

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 Avril 2017

Faisant suite à l'examen du 18/04/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18/04/2017.

CONCLUSIONS

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

Demandeur : TERUMO France S.A. (France)

Fabricant : TERUMO Europe N.V. (Belgique)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

**Indications
retenues :**

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
 - Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plateforme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.
- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à

	l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER dans les indications retenues – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateurs retenus :	Stents de la gamme XIENCE
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle du stent ULTIMASTER (15/09/2019).

Données analysées :	Les données sont spécifiques au stent ULTIMASTER. Elles concernent le rapport intermédiaire de l'étude CENTURY II présentant les résultats à 24 mois de l'essai associés à des analyses en sous-groupes de patients ayant : – des lésions pluritronculaires, – un syndrome coronaire aigu à haut risque.
Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : – Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; – Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; – Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre ULTIMASTER.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 patients par an

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

Diam.	Longueur nominale							
	9mm	12mm	15mm	18mm	24mm	28mm	33mm	38mm
2,25 mm	DE-RD2209KSM	DE-RD2212KSM	DE-RD2215KSM	DE-RD2218KSM	DE-RD2224KSM	DE-RD2228KSM	DE-RD2233KSM	DE-RD2238KSM
2,5mm	DE-RD2509KSM	DE-RD2512KSM	DE-RD2515KSM	DE-RD2518KSM	DE-RD2524KSM	DE-RD2528KSM	DE-RD2533KSM	DE-RD2538KSM
2,75mm	DE-RD2709KSM	DE-RD2712KSM	DE-RD2715KSM	DE-RD2718KSM	DE-RD2724KSM	DE-RD2728KSM	DE-RD2733KSM	DE-RD2738KSM
3,0mm	DE-RD3009KSM	DE-RD3012KSM	DE-RD3015KSM	DE-RD3018KSM	DE-RD3024KSM	DE-RD3028KSM	DE-RD3033KSM	DE-RD3038KSM
3,5mm	DE-RD3509KSM	DE-RD3512KSM	DE-RD3515KSM	DE-RD3518KSM	DE-RD3524KSM	DE-RD3528KSM	DE-RD3533KSM	DE-RD3538KSM
4,00mm	DE-RD4009KSM	DE-RD4012KSM	DE-RD4015KSM	DE-RD4018KSM	DE-RD4024KSM	DE-RD4028KSM	DE-RD4033KSM	DE-RD4038KSM

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne:

- l'extension au traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) ;
- la levée de l'exclusion d'utilisation chez les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont les stents de la gamme XIENCE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse coronaire ULTIMASTER a été évaluée pour la première fois par la Commission le 7 octobre 2014¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 07/07/2015 (Journal officiel du 10/07/2015) : Endoprothèse coronaire, stent à

¹ Avis de la Commission du 07/10/2014 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4709_ULTIMASTER_07_octobre_2014_\(4709\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4709_ULTIMASTER_07_octobre_2014_(4709)_avis.pdf)

² Arrêté du 07/07/2015 relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ULTIMASTER de la société TERUMO France SA au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/07/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 01/02/2017]

libération de sirolimus, TERUMO, ULTIMASTER (codes LPP : 3112834, 3157825, 3126782, 3133227, 3107922).

En février 2015, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription de nouvelles références pour ULTIMASTER³.

Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté⁴ du 13/01/2016 (Journal Officiel du 15/01/2016).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système ULTIMASTER 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.

Les stents ULTIMASTER libèrent 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.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

³ Avis de la Commission du 24/02/2015 relatif à ULTIMASTER, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2015. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4845_ULTIMASTER_24_fevrier_2015_\(4845\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4845_ULTIMASTER_24_fevrier_2015_(4845)_avis.pdf)

⁴ Arrêté du 13/01/2016 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus ULTIMASTER de la société TERUMO France SA au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/01/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 01/02/2017]

Le stent actif ULTIMASTER qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret⁵ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 37 applicable au 29/08/2014).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 07/10/2014¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE dans les indications suivantes :

- *Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).*
- *Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.*
- *Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritrunculaires, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.*

⁵Arrêté 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 et 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.

- *En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.*

La Commission s'est prononcée sur la base de l'essai randomisé multicentrique de non-infériorité CENTURY II⁶. L'objectif de cet essai était de démontrer l'efficacité et la sécurité du stent ULTIMASTER comparé au stent enrobé d'évérolimus avec polymère non biorésorbable (XIENCE). Les 1 123 patients inclus avaient une ischémie coronaire documentée avec des lésions sténosées à plus de 50% éligibles à la revascularisation. Le critère de jugement principal était un critère clinique composite à 9 mois d'absence d'échec sur la lésion cible. Il regroupait décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les données fournies concernent le rapport intermédiaire, non publié, de l'étude CENTURY II présentant les résultats à 24 mois de l'essai associés à des analyses en sous-groupes de patients ayant :

- des lésions pluritronculaires,
- un syndrome coronaire aigu à haut risque.

CENTURY II⁶ est un essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de ULTIMASTER comparé à XIENCE à 9 mois (la durée maximale prévue de l'étude est de 5 ans). Les critères d'inclusion étaient les suivants : symptômes ischémiques impliquant des lésions sténosées à plus de 50% des artères coronaires éligibles à la revascularisation (diamètre de référence entre 2,5 et 4,0 mm).

Le critère principal composite clinique à 9 mois était l'absence d'échec sur la lésion cible regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (seuil de non-infériorité fixé à 5,5%). Les critères secondaires regroupaient les décès (d'origine cardiaque), les infarctus du myocarde (IDM) et les revascularisations (de la lésion, du vaisseau cibles ou en dehors du vaisseau cible) ainsi que les thromboses de stent et les complications vasculaires selon la définition de l'Academic Research Consortium⁷.

Les résultats en analyse per protocole montraient la non-infériorité d'ULTIMASTER par rapport à XIENCE V en termes d'absence d'échec sur la lésion cible à 9 mois (différence de risque : 0,55% ; IC_{95%} [-2,07% ; 3,18%] ; p_{non-infériorité} < 0,0001).

Résultats

Sur les 1 123 patients inclus dans l'essai CENTURY II, 97,2% des patients ont été analysés pour le suivi à 24 mois (en intention de traiter : 547 *versus* 541 et en per protocole 536 *versus* 535).

546 patients ont été traités pour des « lésions pluritronculaires » :

- 275 dans le groupe ULTIMASTER (stent biodégradable enrobé de sirolimus)
- 271 dans le groupe XIENCE (stent non résorbable enrobé d'évérolimus)

⁶ Saito S, Valdes-Chavarrí M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E *et al.* A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease). *Eur Heart J.* 2014; 25: 2021-2031.

⁷ Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351

264 patients ont été traités pour un « syndrome coronaire aigu (SCA) à haut risque »:

- 126 dans le groupe ULTIMASTER (stent biodégradable enrobé de sirolimus)
- 138 dans le groupe XIENCE (stent non résorbable enrobé d'évérolimus)

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Population totale N=1101		Pluritronculaires N= 546		SCA à haut risque N= 264	
	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE (N=550)	ULTIMASTER (N=275)	XIENCE (N=271)	ULTIMASTER (N=126)	XIENCE (N=138)
Age (moy±sd, ans)	65±11	66,0±11,0	65,8±10,0	66,5±11,2	63,1±11,4	64,3±11,4
Sexe masculin (n,%)	433 (78,6%)	453 (82,4%)	77,8%	81,9%	79,4%	84,8%
Fumeur (n,%)	119/537 (22,2%)	138/540 (23,9%)	19,6%	23,0%	39,0%	34,3%
Dyslipidémie (n,%)	381/542 (70,3%)	377/542 (69,6%)	74,1%	71,2%	48,4%	55,2%
Hypertension (n,%)	401/547 (73,3%)	371/547 (67,8%)	75,1%	69,4%	58,9%	57,2%
Diabète (%)	176 (31,9%)	170 (30,9%)	35,3%	31,0%	25,4%	21,7%
Antécédents (%)						
Angioplastie	205 (37,2%)	192/548 (35,0%)	47,3%	44,7%	21,4%	21,7%
Pontage	25 (4,5%)	20/548 (3,7%)	8,7%	7,0%	0,8%	2,9%
Infarctus du myocarde (IDM)	156 (28,3%)	152 (27,6%)	33,8%	34,3%	31,8%	34,8%

Les valeurs absolues ne sont disponibles que pour la population totale.

Les principales caractéristiques des lésions sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Population totale n=1427		Pluritronculaires n= 801		SCA à haut risque n= 264	
	ULTIMASTER (n=711)	XIENCE (n=716)	ULTIMASTER (n=401)	XIENCE (n=400)	ULTIMASTER (n=126)	XIENCE (n=138)
Type de lésion* (%)						
A	4,4%	3,9%	4,0%	2,8%	5,0%	3,6%
B1	13,6%	15,2%	11,9%	15,0%	13,8%	16,9%
B2	48,3%	53,0%	49,9%	49,0%	47,8%	51,8%
C	33,7%	27,9%	34,2%	33,3%	33,3%	27,7%
Nombre de stents par patient (moy±sd)	1,5±0,8	1,6±0,9	1,8±0,9	1,9±1,0	1,6±0,8	1,8±1,0

* Classification ACC/AHA (American College of cardiology/ American Heart Association)

Seuls les pourcentages sont disponibles

Résultats cliniques

POPULATION TOTALE	12 mois			24 mois		
	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE (N=550)	p	ULTIMASTER (N=551)	XIENCE (N=550)	p
Echec sur la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	32 (5,6%)	31 (5,6%)	NS	37 (6,7%)	36 (6,6%)	NS
Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM non attribuable au vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) n(%)	42 (7,6%)	40 (7,3%)	NS	49 (8,9%)	48 (8,7%)	NS
Echec sur le vaisseau cible lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations) n(%)	59 (10,7%)	78 (14,18%)	NS	74 (13,4%)	93 (16,9%)	NS
Décès de causes cardiaques n(%)	5 (0,9%)	8 (1,45%)	NS	7 (1,3%)	11 (2,0%)	NS
IDM en lien avec le vaisseau cible n(%)	7 (1,3%)	12 (2,2%)	NS	7 (1,3%)	13 (2,4%)	NS
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée n(%)	18 (3,3%)	13 (2,4%)	NS	22 (4%)	16 (2,9%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée n(%)	29 (5,3%)	22 (4,0%)	NS	34 (6,2%)	29 (5,3%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée n(%)	14 (2,54%)	11 (2,0%)	NS	18 (3,3%)	16 (2,9%)	NS
Décès de causes cardiaques et IDM n(%)	18 (3,3%)	22 (4,0%)	NS	20 (3,6%)	26 (4,7%)	NS
Thromboses de stent certaines n(%)	6 (1,1%)	5 (0,9%)	NS	6 (1,1%)	5 (0,9%)	NS
Saignements n(%)	44 (7,99%)	59 (10,73%)	NS	54 (9,80%)	63 (11,45%)	NS
Survenue d'angor stable n(%)	37 (6,7%)	29 (5,3%)	NS	26/523 (5%)	33/514 (6,4%)	NS
Survenue d'angor instable n(%)	7 (1,27%)	8 (1,45%)	NS	2/523 (0,4%)	4/514 (0,8%)	NS
Ischémie silencieuse n(%)	2 (0,36%)	3 (0,55%)	NS	1/523 (0,2%)	1/514 (0,2%)	NS

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

Sous-groupe PLURITRONCULAIRES	12 mois			24 mois		
	ULTIMASTER (N=275)	XIENCE (N=271)	p	ULTIMASTER (N=275)	XIENCE (N=271)	p
Absence d'échec sur la lésion cible (ITT) (absence de décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	259 (94,2%)	250 (92,3%)	1,93 [-2,29%-6,15%]	256 (93,1%)	245 (90,4%)	2,69 [-1,93%, 7,3%]
Echec sur la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	16 (5,8%)	21 (7,8%)	NS	19 (6,9%)	26 (9,6%)	NS
Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM non attribuable au vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) n(%)	21 (7,6%)	24 (8,9%)	NS	25 (9,1%)	31 (11,4%)	NS
Echec sur le vaisseau cible lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations) n(%)	32 (11,6%)	50 (18,5%)	0,026	40 (14,6%)	63 (23,3%)	NS
Décès de causes cardiaques n(%)	5 (1,8%)	6 (2,2%)	NS	6 (2,2%)	10 (3,7%)	NS
IDM en lien avec le vaisseau cible n(%)	4 (1,5%)	7 (2,6%)	NS	4 (1,5%)	8 (3,0%)	NS
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée n(%)	9 (3,3%)	11 (4,1%)	NS	11 (4,0%)	13 (4,8%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée n(%)	14 (5,1%)	14 (5,2%)	NS	17 (6,2%)	19 (7,0%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée n(%)	8 (2,9%)	5 (1,9%)	NS	10 (3,6%)	9 (3,3%)	NS
Décès de causes cardiaques et IDM n(%)	11 (4,0%)	14 (5,2%)	NS	11 (4,0%)	14 (5,2%)	NS
Thromboses de stent certaines n(%)	3 (1,1%)	5 (1,8%)	NS	3 (1,1%)	5 (1,8%)	NS
Saignements n(%)	19 (6,9%)	23 (8,5%)	Non précisé	29 (10,6%)	26 (9,6%)	NS
Survenue d'angor stable n(%)	15/264 (5,7%)	15/254 (5,9%)	NS	9/256 (3,5%)	12/244 (4,9%)	NS
Survenue d'angor instable n(%)	0/264 (0,0%)	1/254 (0,4%)	NS	0/256 (0,0%)	3/244 (1,2%)	NS
Ischémie silencieuse n(%)	0/264 (0,0%)	0/254 (0,0%)	-	0/256 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-

Sous-groupe SCA à haut risque	12 mois			24 mois		
	ULTIMASTER (N=126)	XIENCE (N=138)	p	ULTIMASTER (N=126)	XIENCE (N=138)	p
Absence d'échec sur la lésion cible (ITT) (absence de décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	120 (95,2%)	131 (94,8%)	0,31 [-4,91% ; 5,53%]	118 (93,7%)	129 (93,5%)	0,17 [-5,75% ; 6,1%]
Echec sur la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	6 (4,8 %)	7 (5,1 %)	NS	8 (6,4%)	9 (6,5%)	NS
Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM non attribuable au vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) n(%)	6 (4,8 %)	10 (7,3 %)	NS	8 (6,4%)	13 (9,4%)	NS
Décès toutes causes, IDM, revascularisations	13 (10,3 %)	16 (11,6 %)	NS	15 (11,9%)	20 (14,5%)	NS
Décès de causes cardiaques n(%)	0 (0,0 %)	2 (1,5 %)	NS	0 (0,0%)	3 (2,2%)	NS
IDM en lien avec le vaisseau cible n(%)	1 (0,8 %)	4 (2,9 %)	NS	1 (0,8%)	5 (3,6%)	NS
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée par patient n(%)	4 (3,2%)	3 (2,2 %)	NS	6 (4,8%)	3 (2,2%)	NS
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée par lésion n(%)	4 (3,2 %)	5 (3,6 %)	NS	6 (4,8%)	5 (3,6%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée n(%)	4 (3,2 %)	6 (4,4 %)	NS	7 (4,8%)	8 (5,8%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée n(%)	1 (0,8 %)	3 (2,2 %)	NS	3 (2,4%)	5 (3,6%)	NS
Thromboses de stent certaines ou probables n(%)	2 (1,6 %)	1 (0,7 %)	NS	2 (1,6%)	1 (0,7%)	NS
Saignement n(%)	11 (8,7 %)	15 (10,9 %)	NS	15 (11,9%)	16 (11,6%)	NS
Survenue d'angor stable n(%)	3/125 (2,4 %)	2/134 (1,5 %)	NS	1/123 (0,8%)	3/132 (2,3%)	NS
Survenue d'angor instable n(%)	0/125 (0,0 %)	0/134 (0,0 %)	-	1/123 (0,8%)	1/132 (0,8%)	NS

Commentaires

Le délai de prise en charge du syndrome coronaire aigu à haut risque n'est pas précisé.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les principaux effets indésirables graves rapportés dans la population totale au cours des 24 mois de suivi de l'essai CENTURY II⁶ sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

	ULTIMASTER (N=551)
Décès	12 (2,2%)
IDM	24 (4,4%)
Réintervention percutanée	54 (9,8%)
Pontage aorto-coronarien	2 (0,4%)
Hémorragie	18 (3,3%)
Accident vasculaire cérébral	3 (0,5%)
Accident ischémique transitoire	0 (0,0%)
Augmentation significative des enzymes cardiaques	1 (0,2%)
Douleur thoracique et augmentation des enzymes cardiaques	2 (0,4%)

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur portent sur un total de [REDACTED] stents ULTIMASTER vendus dans le monde entier (dont [REDACTED] en France) sur la période allant du début de commercialisation du dispositif au 31 août 2016.

Vingt-huit événements ont été rapportés sur cette période, soit un taux d'événements de [REDACTED]

Les typologies d'événements sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 Données de matériovigilance dans le monde du stent ULTIMASTER

Monde	Période du 01/05/2014 au 31/08/2014	Période du 01/09/2014 au 31/08/2015	Période du 01/09/2015 au 31/08/2016	TOTAL
Nombre d'unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul des unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Résumé des données de matériovigilance				
Nombre total d'événements rapportés	0	6	22	28
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul des événements	0	6	28	28
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type d'événements rapportés				
Rupture de shaft	0	0	4	4
Dessertissage	0	4	8	12
Rupture de ballon	0	0	3	3
Resténose de stent	0	0	4	4
Fracture du stent	0	1	2	3
Décès	0	1	1	2

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

D'après le demandeur, aucun des événements rapportés en France, en Europe ou dans le monde n'a été considéré comme étant lié à un dysfonctionnement, une défaillance ou un changement pré-existant dans les caractéristiques ou performances du dispositif, ou encore de l'insuffisance d'étiquetage/notice d'instructions.

La Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt du stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER dans le traitement des lésions pluritronculaires et le traitement du syndrome coronaire aigu à haut risque.

04.1.2. 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 thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁸. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 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 et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- 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 optimal⁸.

Les dérivés nitrés 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 sublinguale⁸.

- 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 un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

⁸ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

- **Maladie coronarienne stable (angor 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^{9,10}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{9,8}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁸. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

- **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹¹ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹², 2011¹³ et 2012¹⁴.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment 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)¹¹.

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 ballonnet¹¹.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹¹.

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 ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{11, 14}.

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

⁹ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum [consulté le 02-10-2012]

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹¹ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

¹² ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

¹⁴ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{11,14}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (angor instable)

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde 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, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, 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^{12,13}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{13,15}.

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) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. 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^{8,11}.

○ **Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne**

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹⁶.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable de 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, SYNERGY, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8, BIOFREEDOM). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA, SYNERGY.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁷, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

¹⁵ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹⁶ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs

HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif [consulté le 06-06-2013]

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs avec polymère non érodable de 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY) ainsi que ceux sans polymère (BIOFREEDOM) sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.

- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS, XIENCE ou avec polymère biodégradable (SYNERGY) sont recommandés.

- 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 avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA et SYNERGY 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). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

Dans les autres situations, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

La Commission estime que le stent ULTIMASTER a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- *certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) ;*
- *le syndrome coronaire aigu à haut risque.*

¹⁷ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER dans le traitement de :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche <30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plateforme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'insuffisance coronaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁸ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.
- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹⁹. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

¹⁸ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁹ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁰ 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, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus ULTIMASTER répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus ULIMASTER présente un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de ULTIMASTER est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives et le traitement de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures.

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et rappelle que la totalité des indications du stent ULTIMASTER sont les suivantes:

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche <30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plateforme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

²⁰ HAS. Évaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif [consulté le 22/03/2017]

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²¹.

En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
- Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les stents enrobés d'éverolimus de la gamme XIENCE

06.2. NIVEAUX D'ASA

Dans l'étude randomisée de non-infériorité, la comparaison ULTIMASTER *versus* XIENCE (stent avec polymère non résorbable à élution d'éverolimus) montrait jusqu'à 24 mois une non-infériorité d'ULTIMASTER concernant le critère d'absence d'échec sur la lésion cible.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme XIENCE.

²¹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats du registre ULTIMASTER.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle du stent ULTIMASTER (15/09/2019)

08 POPULATION CIBLE

Selon le rapport HAS de 2009²², 4% des cas d'angioplastie concerneraient des patients ayant un syndrome coronarien aigu de moins de 72 heures susceptibles de recevoir un stent actif. Compte tenu du nombre d'angioplasties en France de l'ordre de 122 000 cas en 2014²³, environ 5 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans cette indication. Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de patients à haut risque de resténose comprenant les lésions pluritronculaires représentant 55 000 patients par an¹.

La population cible susceptible de recevoir le stent ULTIMASTER, est estimée à 60 000 patients par an.

²² HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif. [consulté le 09-03-2017]

²³ HAS. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIRAM. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 09-03-2017]

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