la gamme ULTIMASTER :

1 publication relative à l'étude DISCOVERY 1TO3, prospective, multicentrique, simple bras, dont l'objectif était d'évaluer la cicatrisation des vaisseaux sur la base de la couverture des mailles du stent ULTIMASTER à 1, 2 et 3 mois par imagerie de domaine fréquence optique (OFDI) chez 60 patients ayant une maladie coronaire plurifonculaire. À noter que cette étude a conduit à la réalisation de l'étude MASTER DAPT.

4 publications (dont 2 sur des analyses en sous-groupe) relatives à l'étude MASTER DAPT multicentrique, contrôlée, randomisée dont l'objectif était de comparer une bithérapie antiplaquettaire d'un mois à une bithérapie d'au moins 3 mois après implantation du stent actif ULTIMASTER/ULTIMASTER TANSEI chez 4300 patients ayant un syndrome coronaire (aigu ou chronique) et un risque hémorragique élevé.

6 publications d'analyse en sous-groupe post-hoc (dont un sous-groupe porte sur l'ensemble des patients) issues des données à 1 an de suivi de patients du registre e-ULTIMASTER, observationnel, international, non comparatif mis en place depuis 2014 et ayant inclus plus de 37 000 patients.

1 publication sur les résultats à 5 ans d'un sous-groupe de patients avec une maladie multi-vaisseaux issus de l'étude CENTURY II multicentrique, randomisée, de non-infériorité (ULTIMASTER versus XIENCE).

## Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

### – Spécifications techniques

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

### – Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

### IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ULTIMASTER est IRM compatible sous conditions, décrites au [chapitre 5.2](#)

|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <p>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 et notamment celles du registre e-ULTIMASTER.</p>                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Population cible</b>                                                                              | <p>La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir le stent ULTIMASTER TANSEI est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.</p> |

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Objet de la demande</b>                                                                           | <b>5</b>  |
| 1.1 Qualification de la demande                                                                         | 5         |
| 1.2 Modèles et références                                                                               | 5         |
| 1.3 Conditionnement                                                                                     | 6         |
| 1.4 Revendications du demandeur                                                                         | 6         |
| <b>2. Historique du remboursement</b>                                                                   | <b>7</b>  |
| <b>3. Caractéristiques du produit</b>                                                                   | <b>8</b>  |
| 3.1 Marquage CE                                                                                         | 8         |
| 3.2 Description                                                                                         | 8         |
| 3.3 Fonctions assurées                                                                                  | 8         |
| 3.4 Actes associés                                                                                      | 9         |
| <b>4. Service attendu (SA)</b>                                                                          | <b>10</b> |
| 4.1 Intérêt du produit                                                                                  | 10        |
| 4.2 Intérêt de sante publique                                                                           | 27        |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)                                                              | 28        |
| <b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>                                                | <b>29</b> |
| 5.1 Spécifications techniques minimales                                                                 | 29        |
| 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription                                                          | 29        |
| <b>6. Amélioration Service attendu (ASA)</b>                                                            | <b>30</b> |
| 6.1 Comparateurs retenus                                                                                | 30        |
| 6.2 Niveau d'ASA                                                                                        | 30        |
| <b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <b>31</b> |
| <b>8. Durée d'inscription proposée</b>                                                                  | <b>31</b> |
| <b>9. Population cible</b>                                                                              | <b>31</b> |
| <b>Annexes</b>                                                                                          | <b>33</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2022

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification 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).

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur :

- La réévaluation du niveau d'amélioration du service rendu (ASA).
- La modification des modalités de prescription et d'utilisation.

## 1.2 Modèles et références

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

| Longueur (mm) | Diamètre (mm) |              |              |              |              |              |
|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|               | 2,25          | 2,50         | 2,75         | 3,00         | 3,50         | 4,00         |
| 09            | DE-RQ2209KSM  | DE-RQ2509KSM | DE-RQ2709KSM | DE-RQ3009KSM | DE-RQ3509KSM | DE-RQ4009KSM |
| 12            | DE-RQ2212KSM  | DE-RQ2512KSM | DE-RQ2712KSM | DE-RQ3012KSM | DE-RQ3512KSM | DE-RQ4012KSM |
| 15            | DE-RQ2215KSM  | DE-RQ2515KSM | DE-RQ2715KSM | DE-RQ3015KSM | DE-RQ3515KSM | DE-RQ4015KSM |
| 18            | DE-RQ2218KSM  | DE-RQ2518KSM | DE-RQ2718KSM | DE-RQ3018KSM | DE-RQ3518KSM | DE-RQ4018KSM |
| 21            | DE-RQ2221KSM  | DE-RQ2521KSM | DE-RQ2721KSM | DE-RQ3021KSM | DE-RQ3521KSM | DE-RQ4021KSM |
| 24            | DE-RQ2224KSM  | DE-RQ2524KSM | DE-RQ2724KSM | DE-RQ3024KSM | DE-RQ3524KSM | DE-RQ4024KSM |
| 28            | DE-RQ2228KSM  | DE-RQ2528KSM | DE-RQ2728KSM | DE-RQ3028KSM | DE-RQ3528KSM | DE-RQ4028KSM |
| 33            | DE-RQ2233KSM  | DE-RQ2533KSM | DE-RQ2733KSM | DE-RQ3033KSM | DE-RQ3533KSM | DE-RQ4033KSM |
| 38            | DE-RQ2238KSM  | DE-RQ2538KSM | DE-RQ2738KSM | DE-RQ3038KSM | DE-RQ3538KSM | DE-RQ4038KSM |

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

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

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement concerne les indications suivantes :

**Situation générale :** Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq$  2.25 mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre  $\geq$  2.25 mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 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.

### 1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués par le demandeur concernant :

- « **les indications générales de ULTIMASTER TANSEI** » sont :
  - les stents actifs de deuxième génération qui sont caractérisés par une épaisseur de maille supérieure ou égale à 81  $\mu$ m à 120 $\mu$ m.
- « **les patients à risque hémorragique élevé** » sont :
  - un stent coronaire à élution de sirolimus associé à une bithérapie antiagrégante plaquettaire d'au minimum 6 mois, adaptable notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.

### 1.4.3 ASA revendiquées

| ASA | Comparateur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV  | <p>les stents actifs de deuxième génération qui sont caractérisés par une épaisseur de maille supérieure ou égale à 81 µm à 120µm (Pour les indications générales)</p> <p>un stent coronaire à élution de sirolimus associé à une bithérapie antiagrégante plaquettaire d'au minimum 6 mois, adaptable notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique (Pour les patients à risque hémorragiques élevés)</p> |

## 2. Historique du remboursement

L'endoprothèse coronaire ULTIMASTER TANSEI a été évaluée pour la première fois par la Commission le 06/11/2018<sup>1</sup>. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté<sup>2</sup> du 16/01/2019 (Journal officiel du 23/01/2019).

Sa date de fin de prise en charge a été fixée au 1er février 2024.

L'endoprothèse coronaire ULTIMASTER, sa version antérieure, a été évaluée pour la première fois par la Commission le 7 octobre 2014<sup>3</sup>. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté<sup>4</sup> du 07/07/2015 (Journal officiel du 10/07/2015).

En février 2015<sup>5</sup>, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription de nouvelles références de l'endoprothèse coronaire ULTIMASTER. La prise en charge par l'Assurance Maladie de ces nouvelles références fait suite à l'arrêté<sup>6</sup> du 13/01/2016 (Journal Officiel du 15/01/2016).

En avril 2017<sup>7</sup>, la Commission a donné un avis favorable quant à la demande de modifications des conditions d'inscription portant sur l'extension du traitement à certaines lésions pluritronculaires et la levée de l'exclusion d'utilisation du traitement chez des patients ayant un infarctus du myocarde (IDM)

<sup>1</sup> **Avis de la Commission du 06/11/2018** relatif à ULTIMASTER TANSEI, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2018. <http://www.has-sante.fr>

<sup>2</sup> **Arrêté du 16/01/2019** relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires à élution de sirolimus ULTIMASTER TANSEI de la société TERUMO 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 23/01/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 08/09/2022]

<sup>3</sup> **Avis de la Commission du 07/10/2014** relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

<sup>4</sup> **Arrêté du 07 juillet 2015** relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ULTIMASTER de la société TERUMO France au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/07/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 20/07/2022]

<sup>5</sup> **Avis de la Commission du 24/02/2015** relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

<sup>6</sup> **Arrêté du 13 janvier 2016** relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus ULTIMASTER de la société TERUMO France SA au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/01/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 20/07/2022]

<sup>7</sup> **Avis de la Commission du 18/04/2017** relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2017. <https://www.has-sante.fr>

datant de moins de 72 heures. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 03/08/2017 (Journal Officiel du 17/08/2017)<sup>8</sup>.

La dernière évaluation de l'endoprothèse coronaire ULTIMASTER par la Commission date du 06/02/2018<sup>9</sup>. La Commission a donné un avis favorable quant à la demande de modification des conditions d'inscription portant sur l'extension du traitement à la sténose du tronc commun gauche non protégé, aux occlusions coronaires totales (au-delà de 72 heures) et au traitement des resténoses intrastent cliniques de stent nu et de stent actif. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 06/04/2018<sup>10</sup> (JO du 10/04/2018).

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

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

### 3.2 Description

Le système ULTIMASTER TANSEI se compose de quatre éléments :

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

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

🔧 : par rapport au stent ULTIMASTER, sa version antérieure, le système de délivrance de ULTIMASTER TANSEI a été modifié au niveau de sa pointe et de son système de maniement.

### 3.3 Fonctions assurées

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'événements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en

<sup>8</sup> **Arrêté du 03 août 2017** portant modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire ULTIMASTER de la société TERUMO France inscrite au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/08/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 20/07/2022]

<sup>9</sup> **Avis de la Commission du 06/02/2018** relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2018. <https://www.has-sante.fr>

<sup>10</sup> **Arrêté du 06 avril 2018** portant modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire ULTIMASTER de la société TERUMO France inscrite au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/04/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 20/09/2022]

s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néointimale *in situ*).

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

Le stent actif ULTIMASTER TANSEI qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

### 3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire DGOS<sup>11</sup> fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 4 ci-dessous) (version 70<sup>12</sup> applicable au 30/06/2022).

---

<sup>11</sup> **Arrêté du 14 avril 2009** fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 11/03/2022]

**Arrêté du 23 février 2012** fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441892/> [consulté le 11/03/2022]

**Décret n°2009-409 du 14 avril 2009** relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522354/> [consulté le 11/03/2022]

**Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009** relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal Officiel ;16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/> [consulté le 11/03/2022]

**Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009** relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris : ministère de la Santé et des sports; 2009.]

<sup>12</sup> CCAM\_V70\_30/06/2022. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CCAM\\_V70.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V70.pdf)

Tableau 1 : Actes associés à l'implantation d'un stent coronaire

| Code CCAM | Libellé de l'acte                                                                                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DDAF003   | Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                |
| DDAF004   | Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                        |
| DDAF006   | Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                          |
| DDAF007   | Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée         |
| DDAF008   | Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse                                             |
| DDAF009   | Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée |

## 4. Service attendu (SA)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

##### 4.1.1.2 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le stent actif ULTIMASTER à plusieurs reprises et a évalué pour la première fois en 2018, le stent ULTIMASTER TANSEI (évolution incrémentale de ULTIMASTER portant sur le système de pose) :

| ULTIMASTER                   | Avis du 07/10/2014 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comparateurs retenus         | Les stents de la gamme XIENCE                                                                                                                                                                             |
| ASA                          | Niveau V dans le traitement des lésions de novo à haut risque de resténose                                                                                                                                |
| Données analysées            | Analyse à 9 mois de suivi (n=1 101) de l'étude <b>CENTURY II</b> randomisée multicentrique de non-infériorité comparant l'efficacité et la sécurité du stent ULTIMASTER (n= 551) au stent XIENCE (n=550). |
| Conditions de renouvellement | Actualisation des données cliniques (essai CENTURY II et registre e-ULTIMASTER).                                                                                                                          |

| ULTIMASTER           | Avis du 18/04/2017 <sup>7</sup>                                                                                                                   |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comparateurs retenus | Les stents de la gamme XIENCE                                                                                                                     |
| ASA                  | Niveau V dans le traitement de certaines lésions pluritrunculaires et levée de l'exclusion des patients ayant un IDM datant de moins de 72 heures |
| Données analysées    | Analyse intermédiaire à 24 mois de suivi (rapport d'étude) de l'étude <b>CENTURY II</b> randomisée de non-infériorité ULIMATSER versus            |

|                              |                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | XIENCE dans 2 sous-groupes de patients (avec lésions pluritrunculaires et avec un syndrome coronaire aigu à haut risque).                                                                            |
| Conditions de renouvellement | Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre e-ULTIMASTER |

| ULTIMASTER                   | Avis du 06/02/2018 <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comparateurs retenus         | Autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ASA                          | Niveau V dans le traitement des lésions du tronc commun gauche non protégé, de certaines occlusions coronaires totales (> à 72 heures), de certaines resténoses intrastent cliniques du stent nu et du stent actif.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Données analysées            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse intermédiaire (rapport d'étude) à 24 mois de suivi de l'étude <b>CENTURY II</b> randomisé de non-infériorité ULTIMASTER versus XIENCE (analyse de la population totale et du sous-groupe avec lésions de bifurcation).</li> <li>– Analyse intermédiaire (rapport d'étude) à 12 mois de suivi du registre observationnel <b>e-ULTIMASTER</b> (analyse de la population totale et des sous-groupes de patients avec lésions de bifurcation, lésions du tronc commun gauche non protégé, occlusions coronaires totales (&gt;à 72 heures) et resténoses intrastent clinique de stent nu et de stent actif).</li> </ul> |
| Conditions de renouvellement | Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre e-ULTIMASTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| ULTIMASTER TANSEI            | Avis du 06/11/2018 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comparateurs retenus         | par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ASA                          | Niveau V dans la situation générale et dans 4 situations particulière : lésions pluritrunculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm, sténose du tronc commun non protégé, Occlusion coronaire totale de plus de 72h, resténose intrastent clinique.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Données analysées            | <p>Les données analysées sont non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018,</li> <li>– Analyse à 60 mois de suivi de l'étude <b>CENTURY II</b> randomisée de non-infériorité (ULTIMASTER vs XIENCE).</li> <li>– L'étude <b>ULISSE</b> observationnelle multicentrique italienne rétrospective avec une analyse à 12 mois de suivi portant sur 1660 patients consécutifs implantés avec le stent ULTIMASTER.</li> </ul> |
| Conditions de renouvellement | Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre e-ULTIMASTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 4.1.1.3 Nouvelles données non spécifiques

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies :

- Le rapport d'évaluation technologique de la HAS des endoprothèses coronaires publié en mai 2018 dont les conclusions sont rappelées ci-dessous.
- 4 recommandations professionnelles européennes portant sur la prise en charge de la maladie coronaire et notamment sur la durée des traitements antithrombotiques.

### **Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la HAS en mai 2018 - conclusions de la CNEDIMTS<sup>13</sup>**

#### **En termes d'indication :**

La Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. Concernant les longueurs de stent, la Commission n'a pas précisé dans ses conclusions de longueur minimale ou maximale de stent pour leur prise en charge.

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

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour but de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande d'inscription au remboursement. Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal. Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plateforme métallique.

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

#### **En termes de conditions de prescription et d'utilisation :**

La Commission a recommandé une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). Cette levée de restriction doit permettre au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission a précisé que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel. En termes de modalité de remboursement, la CNEDiMts a recommandé de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

<sup>13</sup> 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 23/08/2022]

### 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 ».

### En termes de bithérapie anti-agrégante plaquettaire (BAAP) :

La bithérapie anti-agrégante plaquettaire associée à la pose du stent repose sur l'association de l'acide acétylsalicylique (75 à 160 mg/j) et d'un inhibiteur des récepteurs plaquettaires ou P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel 75mg/j, ticagrélor 180 mg/j ou prasugrel 10 mg/j). Pour rappel, ce traitement est utilisé pour prévenir la thrombose intrastent tout en gardant un effet préventif sur la survenue d'événement ischémiques, comme pour tout patient athéromateux.

La recommandation de la HAS pour la durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire est donc d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.

Ces recommandations s'étaient basées sur les recommandations européennes et américaines.

### Dans le cas particulier de patients sous anticoagulants (ACO) oraux :

- Si risque ischémique < risque hémorragique : 1 mois de trithérapie (ACO + BAAP)
- Si risque ischémique > risque hémorragique : 1 mois de trithérapie si patient stable et 6 mois ou si patient aigu.

### Recommandations professionnelles sur la bithérapie antiagrégante plaquettaire dans la maladie coronaire chez des patients à risque hémorragique élevé (ou très élevé) :

4 recommandations européennes ont été fournies par la firme :

- Recommandation de 2017 de l'ESC (European Society of Cardiology) et de l'EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery), sur la bithérapie antiplaquettaire<sup>14</sup>
- Recommandation de 2018 de l'ESC et de l'EACTS, sur la revascularisation myocardique<sup>15</sup>
- Recommandation de 2019 de l'ESC, sur le traitement de la maladie coronaire chronique (Knuuti, 2020)<sup>16</sup> ;
- Recommandation de 2020 de l'ESC, sur le traitement du syndrome coronaire sans élévation persistante du segment ST (Collet, 2020)<sup>17</sup>.

En complément, les dernières recommandations américaines de 2021 de l'ACC/AHA/SCAI<sup>18</sup> sur la revascularisation des artères coronaires mettent à jour les recommandations de 2016 de l'ACC/AHA sur une actualisation de la durée de bithérapie antiplaquettaire chez les patients avec une maladie coronaire stable ou aiguë dans l'ensemble de la population avec la possibilité d'arrêter l'aspirine après 1 à 3 mois et de continuer en monothérapie (uniquement avec l'inhibiteur de P2Y<sub>12</sub>) [recommandation de grade IIa]. Pour les patients à risque hémorragique élevé ou avec saignement sous bithérapie, les recommandations ne sont pas modifiées [recommandations de grade IIB]. Les recommandations de

<sup>14</sup> Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2018; 39, 213-254

<sup>15</sup> Neumann FJ, Sousa-Uva M, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal. 2019; 40, 87-165.

<sup>16</sup> Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck Brentano C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020; 41 :407-477.

<sup>17</sup> Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2021; 42: 1289-1367.

<sup>18</sup> Lawton JS, Tamis-Holland J, Bangalore S, Bates E, Beckie T, Bischoff J. 2021 ACC/AHA/SCAI Guidelines for coronary artery revascularization. J Am Coll Cardiol. 2022 ; 79, 2 :

2016 étaient déjà prises en compte dans le rapport d'évaluation des stents coronaires de la HAS de 2018.

L'ensemble de ces recommandations sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Organisme                                      | Objet                                                                            | Indication                                                                             | Recommandation sur la durée de BAAP                                                                                                                                | Classe - niveau de preuve <sup>1</sup> |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| ESC&EACTS 2017.<br>(Valgimigli 2018)<br>—<br>— | sur la bi-thérapie antiplaquettaire                                              | Maladie coronaire stable et risque hémorragique élevé ou HBR                           | <b>BAAP de 3 mois</b> : « devrait être envisagée ».<br><br><b>BAAP de 1 mois</b> : « pourrait être envisagée quand la bithérapie pose des problèmes de sécurité. » | — IIa-B<br>—<br>—<br>— IIb-C           |
|                                                |                                                                                  | Syndrome coronaire aigu et HBR                                                         | <b>BAAP d'au minimum 6 mois</b> : « Arrêt de l'inhibiteur P2Y12 après 6 mois devrait être envisagée ».                                                             | — IIa - B                              |
| ESC&EACTS 2018.<br>(Neuman 2019)               | sur la re-vascularisation myocardique                                            | Maladie coronaire stable et HBR                                                        | <b>BAAP de 3 mois</b> : « devrait être envisagée ».                                                                                                                | IIa - A                                |
|                                                |                                                                                  | Syndrome coronaire aigu et HBR                                                         | <b>BAAP d'au minimum 6 mois</b> : « Arrêt de l'inhibiteur du récepteur P2Y12 après 6 mois devrait être envisagé ».                                                 | IIa - B                                |
| ESC 2019<br>(Knutti 2020)                      | sur le traitement de la maladie coronaire chronique                              | Syndrome coronaire chronique et en rythme sinusal et HBR                               | <b>BAAP de 3 mois</b> : « clopidogrel en complément de l'aspirine devrait être envisagé ».                                                                         | IIa - A                                |
|                                                |                                                                                  | Syndrome coronaire chronique et en rythme sinusal et à risque hémorragique très élevé. | <b>BAAP de 1 mois</b> : « clopidogrel en complément de l'aspirine pourrait être envisagée ».                                                                       | IIb - C                                |
| ESC 2020<br>(Collet, 2020)                     | sur le traitement du syndrome coronaire sans élévation persistante du segment ST | Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage ST et HBR                                    | <b>BAAP d'au minimum 3 mois</b> : « Arrêt de l'inhibiteur du récepteur P2Y12 devrait être envisagée, aspirine uniquement ensuite ».                                | IIa - B                                |
|                                                |                                                                                  | Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage ST et risque hémorragique très élevé.        | <b>BAAP d'au minimum 1 mois</b> « devrait être envisagée (clopidogrel uniquement ensuite) ».                                                                       | IIa-niveau de preuve non précisé       |
| ACC/AHA/SCAI 2022                              | sur la re-vascularisation des artères coronaires                                 | Syndrome coronaire stable et HBR ou saignement sous BAAP                               | <b>BAAP de 3 mois</b> : « arrêt de P2Y12 pourrait être raisonnable ».                                                                                              | IIb (Faible) Bénéfice ≥ risque         |
|                                                |                                                                                  | Syndrome coronaire aigu et HBR ou saignement sous BAAP                                 | <b>BAAP de 6 mois</b> : « arrêt de P2Y12 pourrait être raisonnable ».                                                                                              |                                        |

<sup>1</sup> : Classe I : preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles ou efficaces

Classe IIa : Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinion sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question – poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité

Classe IIb : Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinion sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question – l'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion

Classe III : Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/efficace et peut être nuisible dans certains cas.

Niveau A : données issues de plusieurs études cliniques randomisées ou de méta-analyses

Niveau B : données issues d'une étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées

Niveau C : consensus d'opinion des experts et/ou petites études rétrospectives, registres.

## En termes de traitement anti-coagulant :

Dans les recommandations de l'ESC&EACTS de 2017<sup>14</sup> (si risque hémorragique > risque ischémique) comme dans la dernière recommandation de l'ESC de 2020<sup>17</sup> (si risque hémorragique) la durée de la trithérapie (ACO +t BAAP) ne doit pas dépasser 1 mois quel que soit le type de stent (recommandations respectivement de grade IIa A et IIa C). Chez les patients atteints d'une maladie des artères coronaires stable chez qui la BAAP de 3 mois pose des problèmes de sécurité, celle-ci peut être envisagée pendant 1 mois (recommandation de grade IIb-C).

## En termes de choix du stent

Dans les Recommandations de 2018 de l'ESC et de l'EACTS<sup>15</sup> sur la revascularisation myocardique, il est indiqué que « les stents actifs d'ancienne génération avec une épaisseur de maille de 120 à 140µm sont maintenant supplantés par les stents actifs de nouvelle génération à maille fine (50-100µm) ».

### 4.1.1.4 Nouvelles données spécifiques à la gamme ULTIMASTER

La demande s'appuie sur **4 études spécifiques** correspondant à :

- 1 publication relative à l'étude **DISCOVERY 1TO3**, prospective, multicentrique, simple bras, dont l'objectif était d'évaluer la cicatrisation des vaisseaux sur la base de la couverture des mailles du stent ULTIMASTER à 1, 2 et 3 mois par imagerie de domaine fréquence optique (OFDI<sup>19</sup>) chez 60 patients ayant une maladie coronaire pluritronculaire. À noter que cette étude a conduit à la réalisation de l'étude MASTER DAPT.
- 4 publications relatives à l'étude **MASTER DAPT** multicentrique, contrôlée, randomisée dont l'objectif était de comparer une bithérapie antiplaquettaire d'un mois (ou « abrégée ») à une bithérapie d'au moins 3 mois (ou « standard ») après implantation du stent actif ULTIMASTER chez 4300 patients ayant un syndrome coronaire (aigu ou chronique) et un risque hémorragique élevé. 2 publications concernant les 2 analyses en sous-groupe et une publication sur le design et rationnel de l'étude ont également été fournies. Ces 4 publications sont retenues et décrites ci-après.
- 7 publications d'analyses en sous-groupes post-hoc (dont un sous-groupe portant sur l'ensemble des patients) issues de données de suivi à 1 an du registre **e-ULTIMASTER**, observationnel, international (26 pays) non comparatif mis en place depuis 2014. La publication de Vlieger et al, 2021<sup>20</sup> visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de ULTIMASTER (épaisseur de maille de 80µm) par rapport à NOBORI (version antérieure à ULTIMASTER avec une épaisseur de maille de 120µm) n'est pas retenue car ce stent a reçu un avis favorable de la CNEDiMTS pour sa radiation de la LPPR au 19/07/2022<sup>21</sup> et que dans les recommandations de 2018<sup>15</sup> sur la revascularisation myocardique, les conclusions de cette étude sont déjà prises en compte.
- 2 publications relatives à l'étude **CENTURY II** multicentrique, randomisée, de non-infériorité (ULTIMASTER versus XIENCE) dont une publication n'est pas retenue car ses résultats à 5 ans publiés par Wijns en 2018 étaient décrits dans l'avis ULTIMASTER TANSEI du 06/11/2018. Seuls les événements indésirables de la publication de Iniguez relatives aux

<sup>19</sup> OFDI : Optical Frequency Domain Imaging

<sup>20</sup> Vlieger S, Danzi G, Kauer F, Oemrawsingh R, Stojkovic S, Ijsselmuiden. A One-year performance of thin-strut cobalt chromium sirolimus-eluting stent versus thicker strut stainless steel biolimus-eluting coronary stent: a propensity-matched analysis of two international all-comers registries. *Coronary Artery Disease*. 2021 ; 32:391-396.

<sup>21</sup> **Avis de la Commission du 19/07/2022** relatif à NOBORI, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2022. <http://www.has-sante.fr>

atteintes pluritronculaire ou maladie multi-vaisseaux à 5 ans de suivi sont rapportées au paragraphe [Événements indésirables des essais cliniques](#).

### → Études sur la durée de bithérapie antiplaquettaire

**MASTER DAPT, Valgimigli et al ; 2021<sup>22</sup> et Frigoli et al, 2018<sup>23</sup> ; N°clinicaltrial.gov [NCT03033020](#)**  
(⇒ Voir résumé tabulé en annexe)

Il s'agit d'une étude initiée par l'investigateur, multicentrique internationale, contrôlée randomisée en ouvert, de non-infériorité et de supériorité dont l'objectif est de comparer une bithérapie antiplaquettaire ou DAPT<sup>24</sup> d'1 mois (ou « abrégé ») à une bithérapie d'au moins 3 mois (ou « standard ») respectivement associées à implantation d'un stent actif ULTIMASTER/ULTIMASTER TANSEI chez 4300 patients avec un syndrome coronaire aigu ou chronique ayant un risque hémorragique élevé.

Le type de bithérapie antiplaquettaire (Abrégée ou Standard) était attribué au patient de façon aléatoire par randomisation centralisée et stratifiée au bout de 30 et 44 jours sous bithérapie après l'intervention percutanée coronaire :

- **Bras ULTIMASTER/ULTIMASTER TANSEI + DAPT Abrégée ou 1 mois :**
  - Arrêt de la bithérapie standard pour un traitement antiplaquettaire unique (aspirine ou inhibiteur de P2Y12) jusqu'à la fin de l'étude (11 mois post-randomisation) **ou** jusqu'à au moins 5 mois post randomisation pour les patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant oral (OAC).
- **Bras ULTIMASTER/ULTIMASTER TANSEI + DAPT Standard :**
  - Poursuite de la bithérapie standard (aspirine + inhibiteur P2Y12 au choix) pendant au moins 5 mois supplémentaires et jusqu'à la fin de l'étude (11 mois post-randomisation) **ou** jusqu'à 2 mois au moins post randomisation pour les patients avec un OAC.

Le critère de jugement principal était défini comme étant 3 co-critères composites évalués à 335 jours :

- ① **Événements cliniques indésirables nets (NACE)** composé de : décès toutes causes, AVC, infarctus du myocarde et hémorragies majeures (selon la classification BARC<sup>25</sup> 3 à 5). **Critère testé en non-infériorité sur la population en per protocole (PP).**
- ② **Événements indésirables majeurs cardiaques et cérébraux (MACCE)** composé de : décès toutes causes confondues, AVC et infarctus du myocarde. **Critère testé en non-infériorité sur la population en per protocole (PP).**
- ③ **Hémorragies majeures<sup>26</sup> ou non majeures<sup>27</sup> cliniquement pertinentes. Critère testé en supériorité sur la population en intention de traiter (ITT).**

Les critères de jugement secondaires sont notamment les composants individuels des trois critères de jugement principaux ainsi que les thromboses de stent.

<sup>22</sup> Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2021; 385:1643-1655.

<sup>23</sup> Frigoli E, Smits P, Vranckx P, Osaki Y, Tijssen J, Jüni P et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. Am Heart J. 2018 :97-105.

<sup>24</sup> DAPT ou Dual Antiplatelet Therapy équivalent en français à Bithérapie AAP (AntiAgréante Plaquettaire) ou BAAP

<sup>25</sup> BARC : classification selon le Bleeding Academic Research Consortium : selon 9 Types (0 (moins grave), 1,2, 3a,3b,3c,4,5a,5b (plus grave).

<sup>26</sup> Hémorragie majeure définie comme un événement de saignement de type 3 et 5 selon la définition BARC

<sup>27</sup> Hémorragie non majeure cliniquement pertinente : définie comme un événement de saignement de type 2, 3 ou 5 selon la définition BARC

L'étude était conçue pour tester selon un ordre hiérarchisé la non-infériorité du traitement abrégé par rapport au traitement standard pour les NACE, puis les MACCE et enfin la supériorité du traitement abrégé pour les hémorragies majeures ou non majeures/cliniquement pertinentes.

Au total, un échantillon de 4300 était nécessaire pour démontrer les hypothèses hiérarchisées fixées (incluant un taux d'attrition de 5%).

2 études en sous-groupe ont été réalisées à partir de cette étude. Il s'agit de l'étude :

- Smits et al. 2021<sup>28</sup> définies dans le protocole dont l'objectif était l'évaluation des effets du traitement antiplaquettaire abrégé d'un mois par rapport au traitement standard chez les patients avec ou sans indication d'un traitement anticoagulants.
- Valgimigli et al. 2022<sup>29</sup> dont l'objectif était l'évaluation des effets du traitement antiplaquettaire abrégé par rapport au traitement standard en fonction de la complexité de la PCI et du patient.

## Résultats

Au total, 4 579 patients ont été randomisés dans 140 centres et 30 pays entre 2017 et 2019 sur 4937 patients éligibles à la randomisation après 1 mois de bithérapie [358 (7,2%) sortis étude] pour raisons de non-éligibilité ou médicales et répartis comme suit dans les 2 bras de traitement :

- **DAPT abrégée ou « Abrégée »** : 2204 patients (population per protocole PP) et 2295 (population en Intention de traiter ou ITT).
- **DAPT standard ou « Standard »** : 2230 patients (PP) et 2284 (ITT).

Les données complètes de suivi sont disponibles à 335 jours pour 4 547 patients (99,3%). Un total de 32 patients (0,7%) ont soit retiré leur consentement (22 patients), ou ont été perdu de vue (10).

Ces patients étaient âgés en moyenne de 76 ans, 69,3% étaient des hommes. Environ 40% (n=920) des patients avait un angor stable dans les 2 groupes, 37,8% (n=868) des patients avait un infarctus du myocarde dans le groupe abrégé et 36% (n=823) dans le groupe standard. En termes de risque hémorragique, le score PRECISE DAPT<sup>30</sup> était de 26,81±10,91 dans le groupe abrégé et de 26,71±11,6 dans le bras standard. Respectivement 37% (n=849) et 35,9% (820) étaient sous anti-coagulant oraux dans les bras abrégé et standard.

La durée médiane du traitement DAPT depuis l'intervention est :

- **DAPT abrégée** : 34 jours (31-39)
- **DAPT standard** : 193 jours (102-366)

La compliance était de 91,5% dans le bras abrégé et de 96,5% dans le bras standard.

<sup>28</sup> Smits PC, Frigoli E, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y et al. Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk With or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021 Oct 12;144(15):1196-1211. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056680. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34455849; PMCID: PMC8500374

<sup>29</sup> Valgimigli M, Smits PC, Frigoli E, Bongiovanni D, Tijssen J, Hovasse et al. Duration of Antiplatelet Therapy After Complex Percutaneous Coronary Intervention In Patients at High Bleeding Risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis. *Eur Heart J*. 2022 May 17;ehac284. doi: 10.1093/eurheartj/ehac284. Epub ahead of print. PMID: 35580836. (Manuscript accepted) (Valgimigli M. , Duration of Antiplatelet Therapy After Complex Percutaneous Coronary Intervention In Patients at High Bleeding Risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis, 2022)

<sup>30</sup> PRECISE DAPT : score qui évalue le risque hémorragique après sortie de l'hôpital sous bithérapie antiplaquettaire pour adapter la durée de traitement à partir de l'hémoglobine, du nombre de leucocytes, de l'âge, de la clairance de la créatinine, des antécédents hémorragiques : score < 25 : standard ou prolongé ou score ≥25 : durée courte

- Critères de jugement principaux

| Co-Critères   | Abrégée <sup>μ</sup> | Standard <sup>μ</sup> | HR [IC95%]       | Différence cumulée [IC95%] | p                |
|---------------|----------------------|-----------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| NACE*         | 165 (7,5%)           | 172 (7,7%)            | 0,97[0,78 ;1,20] | -0,23% [-1,80 ;1,33]       | <0,001 (non-inf) |
| MACCE*        | 133 (6,1%)           | 132 (5,9%)            | 1,02[0,8 ;1,30]  | 0,11[-1,29 ;1,51]          | =0,001 (non-inf) |
| Hémorragies** | 148 (6,5%)           | 211 (9,4%)            | 0,68[0,55 ;0,84] | -2,82[-4,40 ; -1,24]       | <0,001 (sup)     |

\*analyse en PP (Abrégé n=2204 et Standard=2230)

\*\*analyse en ITT (hémorragies majeures et non majeures cliniquement pertinentes) (Abrégé n=2295 et Standard=2284)

μ : A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

- Critères secondaires

| Critères II   | Abrégée <sup>μ</sup> (PP)<br>n=2204 | Standard <sup>μ</sup> (PP)<br>n=2230 | HR [IC95%]        | Abrégée (ITT)<br>n=2295 | Standard (ITT)<br>n=2284 | HR [IC95%]        |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| Décès         | 72 (3,3%)                           | 79 (3,6%)                            | 0,92 (0,67 ;1,26) | 75 (3,3%)               | 81 (3,6%)                | 0,92 (0,67 ;1,26) |
| AVC ou AIT    | 16 (0,7%)                           | 31 (1,4%)                            | 0,52 (0,28 ;0,95) | 17 (0,8%)               | 32 (1,4%)                | 0,53 (0,29 ;0,95) |
| IDM           | 59 (2,7%)                           | 46 (2,1%)                            | 1,30 (0,88 ;1,91) | 60 (2,7%)               | 49 (2,2%)                | 1,22 (0,84 ;1,78) |
| Thrombose*    | 14 (0,6%)                           | 8 (0,4%)                             | 1,77 (0,74 ;4,22) | 14 (0,6%)               | 9 (0,4%)                 | 1,55 (0,67 ;3,57) |
| Hémorragie**  | 190 (8,7%)                          | 291(13,2%)                           | 0,64(0,53 ;0,77)  | 202(8,9%)               | 304 (13,5%)              | 0,64(0,54 ;0,76)  |
| Hémorragie*** | 97 (4,5%)                           | 150 (6,8%)                           | NR                | 102 (4,5%)              | 152 (6,8%)               | NR                |

\* : thrombose de stent définie ou probable \*\* : Hémorragies (BARC Type 1 à 5) \*\*\*: Hémorragies (BARC Type 2) :

μ : A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

- Analyse en sous-groupe

Dans l'analyse en sous-groupe avec et sans traitement anti coagulant pré-définie dans le protocole (étude de Smits et al.2021), aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre le bras abrégé et standard sur les critères de jugement principaux, mise à part concernant les hémorragies majeure et non majeurs dans le sous-groupe sans OAC avec 65 (4,6%) dans le bras abrégé versus 117 (8,1%) dans le bras standard avec p <0,01 et p interaction de 0,06.

Dans les analyses en sous-groupe avec et sans PCI complexe (étude de Valgimigli et al 2022), aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre le bras abrégé et standard sur les critères de jugement principaux, mise à part concernant les hémorragies majeure et non majeurs dans les 2 sous-groupe avec dans le sous-groupe PCI complexe dans le bras abrégé 35 (6,3%) versus bras standard 55 (9,15%) avec un HR 0,64 (0,42-0,98) et p=0,038 et avec dans le sous-groupe PCI non complexe dans le bras abrégé 113 (6,71%) versus bras standard 156 (9,44%) avec un HR 0,70 (0,55-0,89) et p=0,004.

**Conclusion et limites** : Cette étude démontre dans la population en PP, la non-infériorité sur les critères de sécurité NACE et MACE dans le bras ULTIMASTER<sup>31</sup> associé à une bithérapie abrégée respectivement de 7,5% et 6,1% (durée médiane de bithérapie de 34 jours) par rapport au bras ULTIMASTER associé à une bithérapie standard respectivement de 6,1% et 5,9% (durée médiane de bithérapie de 193 jours) avec une borne supérieure de l'[IC95%] respectivement supérieure à 3,4% et 2,4% et avec des p<sub>non-infériorité</sub> statiquement significatifs (respectivement < ou =0,001).

Elle démontre également dans population en ITT la réduction des hémorragies majeures ou non mineures cliniquement pertinentes dans le bras ULTIMASTER + bithérapie abrégée de 6,5% par rapport au bras ULTIMASTER + bithérapie standard de 9,4% avec p<sub>supériorité</sub> <0,001. Les résultats de non-infériorité et de supériorité sont respectivement confirmés dans la population en ITT et en PP (voir analyse de sensibilité dans le résumé tabulé).

<sup>31</sup> A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

En termes de limites, il s'agit d'une étude réalisée en ouvert, avec une durée de la bithérapie plus hétérogène dans le groupe standard (intervalle inter quartile de 102 à 366 jours) que dans le groupe abrégé (31-39). Par ailleurs, il n'y a pas de comparaison « à un stent coronaire à élution de sirolimus » ou autre stent actif, autre que ULTIMASTER car ce stent a été utilisé dans les 2 bras de l'étude.

***Au total, il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique permettant seulement la comparaison de stratégies thérapeutiques en termes de bithérapie antiagrégante plaquettaire mais pas la comparaison à un autre stent actif telle que revendiqué par le demandeur.***

## → Autres études

### Étude DISCOVERY 1T03, Chevalier et al. 2017<sup>32</sup>

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, mono bras, réalisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la cicatrisation des vaisseaux après l'implantation d'un stent ULTIMASTER par imagerie de domaine de fréquence optique (ou OFDI) chez des patients complexes avec une pathologie multi-vaisseaux dont l'intervention était planifiée à 1 mois.

Le critère de jugement principal était le taux de couverture des mailles d'un stent unique évalué à 3 mois post procédure. Ce critère était basé sur une hypothèse nulle d'un taux de maille non-couverte  $\geq 20\%$  à 3 mois. Les autres éléments du calcul de l'échantillon ne sont pas décrits dans la publication. Les critères secondaires sont le taux de couverture des mailles à 1 et 2 mois, le pourcentage de mailles apposé incorrectement, l'épaisseur de l'hyperplasie néo-intimale, le taux d'obstruction à 1, 2 et 3 mois. Ces critères étaient évalués par imagerie OFDI dont l'analyse était centralisée et réalisée en aveugle de temps d'évaluation.

La recommandation de la durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire était de 6 mois.

### Résultats

Au total, 60 patients ont été inclus avec un âge moyen de  $67,2 \pm 9,9$  années dont 73,3% était des hommes. 56,7% avait un angor stable et 36,7% un syndrome coronaire aigu. 132 lésions ont été traitées,  $1,4 \pm 0,4$  par patient à l'inclusion et  $1,1 \pm 0,4$  à 1 mois. 98% des lésions ont été évaluées par OFDI.

A 3 mois, le taux de couverture des mailles pour un stent unique (CJP) était de  $95,2\% \pm 5,2$  ( $n=71$ ) ; ce taux était similaire pour la combinaison stent unique et avec chevauchement. A 1 et 2 mois, ces taux étaient respectivement de  $85,1\% \pm 12,7$  ( $n=49$ ) et  $87,9\% \pm 10,8$  ( $n=38$ ). A 1 an, aucun décès n'était rapporté et 3 revascularisations de la lésion cible (TLR) avaient été réalisées.

**Conclusion et limites** : Au total, cette étude rapporte une couverture des mailles du stent à 3 mois d'environ 95% néanmoins il s'agit d'une étude exploratoire sur un petit effectif de patients (éléments partiels pour le calcul de l'échantillon) et simple bras non randomisée basée sur un critère non clinique (radiologique).

### Étude e-ULTIMASTER (N°clinicaltrial.gov [NCT 02188355](#))

Les résultats de 6 analyses en sous-groupe issues des données à 1 an de suivi de l'étude e-ULTIMASTER sur des populations de patients spécifiques et notamment une analyse sur l'ensemble des patients (étude Cimci) dont les objectifs étaient de comparer les patients :

<sup>32</sup> Chevalier B, Smits PC, Carrié D, Mehili J, Van Boven AJ, Regar E et al. Serial Assessment of Strut Coverage of Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent at 1, 2, and 3 Months After Stent Implantation by Optical Frequency Domain Imaging: The DISCOVERY 1T03 Study (Evaluation With OFDI of Strut Coverage of Terumo New Drug Eluting Stent With Biodegradable Polymer at 1, 2, and 3 Months). Circ Cardiovasc Interv. 2017 Dec;10(12):e004801

- Publications de Cimci)<sup>33</sup> : issus de 4 régions géographiques (toutes régions, Europe, Asie, Afrique/Moyen Orient, Amérique du sud/Mexico).
- Publication de Codner<sup>34</sup> : avec une angioplastie dans le segment proximal de l'artère interventriculaire antérieure (LAD) par rapport aux patients sans angioplastie LAD.
- Publication de Scholz<sup>35</sup> : avec une insuffisance rénale chronique (CKD) par rapport à des patients sans insuffisance rénale (non CKD).
- Publication de Mohamed<sup>36</sup> : avec des lésions complexes<sup>37</sup> par rapport à des patients sans lésions complexes.
- Publication de Williams<sup>38</sup> : avec stratégie de revascularisation complète (CR) par rapport à une stratégie incomplète (IR) chez des patients avec un maladie multi vaisseaux.
- Publication de Kobo<sup>39</sup> : avec une maladie artérielle périphérique (PAD) par rapport à des patients sans PAD.

**Pour rappel**, e-ULTIMASTER est un registre observationnel international (26 pays) non comparatif mis en place depuis 2014 dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ULTIMASTER implanté chez 37 000 patients tout venant et en condition de pratique clinique courante. Le critère de jugement principal est l'échec de la lésion cible à 1 an.

## Résultats

| Échec de revascularisation sur la lésion cible ou TLF <sup>1</sup> |                                                               |             |                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|
| <b>Cimci et al. 2022</b>                                           | Toutes régions (n=35 389)                                     | 3,2% (1135) | Europe <sup>2</sup> (n=24 819)      | 3,5% (8679) |
| <b>Codner<sup>4</sup> et al. 2019</b>                              | Artère interventriculaire antérieure proximale (LAD) (n=5452) | 3,3% (177)  | LAD segment non proximal (n=12 353) | 2,9 % (354) |
| <b>Scholz et al. 2020</b>                                          | Insuffisance rénale (n=1 466)                                 | 7,5% (109)  | Sans insuffisance rénale (n=18 009) | 3,0 % (534) |
| <b>Mohamed et al.2020</b>                                          | Lésions complexe (n=9 793)                                    | 4,2% (9793) | non complexes (n=25 596)            | 2,8% (727)  |
| <b>Williams<sup>5</sup> et al.2021</b>                             | Stratégie de revascularisation complète (n=7413)              | 3,3% (NR)   | non complète (n=8028)               | 4,4% (NR)   |
| <b>Kobo<sup>6</sup> et al. 2022</b>                                | Maladie artérielle périphérique ou (PAD) (n=2 147)            | 5,9% (126)  | Sans PAD (n=30 053)                 | 2% (1275)   |

<sup>33</sup> Cimci M, Polad J, Mamas M, Iniguez-Romo A, Chevalier B, Abhaichand R et al. Outcomes and regional differences in practice in a worldwide coronary stent registry. Heart. 2022 : heartjnl-2021-320116. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320116.

<sup>34</sup> Codner P, Saada M, Sakhov O, Polad J, Fazila M, Shahzad M et al. Proximal Left Anterior Descending Artery Treatment Using a Bioresorbable Polymer Coating Sirolimus-Eluting Stent: Real-World Outcomes From the Multicenter Prospective e-Ultimaster Registry. Journal of the American Heart Association. 2019 ; DOI : 10.1161/JAHA.119.013786.

<sup>35</sup> Scholz SS, Lauder L, Ewen S, Kulenthiran S, Marx N, Sakhov O. One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry. Clin Res Cardiol. 2020;109(7):845-856. doi: 10.1007/s00392-019-01575-y.

<sup>36</sup> Mohamed MO, Polad J, Hildick-Smith D, Bizeau O, Baisebenov RK, Roffi M. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. EuroIntervention. 2020;16(7):603-612. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00361. PMID: 32588821.

<sup>37</sup> Angioplastie complexe : multi vaisseaux, stent  $\geq 3$ , lésions  $\geq 3$ , bifurcation  $\geq 2$  stent, longueur totale  $\geq 60$ mm et occlusion coronaire chronique

<sup>38</sup> ; Williams T, Mittal A, Karageorgiev D, Iniguez Romo A, Aminian A, Fernandez Portalese J. Complete revascularization optimizes patient outcomes in multivessel coronary artery disease: Data from the e-Ultimaster registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2021. doi: 10.1002/ccd.30042. Epub ahead of print. PMID: 34962059

<sup>39</sup> Kobo O, Saada M, Laanmets P, Karageorgiev D, Routledge H, Crowley J, et al. Impact of peripheral artery disease on prognosis after percutaneous coronary intervention: Outcomes from the multicenter prospective e-ULTIMASTER registry. Atherosclerosis. 2022. DOI.org.10.1016/J.Arteriosclerosis.2022.01.007

| Thromboses de stent définies ou probables |                                                               |            |                                     |            |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
| <b>Cimci et al. 2022</b>                  | Toutes régions (n=35 389)                                     | 0,7% (238) | Europe <sup>3</sup> (n=24 819)      | 0,7% (183) |
| <b>Codner<sup>4</sup> et al. 2019</b>     | Artère interventriculaire antérieure proximale (LAD) (n=5452) | 0,7% (372) | LAD segment non proximal (n=12 353) | 0,6% (79)  |
| <b>Scholz et al. 2020</b>                 | Insuffisance rénale (n=1 466)                                 | 0,8% (11)  | Sans Insuffisance rénale (n=18 009) | 0,6% (115) |
| <b>Mohamed et al.2020</b>                 | Lésions complexes (n=9 793)                                   | 0,9% (90)  | non complexes (n=25 596)            | 0,6% (148) |
| <b>Williams<sup>5</sup> et al.2021</b>    | Stratégie de revascularisation complète (n=7413)              | 0,7% (NR)  | non complète (n=8028)               | 0,9% (NR)  |
| <b>Kobo<sup>6</sup> et al. 2022</b>       | Maladie vasculaire périphérique (PAD) (n=2 147)               | 0,9% (20)  | Sans PAD (n=30 053)                 | 0,8% (240) |

1 : TLF : décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

2 : autres pays : Asie (n=6 305) : 2.2%. Afrique (n=2 081) : 2.0%. Amérique (n=2 184) : 4.1%

3 : autres pays : Asie (n=6 305) : 0.4% Afrique (n=2 081) : 0.4%. Amérique (n=2 184) : 1.8%

4,5, 6 : Ajustement des critères de Baseline réalisé par score de propension (variables précisées) entre les caractéristiques initiales par la méthode inverse de probabilité (IPTW).

**Conclusions/Limites** : Ces analyses en sous-groupes post-hoc issues du registre e-ULTIMASTER apportent des informations descriptives à 1 an de suivi sur l'ensemble de la cohorte (n=35 389) sur les critères de TLF et thromboses ainsi que dans 5 situations particulières. Ces résultats ne remettent pas en cause les résultats de l'analyse intermédiaire à 1 an décrite dans l'avis du 06/02/2018.

#### 4.1.1.5 Événements indésirables

#### Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables sont rapportés dans le paragraphe et dans le résumé tabulé de MASTER DAPT. Les événements indésirables qui ont été évalués dans les études ci-dessus sont basés :

- sur les critères de jugement principaux (NACE, MACCE et hémorragies majeures ou non majeure cliniquement pertinent) et les thromboses de stents dans l'étude **MASTER DAPT**.
- sur les critères composites (TVF/TLF, POCE incluant notamment décès, infarctus du myocarde) et thrombose de stent dans l'étude **e-ULTIMASTER**

#### CENTURY II ; Publication de Iniguez et al, 2020<sup>40</sup>,

La publication de Iniguez et al (2020) rapporte les résultats sur des critères secondaires évalués à 5 ans de suivi dans le sous-groupe des patients ayant une maladie multi-vaisseaux ou atteinte pluritonculaire. Les résultats à 1 et 2 ans de suivi dans ce même groupe étaient décrits dans l'avis ULTIMASTER du 18/04/2017<sup>7</sup>.

| Lésions pluri-tronculaires (Analyse en ITT à 5 ans) | ULTIMASTER n=225 | XIENCE n=231 | p  |
|-----------------------------------------------------|------------------|--------------|----|
| Décès toute cause                                   | 21 (9,3%)        | 25 (10,8%)   | NS |
| Décès cardiaque                                     | 9 (4,0%)         | 5,2% (12)    | NS |
| IDM                                                 | 7 (3,1%)         | 13 (5,6%)    | NS |
| Revascularisation                                   | 40 (17,8%)       | 52 (22,5%)   | NS |

<sup>40</sup> Iñiguez A, Chevalier B, Richardt G, Neylon A, Jiménez VA, Kornowski R et al. Comparison of long-term clinical outcomes in multivessel coronary artery disease patients treated either with bioresorbable polymer sirolimus-eluting stent or permanent polymer everolimus-eluting stent: 5-year results of the CENTURY II randomized clinical trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Feb;95 (2):175-184. doi: 10.1002/ccd.28224. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31033154; PMCID: PMC7064960.

|                                         |            |            |      |
|-----------------------------------------|------------|------------|------|
| Thrombose de stents définie ou probable | 2 (0,9%)   | 4 (0,7%)   | NS   |
| Saignement ou complications vasculaires | 44 (19,6%) | 27 (11,7%) | 0,02 |

A 5 ans de suivi, le taux de saignements ou complications vasculaires était statistiquement plus élevé dans le groupe ULTIMASTER comparativement au groupe XIENCE (à 1 an, il n'y avait pas de différence) avec une proportion de patients sous bithérapie antiplaquettaire qui n'était pas statistiquement significative entre les 2 groupes aux différents temps. Les explications apportées par les auteurs reposent sur une possibilité accrue à 5 ans de comorbidités chez les patients du groupe ULTIMASTER ou de patients avec plus de risques hémorragiques.

## Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance concernant le stent actif ULTIMASTER transmises par le demandeur rapportent, dans le monde, un taux cumulé d'événements indésirables sur les 5 dernières années (2017 à 2021) de 0,01% (0% en France correspondant à 1 événement). Les principaux types d'événements rapportés sont notamment 32 délogements de stents (dont 1 associé à une chirurgie), 6 mailles de stents endommagées, 2 fractures de stent, 1 resténose de stent.

Les données issues de la matériovigilance concernant le stent actif ULTIMASTER TANSEI transmises par le demandeur rapportent, dans le monde, un taux cumulé d'événements indésirables sur les 5 dernières années (2017 à 2021) de 0,01% (0,03% en France correspondant à 16 événements). Les principaux types d'événements rapportés sont notamment 29 délogements de stents (dont 1 associé à une chirurgie et 1 à un retrait), 3 pointes endommagées, 1 fracture de stent, 4 décès (dont 3 non défini) et 4 thromboses de stent.

### 4.1.1.6 Bilan des données

Au total, les résultats de 4 études spécifiques à la gamme ULTIMASTER, de 5 recommandations dont une recommandation américaine identifiée en complément ont été analysées ainsi que le référentiel de la HAS des endoprothèses coronaires. Concernant la revendication sur les patients à haut risque et la possibilité de raccourcir la durée de la bithérapie antiplaquettaire à 1 mois, l'étude MASTER DAPT démontre dans la population en per protocole (confirmée dans la population en ITT) la non-infériorité sur les événements indésirables (NACE et MACCE) et dans la population en ITT (confirmée dans la population en PP) la supériorité sur les hémorragies majeures ou non majeures en faveur du bras abrégé par rapport au bras standard. Néanmoins, la Commission considère que cette étude malgré ses qualités méthodologiques a plutôt pour objectif de valider une stratégie de prise en charge de la BAAP pour ce stent car le stent ULTIMASTER<sup>41</sup> est effectivement associé aux 2 bras de bithérapies testés.

Les recommandations publiées entre 2018 et 2021 préconisent quant à elles le raccourcissement de bithérapie à 1 mois dans la maladie coronaire (maladie stable, SCA) avec un niveau de recommandation IIbC à IIa variables selon le niveau de risque hémorragique (élevé et très élevé). Ces recommandations, comme celle du libellé des avis HAS, soulignent la nécessité d'adapter la durée de la BAAP à chaque patient notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.

<sup>41</sup> A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

Les résultats concernant l'ensemble de la cohorte e-ULTIMASTER ne remettent pas en cause ceux de l'analyse intermédiaire à 1 an décrits dans l'avis de février 2018 d'ULTIMASTER<sup>9</sup>. De plus, les données à 5 ans de patients ayant des lésions pluritronculaires issues de l'étude CENTURY II sont en accord avec les résultats globaux décrits dans l'avis initial<sup>1</sup>, évolution incrémentale de ULTIMASTER.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

**Les thérapies disponibles sont :**

- **Les mesures de prévention secondaire :**
  - Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine.
  - A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, de bêtabloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.
- **Le traitement médicamenteux symptomatique :**
  - **Les bêtabloquants** sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.
  - **Les dérivés nitrés à libération prolongée** sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.
- **Les procédures de revascularisation :**
  - **La thrombolyse** : La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.
  - **L'angioplastie coronaire** : L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation des lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016<sup>42</sup>.

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

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre-indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera, par exemple, 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).

## Syndromes coronaires aigus (SCA)

### – SCA ST+

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

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.

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

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas

<sup>42</sup> Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronarienne stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport\\_elaboration\\_fiche\\_pertinence\\_angioplastie.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf)[consulté le 19/08/2021]

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-coronarien 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 bêta-bloquants), les anticoagulants, les anti-agrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

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

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

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

### Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq 2,25$  mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+)<sup>13</sup>.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- **Les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre  $\geq 2,25$  mm** lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- **La sténose du tronc commun gauche non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- **La sténose de greffons veineux** lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- **L'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures)**. Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- **La resténose intrastent clinique** (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1<sup>ère</sup> resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées : en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le stent actif enrobé de sirolimus ULTIMASTER TANSEI a un intérêt thérapeutique dans les indications suivantes :

**Situation générale** : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq 2,25$  mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;

NB : sous-entendues 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, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre  $\geq 2,25$  mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées)
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;

- 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.

## 4.2 Intérêt de sante publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

La maladie coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une affection grave engageant le pronostic vital.

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

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie coronarienne est l'une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation. En 2017, 9 millions de personnes sont décédées d'une cardiopathie ischémique dans le monde<sup>43</sup>

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016<sup>44</sup>, avec un taux de 38 décès pour 100 000 habitants rapporté par l'OCDE en 2017 (en diminution de 85% par rapport à l'année 2000)<sup>45</sup>.

La maladie coronarienne est la 3ème ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec plus d'1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13<sup>46</sup>.

En 2014, les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie<sup>47,48</sup>.

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 dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie

<sup>43</sup> Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020 ; 12(7): e9349.

<sup>44</sup> Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Grégoire Rey. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(29-30):576-84. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019\\_29-30\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html)

<sup>45</sup> Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/20bcabf4-fr/index.html?itemId=/content/component/20bcabf4-fr> [consulté le 07/09/2022]

<sup>46</sup> HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide\\_mcs\\_web\\_2014-09-09\\_21-25-19\\_719.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide_mcs_web_2014-09-09_21-25-19_719.pdf) [consulté le 07/09/2022]

<sup>47</sup> Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux d'hospitalisation en soin** de courte durée MCO pour CPI et IDM selon l'âge et le sexe, en 2014. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/donnees/#tabs> [consulté le 04/03/2021].

<sup>48</sup> L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017\_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [consulté le 07/09/2022]

avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire ont reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58 % des cas<sup>49</sup>.

### 4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études<sup>50</sup> 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 NorStent<sup>51</sup> 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 ULTIMASTER TANSEI répond à un besoin déjà couvert.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

## 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de ULTIMASTER TANSEI sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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

**Situations particulières,** après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

<sup>49</sup> Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation\\_des\\_endoprotheses-stentscoronaires\\_en\\_france\\_en\\_2014\\_etude\\_a\\_partir\\_des\\_donnees\\_du\\_sniiram.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf) [consulté le 07/09/2022]

<sup>50</sup> 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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf) [consulté le 04/03/2021]

<sup>51</sup> 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 de diamètre  $\geq 2,25$  mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- 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.

## 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

### 5.1 Spécifications techniques minimales

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

### 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

L'implantation du stent actif enrobé de sirolimus ULTIMASTER TANSEI doit être réalisé comme suit :

- 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. En présence d'un risque hémorragique élevé et après prise en compte du risque ischémique, une bithérapie d'au minimum 1 mois doit être envisageable.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
  - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
  - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
  - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

### IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ULTIMASTER TANSEI est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant, qui peuvent s'appliquer également lorsque 2 stents se chevauchent, sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla ou 3 Tesla uniquement, et
- Gradient de champ spatial  $\leq 36\text{T/m}$ ,
- Produit du gradient de champ spatial  $\leq 99\text{ T}^2/\text{m}$ ,
- Débit d'absorption spécifique (DAS) maximal moyen du corps entier estimé en théorie pour 15 minutes d'exposition continue à l'IRM à :
  - $<2\text{W/Kg}$  à 1,5 Tesla, configuration de chevauchement,
  - $<2\text{W/Kg}$  à 3 Tesla, configuration de chevauchement.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)<sup>52</sup>.

## 6. Amélioration Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateurs retenus

L'étude MASTER DAPT de bonne qualité méthodologique ne permet pas néanmoins de comparer le stent ULTIMASTER (version antérieure de ULTIMASTER TANSEI), associé à une bithérapie de 1 ou 6 mois à un stent coronaire à élution de sirolimus associé à une bithérapie antiagrégante plaquettaire d'au minimum 6 mois, adaptable notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique (comparateur revendiqué). En effet, le stent ULTIMASTER étant associé à la bithérapie dans les 2 bras de l'étude, l'étude ne valide donc que la stratégie de bithérapie antiplaquettaire pour ce stent.

De plus, depuis 2018, la Commission considère que le stent actif est la référence dans l'indication qui a été retenue. De plus, dans ses conclusions, la Commission avait considéré qu'il n'y avait pas lieu de distinguer les stents actifs entre eux pour peu qu'ils disposent de données montrant leur intérêt thérapeutique.

Par conséquent, le comparateur retenu est les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues. En effet, ULTIMASTER TANSEI est une évolution incrémentale de ULTIMASTER étant lui-même comparé aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

### 6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques analysées, pour des patients à haut risque hémorragique, démontre effectivement pour le co-critère de jugement principal hémorragie la supériorité du bras abrégé par rapport au bras standard. Néanmoins, le stent ULTIMASTER ayant été utilisé dans 2 bras, cette étude ne permet d'attribuer cette supériorité d'effet qu'au stent ULTIMASTER<sup>53</sup>.

Dans les recommandations européennes publiées entre 2018 et 2021, pour les 2 situations cliniques concernées (syndrome coronaire chronique et le syndrome coronaire aigu (N-STEMI)), la durée de la

<sup>52</sup> Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2021. [\[lien\]](#)

<sup>53</sup> A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

bithérapie anti-agrégante plaquettaire doit être adaptée au risque hémorragique du patient en tenant compte du risque ischémique quel que soit le type de stent.

Dans les conclusions du rapport sur les endoprothèses coronaires de mai 2018, toutes choses égales par ailleurs, la Commission ne faisait pas de différence entre les stents actifs dans les indications retenues et précisait, que la durée de bithérapie devait être adaptée au risque hémorragique élevé et ischémique du patient.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (SA) (ASR V) de ULTIMASTER TANSEI par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.**

## 7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

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

## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques des pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autres part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques dans les indications retenues, la population cible du stent actif ULTIMASTER TANSEI ne peut être estimée.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 321 857 stents actifs ont été implantés en 2021<sup>54</sup>. Compte tenu du nombre moyen de stents actifs implantés de 1,53 /patient<sup>55</sup>, la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ 211 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020<sup>56</sup> en très légère baisse par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

**Tableau 1 : Évolution du nombre de stents actifs remboursés et de la population rejointe estimée depuis 2017**

| Année | Nombre de stents actifs remboursés | Population rejointe estimée | Pourcentage d'augmentation / 2017 |
|-------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|-------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|

<sup>54</sup> Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

<sup>55</sup> 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.

<sup>56</sup> Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des codes LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

|      |         |         |        |
|------|---------|---------|--------|
| 2017 | 274 441 | 179 000 | -      |
| 2018 | 289 545 | 189 000 | 5,6 %  |
| 2019 | 309 223 | 202 000 | 12.8 % |
| 2020 | 304 512 | 199 000 | 11.2 % |
| 2021 | 321 857 | 211 000 | 17.9 % |

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir le stent ULTIMASTER TANSEI est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Réf-<br>rence                  | <p><b>MASTER DAPT</b><br/>Étude principale</p> <p><b>Frigoli E, Smits P, Vranckx P, Osaki Y, Tijssen J, Jüni P et al.</b> Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. Am Heart J. 2018 :97-105.</p> <p><b>Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P et al.</b> Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2021 ; 385 :1643-1655.</p> <p>Études en sous-groupe</p> <p><b>Smits PC, Frigoli E, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y et al.</b> Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk With or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting. Circulation. 2021 ; 144:1196–1211.</p> <p><b>Valgimigli M, Smits PC, Frigoli E, Bongiovanni D, Tijssen J, Hovasse T et al.</b> Duration of Antiplatelet Therapy After Complex Percutaneous Coronary Intervention In Patients at High Bleeding Risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis. Eur Heart J. 2022 ehac284.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Type de<br>l'étude             | <p><b>Étude principale (à l'initiative de l'investigateur)</b><br/>Multicentrique, randomisée, ouverte, de non-infériorité et de supériorité.</p> <p><b>Études en sous-groupe</b><br/>Smits : patients avec ou sans anticoagulants oraux<br/>Valgimigli : patients avec ou sans angioplastie complexe</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Date et<br>durée de<br>l'étude | <p>Recrutement des patients entre le 28 février 2017 et le 5 décembre 2019.</p> <p>Le suivi était prévu comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– à 30 jours (<math>\pm 14</math>j) après la PCI (ou Percutaneous coronary intervention ou intervention percutanée coronaire) pour la visite de randomisation. Les patients consentants à l'étude étaient entrés dans les rapports électro-<br/>niques et réévalués pour l'éligibilité au moment de la randomisation</li> <li>– à 60 jours (<math>\pm 14</math>j) après randomisation ;</li> <li>– à 150 jours (<math>\pm 14</math>j) après randomisation réalisé de préférence sur site (sinon par téléphone sur la base de ques-<br/>tionnaire standardisés) ;</li> <li>– à 335 jours (<math>\pm 14</math>j) après randomisation réalisé exclusivement sur site</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Objectif<br>de<br>l'étude      | <p><b>Étude principale</b><br/>Évaluation d'une bithérapie antiplaquettaire d'un mois en comparaison à une bithérapie de durée plus longue (d'au<br/>moins 2 mois supplémentaire) sur la base de résultats cliniques.</p> <p><b>Études en sous-groupe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Smits : Évaluation des effets du traitement antiplaquettaire abrégé d'un mois par rapport au traitement<br/>antiplaquettaire standard chez les patients avec ou sans une indication concomitante pour l'usage d'anti-<br/>coagulants.</li> <li>– Valgimigli : Évaluation de la cohérence des effets du traitement antiplaquettaire abrégé d'un mois par rap-<br/>port au traitement antiplaquettaire standard prolongé en fonction de la complexité de la PCI et du patient.<br/>Dans cette analyse, <ul style="list-style-type: none"> <li>• les PCI complexes ont été définies comme une procédure avec au moins une des caractéristiques<br/>angiographiques suivantes : 3 vaisseaux traités, au moins 3 ou plus stents implantés, au moins 3 ou<br/>plus lésions traitées, bifurcation avec 2 stents implantés, longueur totale de stent &gt;60mm, occlusion<br/>chronique totale comme lésion cible.</li> <li>• Les patients complexes ont été définis comme ceux répondant à la définition d'une PCI complexe et/ou<br/>avec syndrome coronarien aigu, incluant une élévation du segment ST ou non ST, infarctus du myo-<br/>carde ou angor instable</li> </ul> </li> </ul> |

### Méthode

| <b>Critères d'inclusion/non-inclusion</b> | <p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome coronarien aigu ou chronique,</li> <li>– Intervention coronaire percutanée (PCI) réussie pour une ou plusieurs sténoses des artères coronaires avec implantation du stent ULTIMASTER et aucune autre revascularisation de sténose si présente, n'a été planifiée,</li> <li>– Patient ayant un ou plusieurs critère(s) correspondant à un risque élevé de saignement<sup>57</sup>,</li> <li>– Patients sans événements cardiovasculaires (incluant les nouveaux syndromes coronaires aigus, resténose symptomatique, thrombose de stents, AVC, ou toute revascularisation nécessitant la prolongation d'une bithérapie antiplaquettaire) durant le 1er mois après la PCI.</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Implantation d'un stent autre qu'ULTIMASTER dans les 6 mois précédant la PCI,</li> <li>– Implantation d'une plateforme biorésorbable avant la PCI, sans limite de temps,</li> <li>– Traitement pour resténose intrastent ou thrombose de stent.</li> </ul> <p>La sélection des patients reposait sur des patients sans événements ischémiques ou saignements et qui adhéraient à la bithérapie abrégée (30 à 44 jours après la PCI)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------|-------------|-------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>           | Étude internationale incluant 140 centres dans 30 pays                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
| <b>Produits étudiés</b>                   | <p><b>Bras DAPT abrégé (bras test)</b> : stent actif ULTIMASTER/ULTIMASTER TANSEI + DAPT abrégé ou monothérapie antiplaquettaire</p> <p>Les patients assignés aléatoirement au bras test ont stoppé le traitement par bithérapie antiplaquettaire à l'inclusion. Selon la prise ou non d'anticoagulant oral (OAC), la durée de monothérapie est la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les patients sans OAC : monothérapie antiplaquettaire (aspirine ou inhibiteur P2Y12) jusqu'à la fin de l'étude (12 mois post PCI),</li> <li>• Pour les patients avec OAC : monothérapie antiplaquettaire (aspirine ou inhibiteur P2Y12) jusqu'à 5 mois (soit 6 mois post PCI).</li> </ul> <p><b>Bras DAPT standard (bras contrôle)</b> : stent actif ULTIMASTER/ULTIMASTER TANSEI + DAPT standard ou bithérapie antiplaquettaire</p> <p>Les patients assignés aléatoirement au bras contrôle ont continué le traitement par bithérapie antiplaquettaire (DAPT) à l'inclusion. Selon la prise ou non d'anticoagulant oral, la durée de la bithérapie est la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les patients sans OAC : bithérapie antiplaquettaire (aspirine ou inhibiteur P2Y12) au moins pendant 5 mois (soit 6 mois post PCI),</li> <li>• Pour les patients avec OAC : bithérapie antiplaquettaire (aspirine ou clopidogrel) au moins pendant 2 mois (soit 3 mois post PCI), puis monothérapie antiplaquettaire ou SAPT (aspirine ou inhibiteur P2Y12).</li> </ul> <table border="1" data-bbox="225 1285 1460 1576"> <thead> <tr> <th>Traitements antiplaquetitaires</th><th>Posologies selon les recommandations ou pratiques locales</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aspirine</td><td>Dose standard : de 75mg/j à 162mg/j</td></tr> <tr> <td>Clopidogrel</td><td>Dose standard : 75 mg/j</td></tr> <tr> <td>Prasugrel</td><td>Dose standard 10 mg/j avec pour les patients de moins de 60 kg ou de plus de 75 ans : 5 mg/j<br/>Ou Dose ajustée selon le standard du pays (Japon)</td></tr> <tr> <td>Ticagrelor</td><td>Dose standard 180 mg/j</td></tr> <tr> <td>Antagoniste Vitamine K</td><td>Dosée pour maintenir les ratios normalisés internationaux dans les valeurs des recommandations</td></tr> </tbody> </table> | Traitements antiplaquetitaires | Posologies selon les recommandations ou pratiques locales | Aspirine | Dose standard : de 75mg/j à 162mg/j | Clopidogrel | Dose standard : 75 mg/j | Prasugrel | Dose standard 10 mg/j avec pour les patients de moins de 60 kg ou de plus de 75 ans : 5 mg/j<br>Ou Dose ajustée selon le standard du pays (Japon) | Ticagrelor | Dose standard 180 mg/j | Antagoniste Vitamine K | Dosée pour maintenir les ratios normalisés internationaux dans les valeurs des recommandations |
| Traitements antiplaquetitaires            | Posologies selon les recommandations ou pratiques locales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
| Aspirine                                  | Dose standard : de 75mg/j à 162mg/j                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
| Clopidogrel                               | Dose standard : 75 mg/j                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
| Prasugrel                                 | Dose standard 10 mg/j avec pour les patients de moins de 60 kg ou de plus de 75 ans : 5 mg/j<br>Ou Dose ajustée selon le standard du pays (Japon)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
| Ticagrelor                                | Dose standard 180 mg/j                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |
| Antagoniste Vitamine K                    | Dosée pour maintenir les ratios normalisés internationaux dans les valeurs des recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                                           |          |                                     |             |                         |           |                                                                                                                                                   |            |                        |                        |                                                                                                |

<sup>57</sup> Critères de risque élevé de saignement :

- 1-Indication Clinique de traitement par OAC pendant au moins 12 mois
- 2-Episode(s) hémorragique(s) récent(s) (<12 m) avec soins médicaux requis
- 3-Episode(s) hémorragique(s) antérieur(s) ayant nécessité une hospitalisation si la cause n'a pas été définitivement traitée
- 4-Age ≥ 75 ans
- 5-Conditions systémiques associées à un risque accru de saignement (ex troubles hématologiques, y compris des antécédents de thrombocytopénie plaquettes <100.00/mm<sup>3</sup> (<100 × 10<sup>9</sup>/L) ou tout trouble connu de la coagulation associée à un risque accru de saignement

- 6-Anémie documentée définie comme répétée taux d'hémoglobine 11 g/dL ou transfusion dans les 4 semaines avant l'inclusion
- 7-Nécessité d'un traitement avec des stéroïdes ou anti-inflammatoires non stéroïdiens
- 8-Malignité diagnostiquée (autre que cutanée) considérée à haut risque hémorragique, incluant gastro-intestinal, génito-urétral/rénal, et pulmonaire
- 9-Accident Vasculaire Cérébral (AVC) à tout moment ou Accident ischémique Transitoire (AIT) au cours des 6 derniers mois
- 10-score PRECISE-DAPT ≥25

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Critère de jugement principal</b>        | <p>– <b>3 co-critères de jugement principaux composites hiérarchisés évalués entre la randomisation et 335 jours et analysés dans l'ordre hiérarchique suivant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ① <b>Événements cliniques indésirables nets (NACE)</b> : Critère composite incluant décès toutes causes, accidents vasculaires cérébraux ou AVC, infarctus du myocarde ou IDM et hémorragies majeures<sup>58</sup> (type 3 à 5 selon la classification BARC<sup>59</sup>). Critère testé en non-infériorité</li> <li>– ② <b>Événements indésirables majeurs cardiaques ou cérébraux (MACCE)</b> : Critère composite incluant décès toutes causes, AVC et IDM. Critère testé en non-infériorité.</li> <li>– ③ <b>Hémorragies majeures<sup>59</sup> ou non majeure cliniquement pertinente<sup>60</sup></b> : Critère testé en supériorité.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Composants individuels des trois critères de jugement principaux ;</li> <li>– Décès de causes cardiovasculaires ;</li> <li>– Décès de cause cardiovasculaire ou non ;</li> <li>– IDM ;</li> <li>– AVC ;</li> <li>– Thrombose de stent définis ou probables,</li> <li>– Tous les événements hémorragiques.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Taille de l'échantillon</b>              | <p><b>Hypothèses :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DAPT abrégé serait associée à une incidence cumulative équivalente pour 2 co-critères de jugement principaux (NACE et MACCE) dans un test de non-infériorité.</li> <li>– DAPT abrégé serait associée à une réduction de l'incidence (de l'ordre de 35%) du 3ème co-critère de jugement (hémorragies) dans un test de supériorité.</li> </ul> <p><b>Échantillon pour l'analyse en non-infériorité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ① 4100 patients permettraient d'atteindre une puissance de 90% pour montrer la non-infériorité du critère NACE en assumant une équivalence de l'incidence cumulée de 12% dans chaque groupe,</li> <li>– ② 4100 patients permettraient d'atteindre une puissance de 80% pour montrer la non-infériorité du critère MACCE en assumant une équivalence de l'incidence cumulée de 8% dans chaque groupe,</li> </ul> <p><b>Échantillon pour l'analyse de supériorité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ③ 4100 patients permettraient d'atteindre une puissance de 90% pour montrer sur les hémorragies en assumant une supériorité de l'incidence cumulés sur les hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes de 6,5% à 4,2%.</li> </ul> <p>Les incidences cumulatives pour les 3 critères respectivement de 12%, 8% et 6,5% ont été estimées à partir de résultats issus de stent à élution de zotarolimus de l'étude ZEUS<sup>61</sup> et de l'étude LEADER FREE<sup>62</sup></p> <p>➔ <b>Nombre total de patients à inclure : 4300</b> pour tenir compte de 5% de sorties d'études (perdus de vue/ retrait de consentement/non compliance au traitement attribué).</p> |
| <b>Méthode de randomisation</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Réalisée à 30 jours ± 14 j après la PCI (Visite de randomisation 1 mois après PCI) ;</li> <li>– Selon un ratio 1:1;</li> <li>– Séquences de randomisation générées par ordinateur par blocs aléatoires de 2, 4 ou 6 ;</li> <li>– Centralisé et dissimulée grâce à un système d'attribution basée sur internet ;</li> <li>– Stratifiée : selon le site, l'historique d'IDM dans les 12 derniers mois, et l'indication clinique d'anticoagulant oral pour 12 mois</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>      | <p><b>Analyse statistique</b></p> <p>L'étude est construite pour tester hiérarchiquement la non-infériorité pour 2 critères de jugements principaux (NACE puis MACCE) et la supériorité sur le critère hémorragique du groupe DAPT abrégé comparativement au groupe DAPT standard :</p> <p>Les différences d'incidences cumulées (DAPT abrégée - DAPT standard) à 335 jours et les valeurs de p étant calculés selon la méthode de Com-nougue</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>58</sup> Hémorragie majeure définie comme un événement de saignement de type 3 et 5 selon la définition BARC

<sup>59</sup> BARC : Bleeding Academic Research Consensus selon 9 Types (0 (moins grave), 1,2, 3a,3b,3c,4,5a,5b (plus grave)).

<sup>60</sup> Hémorragie non majeure cliniquement pertinente : définie comme un événement de saignement de type 2, 3 ou 5 selon la définition BARC

<sup>61</sup> Arriotti S et al. Is bare metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention? : a pre-specified analysis from ZEUS trial. JACC Cardiovasc Interv 2016 ;9 :426 :36

<sup>62</sup> Urban et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med.2015 ; 375 :2038-47

- ① Pour montrer la non-infériorité sur le critère NACE, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95% doit exclure la marge pré-spécifiée et justifiée<sup>63</sup> de **3,6%** qui est équivalente pour le test de non-infériorité à un alpha unilatéral de 0,025.
- ② Pour montrer la non-infériorité sur le critère MACCE, la limite supérieure de IC bilatéral à 95% doit exclure la marge pré-spécifiée et justifiée<sup>63</sup> **2,4%** qui est équivalente pour le test de non-infériorité à un alpha unilatéral de 0,025.
- ③ Pour montrer la supériorité sur les hémorragies, la limite supérieure de IC bilatéral à 95% doit exclure **0%**, ce qui est équivalent à la supériorité testée avec un alpha bilatéral de 0,05.
- Les 3 hypothèses suivantes sont testées hiérarchiquement avec la préservation de l'alpha (un alpha unilatéral de 0,025 correspondant à un alpha bilatéral de 0,05).

Des courbes de Kaplan Meier ont été réalisées pour les 2 premiers critères de jugement principaux (NACE et MACCE) et des courbes de Kaplan Meier spécifiques de la cause créées pour le 3ème critère (hémorragie).

#### Populations analysées :

- Critères de jugement principaux NACE et MACCE analysés en non-infériorité
- Réalisée sur la **population en per protocole (PP)**, excluant les patients n'ayant pas satisfaits aux critères de sélection ou n'ayant pas commencé la bithérapie dans les 14 jours après la randomisation.
- Critère de jugement principal hémorragies majeures ou non majeures analysées en supériorité
- Réalisée sur la **population en intention de traiter (ITT)**, incluant tous les patients randomisés.

**Comité indépendant d'évaluation des événements cliniques (CEC)** : événements adjudiqués par un comité dont les membres étaient en aveugle du groupe de traitement. Ce comité a suivi les définitions de l'Academic Research Consortium<sup>64</sup> et celles de BARC.

#### Analyse de sensibilité :

- Pour les tests de non-infériorité : analyse effectuée dans la population en ITT.
- Pour le test de supériorité : analyse effectuée dans la population en PP.

**Analyse en sous-groupe** : les analyses en sous-groupe pré-spécifiées dans le protocole pour les 3 co-critères principaux sont les suivantes : anticoagulants oraux, antécédents d'IDM dans les 12 mois précédents la PCI, indication de PCI pour un syndrome coronarien aigu ou un angor stable, DAPT score < 2 ou ≥ 2, PRECISE score < 25 ou ≥ 25, sexe, clairance de la créatinine <60 ou ≥ 60 ml/min, âge ≥ 75 ans ou <75 ans, présence de diabète mellitus.

#### Études de sous-groupe

- Smits : analyse ITT
- Vagimigli : analyse ITT

## Résultats

### Nombre de sujets analysés

Sélection (1 mois avant la PCI) : 5204 patients [267(5,73%) exclus correspondant à 5 non éligible ; 27 décès, 33 perdus de vue, 202 retraits de consentement] : 4520 ayant donné leur consentement avant la visite à 1 mois d'éligibilité à la randomisation et 684 à la visite d'éligibilité à la randomisation.

**Éligibilité à la randomisation après 1 mois de bithérapie** : **4937** patients [358 (7,2% exclus correspondant à 304 non éligibles, 54 raisons médicales)] :

**Randomisation** : au total **4579** (88,1%) :

**2295 DAPT abrégée** [avec **2250** (98,0%) ayant arrêté la DAPT] :

- **2204** inclus dans **population PP** avec 91 exclus : 43 n'ayant pas suivis le traitement attribué + 48 non éligibles après revue des critères d'inclusion.
- **2295** inclus dans **population ITT** avec :

<sup>63</sup> Les marges de non-infériorité de 3,6% pour le critère NACE et de 2,4% pour le critère MACCE représentent 30% des incidences cumulées estimées. Cette approche de définition des marges de non-infériorité est cohérente avec celle des autres études qui ont évaluées des interventions basées sur des dispositifs dans le cadre de la non-infériorité : Urban et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med. 2015 ; 375 :2038-47 ; Feres F et al. 3 vs 12 months of DAPT after zotarolimus eluting stents : the OPTIMIZE randomised trial. JAMA 2013 ; 310 :2510-22 ; Windecker et al. Polymer-based or polymer free stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2020 ; 382 :1208-18.

<sup>64</sup> ARC : Cutlip DE et al. Clinical endpoint in coronary stent trials : a case for standardized definitions. Circulation 2007.115 :2344-51.

- 2 perdus de vue ;
- 13 retraits de consentement ;
- 75 décès ;
- 2205 patients vivants : 2018 avec DAPT abrégé +187 non-adhésion au traitement.

**2284 DAPT standard** [avec **2276** (99,6%) ayant continué la DAPT sur une durée 157 jours (65-335)] :

- **2230** inclus dans **population PP** avec 54 exclus : 8 n'ayant pas suivi le traitement attribué + 46 non éligibles après revue des critères d'inclusion.
- **2284** inclus dans **population ITT** avec :
  - 8 perdus de vue
  - 9 retraits de consentement
  - 81 décès
  - 2186 patients vivants : 2113 avec DAPT standard + 73 non-adhésion au traitement

**Sortie d'études** : Au total **32** (0,7%) patients sortis d'études : 22 retraits de consentement +10 perdus de vue :

- DAPT abrégée : 2 perdus de vue +13 retraits de consentement ;
- DAPT standard : 8 perdus de vue +9 retraits de consentement

**Utilisation du Clopidogrel** :

- DAPT abrégé (monothérapie antiplaquettaire) : 53,9% sous clopidogrel
- DAPT standard (bithérapie antiplaquettaire) : 78,7% sous clopidogrel

### Études en sous-groupe

À partir des 4579 patients randomisés dans l'étude principale :

#### – Étude de Smits (Patients avec ou sans traitement anticoagulant)

1666 patients avec traitement anticoagulant :

- DAPT abrégé : 848
- DAPT standard : 818

2913 patients sans traitement anticoagulant :

- 1447 dans bras DAPT abrégé
- 1466 dans bras DAPT standard.

#### – Étude Vagimigli (Patients avec ou sans PCI complexe)

1196 patients avec PCI complexe :

- DAPT abrégé 588
- DAPT standard :608

3383 patients sans PCI complexe :

- DAPT abrégé : 1707
- DAPT standard :1676

### Durée du suivi

#### Étude principale :

Durée médiane entre PCI et randomisation : 34 jours dans les 2 groupes

Durée médiane de la DAPT depuis la PCI :

- DAPT abrégée : 34 jours (31-39)
- DAPT standard :193 jours (102-366)

Compliance aux traitements :

- DAPT abrégée (2295) : au total 2280 patients suivis et 15 arrêts (2 perdus de vue et 13 retraits de consentement)
- 2087 (91,5%) compliants au traitement
- 193 (8,5%) non compliants

DAPT standard (2284) : au total 2267 patients suivis et 17 arrêts (8 perdus de vue et 9 retraits de consentement)

- 2188 (96,5%) compliants au traitement
- 79 (3,5%) non compliants

### Études en sous-groupe

#### – Étude de Smits (Patients avec ou sans traitement anticoagulant)

Données de suivi complètes à 335 j et nombre de jours médians entre PCI et DAPT :

Sur 1666 patients avec traitement anticoagulant,

- DAPT abrégé : 99,3% ; 33 jours (30-39)

- DAPT standard : 98,8% 96 jours (90-114)

Sur 2913 patients sans traitement anticoagulant :

- DAPT abrégée : 99,4% ; 34 jours (31-40)
- DAPT standard : 99,5% ; 364 jours (190-369)

#### – Étude de Valgimigli

Un total de 1196 (88%) avec PCI complexe et 3383 (88%) sans PCI complexe ont été randomisés avec une durée médiane post stent de 34 jours (32-39).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

#### Étude principale

| Caractéristiques et présentation clinique  | DAPT abrégé<br>n=2295 | DAPT standard<br>n=2284 |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Age ; années                               | 76±8,7                | 76,0±8,8                |
| Homme                                      | 1590±69,3             | 1581±69,2               |
| IMC ; Kg/m2                                | 27,25±4,68            | 27,44±4,74              |
| Historique de maladie artérielle coronaire | 556 (24,2%)           | 553 (24,2%)             |
| Hypertension artérielle                    | 1 766 (76,9%)         | 1 787 (78,2%)           |
| Diabète sucré                              | 754 (32,9%)           | 784 (34,3%)             |
| Hyperlipidémie                             | 1 542 (67,2%)         | 1 555 (68,1%)           |
| <b>Tabagisme</b>                           |                       |                         |
| – Historique                               | 874/2290 (38,2%)      | 854/2276(37,5%)         |
| – Actuel                                   | 230/2290 (1,0%)       | 184/2276 (8,1%)         |
| Maladie vasculaire périphérique*           | 243 (10,6%)           | 242 (10,6%)             |
| Maladie artérielle carotidienne            | 120 (5,2%)            | 144 (6,3%)              |
| Insuffisance cardiaque                     | 429 (18,7%)           | 438 (19,2%)             |
| FEVG**                                     | 53,48±11,44           | 52,96±11,77             |
| Antécédent d'IDM                           | 434 (18,9%)           | 430 (18,8%)             |
| Antécédent de PCI                          | 594 (25,9%)           | 594 (26,0%)             |
| Antécédent d'événement cérébraux vasc      | 268 (11,7%)           | 302 (13,2%)             |
| Antécédent de pontage                      | 170 (7,4%)            | 171 (7,5%)              |
| Maladie pulmonaire chronique               | 255 (11,1%)           | 283 (12,4%)             |
| Maladie rénale chronique                   | 418 (18,2%)           | 458 (20,1%)             |
| Maladie hépatique                          | 29 (1,3%)             | 32 (1,4%)               |
| Fibrillation atriale                       | 770 (33,6%)           | 720 (31,5%)             |
| Anticoagulant oral <sup>§</sup>            | 849 (37,0%)           | 820 (35,9%)             |
| Score PRECISE DAPT <sup>μ</sup>            | 26,81±10,91           | 26,71±11,06             |
| <b>Présentation clinique</b>               |                       |                         |
| – Angor stable                             | 922 (40,2%)           | 927 (40,6%)             |
| – Ischémie silencieuse                     | 245 (10,7%)           | 274 (12,0%)             |
| – IDM sans élévation ST                    | 595 (25,9%)           | 558 (24,4%)             |
| – IDM avec élévation ST                    | 273 (11,9%)           | 265 (11,6%)             |
| – Angor instable                           | 260 (11,3%)           | 260 (11,4%)             |
| <b>Statut clinique</b>                     |                       |                         |
| – IDM de classe Killip II, III ou IV       | 252 (11,0%)           | 254 (11,1%)             |
| – Arrêt cardiaque                          | 26 (1,1%)             | 2 (1,4%)                |

Abréviations : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IDM : infarctus du myocarde ; PCI : intervention coronaire percutanée.

Valeurs : Moyenne±EC ou n (%) ou n/N(%)

\* : **Maladie vasculaire périphérique** : définie comme claudication intermittente, pontage artérielle périphérique pour insuffisance, gangrène, insuffisance artérielle aigue, anévrisme non traité (≥6 cm de diamètre) index brachial de cheville<0,90 ou plaque aortique.

\*\* : **Fraction d'éjection ventriculaire gauche** : disponible pour 2169 patients du groupe abrégé et 2128 du groupe standard

§ : **Anticoagulant oral** : antagoniste de vitamine K ou non antagoniste de vitamine K

μ : **Score PRECISE DAPT** : composé de âge du patient, antécédent de saignement, niveau d'hémoglobine, numération des globules blancs, clairance de la créatinine. Patients avec un score ≥25 sont à haut risque de saignement.

## Études en sous-groupe

### — Étude de Smits

| Caractéristiques de présentation cliniques | Indication pour OAC |                   | Pas d'indication pour OAC |                     |
|--------------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|---------------------|
| Traitement antiplaquettaire                | Abrégée<br>n=848    | Standard<br>n=818 | Abrégée<br>n=1 447        | Standard<br>n=1 466 |
| <b>Présentation clinique</b>               |                     |                   |                           |                     |
| – Angor stable                             | 364(42,9%)          | 367 (44,9%)       | 558(38,6%)                | 560(38,2%)          |
| – Ischémie silencieuse                     | 101(11,9%)          | 131 (16,0%)       | 144(10,0%)                | 143 (9,8%)          |
| – NSTEMI                                   | 207(24,4%)          | 168 (20,5%)       | 388(26,8%)                | 390(26,6%)          |
| – STEMI                                    | 67 (7,9%)           | 72 (8,8%)         | 206(14,2%)                | 193(13,2%)          |
| – Angor instable                           | 109(12,9%)          | 80 (9,8%)         | 151(10,4%)                | 180(12,3%)          |
| <b>Statut clinique</b>                     |                     |                   |                           |                     |
| IDM Killip classe II,III,IV                | 89 (10,5%)          | 90 (11,0%)        | 163 (11,3%)               | 164 (11,2%)         |
| Arrêt cardiaque                            | 9 (1,1%)            | 12 (1,5%)         | 17 (1,2%)                 | 20 (1,4%)           |
| Fréq cardiaque ; bpm                       | 76,1±18,8           | 76,5±18,2         | 72,0±14,7(n=1446)         | 72,3±15,2(n=1462)   |
| SBP ; mmHg                                 | 134,7±24,6(n=846)   | 134,7±24,4(n=817) | 139,0± 26,4 (n=1443)      | 138,1±25,5 (n=1461) |

| Caractéristiques procédurales                   | Indication pour OAC |                    | Pas d'indication pour OAC |                     |
|-------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|
| Traitement antiplaquettaire                     | Abrégée<br>n=848    | Standard<br>n=818  | Abrégée<br>n=1 447        | Standard<br>n=1 466 |
| <b>Accès artériel</b>                           |                     |                    |                           |                     |
| – Fémoral                                       | 122(14,4%)          | 101(12,3%)         | 238(16,4%)                | 192 (13,1%)         |
| – Radial                                        | 725 (85,5%)         | 715 (87,4%)        | 1205 (83,3%)              | 1269(86,6%)         |
| – Brachial                                      | 1 (0,1%)            | 2 (0,2%)           | 4 (0,3%)                  | 5 (0,3%)            |
| <b>IABP</b>                                     | 8 (0,9%)            | 8 (1,0%)           | 16 (1,1%)                 | 22 (1,5%)           |
| <b>LVAD</b>                                     | 1 (0,1%)            | 2 (0,2%)           | 1 (0,1%)                  | 4 (0,3%)            |
| <b>Vol total contraste ; ml</b>                 | 168(78,5)(n=841)    | 171,0(81,3)(n=810) | 168,0(81,5)(n=1434)       | 164,5(78,3)(n=1452) |
| <b>Traitements médicaux durant la procédure</b> |                     |                    |                           |                     |
| Héparine non fractionnée                        | 809(95,4%)          | 782(95,6%)         | 1375(95,0%)               | 1390/1465(94,9%)    |
| Bivalirudine                                    | 3 (0,4%)            | 1 (0,1%)           | 2 (0,1%)                  | 1/1465 (0,1%)       |
| LMWH                                            | 27 (3,2%)           | 26 (3,2%)          | 36 (2,5%)                 | 38/1465 (2,6%)      |
| Cangrelor                                       | 5 (0,6%)            | 2 (0,2%)           | 3 (0,2%)                  | 1/1465 (0,1%)       |
| Glycoprotéine IIb/IIIa inhibiteur               | 28(3,3%)            | 21 (2,6%)          | 58 (4,0%)                 | 55/1465(3,8%)       |
| <b>Nombre total d'angioplasties</b>             |                     |                    |                           |                     |
| – 1                                             | 789 (93,0%)         | 757 (92,5%)        | 1304 (90,1%)              | 1309 (89,3%)        |
| – 2                                             | 57 (6,7%)           | 60 (7,3%)          | 134 (9,3%)                | 154 (10,5%)         |
| – 3                                             | 2 (0,2%)            | 1 (0,1%)           | 9 (0,6%)                  | 3 (0,2%)            |
| <b>Nombre de vaisseaux traités par patient</b>  |                     |                    |                           |                     |
| – 1                                             | 648 (76,4%)         | 607 (74,2%)        | 1068 (73,8%)              | 1042 (71,1%)        |
| – 2                                             | 166 (19,6%)         | 177 (21,6%)        | 317 (21,9%)               | 364 (24,8%)         |
| – 3                                             | 34 (4,0%)           | 34 (4,2%)          | 62 (4,3%)                 | 60 (4,1%)           |
| <b>Vaisseaux traités</b>                        |                     |                    |                           |                     |
| – LM                                            | 50 (5,9%)           | 44 (5,4%)          | 76 (5,3%)                 | 90 (6,1%)           |

|                                               |             |             |              |              |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| – LAD                                         | 449 (52,9%) | 442 (54,0%) | 791 (54,7%)  | 829 (56,5%)  |
| – LCX                                         | 248 (29,2%) | 246 (30,1%) | 404 (27,9%)  | 443 (30,2%)  |
| – RCA                                         | 301 (35,5%) | 284 (34,7%) | 553 (38,2%)  | 522 (35,6%)  |
| – Greffe de Pontage                           | 15 (1,8%)   | 19 (2,3%)   | 23 (1,6%)    | 9 (1,3%)     |
| <b>Nombre de lésions traitées par patient</b> |             |             |              |              |
| – 1                                           | 598 (70,5%) | 561 (68,6%) | 981 (67,8%)  | 975 (66,5%)  |
| – 2                                           | 182 (21,5%) | 181 (22,1%) | 321 (22,2%)  | 341 (23,3%)  |
| – ≥3                                          | 68 (8,0%)   | 76 (9,3%)   | 145 (10,0%)  | 150 (10,2%)  |
| <b>Nombre de lésions stentés par patient</b>  |             |             |              |              |
| – 1                                           | 612 (72,2%) | 568 (69,4%) | 999 (69,0%)  | 997 (68,0%)  |
| – 2                                           | 173 (20,4%) | 179 (21,9%) | 313 (21,6%)  | 328 (22,4%)  |
| – ≥3                                          | 63 (7,4%)   | 71 (8,7%)   | 135 (9,3%)   | 141 (9,6%)   |
| Au moins 1 lésion B2/C                        | 543 (64,0%) | 537 (65,6%) | 1019 (70,4%) | 1042 (71,1%) |
| <b>Caractéristiques stents</b>                |             |             |              |              |
| Nombre/pt                                     | 1,7±1,1     | 1,7±1,1     | 1,8±1,2      | 1,8±1,1      |
| Longueur totale /pt; mm                       | 37,5±28,1   | 38,7±28,1   | 40,3±29,9    | 40,3±28,6    |
| Chevauchement                                 | 172 (20,3%) | 149 (18,2%) | 316 (21,8%)  | 301 (20,5%)  |
| Bi ou trifurcation                            | 32 (3,8%)   | 41 (5,0%)   | 51 (3,5%)    | 60 (4,1%)    |

– Étude de Valgimigli

| Caractéristiques                          | DAPT abrégé       |                | DAPT standard     |                        |
|-------------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|------------------------|
| – PCI                                     | complexe<br>n=588 | Ncomp<br>=1707 | complexe<br>n=608 | non complexe<br>n=1676 |
| Age ; année                               | 76,51±8,17        | 75,98±8,88     | 76,78±8,30        | 75,66±8,92             |
| Homme                                     | 419(71,3%)        | 1171(68,6%)    | 428(70,4%)        | 1153(68,6%)            |
| IMC (kg/m²)                               | 27,56±4,61        | 27,15±4,70     | 27,56±4,62        | 27,39±4,79             |
| ATCD de maladie des artères coronaire     | 162(27,6%)        | 394 (23,1%)    | 148(24,3%)        | 405 (24,2%)            |
| HTA connue                                | 473(80,4%)        | 1293(75,7%)    | 468(77,0%)        | 1319(78,7%)            |
| – non contrôlée                           | – 23(3,9%)        | – 96 (5,6%)    | – 35 (5,8%)       | – 82 (4,9%)            |
| Diabète sucré connu                       | 202(34,4%)        | 552 (32,3%)    | 203(33,4%)        | 581 (34,7%)            |
| Hyperlipidémie connue                     | 420(70,4%)        | 1122(65,7%)    | 403(66,3%)        | 1152(68,7%)            |
| ATCD de fumeur                            | 254 (43,2%)       | 620 (36,4%)    | 232 (38,2%)       | 622 (37,3%)            |
| Fumeur actif                              | 47 (8,0%)         | 183 (10,8%)    | 39 (6,4%)         | 145 (8,7%)             |
| Pathologie vasculaire/périphérique connue | 75 (12,8%)        | 168 (9,8%)     | 62 (10,2%)        | 180 (10,7%)            |
| Pathologie coronarienne connue            | 32 (5,4%)         | 88 (5,2%)      | 38 (6,3%)         | 106 (6,3%)             |
| ATCD insuffisance cardiaque               | 116 (19,7%)       | 313 (18,3%)    | 119 (19,6%)       | 319 (19,0%)            |
| FEVG %                                    | 53,05±11,29       | 53,63±11,49    | 52,27±11,65       | 53,22±11,81            |
| ATCD IDM                                  | 124 (21,1%)       | 310 (18,2%)    | 145 (23,8%)       | 285 (17,0%)            |
| ATCD PCI                                  | 159 (27,0%)       | 435 (25,5%)    | 153 (25,2%)       | 441 (26,3%)            |
| ATCD Evt cérébrovasculaire                | 79 (13,4%)        | 189 (11,1%)    | 76 (12,5%)        | 226 (13,5%)            |
| AVC                                       | 58 (9,9%)         | 135 (7,9%)     | 56 (9,2%)         | 161 (9,6%)             |
| AIT                                       | 27 (4,6%)         | 59 (3,5%)      | 18 (3,0%)         | 66 (3,9%)              |
| Evt cérébrovasculaire indéterminé         | 3 (0,5%)          | 8 (0,5%)       | 5 (0,8%)          | 13 (0,8%)              |
| ATCD connu thromboembolisme artériel      | 14 (2,4%)         | 17 (1,0%)      | 10 (1,6%)         | 14 (0,8%)              |
| ATCD connu thromboembolisme veineux       | 41 (7,0%)         | 83 (4,9%)      | 34 (5,6%)         | 81 (4,8%)              |

|                                             |             |             |             |             |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ATCD de Pontage                             | 46 (7,8%)   | 124 (7,3%)  | 46 (7,6%)   | 125 (7,5%)  |
| ATCD Valve cardiaque mécanique prosthétique | 8 (1,4%)    | 35 (2,1%)   | 11 (1,8%)   | 47 (2,8%)   |
| Sténose de la valve aortique connue         | 22 (4,2%)   | 69 (4,4%)   | 31 (5,6%)   | 73 (4,9%)   |
| Saignement avant /après PCI qualifiante     | 39 (6,6%)   | 145 (8,5%)  | 34 (5,6%)   | 141 (8,4%)  |
| Pathologie chronique pulmonaire connue      | 72 (12,2%)  | 183 (10,7%) | 72 (11,8%)  | 211 (12,6%) |
| Insuffisance rénale chronique connue        | 131 (22,3%) | 287 (16,8%) | 122 (20,1%) | 336 (20,0%) |
| Pathologie hépatique connue                 | 8 (1,4%)    | 21 (1,2%)   | 8 (1,3%)    | 24 (1,4%)   |
| Fibrillation atriale                        | 180(30,6%)  | 590 (34,6%) | 181 (29,8%) | 539 (32,2%) |
| Historique connu de cancer                  | 98 (16,7%)  | 250 (14,6%) | 98 (16,1%)  | 253 (15,1%) |
| Cancer actif connu                          | 41 (7,0%)   | 69 (4,0%)   | 33 (5,4%)   | 93 (5,5%)   |
| Désordre hématologique ou de la coagulation | 86 (14,6%)  | 204 (12,0%) | 79 (13,0%)  | 209 (12,5%) |
| Stéroïdes ou AINS chronique                 | 60 (10,2%)  | 142 (8,3%)  | 68 (11,2%)  | 171 (10,2%) |
| Antagoniste de la vitamine K –antérieur     | 67 (11,4%)  | 260 (15,2%) | 64 (10,5%)  | 235 (14,0%) |
| Besoin d'un traitement avec anticoagulant   | 200 (34,0%) | 649 (38,0%) | 215 (35,4%) | 605 (36,1%) |
| Indication pour un OAC pdt 12 mois          | 200 (34,0%) | 648 (38,0%) | 214 (35,2%) | 604 (36,0%) |
| Traitement OAC à la randomisation           | 199 (99,5%) | 643 (99,2%) | 213 (99,5%) | 601 (99,5%) |
| Score PRECISE DAPT                          | 27,13±11,54 | 26,70±10,69 | 26,91±10,59 | 26,64±11,22 |

Abréviations : AINSs : Anti-inflammatoires non stéroïdien, ATCD : antécédents ; HTA : Hypertension artérielle, AIT : accident ischémique transitoire ; Abréviations ; IABP, Pompe intra-aortique à ballonnet ; LM : Artère principale gauche LAD, l'artère interventriculaire antérieure ; LCX : Artère circonflexe gauche ; RCA : Artère coronaire droite ; LMWH, Héparine de bas poids moléculaire ; LVAD, Assistance circulatoire gauche ; NSTEMI, Infarctus du myocarde avec absence d'élévation du segment ST ; STEMI, Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, SBP : Pression sanguine systolique.

## Analyse de la compliance au traitement antiplaquettaire

### Étude principale

2295 DAPT abrégée : au total 193 (8,4%) patients non compliant

- 2205 patients vivants : 2018 compliant au traitement attribué + **187 non-compliant au traitement attribué**
- 75 patients décédés : 69 compliant au traitement attribué + **6 non-adhésion au traitement attribué**
- [15 sorties études]

2284 DAPT standard : au total 79 (3,5%) patients non compliant

- 2186 patients vivants : 2113 compliant au traitement attribué + **73 non-compliant au traitement attribué**
- 81 décès : 75 compliant au traitement attribué + **6 non-adhésion au traitement attribué**
- [17 sorties études]

### Étude Smits

L'adhérence au régime antiplaquettaire alloué au patient a diminué dans le temps, et a été observé plus faible dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle à 12 mois dans le groupe ayant recours aux anticoagulants (82.7% vs 95.8%, p<0.001 respectivement).

### Étude Valgimigli :

Non rapporté.

| Résultats inhérents au critère de | Co-Critères | Abrégé <sup>u</sup> | Standard <sup>u</sup> | HR [IC95%]       | Différence [IC95%]  | p                  |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------|
|                                   | – NACE*     | 165 (7,5%)          | 172 (7,7%)            | 0,97[0,78 ;1,20] | -0,23%[-1,80 ;1,33] | – <0,001 (non-inf) |
|                                   | – MACCE*    | 133 (6,1%)          | 132 (5,9%)            | 1,02[0,8 ;1,30]  | 0,11[-1,29 ;1,51]   | – =0,001 (non-inf) |
|                                   | – MCB**     | 148 (6,5%)          | 211 (9,4%)            | 0,68[0,55 ;0,84] | -2,82[-4,40 ;-1,24] | – <0,001 (sup)     |

## Analyse principale

| Résultats                           | Per protocole                 |                                 | HR (IC95%)           | Intention de traiter          |                                 | HR (IC95%)           |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Traitement                          | Abrégé <sup>u</sup><br>n=2204 | Standard <sup>u</sup><br>n=2230 |                      | Abrégé <sup>u</sup><br>n=2295 | Standard <sup>u</sup><br>n=2284 |                      |
| <b>Décès CV, IDM /AVC</b>           | 100(4,6%)                     | 97 (4,4%)                       | 1,04(0,79 ;1,38)     | 103(4,5%)                     | 102(4,5%)                       | 1(0,76 ;1,32)        |
| <b>Décès</b>                        |                               |                                 |                      |                               |                                 |                      |
| Décès tous                          | 72 (3,3%)                     | 79 (3,6%)                       | 0,92(0,67 ;1,26)     | 75 (3,3%)                     | 81 (3,6%)                       | 0,92(0,67 ;1,26)     |
| Décès CV                            | 36 (1,7%)                     | 43 (2,0%)                       | 0,84(0,54 ;1,31)     | 37 (1,6%)                     | 44 (2,0%)                       | 0,84(0,54 ;1,31)     |
| Décès non-CV                        | 27 (1,2%)                     | 27 (1,2%)                       | 1,01(0,59 ;1,72)     | 29 (1,3%)                     | 28 (1,2%)                       | 1,03(0,61 ;1,73)     |
| <b>Accident vasculaire cérébral</b> |                               |                                 |                      |                               |                                 |                      |
| AVC ou AIT                          | 16 (0,7%)                     | 31 (1,4%)                       | 0,52<br>(0,28 ;0,95) | 17 (0,8%)                     | 32 (1,4%)                       | 0,53<br>(0,29 ;0,95) |
| AVC                                 | 11 (0,5%)                     | 22 (1,0%)                       | 0,50<br>(0,24 ;1,04) | 12 (0,5%)                     | 23 (1,0%)                       | 0,52<br>(0,26 ;1,04) |
| AIT                                 | 10 (0,5%)                     | 17 (0,8%)                       | NR                   | 11 (0,5%)                     | 18 (0,8%)                       | NR                   |
| AVC hém*                            | 1 (<0,1%)                     | 4 (0,2%)                        | NR                   | 1 (<0,1%)                     | 5 (0,2%)                        | NR                   |
| <b>IDM</b>                          | 59 (2,7%)                     | 46 (2,1%)                       | 1,30<br>(0,88 ;1,91) | 60 (2,7%)                     | 49 (2,2%)                       | 1,22<br>(0,84 ;1,78) |
| <b>Thromboses</b>                   |                               |                                 |                      |                               |                                 |                      |
| Déf ou prob**                       | 14 (0,6%)                     | 8 (0,4%)                        | 1,77<br>(0,74 ;4,22) | 14 (0,6%)                     | 9 (0,4%)                        | 1,55<br>(0,67 ;3,57) |
| Définies                            | 11 (0,5%)                     | 6 (0,3%)                        | 1,85<br>(0,69 ;5,01) | 11 (0,5%)                     | 7 (0,3%)                        | 1,56<br>(0,61 ;4,03) |
| Probables                           | 3 (0,1%)                      | 2 (0,1%)                        | NR                   | 3 (0,1%)                      | 2 (0,1%)                        | NR                   |
| <b>Hémorragies (BARC)</b>           |                               |                                 |                      |                               |                                 |                      |
| Type 1 à 5                          | 190(8,7%)                     | 291(13,2%)                      | 0,64(0,53 ;0,77)     | 202(8,9%)                     | 304 (13,5%)                     | 0,64(0,54 ;0,76)     |
| Type 2                              | 97 (4,5%)                     | 150 (6,8%)                      | NR                   | 102 (4,5%)                    | 152 (6,8%)                      | NR                   |
| Type 3 à 5                          | 49 (2,3%)                     | 54 (2,5%)                       | NR                   | 53 (2,3%)                     | 59 (2,6%)                       | NR                   |
| Type 4                              | 0                             | 0                               | NR                   | 0                             | 0                               | NR                   |
| Type 5                              | 2 (0,1%)                      | 7 (0,3%)                        | NR                   | 2 (0,1%)                      | 8 (0,4%)                        | NR                   |
| <b>TIMI</b>                         |                               |                                 |                      |                               |                                 |                      |
| tous                                | 38 (1,8%)                     | 44 (2,0%)                       | 0,87<br>(0,56 ;1,34) | 41 (1,8%)                     | 48 (2,1%)                       | 0,85<br>(0,56 ;1,28) |
| Mineur                              | 15 (0,7%)                     | 20 (0,9%)                       | NR                   | 16 (0,7%)                     | 21 (0,9%)                       | NR                   |
| Majeur                              | 23 (1,1%)                     | 24 (1,1%)                       | NR                   | 25 (1,1%)                     | 27 (1,2%)                       | NR                   |
| <b>GUSTO</b>                        |                               |                                 |                      |                               |                                 |                      |
| tous                                | 44 (2,0%)                     | 46 (2,1%)                       | 0,96<br>(0,64 ;1,96) | 48 (2,1%)                     | 51 (2,3%)                       | 0,93<br>(0,63 ;1,38) |
| modéré                              | 36 (1,7%)                     | 35 (1,6%)                       | NR                   | 40 (1,8%)                     | 38 (1,7%)                       | NR                   |
| sévère                              | 8 (0,4%)                      | 12 (0,6%)                       | NR                   | 8 (0,4%)                      | 14 (0,6%)                       | NR                   |

\*Hémo : hémorragique ; Def ou prob : définie ou probable ; <sup>u</sup> : A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

**TIMI** (Thrombolysis in Myocardial Infarction) TIMI avec saignement mineur défini comme une diminution observée d'au moins 3g par dL de la concentration en hémoglobine ou une diminution de 10 point de % de l'hématocrite. TIMI avec saignement majeur défini comme une hémorragie intracrânienne, une diminution d'au moins 5g par dL de la concentration en hémoglobine ou une diminution absolue de 15 point de % de l'hématocrite.

**GUSTO** (Global Use of Strategy to Open Occluded Coronary Arteries) : GUSTO avec saignement modéré défini comme des saignements conduisant à une transfusion de sang mais qui ne résulte pas en un compromis hémodynamique.

GUSTO sévère : ou saignement menaçant le pronostic vital défini comme une hémorragie intracrânienne ou un saignement qui résulte en un compromis hémodynamique entraînant une intervention.

Abréviations : AIT : Accident ischémique transitoire ; Accident cérébro vasculaire ACV

## Analyses complémentaires sur les résultats principaux

Des analyses de sensibilité testant la non-infériorité dans la population en intention de traiter et la supériorité dans la population en per protocole ont montré des résultats cohérents pour les résultats primaires et secondaires.

L'effet de la DAPT abrégée par rapport à un traitement DAPT standards sur l'incidence des composants du critère primaire était largement cohérent dans les sous-groupes.

## Analyse de sous-groupes

Étude de Smits : patients avec indication d'anticoagulant oraux/pas d'indication d'anticoagulant oraux

| Analyse en ITT                       | Indication OAC               |                                |      | Pas d'indication OAC          |                                 |        |      |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------|-------------------------------|---------------------------------|--------|------|
| Traitement                           | Abrégé <sup>μ</sup><br>n=848 | Standard <sup>μ</sup><br>n=818 | p*   | Abrégé <sup>μ</sup><br>n=1447 | Standard <sup>μ</sup><br>n=1466 | p*     | p**  |
| <b>NACE</b>                          | 68(8,0%)                     | 78(9,6%)                       | NS   | 104(7,2%)                     | 104(7,1%)                       | NS     | NS   |
| <b>MACCE</b>                         | 50(5,9%)                     | 54(6,7%)                       | NS   | 88 (6,1%)                     | 84 (5,7%)                       | NS     | NS   |
| <b>Hémorragies*</b>                  | 83(9,9%)                     | 94(11,7%)                      | NS   | 65 (4,6%)                     | 117(8,1%)                       | <0,001 | 0,06 |
| <b>Décès</b>                         |                              |                                |      |                               |                                 |        |      |
| Décès tous                           | 31(3,7%)                     | 33 (4,1%)                      | NS   | 44 (3,1%)                     | 48 (3,3%)                       | NS     | NS   |
| Décès CV                             | 16(1,9%)                     | 21 (2,6%)                      | NS   | 21 (1,5%)                     | 23 (1,6%)                       | NS     | NS   |
| Décès non-CV                         | 11(1,3%)                     | 7 (0,9%)                       | NS   | 18 (1,3%)                     | 21 (1,5%)                       | NS     | NS   |
| <b>Événements cérébro-vasculaire</b> |                              |                                |      |                               |                                 |        |      |
| ACV                                  | 3 (0,4%)                     | 13 (1,6%)                      | 0,01 | 14 (1,0%)                     | 19 (1,3%)                       | NS     | NS   |
| AVC                                  | 2 (0,2%)                     | 10 (1,3%)                      | 0,02 | 10 (0,7%)                     | 13 (0,9%)                       | NS     | NS   |
| – ischémique                         | 2 (0,2%)                     | 9 (1,1%)                       | 0,03 | 9 (0,6%)                      | 9 (0,6%)                        | NS     | 0,09 |
| – hémorragique                       | 0 (0,0%)                     | 2 (0,3%)                       | NS   | 1 (0,1%)                      | 3 (0,2%)                        | NS     | NS   |
| AIT                                  | 1 (0,1%)                     | 3 (0,4%)                       | NS   | 4 (0,3%)                      | 6 (0,4%)                        | NS     | NS   |
| <b>IDM</b>                           | 19(2,3%)                     | 17 (2,1%)                      | NS   | 41 (2,9%)                     | 32 (2,2%)                       | NS     | NS   |
| <b>Thrombose</b>                     |                              |                                |      |                               |                                 |        |      |
| Définie/probable                     | 3(0,4%)                      | 4(0,5%)                        | NS   | 11 (0,8%)                     | 5 (0,3%)                        | NS     | NS   |
| Définie                              | 2 (0,2%)                     | 3 (0,4%)                       | NS   | 9 (0,6%)                      | 4 (0,3%)                        | NS     | NS   |
| Probable                             | 1 (0,1%)                     | 1 (0,1%)                       | NS   | 2 (0,1%)                      | 1 (0,1%)                        | NS     | NS   |
| <b>Saignement BARC</b>               |                              |                                |      |                               |                                 |        |      |
| Type I                               | 34(4,1%)                     | 47 (5,8%)                      | NS   | 31 (2,2%)                     | 62 (4,3%)                       | 0,001  | NS   |
| Type II                              | 60(7,2%)                     | 65 (8,1%)                      | NS   | 42 (3,0%)                     | 87 (6,0%)                       | <0,001 | 0,02 |
| Type 3                               | 26(3,1%)                     | 33 (4,1%)                      | NS   | 27 (1,9%)                     | 26 (1,8%)                       | NS     | NS   |
| Type 3a                              | 11(1,3%)                     | 18 (2,2%)                      | NS   | 15 (1,1%)                     | 12 (0,8%)                       | NS     | NS   |
| Type3b                               | 13(1,6%)                     | 12 (1,5%)                      | NS   | 8 (0,6%)                      | 8 (0,6%)                        | NS     | NS   |
| Type 3c                              | 3 (0,4%)                     | 3 (0,4%)                       | NS   | 4 (0,3%)                      | 6 (0,4%)                        | NS     | NS   |
| Type 4                               | 0 (0,0%)                     | 0 (0,0%)                       | NA-  | 0 (0,0%)                      | 0 (0,0%)                        | NA     | NA   |
| Type 5                               | 1 (0,1%)                     | 3 (0,4%)                       | NS   | 1 (0,1%)                      | 5 (0,4%)                        | NS     | NS   |
| Type 5a                              | 0 (0,0%)                     | 1 (0,1%)                       | NS   | 0 (0,0%)                      | 1 (0,1%)                        | NS     | NS   |
| Type5b                               | 1 (0,1%)                     | 2 (0,3%)                       | NS   | 1 (0,1%)                      | 4 (0,2%)                        | NS     | NS   |
| Type3/5                              | 27(3,2%)                     | 36 (4,5%)                      | NS   | 28 (2,0%)                     | 31 (2,1%)                       | NS     | NS   |

\*hémorragie majeure ou mineure cliniquement pertinente ; <sup>μ</sup> : A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT. Abréviations : ACV : accident cérébro vasculaire ; AVC : accident vasculaire cérébral

Dans l'analyse de la population PP : résultats des co critères primaires restent inchangés.

## Étude de Valgimigli

| Analyse en ITT       | PCI complexe                 |                                |                  |       | PCI non complexe              |                                 |                 |       |
|----------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|-------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------|
| Traite-ment          | Abrégé <sup>μ</sup><br>n=588 | Standard <sup>μ</sup><br>n=608 | HR (IC95%)       | p     | Abrégé <sup>μ</sup><br>n=1707 | Standard <sup>μ</sup><br>n=1676 | HR              | p     |
| <b>NACE</b>          | 49(8,35)                     | 49(8,08)                       | 1,03 (0,69-1,52) | NS    | 123 (7,24)                    | 133 (7,98)                      | 0,90(0,71-1,15) | NS    |
| <b>MACCE</b>         | 43(7,33)                     | 36(5,94)                       | 1,29 (0,79-1,92) | NS    | 95 (5,59)                     | 102 (6,12)                      | 0,91(0,69-1,21) | NS    |
| <b>Hémorra-gies*</b> | 35(6,03)                     | 55(9,15)                       | 0,64 (0,42-0,98) | 0,038 | 113 (6,71)                    | 156 (9,44)                      | 0,70(0,55-0,89) | 0,004 |
| <b>Décès</b>         | 19(3,24)                     | 18(2,97)                       | 1,09 (0,57-2,07) | NS    | 56 (3,30)                     | 63 (3,78)                       | 0,87(0,61-1,25) | NS    |

|             |          |          |                   |    |           |           |                 |    |
|-------------|----------|----------|-------------------|----|-----------|-----------|-----------------|----|
| <b>AVC</b>  | 3 (0,52) | 4 (0,67) | 0,77 (0,17-3,45)  | NS | 9 (0,53)  | 19 (1,16) | 0,46(0,21-1,02) | NS |
| <b>IDM</b>  | 23(3,97) | 19(3,17) | 1,25 (0,68-2,30)  | NS | 37 (2,21) | 30 (1,83) | 1,21(0,75-1,96) | NS |
| <b>ST**</b> | 4(0,69)  | 6 (1,00) | 0,69(0,199-2,44°) | NS | 10 (0,60) | 3 (0,18)  | 3,27(0,9-11,89) | NS |

\* Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente \*\*ST : thrombose de stent définies ou probables <sup>u</sup> : A priori seul le stent ULTIMASTER a été associé à la DAPT

#### Effets indésirables

Les événements indésirables concernent les résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires