

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****HT SUPREME**

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

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 30 mai 2023

Faisant suite à l'examen du 30 mai 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 30 mai 2023.

Demandeur : SINOMED B.V. (Pays-Bas)

Fabricant : SINO MEDICAL SCIENCES TECHNOLOGY INC. (Chine)

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 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).
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : Rapport d'évaluation technologique relatif aux endoprothèses coronaires de la HAS de mai 2018. Recommandations professionnelles américaines de l'ACC/AHA/SCAI sur la revascularisation des artères coronaires de 2021. Données spécifiques : PIONEER I : étude de prémarquage CE, « first-in-man », prospective, multicentrique, contrôlée randomisée réalisée en simple insu, de non-
--------------------------	---

infériorité dont l'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité du stent à élution de sirolimus en polymère biodégradable HT SUPREME au stent à élution de zotarolimus en polymère durable de la gamme RESOLUTE en termes de perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois chez 170 patients avec un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse avec une atteinte des lésions coronariennes de novo. Le suivi à 3 ans est également analysé.

PIONEER III : étude prospective, multicentrique internationale, contrôlée randomisée (2 :1) en simple aveugle, de non-infériorité dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent HT SUPREME par rapport aux stents coronaires à élution d'évérolimus chez 1629 patients ayant une maladie coronaire ischémique symptomatique avec des lésions coronaires de novo. Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF), évalué à 12 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable HT SUPREME est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.

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

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

Population cible

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents coronaires actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir HT SUPREME est de 211 000 patients 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.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	18
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	20
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	20
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	20
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	21
6.1 Comparateurs retenus	21
6.2 Niveau d'ASA	22
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	22
8. Durée d'inscription proposée	22
9. Population cible	22
Annexes	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – mai 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Modèles	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
BMA-2.2510	2,25	10
BMA-2.2515	2,25	15
BMA-2.2520	2,25	20
BMA-2.2525	2,25	25
BMA-2.2530	2,25	30
BMA-2.2535	2,25	35
BMA-2.5010	2,50	10
BMA-2.5015	2,50	15
BMA-2.5020	2,50	20
BMA-2.5025	2,50	25
BMA-2.5030	2,50	30
BMA-2.5035	2,50	35
BMA-2.7510	2,75	10
BMA-2.7515	2,75	15
BMA-2.7520	2,75	20
BMA-2.7525	2,75	25
BMA-2.7530	2,75	30
BMA-2.7535	2,75	35
BMA-3.0010	3,00	10
BMA-3.0015	3,00	15
BMA-3.0020	3,00	20
BMA-3.0025	3,00	25
BMA-3.0030	3,00	30
BMA-3.0035	3,00	35
BMA-3.2510	3,25	10
BMA-3.2515	3,25	15
BMA-3.2520	3,25	20
BMA-3.2525	3,25	25
BMA-3.2530	3,25	30
BMA-3.2535	3,25	35

BMA-3.5010	3,50	10
BMA-3.5015	3,50	15
BMA-3.5020	3,50	20
BMA-3.5025	3,50	25
BMA-3.5030	3,50	30
BMA-3.5035	3,50	35
BMA-4.0010	4,00	10
BMA-4.0015	4,00	15
BMA-4.0020	4,00	20
BMA-4.0025	4,00	25
BMA-4.0030	4,00	30
BMA-4.0035	4,00	35

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est « Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues. »

1.4.3 ASA revendiquée(s)

Aucune amélioration du service attendu (ASA) n'est revendiquée par rapport aux « autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues. »

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stent coronaire à élution de principe actif (sirolimus) HT SUPREME.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0344), Pays Bas.

3.2 Description

Le système d'endoprothèse coronaire HT SUPREME se compose :

- d'une plateforme ou stent en alliage cobalt-chrome (L605), disponible dans plusieurs combinaisons de diamètre et de longueur (voir chapitre 1.2), avec une épaisseur de maille de 80µm. Cette plateforme est recouverte :
 - d'une première couche de polymère non dégradabile, inactif, à base de méthacrylate de poly n-butyle (PBMA) en liaison covalente avec la surface de l'endoprothèse ;
 - d'une couche supérieure de polymère biodégradable à base d'acide polylactique co-glycolique (PLGA) à élution de sirolimus, à la concentration de 1,2 µg /mm² de sirolimus avec un contenu médicamenteux nominal maximum de 285 µg sur la grande endoprothèse (4,00 x 35 mm). Au bout de 28 jours, plus de 90% du sirolimus est libéré et la couche supérieure est complètement résorbée en 4 à 6 semaines
- d'un système de pose à échange rapide par ballonnet déployable.

3.3 Fonctions assurées

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

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

Le stent actif HT SUPREME qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminaire des vaisseaux coronaires » (tableau ci-dessous) (version 72¹ applicable au 01/04/2023).

¹Assurance maladie. CCAM version 72. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/version-actuelle/index.php>

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
DDPF002	Recanalisation d'artère 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 Données non spécifiques

Les données de preuves non spécifiques s'appuient sur les éléments suivants :

- Le rapport d'évaluation technologique relatif aux endoprothèses coronaires de la HAS de mai 2018. Les conclusions de ce rapport sont décrites en suivant.
- Les recommandations du NICE sur les syndromes coronaires aigus ne sont pas retenues car elles ne remettent pas en cause les conclusions du rapport de la HAS de 2018.
- Les recommandations professionnelles américaines de l'ACC/AHA/SCAI de 2021 sur la revascularisation des artères coronaires sont décrites en suivant.

Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la HAS en mai 2018 - conclusions de la CNEDiMTS²

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

² Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf

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 puissante 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.

Recommandations professionnelle américaine de ACC/AHA/SCAI de 2021³

Cette recommandation portant sur la revascularisation artérielle coronaire est basée sur une revue de la littérature de mai 2019 à septembre 2019 (Pubmed, Embase, Cochrane, CINHL et autres bases de données) ainsi que sur les études complémentaires pertinentes publiées jusqu'en mai 2021. Elles remplacent les recommandations de 2011 et de 2015 concernant les interventions coronaires percutanées.

Un paragraphe aborde le choix du stent coronaire, il est indiqué :

- Pour les patients devant subir une angioplastie (ICP), le stent actif doit être utilisés préférentiellement aux stents nus pour prévenir les resténoses, les infarctus du myocarde ou les thromboses de stent aiguës (recommandation de niveau 1 grade A).
- Dans l'évaluation des thromboses précoces et tardives, plusieurs méta-analyses, suggèrent que les stents peuvent être classés du plus sûr au moins sûr, comme suit : stents actifs à polymère durable ≥ stents actifs à polymères biodégradables > stents nus.

³ Lawton JS, Tamis-Holland J, Bangalore S, Bates E, Beckie T, Bischoff J et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guidelines for coronary artery revascularization. J Am Coll Cardiol. 2022 ; 79, n°2 :e21-e129.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve spécifiques fournies par la firme s'appuient sur 2 études publiées :

- **Étude PIONEER I** : résultats à 1 et 3 ans.
- **Étude PIONEER III** : résultats à 1 an. Les 2 analyses en sous-groupe dont une sur les lésions complexes et l'autre sur les patients diabétiques ne sont pas retenues au motif que les résultats de ces analyses sur le TLF à 12 mois sont fournis dans la publication princeps PIONEER III.
- **Étude PIONEER IV** : le rapport d'étude du 10 février 2023⁴ concernant les événements indésirables de 8 patients avec un syndrome coronaire aigu STEMI sur les 716 actuellement randomisés suivis entre 30 jours et 6 mois n'est pas retenu compte tenu du très faible effectif de patients analysés dans cette indication.

Étude 1 : PIONEER I : Von Birgelen et al. 2018⁵ et Chang et al. 2020⁶ suivi à 3 ans -

Cette étude est détaillée dans un résumé tabulé en annexe.

À noter : BUMA SUPREME est l'ancien nom de HT SUPREME (changement de nom en 2021).

L'étude PIONEER I est un essai de prémarquage CE, « first-in-man », prospectif, multicentrique européen, contrôlé randomisé réalisé en simple insu, de non-infériorité dont l'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité du stent à élution de sirolimus en polymère biodégradable BUMA SUPREME (ancien nom de HT SUPREME) au stent à élution de zotarolimus en polymère durable de la gamme RESOLUTE⁷ chez 170 patients ayant un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse avec une atteinte des lésions coronariennes de novo. Le suivi à 3 ans était également fourni.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive (« LLL- late lumen loss ») dans l'endoprothèse (« in-stent »), évaluée à 9 mois après l'implantation de l'endoprothèse par une angiographie quantitative coronaire (QCA).

Les principaux critères de jugement secondaires cliniques évalués à 1, 9 et 12 et 36 mois : sont le succès du dispositif aigu⁸, le succès de la procédure⁹, le critère composite orienté dispositif (DoCE) et ses composants individuels comprenant : le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde du vaisseau cible (TV-MI) et la revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée (CI-TLR) et les thromboses de stents.

La taille de l'échantillon de 170 patients a été calculée de façon à obtenir une puissance statistique de 95% pour démontrer la non-infériorité en termes de perte de lumière tardive (LLL) à 9 mois de 0,22 mm dans les 2 groupes, justifiées, avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et avec une prévision de

⁴ Report 10/02/2023 on the safety profile of STEMI patients in PIONEER IV trial (full title : Non inferiority of angiography-derived physiology guidance versus usual care in an allcomers PCI population treated with unrestricted use of the healing-targeted SUPREME (HT SUPREME TM) drug eluting stent and P2Y12 inhibitor monotherapy after one month of dual antiplatelet therapy : the PIONEER IV).

⁵ Von Birgelen C, Asano T, Amoroso G, Aminian A, Brugaletta S, Vrolix M et al. First-in-man randomised comparison of the BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus a durable polymer zotarolimus-eluting coronary stent: the PIONEER trial ; EuroIntervention . 2018;13 :2026-2035.

⁶ Chang et al. BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus a durable polymer zotarolimus-eluting coronary stent: three-year clinical outcomes of the PIONEER trial, EuroIntervention. 2020 ;

⁷ Stent de la gamme RESOLUTE : RESOLUTE INTEGRITY ou RESOLUTE ONYX

⁸ défini comme une sténose du diamètre post-procédure <30% avec le stent assigné par la randomisation

⁹ défini comme succès du dispositif sans la survenue d'un décès cardiaque, d'un infarctus du myocarde du vaisseau cible (TV-MI) (c'est-à-dire un IDM qui n'est pas clairement attribuable à un vaisseau non impliqué dans l'intervention), ou une revascularisation de la lésion cible (TLR) pendant l'hospitalisation de référence

sortie d'étude 10%. La marge de non-infériorité justifiée était estimée à 0,16 mm. Les patients ont été analysés en ITT.

Un comité indépendant était chargé de l'adjudication des événements cliniques et un laboratoire indépendant était chargé de réaliser l'analyse quantitative angiographique.

– Résultats

Au total, entre avril 2015 et janvier 2016, 170 patients ont été randomisés (83 dans le groupe BUMA SUPREME, soit 95 lésions et 87 dans le groupe RESOLUTE, soit 101 lésions). 74,7% étaient des hommes dans le groupe BUMA et 73,6% dans le groupe RESOLUTE respectivement âgés en moyenne de 64,3±8,9 ans et de 62,5±9,3 ans.

L'indication principale était l'angor stable avec 50,6% des patients dans le groupe BUMA et 59,8% dans le groupe RESOLUTE. Environ 24% des patients avaient un angor instable dans le groupe BUMA et 17% dans le groupe RESOLUTE.

– Critère de jugement principal à 9 mois

ITT	BUMA N=83/ L= 95	RESOLUTE N=87/L= 101	Différence [IC95%]	p _{inf}	p _{non-inf}
LLL (in-sent) mm	0,29 ± 0,33	0,14 ± 0,37	0,15 [0,06 ; 0,27]	0,004	0,453

A 9 mois de suivi, les résultats angiographiques étaient disponibles pour 93,9% (78/83) patients et 94,7 % (90/95) lésions dans le groupe BUMA SUPREME et 90,8% (79/87) et 90,1 % (91/101) lésions dans le groupe RESOLUTE.

– Critères de jugement secondaires cliniques à 12 mois et à 3 ans

ITT	BUMA N= 82*	RESOLUTE N= 87	Différence [IC 95%]	p
Décès d'origine cardiaque				
1 an*	1 (1,2%)	1 (1,1%)	0,1% [-3,2%, 3,3%]	NS
3 ans**	1/83 (1,2%)	1/87 (1,1%)	0,1% [-3,2% ; 3,3%]	NS
Infarctus du vaisseau cible (TV-MI)				
1 an	1 (1,2%)	2 (2,3%)	-1,1% [-5,0% ; 2,9%]	NS
3 ans	2/83 (2,4%)	2/87 (2,3%)	0,1% [-4,5% ; 4,7%]	NS
Revascularisation de la lésion cible, cliniquement indiquée (CI-TLR)				
1 an	2 (2,4%)	3 (3,4%)	-1,0% [-6,1% ; 4,1%]	NS
3 ans	3/83 (3,6%)	3/87 (3,4%)	0,2% [-5,4% ; 5,7%]	NS
DOCE				
1 an	4 (4,9%)	5 (5,7%)	-0,9% [-7,6% ; 5,9%]	NS
3 ans	6/83 (7,2%)	5/87 (5,7%)	1,5% [-5,9% ; 8,9%]	NS
Thrombose intra-stent certaine ou probable				
1 an	0 (0%)	0 (0%)	0,0%	NA
3 ans	NR	NR	NR	NA

*A 1 an, le suivi clinique est disponible pour 98,8% (82/83) car un patient a refusé le suivi à 12 mois dans le groupe BUMA SUPREME et de 100% dans le groupe RESOLUTE.

**A 3 ans, le suivi clinique était supérieur à 95% dans les 2 groupes (valeurs absolues non rapportées).

Conclusion/Limites :

A 9 mois, cette étude ne démontre pas la non-infériorité sur la perte de lumière tardive, pour le stent BUMA SUPREME ($0,29 \pm 0,33$ mm) par rapport au stent RESOLUTE ($0,14 \pm 0,37$ mm) avec perte d'efficacité consentie de $0,016$ mm et p de non-infériorité non-significatif. A 3 ans, les résultats sur les thromboses ne sont pas rapportés et par ailleurs, il n'est pas précisé si la randomisation était centralisée.

Étude 2 : PIONEER III : Lansky et al. 2021¹⁰

Cette étude est détaillée dans un résumé tabulé en annexe.

À noter : SUPREME est bien le stent HT SUPREME, comme confirmé par la firme.

L'étude PIONEER III est une étude prospective, multicentrique internationale, contrôlée randomisée (2 :1) en simple aveugle, de non-infériorité. Son objectif principal était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent SUPREME¹¹ par rapport aux stents coronaires à élution d'évérolimus de la gamme XIENCE ou de la gamme PROMUS (DP-EES) chez 1632 patients ayant une maladie coronaire ischémique symptomatique avec des lésions coronaires de novo.

L'étude ne permettait pas l'inclusion de patients avec un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST ou STEMI ni l'inclusion des lésions cibles telles que celles avec une occlusion totale (flux TIMI0), localisées dans une artère native nécessitant une greffe de veine saphène, avec une sténose du tronc commun gauche non protégé, et de resténose intra-stent.

Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF), évalué à 12 mois. C'est un critère composite orienté sur le dispositif composé de : décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde du vaisseau cible, et de la revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée (TLR-ID).

Les critères secondaires étaient principalement les critères individuels du TLF, les événements cardiaques majeurs ou MACE et les thromboses de stent définies ou probables. Les taux de succès de lésion¹², de dispositif¹³ et de procédure¹⁴ étaient également évalués. Les autres critères secondaires sont détaillés dans le résumé tabulé.

Un échantillon de 1 632 patients (1088 dans le groupe HT SUPREME et 544 dans le groupe DP-EES) a été calculé, en assumant un TLF de 6,5% à 12 mois dans le bras contrôle, un risque alpha unilatéral de 0,025, et un taux d'attrition à 1 an de 5%. L'étude a été conçue pour démontrer la non-infériorité (marge de 3,58 % justifiée) sur l'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois dans les populations de patients en intention de traiter et per-protocole du stent SUPREME par rapport au stent à élution d'évérolimus.

Un comité indépendant était en charge de l'adjudication et la classification des critères d'évaluation.

¹⁰ Lansky AJ . Novel. Supreme Drug-Eluting Stents With Early Synchronized Antiproliferative Drug Delivery to Inhibit Smooth Muscle Cell Proliferation After Drug-Eluting Stents Implantation in Coronary Artery Disease: Results of the PIONEER III Randomized Clinical Trial. Circulation. 2021

¹¹ La société SINOMED B.V confirme que le stent testé dans l'étude PIONEER III, appelé « SUPREME » est bien le stent HT SUPREME faisant l'objet de cette présente demande.

¹² Succès de la lésion : est définie comme une sténose résiduelle in-stent <30%, mesurée par QCA en post procédure

¹³ Succès du dispositif : est définie comme une sténose résiduelle in-stent <30% de la lésion cible, mesurée par QCA en post procédure pour des lésions traitées par le stent attribué. Les lésions traitées de multiple stent ou 1 stent est celui attribué et ≥ 1 stent est celui non attribué sont considérées en échec du dispositif.

¹⁴ Succès de la procédure est définie comme un succès de la lésion sans MACE (tous le décès, infarctus du myocarde et TLR)

– Résultats

Au total entre octobre 2017 et juillet 2019, 1 631 patients ont été recrutés dont 1 629 patients ont été randomisés : 1 086 (1 304 lésions) dans le groupe SUPREME et 543 (677 lésions) dans le groupe DP EES. A 1 an, le taux de suivi était de 96,9% (1 036/1 069) dans groupe SUPREME avec au total 60 sorties d'étude et de 98,3% (521/530) dans groupe DP EES avec au total 37 sorties d'étude.

En termes de caractéristiques cliniques, les indications de traitement étaient similaires dans les 2 groupes, environ la moitié des patients avaient un angor stable, environ 20% un angor instable, environ 10% une ischémie silencieuse et environ 20% syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (NSTEMI). Au total 28,6% des patients avaient une pathologie multi-vaisseaux, 11,2% (n=122) dans le groupe SUPREME et 13,7% (n=74) dans le groupe DP-DES.

Le nombre de stent par patient était similaire dans les 2 groupes de $1,2 \pm 0,5$ dans le groupe SUPREME et de $1,3 \pm 0,5$ dans le groupe DP-EES. Les longueurs et le diamètre des lésions stentées sont similaires dans les 2 groupes respectivement de $20,8 \pm 8,17$ dans le groupe SUPREME et de $20,44 \pm 7,94$ dans le groupe DP-DES, et de $2,98 \pm 0,40$ dans le groupe SUPREME versus $3 \pm 0,43$ dans le groupe DP-DES. Les lésions complexes de calcifications, de bifurcations et de tortuosités sont également comparables dans les 2 groupes.

78,4% (n=1022) dans le bras SUPREME ont eu une procédure de pré-dilatation et 71,6% (n=485) dans le bras DP-EES (p=0,0009).

Les résultats finaux de l'analyse angiographique centralisée rapporte des résultats comparables dans les 2 bras mais le nombre de lésions mesuré n'est pas identique selon les critères.

Toutes ces caractéristiques sont détaillées dans le résumé tabulé.

– Critère de jugement principal

TLF	SUPREME n= 1 086	DP-EES n= 543	Différence de risque absolue [IC 95%]	pnon-inf
ITT	57/1057 (5,4%)	27/532 (5,1%)	0,32% [-1,87 ; 2,50%*]	0,002
PP	57/1053 (5,4)	27/531 (5,1%)	0,33% [-1,86 ; 2,52%*]	0,002

*Borne supérieure de l'IC95% < marge de non-infériorité de 3,58

Une analyse sur le TLF dans des sous-groupes à haut risque prédéfinis (âge, genre, SCA, diabète, région, maladie multivaisseaux, et vaisseau unique, Score A/B1 et B2/C, longueur de lésion et diamètre du vaisseau de référence) ne rapporte pas de différence entre les 2 groupes de traitement (pinteraction=NS).

– Critères de jugement secondaires

ITT	SUPREME N= 1 086	DP-EES N= 543	p
Succès de lésion	1271/1275 (99,7%)	653/656 (99,5%)	NS
Succès du dispositif	1212/1246 (97,3%)	640/648 (98,9%)	NS

ITT	SUPREME N= 1 086	DP-EES N= 543	Hazard ratio [IC 95%]	P
Critères composant les critères de jugement principal				
Décès cardiaque	3 (0,3%)	4 (0,8%)	0,37 [0,08-1,67]	NS
TV-IDM	36 (3,4%)	22 (4,1%)	0,82 [0,48-1,39]	NS
CI-TLR	24 (2,3%)	5 (1,0%)*	2,42 [0,92-6,34]	NS
Autres critères de jugement secondaires				
TVF	66 (6,2%)	34 (6,3%)	0,97 [0,64-1,46]	NS
CI- TVR	38 (3,6%)	16 (3,0%)	1,19 [0,66-2,13]	NS
MACE	79 (7,4%)	39 (7,2%)	1,01 (0,69-1,48)	NS
Décès (tous)	6 (0,6%)	8 (1,5%)	0,37 (0,13-1,08)	NS
IDM (tous)	51 (4,8%)	24 (4,4%)	1,06 (0,65-1,72)	NS
TLR (tous)	26 (2,5%)	5 (1,0%)	2,62 (1,01-6,83)	0,040
TVR (tous)	40 (3,8%)	16 (3,0%)	1,25 (0,70-2,24)	NS
Revascularisations (Toutes)	55 (5,2%)	21 (4,0%)	1,32 (0,80-2,18)	NS
ST certaine ou probable	8 (0,7%)	2 (0,4%)	2,00 (0,42-9,42)	NS
– aiguë (0-30jours)	7 (0,6%)	2 (0,4%)	1,75 (0,36-8,42)	NS
– tardive (31-365 jours)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	NA	NS

* 0,9% dans le corps du texte

Conclusion /limites :

Au total, cette étude, contrôlée randomisée multicentrique internationale en simple aveugle totalisant 1629 patients, permet de conclure à la non-infériorité du stent SUPREME par rapport au stent à élution d'évérolimus (gamme XIENCE et PROMUS) en termes de taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois (TLF) de 5,4% dans le bras SUPREME et de 5,1% dans le bras évérolimus avec un p non-infériorité statistiquement significatif. Ce résultat est confirmé sur la population en per-protocole. En termes de thromboses de stent, le taux est de 0,7% (n=8) dans le bras SUPREME et de 0,4% (n=2) dans le bras DP-EES mais aucune différence significative n'est rapportée. Les taux de succès de lésion et de dispositif sont respectivement supérieurs à 99% et 97% dans les 2 groupes, sans différence significative.

Limites :

- Environ 20% de patients avec un syndrome coronaire aigu N-STEMI ainsi qu'environ 20% avec un angor instable ont été inclus dans cette étude permettant l'extrapolation des résultats aux patients avec un syndrome coronaire aigu STEMI ou ST+ qui n'étaient pas inclus dans cette étude.
- Les lésions complexes telles que la sténose du tronc commun gauche non protégé, la resténose intra-stent, la sténose de greffon veineux, l'occlusion totale font partie des critères de non-inclusions de cette étude.
- La justification de la randomisation déséquilibrée (2 :1) en faveur de SUPREME n'est pas apportée.
- Le succès de la procédure prévue comme critère secondaire n'est pas rapporté dans la publication.

- Une analyse du point de basculement a été réalisée pour évaluer l'impact des perdus de vue mais elle n'est pas rapportée (groupe SUPREME, 13 perdus de vues et groupe DP-EES, 4 perdus de vue).

Étude en cours :

- **Étude PIONEER IV** (identifiant ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04923191 est une étude post-commercialisation, multicentrique (Europe et France), contrôlée randomisée en simple aveugle qui vise à comparer les données cliniques de sécurité avec guidage physiologique dérivé de l'angiographie par rapport au guidage physiologique standard du stent HT SUPREME chez 2 540 avec une insuffisance coronaire (toutes situations).

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude PIONEER III relevant du critère de jugement principal et des critères secondaires sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent dans le monde incluant l'Europe (hors France car non commercialisé en France) entre 2018 et 2022, une incidence d'événements indésirables de 0,336%. Les principaux événements rapportés sont des douleurs de poitrine/atypique/récurrente (n=7), des chirurgies de pontage coronaire (n=3), des fibrillations atriales/flutter (n=3), des infarctus du myocarde peri-procédure (n=3), une angine de poitrine instable (n=3), et 4 décès¹⁵.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total pour l'inscription du stent actif à élution de sirolimus, HT SUPREME, la firme a fourni 2 études spécifiques, les études contrôlées randomisées multicentriques PIONEER « first in man » sur un critère principal angiographique et PIONEER III sur un critère de jugement principal clinique à 1 an, et 2 analyses en sous-groupes de PIONEER III prévues a priori.

L'étude PIONEER III permet de conclure à la non-infériorité du stent HT-SUPREME par rapport aux stents actifs à élution d'évérolimus et cette étude est en accord avec le référentiel de la CNEDiMTS² pour l'inscription d'un nouveau stent actif sur la LPPR. Les données cliniques initiales ont inclus des patients SCA N-STEMI et avec un angor instable, permettant leur extrapolation aux patients SCA STEMI. Cependant, cette étude n'a pas inclus de patients avec lésions complexes telles que les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les resténoses intra-stent cliniques, les sténoses du greffon veineux ni les occlusions coronaires totales.

¹⁵Selon la firme, les 4 décès ne sont pas en lien avec le stent, ils sont liés : à des suites de métastases hépatiques et une masse au niveau du pancréas ; à des suites d'une insuffisance aigüe respiratoire sur une insuffisance respiratoire chronique du fait d'un emphysème pulmonaire connu depuis longtemps, à une insuffisance cardiaque congestive en décompensation aiguë et pour le 4^{ème} cas, à un non-reflux sanguin.

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 bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- **Le traitement médicamenteux symptomatique :**

- **Les bêtabloquants** sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.
- **Les dérivés nitrés à libération prolongée** sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

- **Les procédures de revascularisation :**

- **La thrombolyse** : La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.
- **L'angioplastie coronaire** : L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation 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 2016¹⁶.

- **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

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

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, préféré 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 démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

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

– SCA non ST+

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les 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), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

- **Les facteurs de risque ischémique** sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent >60 mm, une occlusion totale chronique.
- **Les facteurs de risque de thromboses de stent** sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, 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+) ¹⁶.

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 1ère resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées : en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique du stent coronaire à élution de principe actif (sirolimus) HT SUPREME dans l'indication suivante :

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.

4.2 Intérêt de santé 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.

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 monde¹⁷.

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016¹⁸, 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)¹⁹.

¹⁷ Khan M, Hashim M, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus 2020 ; 12(7): e9349.

¹⁸ 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. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

¹⁹ Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

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°13²⁰.

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^{21,22}.

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 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 cas²³.

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁴ 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 NorStent²⁵ 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 HT SUPREME 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 HT SUPREME a un intérêt de santé publique.

²⁰ HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

²¹ 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. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022].

²² L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

²³ 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. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

²⁴ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

²⁵ Bonaa KH, Mannsveit J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygaard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

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 HT SUPREME 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 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).

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 de prescription et d'utilisation

Les modalités d'utilisation de HT-SUPREME sont les suivantes :

- S'agissant l'activité de cardiologie interventionnelle
Pour l'activité de soins mentionnée au 11° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « Activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie »²⁶ ou, à compter du 1er juin 2023, « Activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie », les conditions d'implantation et techniques de fonctionnement²⁷ sont précisées respectivement aux articles [R. 6123-128 à R. 6123-133-2](#) et aux articles [D. 6124-179 à D. 6124-185-1](#) du code de la santé publique :
 - L'arrêté du 16 mars 2022²⁸ fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique entrera également en vigueur à compter du 1er juin 2023.
L'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, deviendra caduque au 1er juin 2023.
- Le nombre d'unités implantées doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégant plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.

²⁶ Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation de l'activités interventionnelles sous imagerie médicale sera donc abrogé à compter du 1er juin 2023.

²⁷ Décrets n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie sera donc abrogé à compter du 1er juin 2023.

²⁸ 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 sera donc abrogé à compter du 1er juin 2023.

- 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 plaquetitaires 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 plaquetitaires 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 HT SUPREME est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes²⁹ :

- Champs magnétique statique de 1,5 T et 3,0 T ;
 - Champ magnétique de gradient spatial maximum de 4000 G/cm ou moins ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) moyen du corps entier ≤ 2 W/kg (mode de fonctionnement normal) pour un système IRM de 1,5 T ou 3,0 T.

Selon les conditions ci-dessus et d'après les essais non cliniques :

- un artefact d'image produit par le dispositif s'étend à environ 6 mm de l'endoprothèse HT SUPREME lors de l'acquisition avec une séquence d'impulsions d'écho du gradient et un système IRM de 3,0T.
- une élévation de la température inférieure à 5,0°C maximum après 15 minutes d'acquisition en continu est produit par l'endoprothèse HT SUPREME.

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)³⁰.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Dans le rapport d'évaluation technologiques sur les endoprothèses coronaires de 2018², la Commission a conclu que, comparé aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

Concernant le choix du stent coronaire, la recommandation professionnelle européenne de 2018 comme la recommandation américaine de 2021, ne se positionnent pas préférentiellement une gamme ou un stent plutôt qu'un autre, au sein des stents actifs.

²⁹ Notice de marquage CE HT SUPREME du 20/08/2021

³⁰ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

Le comparateur retenu est : « les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues ».

6.2 Niveau d'ASA

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018² ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de HT SUPREME par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR 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.

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 HT SUPREME ne peut être estimée.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 319 095 stents actifs ont été implantés en 2021³¹. Compte tenu du nombre moyen de stents actifs implantés de 1,53 /patient³², la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ 208 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020³¹ en très légère baisse par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

³¹ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des code LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

³² 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.

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
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	319 095	208 000	16,3 %

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 coronaires actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir HT SUPREME est de 211 000 patients 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

Référence	Étude PIONEER Résultats à 1 an : Von Birgelen C, Asano T, Amoroso G, Aminian A, Brugaletta S, Vrolix M et al. First-in-man randomised comparison of the BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus a durable polymer zotarolimus-eluting coronary stent: the PIONEER trial ; EuroIntervention . 2018;13 :2026-2035. Résultats à 3 ans : Chang CC, Kogame N, Asano , Von Birgelen, C et al. BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus a durable polymer zotarolimus-eluting coronary stent: three-year clinical outcomes of the PIONEER trial ; EuroIntervention 2020;16:e900-e903.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en simple aveugle de non-infériorité, pré-marquage CE ou first in man.
Date et durée de l'étude	Sélection des patients entre avril 2015 et janvier 2016. Un suivi de 1 an pour les critères cliniques est prévu.
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité du stent coronaire à élution de sirolimus HT SUPREME par rapport aux autres stents à élution de zotarolimus (RESOLUTE ONYX et RESOLUTE INTERGRITY).
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Angor stable ou instable ou d'une ischémie silencieuse ; – Une ou deux lésions cibles distinctes et de novo (une seule lésion cible par territoire épicaudique majeur) avec une sténose de 50 à 99 % du diamètre luminal, Lésion dans un vaisseau de référence de 2,5 à 4,5 mm et une longueur de la lésion cible permettant le traitement avec un seul stent. Principaux critères de non-inclusion : – Infarctus du myocarde en évolution ; – Lésion cible bifurquée impliquant une branche latérale > 2 mm ; – Lésion cible dans l'artère principale gauche ; – Lésion cible aorto-ostiale. – Lésion cible resténotique
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique : Pays-Bas (Enschede), Espagne (Barcelone), et Angleterre (Londres)
Produits étudiés	– BUMA SUPREME ou BUMA (ancien nom du dispositif HT SUPREME) = groupe test : stent coronaire en CO-CR avec des mailles de 80µm comportant un polymère biodégradable PLGA à élution de sirolimus (société SINOMED). – RESOLUTE (RESOLUTE INTEGRITY maille 91µm ou RESOLUTE ONYX maille de 81µm) = groupe contrôle : stent coronaire en CO-CR à élution de zotarolimus, (société MEDTRONIC). Bithérapie antiplaquettaire conformément aux recommandations cliniques actuelles.
Critère de jugement principal	Critère de jugement angiographique : Perte de lumière tardive dans l'endoprothèse (LLL ou in-stent late lumen loss), à 9 mois après l'implantation de l'endoprothèse, évaluée par une angiographie quantitative coronaire (QCA).
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires ne sont pas hiérarchisés. Critères de jugement secondaires angiographiques : – Gain de lumière aiguë (mm) ; – Diamètre minimal intraluminal (DML en mm) après l'intervention et à 9 mois ; – Pourcentage de sténose du diamètre (DS) (%) après l'intervention et à 9 mois ; – Resténose binaire (DS ≥50%) à 9 mois. – Toutes ces mesures ont été réalisées dans le stent ou dans le segment Critères de jugement secondaires cliniques mesurés à 1, 9 et 12 mois : – Succès du dispositif aigu : défini comme une sténose du diamètre post-procédure <30% avec le stent assigné par la randomisation – Succès de la procédure : défini comme succès du dispositif sans la survenue d'un décès cardiaque, d'un infarctus du myocarde du vaisseau cible (TV-MI) (c'est-à-dire un IDM qui n'est pas

	clairement attribuable à un vaisseau non impliqué dans l'intervention), ou une revascularisation de la lésion cible (TLR) pendant l'hospitalisation de référence – Critère composite orientés dispositif (DoCE) à 1, 9 et 12 mois et ses composants individuels comprenant : le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde non clairement attribuable à un vaisseau non impliqué dans l'intervention (TV-MI) et la revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée (CI-TLR). – Thrombose de l'endoprothèse selon les définitions de l'ARC (Academic Research Consortium)
Taille de l'échantillon	Hypothèses de non-infériorité sur le critère d'évaluation principal lors du suivi angiographique à 9 mois sur la base de : – Perte de lumière tardive dans l'endoprothèse (LLL) de 0,22 mm pour les deux groupes, justifiée sur l'essai RESOLUTE sur l'homme³³, dans lequel le Brigham and Women's Angiographic Core Laboratory de Boston, MA, USA, a évalué l'efficacité du dispositif et a mesuré une LLL de 0,22±0,27 mm. – Marge de non-infériorité a été fixée à 0,16 mm, comme dans l'essai SPIRIT II³⁴. En supposant un taux d'attrition de 10 %, 84 patients par bras étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 95 % afin de démontrer la non-infériorité avec un risque α unilatéral de 0,025.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 entre BUMA SUPREME et RESOLUTE. Aucune autre information n'est fournie sur la randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	– Variables catégorielles : nombres et pourcentages dont les différences entre les groupes ont été évaluées par le test de χ^2 ou le test exact de Fisher, selon le cas. – Variables continues : moyenne $\pm$ SD Comparées à l'aide d'un test t. – Valeur de p bilatérale <0,05 a été considérée comme statistiquement significative. – Analyse statistique réalisée par le logiciel SAS, version 9.3 (SASInstitute, Cary, NC, USA). – Résultats analysés en intention de traiter. – Comité indépendant d'adjudication des événements clinique a évalué les critères cliniques. – Laboratoire centralisé indépendant (Cardiolysis, Rotterdam, Pays-bas) pour l'analyse des critères angiographiques (analyse off-line QCA).

Résultats

Nombre de sujets analysés	170 patients inclus et randomisés : – BUMA SUPREME : 83 (95 lésions), – RESOLUTE : 87 (101 lésions).																						
Durée du suivi	A 9 mois, les résultats angiographiques étaient disponibles pour : – BUMA SUPREME : 78 patients et 90 lésions soit 94,7 % (90/95) des lésions – RESOLUTE : 79 patients et 91 lésions soit 90,1 % (91/101) des lésions). Sorties d'étude : 1 décès et 4 patients ont refusé l'imagerie A 12 mois, le suivi clinique était disponible pour : – BUMA SUPREME : 82 patients – RESOLUTE : 87 patients Sorties d'étude : 1 décès et 1 patient n'est pas venu à sa visite de 1 an. A 3 ans, le suivi clinique était disponible pour : – BUMA SUPREME : 80 patients (96,3 % de la cohorte initiale BUMA), – RESOLUTE : 84 patients (96,4% de la cohorte initiale RESOLUTE).																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques initiales des patients à l'inclusion sont présentées ci-dessous : <table> <tr> <th>Caractéristiques</th><th>BUMA n=83</th><th>RESOLUTE n=87</th><th>Différence [IC 95%]</th></tr> <tr> <td>Âge, année</td><td>64,3±8,9</td><td>62,5±9,3</td><td>1,7 [-1,0 ; 4,5]</td></tr> <tr> <td>Hommes</td><td>62 (74,7%)</td><td>64 (73,6%)</td><td>1,1 [-12,0 ; 14,3]</td></tr> <tr> <td>IMC</td><td>27,8±4,8</td><td>27,8±4,2</td><td>0,1 [-1,3 ; 1,4]</td></tr> <tr> <td colspan="4">Condition coexistantes</td></tr> </table>			Caractéristiques	BUMA n=83	RESOLUTE n=87	Différence [IC 95%]	Âge, année	64,3±8,9	62,5±9,3	1,7 [-1,0 ; 4,5]	Hommes	62 (74,7%)	64 (73,6%)	1,1 [-12,0 ; 14,3]	IMC	27,8±4,8	27,8±4,2	0,1 [-1,3 ; 1,4]	Condition coexistantes			
Caractéristiques	BUMA n=83	RESOLUTE n=87	Différence [IC 95%]																				
Âge, année	64,3±8,9	62,5±9,3	1,7 [-1,0 ; 4,5]																				
Hommes	62 (74,7%)	64 (73,6%)	1,1 [-12,0 ; 14,3]																				
IMC	27,8±4,8	27,8±4,2	0,1 [-1,3 ; 1,4]																				
Condition coexistantes																							

³³ Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, Popma JJ, Cutlip DE, DePaoli A, Negoita M, Fitzgerald PJ; RESOLUTE Investigators. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2:977-85

³⁴ Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrié D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K, Daemen J. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. EuroIntervention. 2006;2:286-94.

Diabète sucré	24 (28,9%)	20 (23%)	5,9 [−7,2 ; 19,1]
Traité à l'insuline	10 (12,0%)	6 (6,9%)	5,2 [−3,6 ; 13,9]
Hypertension	47 (56,6%)	57 (65,5%)	−8,9 [−23,5 ; 5,7]
Dyslipidémie*§	54 (65,1%)	53 (61,6%)	3,4 [−11,1 ; 18,0]
Tabagisme actuel*§	21 (25,6%)	22 (25,6%)	NR
Ancien fumeur*§	35 (42,7%)	35 (40,7%)	NR
ATCD de maladie coronaire*§	35 (42,7%)	37 (43,0%)	−0,3 [−15,3 ; 14,6]
ATCD d'IDM	15 (18,1%)	15 (17,2%)	0,8 [−10,6 ; 12,3]
ATCD d'ICP	18 (21,7%)	16 (18,4%)	3,3 [−8,7 ; 15,3]
ATCD de pontage	4 (4,8%)	3 (3,4%)	1,4 [−4,6 ; 7,4]
ATCD de BPCO	5 (6,0%)	4 (4,6%)	1,4 [−5,3 ; 8,2]
Présentation clinique initiale			
Angor instable	20 (24,1%)	15 (17,2%)	NR
Angor stable	42 (50,6%)	52 (59,8%)	NR
Ischémie silencieuse	21 (25,3%)	20 (23,0%)	NR

Valeurs en moyenne±écart type ou n (%). Abréviations : IMC : indice de masse corporelle, ATCD : antécédents, BPCO : broncho pneumopathie obstructive. IDM : infarctus du myocarde, ICP : intervention coronaire percutanée

* : donnée manquante pour 1 patient dans le bras BUMA SUPREME.

§ : donnée manquante pour 1 patient dans le bras RESOLUTE.

Résultats inhérents au critère de jugement principal		BUMA N= 95	RESOLUTE N= 101	Différence [IC95%]	P _{inf}	P _{non-inf}
	LLL (in-sent) mm	0,29 ± 0,33	0,14 ± 0,37	0,15 [0,06-0,27]	0,004	NS

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Procédure	BUMA L= 95	RESOLUTE L=101	
	Succès du dispositif	90/93 (96,8%)	94/99 (94,9%)	
	Succès procédural	NR	NR	
	Résultats angiographiques ; in-stent	BUMA L= 95	RESOLUTE L=101	p
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)			
	– Pre procédure	– 2,57±0,43	– 2,66±0,48	– NS
	– Post procédure	– 2,68±0,39	– 2,79±0,44	– NS
	– A 9 mois	– 2,61±0,40	– 2,79±0,46	– 0,004
	Diamètre moyen luminal (mm)			
	– Post procédure	– 2,80±0,37	– 2,89±0,41	– NS
	– A 9 mois	– 2,60±0,39	– 2,83±0,48	– 0,001
	Diamètre luminal minimal (mm)			
	– Pre procédure	– 1,00±0,30	– 1,03±0,34	– NS
	– Post procédure	– 2,42±0,36	– 2,47±0,41	– NS

Gain aigu	1,40±0,36	1,46±0,44	NS
– A 9 mois	– 2,11±0,44	– 2,35±0,53	– <0,001
Diamètre de la sténose (%)			
– Pre procédure	– 60,8±11,1	– 60,8±10,8	– NS
– Post procédure	– 9,5±6,4	– 11,3±5,8	– 0,039
– A 9 mois	– 19,2±12,0	– 16,1±12,6	– NS
Resténose bilatérale à 9 mois (%)	– 3,3 (3/90)	– 4,4 (4/91)	– NS

À 12 mois	BUMA n= 95	RESOLUTE n=101	Différence [IC95%]	p
Décès tous	2 (2,4%)	2 (2,3%)	0,1% [–4,4% ; 4,7%]	NS
Décès cardiaque	1 (1,2%)	1 (1,1%)	0,1% [–3,2% ; 3,3%]	NS
IDM tous	1 (1,2%)	3 (3,4%)	–2,2% [–6,7% ; 2,3%]	NS
IDM péri-procédure	1 (1,2%)	2 (2,3%)	–1,1% [–5,0% ; 2,9%]	NS
IDM spontanée	0 (0%)	1 (1,1%)	–1,1% [–3,4% ; 1,1%]	NS
TV-ID	1 (1,2%)	2 (2,3%)	–1,1% [–5,0% ; 2,9%]	NS
TLR (toutes)	3 (3,7%)	6 (6,9%)	–3,2% [–9,9% ; 3,5%]	NS
TLR-CI	2 (2,4%)	3 (3,4%)	–1,0% [–6,1% ; 4,1%]	NS
TVR (toutes)	5 (6,1%)	9 (10,3%)	–4,2% [–12,5% ; 4,0%]	NS
TVR-CI	4 (4,9%)	5 (5,7%)	–0,9% [–7,6% ; 5,9%]	NS
Critères composites				
DoCE	4 (4,9%)	5 (5,7%)	–0,9% [–7,6% ; 5,9%]	NS
Décès cardiaque et TV-MI	2 (2,4%)	2 (2,3%)	0,1% [–4,4% ; 4,7%]	NS
Thromboses				
Thrombose intra-stent certaine ou probable	0 (0%)	0 (0%)	0,0%	NA

A 36 mois	BUMA n= 95	RESOLUTE n=101	Différence [IC95%]	p*
Décès tous	3/83 (3,6%)	3/87 (3,4%)	0,2% [–5,4% ; 5,7%]	NS
Décès cardiaque	1/83 (1,2%)	1/87 (1,1%)	0,1% [–3,2% ; 3,3%]	NS
IDM tous	2/83 (2,4%)	3/87 (3,4%)	–1,0% [–6,1% ; 4,0%]	NS
TV-IDM	2/83 (2,4%)	2/87 (2,3%)	0,1% [–4,5% ; 4,7%]	NS
TLR (toutes)	4/83 (4,8%)	7/87 (8,0%)	–3,2% [–10,6% ; 4,1%]	NS
TLR-CI	3/83 (3,6%)	3/87 (3,4%)	0,2% [–5,4% ; 5,7%]	NS
TVR (toutes)	7/83 (8,4%)	12/87 (13,8%)	–5,4% [–14,8% ; 4,0%]	NS
TVR-CI	6/83 (7,2%)	7/87 (8,0%)	–0,8% [–8,8% ; 7,2%]	NS
Critères composites				
DoCE	6/83 (7,2%)	5/87 (5,7%)	1,5% [–5,9% ; 8,9%]	NS

*plog-rank

Effets indésirables

Les événements indésirables cardiaques sont décrits au niveau des résultats inhérents aux critères de jugements secondaires. Les autres événements ne sont pas décrits.

Référence	PIONEER III Alexandra J. Lansky, Dean J. Kereiakes, Andreas Baumbach, Stephan Windecker, et al. Novel Supreme TM DES with Early Synchronized Antiproliferative Drug Delivery to Inhibit Smooth Muscle Cell Proliferation after DES implantation in Coronary Artery Disease: Results of the PIONEER III Randomized Clinical Trial Journal Circulation. 2021 ;143 :2143–2154. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052482 NCT 03168776
Type de l'étude	Prospective, internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée (2 :1) en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Recrutement entre le 13 octobre 2017 et le 17 juillet 2019, avec un suivi prévu de 1 an pour le critère de jugement principal. Suivi maximum prévu de 5 ans.
Objectif de l'étude	Cette étude de non-infériorité a pour objectif principal d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent coronaire à élution de sirolimus SUPREME par rapport aux stents à polymère durable à élution d'évérolimus (gamme XIENCE ou gamme PROMUS).
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion généraux : – Patients avec une cardiopathie ischémique symptomatique, soient : un angor stable chronique avec des signes cliniques d'ischémie, un angor instable, un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) ; qui nécessitaient une angiographie coronaire (ICP – intervention coronaire percutanée) élective ou urgente. Principaux critères d'inclusion angiographiques : – Artère coronaire majeure de novo ou branche de vaisseau cible avec un diamètre de référence entre $\geq 2,25$ mm et $\leq 4,00$ mm. – Lésion(s) cible(s) avec une sténose de diamètre estimé visuellement de $\geq 50\%$ et de $< 100\%$. Principaux Critères de non-inclusion généraux : – Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) lors de la visite index ou dans les 7 jours précédant la randomisation. – FEVG $< 30\%$ ou choc cardiogénique. Principaux critères de non-inclusion angiographiques : – Lésion cible dans une localisation non protégée de l'artère coronaire principale gauche. – Lésion cible dans un greffon artériel ou veineux saphène ou dans une anastomose de greffon, ou dans une artère native qui nécessite la traversée d'un greffon artérielle ou de veine saphène pour y accéder. – Lésion cible dans un segment déjà stenté (resténose in-stent) ou est située à ≤ 10 mm d'un stent précédemment implanté. – Lésion cible dans une bifurcation dans laquelle une endoprothèse à 2 vaisseaux est prévue.
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique dans 74 sites : États-Unis, Canada, en Europe (Pays-Bas, Belgique, Espagne, France), Royaume-Uni, Suisse et Japon.
Produits étudiés	– Groupe SUPREME : stent coronaire à polymère biodégradable à élution de sirolimus avec une épaisseur de maille de 80 μm ; $> 90\%$ du sirolimus à la concentration de 1,2$\mu\text{g}/\text{mm}^2$ est libéré en 28 jours. – Groupe DP-EES : stents coronaires à polymère durable à élution d'évérolimus avec une épaisseur de maille de 81μm. Evérolimus à la concentration de 1$\mu\text{g}/\text{mm}^2$ est libérée en 120 jours : Gamme XIENCE avec XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE XPEDITION, XIENCE ALPINE, XIENCE PRO (Abbott Vascular) ou gamme PROMUS avec PROMUS ELEMENT PLUS, PROMUS PREMIER (Boston Scientific). Les tailles de DP-EES correspondantes autorisées étaient : longueur de 8 à 38 mm et diamètres de 2,25 à 4 mm. Les lésions non-cibles étaient traitées avant randomisation. L'implantation des stents réalisée conformément aux pratiques standards locales et aux instructions des fabricants. Patients traités par une bithérapie antiplaquettaire composée d'aspirine et d'un inhibiteur de P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) pendant au moins 6 mois dans les syndromes coronariens chroniques et au moins 12 mois chez les patients avec des syndromes coronariens aigus (SCA), conformément aux recommandations publiées.
Critère de jugement principal	Échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) évalué à 12 mois. C'est un critère composite orienté sur le dispositif composé de :

	– Décès de cause cardiaque, – Infarctus du myocarde du vaisseau cible, (TV-IDM) – Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée (CI-TLR).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 2, 3, 4 et 5 ans : – Échec du traitement des lésions cibles (TLF) évalué à 30 jours, 6 mois, et 2, 3, 4 et 5 ans ; – Critères individuels du TLF ; – Décès (cardiaques et non cardiaque) : rapportée de manière cumulative et individuelle ; – Infarctus du myocarde (IDM) ; – Échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) : décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou une revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée ; – Revascularisations des lésions cibles cliniquement indiquée (CI-TLR) – Revascularisations du vaisseau cible cliniquement indiquée (CI-TVR) – Événements cardiaques indésirables majeurs (MACE) : critère composite de : décès toutes causes confondues, d'infarctus du myocarde et de revascularisation du vaisseau cible – Thromboses de stent (ST) : définie comme certaine ou probable (selon Academic Research Consortium), classée comme précoce, tardive ou très tardive ; – Complications hémorragiques (critères BARC) : définie selon BARC (Bleeding Academic Research Consortium) Bleeding de type 3 et 5 Critères secondaires d'efficacité en lien avec la procédure : – Succès de la lésion : défini comme l'atteinte d'une sténose résiduelle de <30%, mesurée par une coronarographie quantitative (QCA) utilisant toute méthode percutanée [évaluée après la procédure] et à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 2, 3, 4 et 5 ans. – Succès du dispositif : défini comme l'obtention d'une sténose résiduelle de <30% de la lésion cible mesurée par QCA à l'aide du dispositif assigné [évalué après l'intervention] et à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 2, 3, 4 et 5 ans. – Succès de la procédure : défini comme le succès de la lésion sans survenue de MACE à l'hôpital [évalué à l'hôpital] et à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 2, 3, 4 et 5 ans.
Taille de l'échantillon	Essai de non-infériorité, basé sur le critère composite d'échec de la lésion cible (TLF) à 12 mois par rapport aux stents à élution d'évérolimus. Les hypothèses fixées pour le calcul de l'échantillon sont les suivantes : – Taux d'événements dans le groupe contrôle de 6,5 % à 12 mois : calculé à partir de 14 essais cliniques randomisés représentant un total de 13 833 patients traités avec des stents à élution d'évérolimus disponibles dans le commerce. – Aucune différence constatée entre les deux groupes, – Marge de non-infériorité de 3,58 % justifiée voir ci-dessous, – Risque alpha unilatéral de 0,025, – Puissance de 80 %, – Taux d'attrition de 5 % à 12 mois. Au total : 1 632 patients (1 088 groupe SUPREME; 544 groupe DP-EES) sont jugés nécessaires.
Méthode de randomisation	– Déséquilibrée selon un ratio 2 :1 dans le groupe SUPREME DES ou le groupe contrôle DP-EES (stent à élution d'évérolimus). Les raisons du choix de cette randomisation Il ne sont pas rapportées. – Effectuée à l'aide d'un système interactif de réponse par Internet (IWRS). – Stratifiée selon la présentation clinique (SCA ou syndrome coronarien chronique), le statut diabétique, centre d'étude. – Patients randomisés après le traitement si applicable des lésions non cibles situées dans un vaisseau épicaudique différent de la lésion cible. Réalisé en simple insu : affectation du traitement accessible aux médecins traitants mais pas aux patients, sa famille, le personnel du site effectuant les évaluations de suivi, les membres du comité des événements cliniques et le laboratoire central d'angiographie étaient en aveugle.
Méthode d'analyse des résultats	Analyses statistiques pour le critère de jugement principal : – Approche de Farrington-Manning : analyse de non-infériorité de SUPREME DES par rapport à DP-EES. – Marge de non-infériorité de 3,58 % basée sur une méta-analyse d'essais historiques avec un TLF à 12 mois de 9,0 %³⁵ correspondant à la borne inférieure de l'IC90% entre dans le groupe DP-EES.

³⁵ Kereiakes DJ. ABSORB III trial design. Presented at: U.S. Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting; March 15, 2016; Gaithersburg, MD. Accessed March 15, 2016.

- Si le critère d'évaluation principal est atteint, le TLF sera testé supériorité entre 1 et 5 ans.

Autres analyses statistiques

- Analyse « time to event » : testées par la Méthodes de Kaplan-Meier et comparées entre les groupes à l'aide du test log-rank.
 - Analyse des risques proportionnels de Cox : pour calculer les HR avec un IC à 95 % et valeurs P.
- p bilatérale inférieure à 0,05 a été considérée comme une signification statistique.

Analyses statistiques effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 de la Cardiovascular Research Foundation.

Populations analysées :

- Population en ITT et Per-Protocole (patient randomisées ayant satisfait à tous les critères d'éligibilité principaux et avec le traitement assigné). Une analyse du point de basculement a été réalisée pour évaluer l'impact des perdus de vue.

Variables statistiques :

- Variables catégorielles : sous forme de chiffres et de pourcentages, comparées à l'aide du test χ^2 ou test exact de Fisher.
- Variables continues : sous forme de moyenne et SD et comparées avec le test t à 2 échantillons. Si hypothèse de normalité non respectée selon le test de Shapiro-Wilk, comparaisons effectuées à l'aide du test de Wilcoxon.

Comité indépendant d'adjudication et de classification de tous les critères évalués.

Laboratoire d'angiographie indépendant a analysé tous les angiogrammes (Yale cardiovascular Research, Yale school of medicine, New Heaven, CT).

Résultats

Nombre de sujets analysés	1631 patients sélectionnés 1629 patients randomisés Population en ITT : – SUPREME : 1 086 (1304 lésions) – DP-EES : 543 (677 lésions) Population en Per Protocol : – SUPREME : 1 080 – DP-EES : 541 A 12 mois (365 j + 30j) : – SUPREME : 1036 /1069 (96,9%) : 60 sorties études (21 décès, 22 retraits de consentements, 13 perdus de vue, 4 arrêts autre raison). – DP-EES : 521/ 530 (98,3%) : 37 sorties d'étude (19 décès, 10 retraits de consentement, 4 perdus de vue et 4 arrêts autre raison).		
Durée du suivi	Évaluations prévues à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 2, 3, 4 et 5 ans.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques initiales cliniques et de lésions étaient appariées.		
	Caractéristiques cliniques	SUPREME n = 1 086	DP-EES n= 543
	Âge (années)	64,53 ± 9,83	63,93 ± 10,26
	Femmes	258 (23,8%)	148 (27,3%)
	Tabagisme (actuel/antérieur)	665 (61,2%)	322 (59,4%)
	Diabète sucré	331(30,5%)	163 (30,1%)
	Traitement à l'insuline	111 (10,2%)	55 (10,1%)

Hypertension	806 (74,2%)	379 (69,9%)
Hypercholestérolémie	837 (77,1%)	413 (76,2%)
Antécédents familiaux de coronaropathie	377 (34,7%)	199 (36,7%)
Antécédent d'infarctus du myocarde antérieur	189 (17,4%)	101 (18,6%)
Antécédent d'ICP ou PCI	304 (28,0%)	166 (30,6%)
Antécédent de pontage aorto-coronarien	53 (4,9%)	23 (4,2%)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	46 (4,2%)	19 (3,5%)
Insuffisance rénale	86 (7,9%)	43 (7,9%)
Maladie artérielle périphérique	56 (5,2%)	28 (5,2%)
Fibrillation auriculaire	22 (2,0%)	13 (2,4%)
Présentation clinique		
– Angor stable	– 536 (49,4%)	– 269 (49,6%)
– Angor instable	– 218 (20,1%)	– 114 (21,0%)
– Ischémie silencieuse	– 109 (10,0%)	– 41 (7,6%)
– NSTEMI	– 223 (20,5)	– 118 (21,8)
Nombre de vaisseaux ciblés		
– 1	– 788 (72,6%)	– 375 (69,2%)
– 2	– 213 (19,6%)	– 128 (23,6%)
– ≥3	– 85 (7,8%)	– 39/542 (7,2%)
Caractéristiques de la procédure par patient		
– Nombre de vaisseaux traités par patients	1,11±0,32	1,14±0,34
– Plusieurs vaisseaux traités	122 (11,2%)	74 (13,7%)
– Nombre de lésions par patients	1,2±0,5	1,3±0,5
– 1	– 889 (81,9%)	– 421 (77,8%)
– 2	– 172 (15,8%)	– 104 (19,2%)
– 3	– 25 (2,3%)	– 16 (3%)
– Nombre de stents par patients	1,2±0,6	1,3±0,6
– Voie d'abord radial/brachiale	– 885 (81,5%)	– 431 (79,6%)
– Voie d'abord fémoral	– 201 (18,5%)	– 111 (20,5%)
Utilisation de dispositifs hémostatiques	808 (74,4%)	389 (71,8%)

Valeurs en (moy+/ E.T) et n (%). Abréviations : NSTEMI – Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, ICP : d'intervention coronarienne percutanée

Caractéristiques procédures par lésion	SUPREME L=1304/1283*	DP-EES L=677/662*
Implantation du stent		
Nombre de stent par lésion	1,1±0,3	1,1±0,3
Longueur des lésions stentés	20,81±8,17	20,44±7,94
Diamètre maximum de stent	2,98±0,40	3±0,43
Localisation du vaisseau cible		
LAD	582 (45,4%)	290 (43,8%)
LCX	334 (26%)	158 (23,9%)
RCA	366 (28,5%)	214 (32,3%)
Principale gauche	1 (1,01%)	0 (0%)

Lésions complexes				
Tortuosités	268/1281 (20,9%)	153/662 (23,1%)		
Calcification	446/1281 (34,8%)	218/662 (32,9%)		
Bifurcation	282 (22%)	142 (21,5%)		
Résultat angiographique baseline (QCA)**				
Diamètre de référence	2,78±0,44	2,79±0,44		
Diamètre de lumière minimum	0,93±0,39	0,93±0,39		
% de diamètre de sténose	66,62±12,99	66,40±12,96		
Longueur des lésions	15,28±7,55	14,82±7,04		
Résultat angiographique finaux (QCA)**				
In stent diamètre de lumière minimum	2,66±0,40	2,68±0,39		
% diamètre de sténose (in stent)	8,35±4,61	7,95±4,70		
Gain aigu	1,74±0,46	1,75±0,46		
Abréviations : LAD : artère antérieure gauche descendante, LCX : artère gauche circonflexe, RCA : artère coronaire droite.				
*Lésions mesurées par le QCA. **selon le type de mesure le nombre de lésions n'était pas identique.				
→ Lors de l'analyse quantitative finale, Il n'y avait pas de différence entre les groupes, concernant le diamètre de lumière minimum, le pourcentage du diamètre de sténose ou le gain aigu.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	TLF	SUPREME	DP-EES	Différence de risque absolue [IC 95%]
	ITT	57/1057 (5,4%)	27/532 (5,1%)	0,32% [-1,87% - 2,50%]
	PP	57/1053 (5,4%)	27/531 (5,1%)	0,33% [-1,86% - 2,52%]
	Analyse du TLF sur le sous-groupe prédéfini ne rapporte pas de différence significative entre SUPREME et DP-EES.			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	ITT	SUPREME N= 1 086	DP-EES N= 543	p
	Succès de lésion	1271/1275 (99,7%)	653/656 (99,5%)	0,62
	Succès du dispositif	1212/1246 (97,3%)	640/648 (98,9%)	0,07
	ITT	SUPREME N= 1 086	DP-EES N= 543	Hazard ratio [IC 95%]
	Critères composant les critères de jugement principal			
	Décès cardiaque	3 (0,3%)	4 (0,8%)	0,37 [0,08-1,67]
	TV-IDM	36 (3,4%)	22 (4,1%)	0,82 [0,48-1,39]
	CI-TLR	24 (2,3%)	5 (1,0%*)	2,42 [0,92-6,34]
	Autres critères de jugement secondaires			
	TVF	66 (6,2%)	34 (6,3%)	0,97 [0,64-1,46]
	CI-TVR	38 (3,6%)	16 (3,0%)	1,19 [0,66-2,13]
				P

MACE	79 (7,4%)	39 (7,2%)	1,01 [0,69-1,48]	NS
Décès (tous)	6 (0,6%)	8 (1,5%)	0,37 [0,13-1,08]	NS
IDM (tous)	51 (4,8%)	24 (4,4%)	1,06 [0,65-1,72]	NS
TLR (tous)	26 (2,5%)	5 (1,0%)	2,62 [1,01-6,83]	0,040
TVR (tous)	40 (3,8%)	16 (3,0%)	1,25 [0,70-2,24]	NS
Revascularisations (Toutes)	55 (5,2%)	21 (4,0%)	1,32 [0,80-2,18]	NS
Décès cardiovasculaire, TVMI, TLR toutes	60 (5,6%)	27 (5,4%)	1,11 [0,70-1,75]	NS
ST certaine ou probable	8 (0,7%)	2 (0,4%)	2,00 [0,42-9,42]	NS
– aiguë (0-30jours)	7 (0,6%)	2 (0,4%)	1,75 [0,36-8,42]	NS
– tardive (31-365 jours)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	NA	NS
ST certaine	6 (0,6%)	2 (0,4%)	1,50 [0,30-7,43]	NS
– aigue (0-30jours)	5 (0,5%)	2 (0,4%)	1,25 [0,24-6,44]	NS
– tardive (31-365 jours)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	NA	NS
Hémorragies (toutes)	31 (2,9%)	17 (3,2%)	0,91 [0,50-1,64]	NS
Hémorragies (BARC 3 ou 5)	24 (2,3%)	5 (0,9%)	2,41 [0,92-6,32]	NS

* : 0,9% dans le corps du texte de la publication

Effets indésirables

Les événements indésirables cardiaques comme les MACE ou les complications hémorragiques sont décrits au niveau des critères de jugements secondaires.

HT SUPREME, 30 mai 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr