

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 mars 2017

Faisant suite à l'examen du 24/01/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/02/2017.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 21/03/2017.

CONCLUSIONS

MAGMARIS, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable

Demandeur : BIOTRONIK France SAS (France)

Fabricant : BIOTRONIK AG (Suisse)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	– 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. – Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions supérieures à 15 mm, diamètre du vaisseau atteint inférieur à 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).
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de MAGMARIS

Données analysées :	<u>Etude BIOSOLVE II (123 patients)</u> Il s'agit d'une étude prospective non comparative multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent MAGMARIS dans le traitement de lésion coronaire <i>de novo</i> à 6 et 12 mois. Le critère de jugement principal était la perte lumière tardive intra segment à 6 mois.
---------------------	---

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Diamètres nominaux de l'endoprothèse (mm)	Longueurs nominales (mm)		
	15	20	25
3.0	412526	412527	412528
3.5	412529	412530	412531

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne 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.
- Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions supérieures à 15 mm, diamètre du vaisseau atteint inférieur à 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).

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'endoprothèse coronaire enrobé de sirolimus ORSIRO.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'endoprothèse coronaire enrobée de sirolimus entièrement biorésorbable MAGMARIS.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par British Standard Institution (0086), Royaume-Uni

03.2. DESCRIPTION

Le stent **MAGMARIS** se compose de 4 éléments :

- La plate-forme résorbable (alliage métallique de magnésium (93,1 %) et d'éléments rares : Yttrium, Neodymium, Zirconium, Gadolinium et Dysprosium (6,9 %) portant 2 marqueurs radio-opaques;
- La matrice polymérique biodégradable à base d'acide polylactique 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.

L'épaisseur de la plate-forme est de 150 µm (épaisseur comparable à celle des stents actifs non érodables de premières générations).

Le stent **MAGMARIS** libère progressivement le sirolimus au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté pendant une période de 12 à 14 semaines. La dose de sirolimus est de 1,4 µg/mm². Au bout du 12^{ième} mois, la plate-forme en magnésium est résorbée de manière quasi complète (à 95%).

Les stents **MAGMARIS** et **ORSIRO** ont été développés en parallèle. Ils ont la même matrice polymérique biodégradable combinée au principe actif sirolimus dans une quantité et vitesse de relargage identiques.

La principale différence entre les stents **MAGMARIS** et **ORSIRO** porte sur la structure de la plate-forme et son caractère résorbable ou non. Les différences entre les plate-formes des stents **ORSIRO** et **MAGMARIS** sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	MAGMARIS	ORSIRO
Plate-forme	Résorbable	Non résorbable
Design de la plate-forme	6 couronnes, 2 connecteurs	Couronnes en double hélice, 3 connecteurs
Epaisseur des mailles	150 µm	60 - 80 µm
Largeur des mailles	120 -170 µm	60 – 90 µm
Matériau	Alliage de Magnésium (Mg)	Chrome Cobalt (COCr)
Marqueurs rayons X	Tantale/polymère	Aucun

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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.

Les stents actifs MAGMARIS qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), visent à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret¹ 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 2) (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	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique 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.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Six études cliniques non spécifiques du stent MAGMARIS ont été fournies par le fabricant : BIOFLOW I (Hamon M *et al.* 2013²), BIOFLOW II (Windecker *et al.* 2015³), BIOFLOW III (Waltenberger *et al.* 2016⁴), BIOSCIENCE (Pilgrim *et al.* 2014⁵), PROGRESS (Erbel R *et al.* 2007⁶), BIOSOLVE I (Haude *et al.* 2013⁷ et Haude *et al.* 2016⁸).

Les études BIOFLOW I, BIOFLOW II, BIOFLOW III et BIOSCIENCE sont spécifiques du stent ORSIRO. Elles ont déjà été évaluées par la commission dans les avis du 25 Février 2014 et du 21 Avril 2015⁹ du stent ORSIRO. Sur la base de ces données, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une absence d'Amélioration du Service Attendu par rapport aux stents de la gamme XIENCE.

Dans ses avis, la CNEDiMTS a rappelé que dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif¹⁰, la HAS avait défini, pour toute nouvelle indication d'un stent actif déjà pris en charge, les exigences minimales suivantes :

- nécessité de disposer d'au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer : l'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique.
- Si l'étude a été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité seront fournis.

Les études PROGRESS (Erbel R *et al.* 2007) et BIOSOLVE I (Haude *et al.* 2013 et Haude *et al.* 2016) ont évalué la faisabilité de l'implantation des stents AMS-1.0 (stent résorbable nu) et DREAMS 1 G (stent résorbable à libération de paclitaxel), versions antérieures du

² Hamon M, Niculescu R, Deleanu D, Dorobantu M, Weissman NJ, Waksman R. Clinical and angiographic experience with a third-generation drug-eluting Orsiro stent in the treatment of single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I): a prospective, first-in-man study. *EuroIntervention*. 2013 Jan 22;8(9):1006-11.

³ Windecker S, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Witzenbichler B, Slagboom T *et al.* Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Feb;8(2):e001441.

⁴ Waltenberger J, Brachmann J, van der Heyden J, Richardt G, Fröbert O, Seige M. Real-world experience with a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: twelve-month results of the BIOFLOW-III registry *EuroIntervention*. 2016 Feb;11(10):1106-10.

⁵ Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tüller D, Müller O, Vuilliminet A, *et al.* Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Dec 13;384(9960):2111-22.

⁶ Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR *et al.* Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1869-75

⁷ Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D *et al.* Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):836-44

⁸ Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Vermeersch P *et al.* Safety and performance of the DRUG-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention*. 2016 Jun 12;12(2):e160-6.

⁹ Avis de la Commission du 25/02/2014 et du 21/04/2015 relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobé de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014 et 2015. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485.

¹⁰ Evaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif. HAS ; 2019. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/>

stent MAGMARIS. Ces deux études n'ont pas été retenues car elles rapportent des données non spécifiques non comparatives.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude clinique spécifique du stent MAGMARIS a été fournie par le fabricant : l'étude BIOSOLVE II à 6 mois (Haude *et al.* 2016¹¹) et 1 an de suivi (Haude *et al.* 2016¹²).

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective non comparative multicentrique (13 centres) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent résorbable enrobé de sirolimus MAGMARIS dans le traitement de lésion coronaire *de novo* à 6 et 12 mois.

Les patients étudiés ont été traités avec le stent MAGMARIS (2,5*20 mm ou 3*20mm ou 3,5*25mm). Le critère de jugement principal était la perte lumière tardive intra segment à 6 mois.

Résultats

Cent vingt-trois patients ont été inclus entre octobre 2013 et mai 2015. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	n=123
Age, moyenne (ans)	65.2 ± 10.3
Sexe féminin, n (%)	45 (37%)
Co-morbidités, n (%)	
Diabète	36 (29%)
Hypertension	101 (82%)
Hyperlipidémie	74 (60%)
Episode index, n (%)	
Ischémie silencieuse	18 (15%)
Angor instable	17 (14%)
Angor stable	88 (72%)
Antécédents, n (%)	
IDM	29 (24%)
Angioplastie	44 (36%)
Pontage aorto-coronarien	8 (7%)
Insuffisance cardiaque congestive	8 (7%)
Insuffisance rénale	4 (3%)
AVC ou AIT	7 (6%)

n : nombre de patients, IDM : infarctus du myocarde, AVC: accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire

¹¹ Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C *et al.* Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):31-9.

¹² Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C *et al.* Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016 Sep 14;37(35):2701-9

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

	n=123
Vaisseau cible, n (%)	
Artère descendante antérieure gauche	47 (38%)
Artère circonflexe gauche	29 (24%)
Branche intermédiaire	2 (2%)
Artère coronaire droite	45 (37%)
Lésions [£]	
Longueur moyenne de la lésion, mm ± ET	12,6 ± 4,53
Diamètre moyen du vaisseau, mm ± ET	2,68 ± 0,4
Succès du dispositif ¹³ , n (%) [§]	122 (93%)
Succès de la procédure ¹⁴ , n (%) [§]	122 (99%)

£ : n=120, ET : écart type, § : n=131, \$: n=123 patients

Le résultat relatif au critère de jugement principal est présenté dans le tableau ci-dessous :

	6 mois (n=112)
Perte de lumière tardive intra segment moyenne à 6 mois, mm ± ET	0,27 ± 0,37 mm

ET : écart type, n : nombre de patients

Les résultats des critères de jugements secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	6 mois crit. clinique n=119 crit angiographique n=112	12 mois crit. clinique n=118 crit. angiographique n=42
Resténose binaire, n (%)		
Intra-segment	6 (5%)	2 (4,8%)
Intra-stent	6 (5%)	0 (0)
Revascularisation de la lésion cible, n (%)	2 (2%)	2 (1,7%)
Décès cardiaque, n (%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Infarctus du myocarde [§] , n (%)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
Thrombose de stent probable ou certaine, n (%)	0 (0)	0 (0)
Echec à la lésion cible [£] , n (%)	4 (3,4%)	4 (3,4%)
Perte de lumière tardive intra segment moyenne, mm ± ET	0,27 ± 0,37	0,25 ± 0,22

ET : écart type, n : nombre de patients, § : infarctus du vaisseau cible, £ : critère composite comprenant : décès cardiaque + infarctus du myocarde au vaisseau cible + revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée, NR : non renseigné

Commentaires

Six mois après la pose du stent MAGMARIS, la perte de lumière tardive intra-segment moyenne était de 0,27 ± 0,37 mm. Il s'agit d'une étude non comparative qui ne permet pas d'évaluer le stent MAGMARIS par rapport à un autre stent actif. La perte de lumière tardive intra segment est un critère angiographique. L'évaluation angiographique à 12 mois est disponible uniquement pour 42 des 123 patients inclus (34%).

¹³ Succès du dispositif (30 % de diamètre de sténose résiduel final ou plus évalué par angiographie coronaire quantitative et implantation du stent à la lésion cible et déploiement du stent et retrait avec succès du système de pose).

¹⁴ Succès de la procédure (30 % de diamètre de sténose résiduel final ou moins évalué par angiographie coronaire quantitative sans décès, IDM ou revascularisation de la lésion cible pdt l'hospitalisation).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 8 cas transmis au fabricant sur 507 stents MAGMARIS implantés en depuis le début de sa commercialisation en 2016 (soit un taux de 1,5 %).

Les événements pour l'année 2016 sont décrits dans le tableau ci-dessous:

Type d'incident	Cause	Nombre de cas	Pays
Déplacement du stent	Facteur externe inconnu	4	Pays Bas
Déplacement du stent	Facteur externe inconnu	1	Suisse
Déplacement du stent	Facteur externe connu	1	Singapour
Déplacement du stent	Non identifiée	1	Australie
Déplacement du stent	Non identifiée	1	Allemagne

Au total, une étude spécifique du stent MAGMARIS a été fournie par le demandeur (l'étude BIOSOLVE II). Il s'agit d'une étude prospective non comparative dont le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intra-segment à 6 mois ($0,27 \pm 0,37$ mm). La commission constate l'absence d'étude comparant le stent MAGMARIS à un stent de référence. Pour rappel, dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif^{d0} la HAS avait défini pour tout nouveau stent actif, les exigences minimales suivantes :

- nécessité de disposer d'au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer : l'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique.*
- Si l'étude a été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité seront fournis.*

Les données disponibles ne permettent donc pas d'évaluer le stent MAGMARIS par rapport à un stent de référence.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

– Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic¹⁵. 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 optimal¹⁵

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 sublinguale¹⁵

– 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).

o 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^{16,17}.

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^{16,8}.

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

¹⁵ 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]

¹⁶ 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]

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁸ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁹, 2011²⁰ et 2012²¹.

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)¹⁸.

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 ballonnet¹⁸.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁸.

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^{18,21}.

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)^{18,21}.

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

¹⁸ 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]

¹⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

²⁰ 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.

²¹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{19,20}.

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^{20,22}.

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^{18,11}.

o 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 lésionnelles²³.

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 1^{ère} (gamme ENDEAVOR) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8 et BIOFREEDOM). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²⁴, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 1^{ère} (gamme ENDEAVOR) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR et 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.

²² ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

²³ 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]

²⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- 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 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.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de MAGMARIS dans la stratégie thérapeutique de prise en charge :

- *des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose ;*
- *de certaines lésions pluritronculaires des artères coronaires natives à risque chirurgical très élevé.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour démontrer l'intérêt du stent MAGMARIS dans le traitement :

- **des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose ;**
- **de certaines lésions pluritronculaires des artères coronaires natives à risque chirurgical très élevé.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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 français²⁵ 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 ans²⁶ 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).

04.2.3. IMPACT

Le stents MAGMARIS répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du stent MAGMARIS ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁵ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁶ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41