

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

13 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 30/03/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 13/04/2021

CONCLUSIONS

SYNERGY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus
(produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : Boston Scientific S.A.S (France)

Fabricant : Boston Scientific Corporation (USA)

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

**Indications
retenues :**

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

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

- lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées);
- sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées);
- sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie;
- occlusion coronaire totale de plus de 72h;

Service Attendu (SA) :	<ul style="list-style-type: none"> - resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel
Comparateurs retenus	Suffisant
Amélioration du SA :	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.
Type d'inscription :	ASA de niveau V
Durée d'inscription :	Nom de marque
	5 ans

Données analysées :	<p>Données non spécifiques :</p> <p>Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires de 2018 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - conclusion de la Commission en termes d'indications ; - conclusion de la Commission en termes de conditions de prescription et d'utilisation. <p>Recommandations professionnelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - recommandation européenne de 2019 concernant le syndrome coronaire chronique (SCC) ; - recommandation européenne de 2020 concernant le syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (SCA N-STEMI). <p>Données spécifiques :</p> <p>❶ Études concernant des patients à haut risque hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les 2 publications de Kirtane <i>et al.</i>2021 et de Mauri <i>et al.</i>2018 (design de l'étude) ainsi que le protocole et les 2 rapports d'étude concernant l'étude simple bras EVOLVE short DAPT ; - la publication de Varenne <i>et al.</i>2018 relative à l'étude contrôlée randomisée de supériorité SENIOR. <p>❷ Études concernant des patients à lésions complexes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la publication de Sarno <i>et al.</i>2017 relative au registre SCAAR ; - les 2 publications relatives à l'étude simple bras Syntax II d'Escaned (résultats à 1 an) <i>et al.</i>2017 et Serruys <i>et al.</i>2019 (résultats à 2 ans) ; - la publication de Buiten <i>et al.</i>2020 concernant une analyse post-hoc de l'étude BIORESORT. <p>❸ Nouvelles études de comparaison à d'autres stents actifs ayant des caractéristiques techniques différentes de SYNERGY :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la publication de Maeng <i>et al.</i>2018 relative à l'étude contrôlée randomisée de non-infériorité SORT OUT VIII ; - les 3 publications de Von Birgelen <i>et al.</i>2016 (résultats 1 an), de Kok <i>et al.</i>2018 (résultats 2 ans) et Buiten <i>et al.</i>2020 (résultats 3 ans) relatives à l'étude contrôlée randomisée de non-infériorité BIORESORT ; - la publication de Picard <i>et al.</i>2019 sur une méta-analyse portant sur 4 études contrôlées randomisées.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel .
Modalités de prescription et d'utilisation :	<ul style="list-style-type: none"> – Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). – La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent. – La durée de la bithérapie anti-agrégante 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. – La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement anti-agrégant plaquettaire) ; • Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant 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 anti-agrégants 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 anti-agrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription :	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir la gamme SYNERGY peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019. La population cible est en constante évolution depuis 2016 avec une augmentation de 26,3%.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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) portant sur une réévaluation de l'amélioration du service attendu de la gamme SYNERGY et sur l'ajout de la référence de longueur 48 mm pour le stent SYNERGY.

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Diamètre	Longueur		
	8 mm	12 mm	16 mm
2,25mm	H7493926208220	H7493926212220	H7493926216220
2,50mm	H7493926208250	H7493926212250	H7493926216250
2,75mm	H7493926208270	H7493926212270	H7493926216270
3,00mm	H7493926208300	H7493926212300	H7493926216300
3,50mm	H7493926208350	H7493926212350	H7493926216350
4,00mm	H7493926208400	H7493926212400	H7493926216400
4,50mm		H7493926212450	H7493926216450
5,00mm		H7493926212500	H7493926216500
Diamètre	Longueur		
	20 mm	24 mm	28 mm
2,25mm	H7493926220220	H7493926224220	H7493926228220
2,50mm	H7493926220250	H7493926224250	H7493926228250
2,75mm	H7493926220270	H7493926224270	H7493926228270
3,00mm	H7493926220300	H7493926224300	H7493926228300
3,50mm	H7493926220350	H7493926224350	H7493926228350
4,00mm	H7493926220400	H7493926224400	H7493926228400
4,50mm	H7493926220450	H7493926224450	H7493926228450
5,00mm	H7493926220500	H7493926224500	H7493926228500
Diamètre	Longueur		
	32 mm	38 mm	48mm
2,25mm	H7493926232220	H7493926238220	
2,50mm	H7493926232250	H7493926238250	H7493926248250
2,75mm	H7493926232270	H7493926238270	H7493926248270
3,00mm	H7493926232300	H7493926238300	H7493926248300
3,50mm	H7493926232350	H7493926238350	H7493926248350
4,00mm	H7493926232400	H7493926238400	H7493926248400
4,50mm	H7493926232450		
5,00mm	H7493926232500		

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- Sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Le comparateur revendiqué est : les stents actifs de deuxième génération qui sont caractérisés par une épaisseur de maille de 81 à 120 μm (épaisseur habituellement mesurée sur le stent correspondant aux plus petits vaisseaux).¹

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La dernière évaluation du stent SYNERGY par la Commission qui concernait une demande de modifications des conditions d'inscription date du 23/10/2018². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 16/01/2019 (Journal officiel du 23/01/2019).

Sa prise en charge initiale par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, faisait suite à l'arrêté⁴ du 15/12/2015 (Journal officiel du 18/12/2015) (avis de la Commission du 10/03/2015⁵).

L'arrêté⁶ du 24/03/2017 (Journal officiel du 28/03/2017) faisait suite à une demande d'extension des indications examinée par la Commission en juillet 2016⁷.

¹ **Bangalore S et al.** Newer-Generation Ultrathin Strut Drug-Eluting Stents Versus Older Second-Generation Thicker Strut Drug-Eluting Stents for Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018;138:2216–2226

² **Avis de la Commission du 23/10/2018** relatif à SYNERGY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/synergy_.pdf

³ **Arrêté du 16/01/2019** relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire à libération d'everolimus SYNERGY de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS 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 **23/01/2019**. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 16/03/2021]

⁴ **Arrêté du 15/12/2015** relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire à libération d'everolimus SYNERGY de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS 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 **18/12/2015**. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 16/03/2021]

⁵ **Avis de la Commission du 10/03/2015** relatif à SYNERGY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2015. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4829_SYNERGY_10_mars_2015_\(4829\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4829_SYNERGY_10_mars_2015_(4829)_avis.pdf)

⁶ **Arrêté du 24/03/2017** relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire à libération d'everolimus SYNERGY de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS 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 **28/03/2017**. [consulté le 16/03/2021]

⁷ **Avis de la Commission du 12/07/2016** relatif à SYNERGY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5108_SYNERGY_12_juillet_2016_\(5108\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5108_SYNERGY_12_juillet_2016_(5108)_avis.pdf)⁸ Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale à par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. [Lien] [liens consultés le 16/03/2021]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le stent SYNERGY se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique nu en alliage platine-chrome), avec une épaisseur de maille de 74 à 81 µm selon le diamètre du stent :
 - 74 µm pour les diamètres de 2,25 à 2,75 mm
 - 79 µm pour les diamètres de 3,00 et 3,50 mm
 - 81 µm pour les diamètres de 4,00, 4,5 et 5 mm
- une matrice polymérique bioabsorbable recouvrant la plateforme à base du co-polymère d'acide lactique et d'acide glycolique, le poly (DL-lactide-co-glycolide) ou PLGA présent uniquement sur la surface externe du stent (abluminale);
- le principe actif, l'everolimus, associé à la matrice polymérique ;
- le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

L'évérolimus est libéré progressivement (jusqu'à 4 mois) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100µg/cm²). Une fois, la biodégradation du polymère achevée, seule la plate-forme métallique reste au contact de la paroi coronaire.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

Le stent actif SYNERGY comportent une substance anti-proliférative (l'everolimus), qui vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁸ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

⁸Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale à par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. [Lien] [liens consultés le 16/03/2021]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. [Lien] [liens consultés le 24/12/2019]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel à 16 avril 2009. [Lien]

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous les chapitres 04.02.04.01 « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » et 04.02.04.03 « Autres actes thérapeutiques sur les artères coronaires » (tableau ci-dessous : version 63 applicable au 01/04/2020).

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2019
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1531
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	13 648
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	37 092
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	22 640
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	110 742
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 977
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	6 641
Total		194 271

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Le dernier avis de la Commission date du 23/10/2018². La Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant avec une ASA V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les toutes les indications retenues dans le rapport d'évaluation des endoprothèses coronaires publié en mai 2018 sur la base des éléments suivants :

- les résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE publiée par Meredith *et al* ; 2018. Cette étude prospective, multicentrique, de non-infériorité a suivi 291 patients ayant des lésions coronaires de novo et comparé les stents PROMUS ELEMENT et SYNERGY ;
- le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018.

Conclusion de la Commission en termes d'indications :

Les indications retenues par la Commission pour la prise en charge des stents actifs sont identiques, toutes choses étant égales par ailleurs, car elle avait considéré les stents actifs comme équivalents entre eux :

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). *N.B : sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.*

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

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. [Lien] [liens consultés le 16/03/2021]

Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris: ministère de la Santé et des sports 2009. [Lien] [liens consultés le 24/12/2019]

- lésions pluritrunculaires *de novo* d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co morbidités associées) ;
 - sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
 - sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
 - occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
 - resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.
- conclusion de la Commission en termes de conditions de prescription et d'utilisation :
La Commission recommande une durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire d'un minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique (comme mentionné au paragraphe 5.2 de cet avis).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les nouvelles données non spécifiques fournies par le demandeur sont issues :

– **de trois recommandations professionnelles et d'une revue de la littérature** :

- la recommandation européenne de 2018 de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et de l'*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), sur la revascularisation myocardique⁹
- la recommandation européenne de 2017 de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et de l'*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), sur la bithérapie antiplaquettaire¹⁰ ;
- la recommandation américaine de 2016 de l'*American College of Cardiology* et de l'*American heart association* (ACC/AHA), sur le traitement antiplaquettaire¹¹ ;
- une revue de la littérature de Sokoloff¹² concernant la durée du traitement anti-agrégant plaquettaire chez le sujet âgé stenté ont été fournis par le demandeur.

Ces publications n'ont pas été retenues pour les motifs suivants :

- la recommandation européenne de 2017 de l'ESC/EACTS et la recommandation américaine de 2016 de l'ACC/AHA car elles ont déjà été analysées dans le rapport d'évaluation des endoprothèses (stents) coronaires publiées en 2018 par la HAS ;
- la recommandation européenne de 2018 car 2 recommandations européennes plus récentes ont été identifiées comme décrit ci-dessous ;
- la revue de la littérature de Sokoloff¹³ car la méthodologie de sélection des études analysées n'était pas décrite.

En complément, **deux nouvelles recommandations professionnelles ont été identifiées** :

⁹ Neumann FJ, Sousa-Uva M, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*. 2019; 40, 87-165.

¹⁰ Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2018; 39, 213-254.

¹¹ Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC*. 06/09/2016; Vol 68, N° 10, 1082-115.

¹² Sokoloff A, Picard F, Degrell P, Varenne O. Durée du traitement antiagrégant plaquettaire chez le sujet âgé stenté, *Annales de cardiologie et d'angéiologie*,. 2018 ; 67 : 411-416

¹³ Sokoloff A, Picard F, Degrell P, Varenne O. Durée du traitement antiagrégant plaquettaire chez le sujet âgé stenté, *Annales de cardiologie et d'angéiologie*,. 2018 ; 67 : 411-416

- la recommandation européenne de 2020 de l'ESC, dans le traitement du syndrome coronaire sans élévation persistante du segment ST¹⁴ ;
- la recommandation européenne de 2019 de l'ESC, dans le traitement de la maladie coronaire chronique¹⁵.

Recommandations professionnelles

La recommandation européenne de 2019 concernant le syndrome coronaire chronique (SCC) comme la recommandation européenne de 2020 concernant le syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (SCA N-STEMI) détaillent la durée de la bithérapie antiplaquettaire à la suite d'une angioplastie coronaire. Pour ces deux situations cliniques, la durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire doit être adaptée au risque hémorragique du patient quel que soit le type de stent. La recommandation en termes de durée de bithérapie anti-agrégante plaquettaire est comprise entre 1 et 3 mois en cas de haut ou très haut risque hémorragique.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Au total, seize publications ont été fournies par le demandeur ainsi qu'un protocole¹⁶ et 2 rapports d'étude^{17,18} pour l'étude EVOLVE SHORT DAPT.

Les 4 publications suivantes n'ont pas été retenues :

- la publication de Zocca *et al.* 2018¹⁹ relative à l'étude BIORESORT sur une analyse post-hoc de patients à haut risque hémorragique au motif que le stent SYNERGY ne pouvait être individualisé car l'étude comparait les patients avec un stent à maille très fine (ORSIRO et SYNERGY) aux patients avec un stent à maille fine (RESOLUTE INTEGRITY) ;
- la publication de Keriakes *et al.* 2019²⁰ des résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE II, car cette étude a déjà été analysées dans l'avis de SYNERGY MEGATRON du 28/01/2020²¹ ;
- la publication de Abu Sharrar *et al.* 2018²² en raison de ses faiblesses méthodologiques (comparaison rétrospective d'une cohorte prospective, non randomisée, monocentrique et de son critère de jugement principal non clinique) ;
- la publication de Noad *et al.* 2017²³ sur une étude monocentrique, rétrospective visant à évaluer les résultats cliniques à 6 mois de suivi de 185 patients ayant reçu un stent SYNERGY après arrêt précoce de la bithérapie anti-agrégante antiplaquettaire en raison de ses faiblesses

¹⁴ Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2020; 00, 1-79.

¹⁵ Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D; Barbato E, Funck-Brentano C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. 2020; European Heart Journal (41), 407-477

¹⁶ EVOLVE short DAPT study (S2073) clinical protocol. A prospective, multicenter, single-arm study designed to assess the safety of 3-month dual antiplatelet therapy (DAPT) in subjects at a high risk for bleeding undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with SYNERGY Everolimus-Eluting-Platinum Chromium Coronary Stent System (SYNERGY stent system).

¹⁷ Final EVOLVE short DAPT primary endpoint clinical study (S2703) Report. A prospective, multicenter, single-arm study designed to assess the safety of 3-month dual antiplatelet therapy (DAPT) in subjects at a high risk for bleeding undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with SYNERGY Everolimus-Eluting-Platinum Chromium Coronary Stent System (SYNERGY stent system). Report 92454363 Rev/Ver [A], creating using form /template 90702636 Rev/Ver, AH, Version du 06/03/2018. Page 1 à 68.

¹⁸ EVOLVE short DAPT study, Statistic report. Run date : 15/11/2019. Data snapshot date : 26/07/2019

¹⁹ Zocca P. et al. High Bleeding Risk Patients Treated with Very Thin-Strut Biodegradable Polymer or Thin-Strut Durable Polymer Drug-Eluting Stents in the BIO-RESORT Trial, Cardiovascular drugs and therapy. 2018, 32: 567-576

²⁰ Keriakes DJ et al. Clinical Outcomes Following Implantation of Thin-Strut, Bioabsorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting SYNERGY Stents, Final 5-Year Results of the EVOLVE II Randomized Trial, Circulation Cardiovascular Interventions, 2019, 1, 1-9

²¹ **Avis de la Commission du 28/01/2020** relatif à SYNERGY MEGATRON, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6120_SYNERGY%20MEGATRON_28_janvier_2020_\(6120\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6120_SYNERGY%20MEGATRON_28_janvier_2020_(6120)_avis.pdf)

²² Haitham Abu Sharrar et al. Procedural advantages of a novel coronary stent design with ultra-thin struts and bioabsorbable abluminal polymer coating in an all-comers registry, Adv Interv Cardiol. 2018; 14, 3 (53): 240-246.

²³ Noad RL, Hanratty CG, Walsh SJ. Initial Experience of Bioabsorbable Polymer Everolimus-Eluting Synergy Stents in High-Risk Patients Undergoing Complex Percutaneous Coronary Intervention With Early Discontinuation of Dual-Antiplatelet Therapy. The Journal of Invasive Cardiology. 2017; 29 (2): 36-41.

méthodologiques (étude rétrospective, monocentrique, non comparative avec un effectif limité par rapport aux autres études).

Les 12 publications décrites ci-après ainsi que le protocole et les rapports d'études concernant l'étude EVOLVE short DAPT ont été retenues :

① Études concernant des patients à haut risque hémorragique :

- Les 2 publications de Kirtane *et al.* 2021²⁴ et de Mauri *et al.* 2018²⁵ (design de l'étude) concernant l'étude simple bras EVOLVE short DAPT ;
- la publication de Varenne *et al.* 2018²⁶ relative à l'étude contrôlée randomisée de supériorité SENIOR.

② Études concernant des patients à lésions complexes :

- la publication de Sarno *et al.* 2017²⁷ relative au registre SCAAR ;
- les 2 publications relatives à l'étude simple bras Syntax II d'Escaned (résultats à 1 an) *et al.* 2017²⁸ et Serruys *et al.* 2019²⁹ (résultats à 2 ans) ;
- la publication de Buiten *et al.* 2020³⁰ concernant une analyse post-hoc de l'étude BIORESORT décrite avec les autres résultats de BIORESORT.

③ Nouvelles études de comparaison à d'autres stents actifs ayant des caractéristiques techniques différentes de SYNERGY :

- la publication de Maeng *et al.* 2018³¹ relative à l'étude contrôlée randomisée de non-infériorité SORT OUT VIII ;
- les 3 publications de Von Birgelen *et al.* 2016³² (résultats 1 an), de Kok *et al.* 2018³³ (résultats 2 ans) et Buiten *et al.* 2020³⁴ (résultats 3 ans) relatives à l'étude contrôlée randomisée de non-infériorité BIORESORT ;
- la publication de Picard *et al.* 2019³⁵ sur une méta-analyse portant sur 4 études contrôlées randomisées.

Études concernant des patients à haut risque hémorragique

²⁴ Kirtane A, Stoler R, Feldman R, Neumann FJ, MD, Boutis L., Tahirkheli N. Primary Results of the EVOLVE Short DAPT Study Evaluation of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy in High Bleeding Risk Patients Treated With a Bioabsorbable Polymer-Coated Everolimus-Eluting Stent. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021. 14:e010144. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010144

²⁵ Mauri L, Kirtane AJ, Windecker S, Yeh RW, Dauerman H, Price MJ. Rationale and design of the EVOLVE Short DAPT Study to assess 3-month dual antiplatelet therapy in subjects at high risk for bleeding undergoing percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal.* 2018 Nov; 205:110-117.

²⁶ Varenne O et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial, *Lancet.* 2018 Jan 6; 391(10115):41-50.

²⁷ Sarno G, Lagerqvist B, Olivecrona G, Varenhorst C, Danielewicz M, Hambraeus K *et al.* Real-Life Clinical Outcomes with Everolimus Eluting Platinum Chromium Stent with an Abluminal Biodegradable Polymer in Patients from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Nov 15;90(6):881-887.

²⁸ Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *European Heart Journal.* 2017 August; 38: 3124–3134.

²⁹ Serruys PW, Kogame N, Katagiri Y, Modolo R, Buszman PE, Iniguez A. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularisation in patients with three-vessel disease: two-year follow-up of the SYNTAX II study. 2019 June; 15 :e244-e252

³⁰ Buiten RA et al. Three contemporary thin-strut drug-eluting stents implanted in severely calcified coronary lesions of participants in a randomized all-comers trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;1-8.

³¹ Maeng M, Christiansen E, Raugaard B, Khalert J, Terkelsen CJ, Kristensen SD *et al.* Everolimus-Eluting Versus Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymers in Unselected Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Randomized Noninferiority Trial With 1-Year Follow-Up (SORT OUT VIII Trial). *JACC Cardiovascular Interventions.* 2019; Vol 12 : 624-33

³² Von Birgelen C, Kok MM, Van Der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, *et al.* Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 Nov 26;388(10060):2607-2617.

³³ Kok MM, Zocca P, Buiten RA, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Hartmann M, Stoel MG, van Houwelingen G, Linssen GCM, Doggen CJM, von Birgelen C. Two-year clinical outcome of all-comers treated with three highly dissimilar contemporary coronary drug-eluting stents in the randomised BIO-RESORT trial. *EuroIntervention* 2018 Oct 20;14(8):915-923. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00336.

³⁴ Buiten RA et al. Thin, Very Thin, or Ultrathin Strut Biodegradable or Durable Polymer-Coated Drug-Eluting Stents: 3-Year Outcomes of BIO-RESORT. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Sep 9;12(17):1650-1660.

³⁵ Picard F, Pighi M, De Hemptinne Q, Airaksinen, Vinco G, De Pommereau A *et al.* Comparison of the biodegradable polymer everolimus-eluting stent with contemporary drug-eluting stents: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Cardiology.* 2019; 278 :51-56)

➤ Étude EVOLVE SHORT DAPT

EVOLVE Short DAPT est une étude prospective, multicentrique internationale (110 centres aux Etats unis, Europe, Japon et Brésil), simple bras, comparative non randomisée. L'objectif de cette étude était d'évaluer chez des patients à haut risque hémorragique la sécurité d'une bithérapie anti-agrégante plaquettaire (aspirine + inhibiteur des récepteur P2Y12) de 3 mois (BAAP 3 mois) sur 1 487 sujets après implantation de SYNERGY par rapport à un groupe contrôle historique traité par un stent PROMUS ou à élution de limus associée à une BAAP de 12 mois (BAAP 12 mois). Pour les patients sous anticoagulant, l'aspirine était optionnelle.

Pour être éligible à l'arrêt de l'antiagrégant (l'inhibiteur des récepteurs P2Y12) au bout de 3 mois, les patients devaient d'une part, avoir été traités par un inhibiteur des récepteurs P2Y12 associé à l'aspirine pendant 3 mois et jugés suffisamment compliants^{36,37} et d'autre part, ne pas avoir eu un des événements suivants : AVC, infarctus du myocarde, revascularisation, pontage et thrombose de stent.

Le score de propension incluant des caractéristiques cliniques, de lésions et de procédures et basé sur une méthode d'appariement puis une analyse de stratification par quintiles a été utilisé pour l'analyse du co critère de jugement principal « Décès/IDM » et du critère secondaire de saignement.

Le critère de jugement principal était basé sur deux co-critères évalués entre 3 et 15 mois après la procédure comprenant :

- Décès/ Infarctus du myocarde basé sur l'évaluation du taux de décès toutes causes ou d'infarctus du myocarde (IDM) dans le groupe BAAP 3 mois comparé en non-infériorité au groupe contrôle historique³⁸ avec une BAAP de 12 mois appariés sur la base d'un score de propension.
- Thrombose de stent basé sur l'évaluation du taux de thrombose de stent définie/probable selon la définition de l'ARC comparé à un objectif de performance.

Pour tester la non-infériorité sur le co-critère « décès/IDM », 2 000 sujets étaient estimés nécessaires sur la base d'un taux de décès/IDM attendu dans les 2 groupes de 5,6% avec une marge de non-infériorité fixée à 2,52% argumentés sur la base des résultats des études PROMUS et HCRI DAPT³⁸.

Le co-critère de jugement « taux de thrombose de stent », était comparé à un objectif de performance prédéfini fixé à moins de 1%³⁹. Ainsi, 2 000 sujets étaient estimés nécessaires sur la base d'un un taux de thrombose attendu inférieur à 0,4% argumenté sur la base des résultats des études PROMUS et HCRI DAPT^{Erreur ! Signet non défini.}.

Le critère de jugement secondaire était le taux de saignement, évalué entre 3 et 15 mois après la procédure selon la classification BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*, types 2, 3 et 5) chez les sujets ne recevant pas d'anticoagulation chronique qui était comparé en supériorité à

³⁶ Non compliance si : P2Y12 inhibitor or aspirin (taking <80% or >120% and/or interruption for ≥14 consecutive days)

³⁷ Les sujets inclus sous une version précédente du protocole qui étaient sous anticoagulation chronique entre 0 et 3 mois étaient éligibles s'ils prenaient également un inhibiteur P2Y12 ou un inhibiteur P2Y12/aspirine entre 0 et 3 mois suivant la procédure. Le sponsor a limité l'inclusion de sujets sous anticoagulation chronique ou au long cours à approximativement 30% de l'ensemble des sujets inclus de l'ensemble des sujets inclus à la suite de l'avis favorable du protocole version AE par la FDA (dernière version du protocole du 12/04/2017). Sur la base de l'inclusion d'approximativement 600 sujets sous anticoagulation , le sponsor a informé les sites le 17 mai 2017 d'arrêter l'inclusion de ces sujets [extrait du rapport d'étude clinique du 18/11/2019].

³⁸ **Groupe contrôle historique Décès/IDM** et taux de décès et IDM attendu de 5,6%: estimé à partir des sujets historiques à haut risque de saignement traités par un stent à élution de Limus et avec BAAP de 12 mois issus des études sponsorisés par Boston scientific ; N=403 [étude « PE+PAS » post approbation US sur PROMUS ELEMENT PLUS; *inclusion entre 2012 et 2014* et étude « PE PROVE » post approbation EU sur PROMUS ELEMENT; *inclusion entre 2010 et 2012*] et de l'étude « HCRI DAPT » moins le stent TAXUS ; *inclusion entre 2009 et 2011*; N=1240. Au total, N= 1643 sujets historiques.

³⁹ Guidance for Industry and FDA staff : non-Clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and Associated delivery systems. Available from : <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/2010>

un groupe contrôle historique⁴⁰ de patients sans traitement anticoagulant avec une BAAP de 12 mois appariés sur la base d'un score de propension.

Pour tester la supériorité entre les 2 groupes sur le taux de saignement, 2 000 sujets étaient estimés nécessaires sur la base d'un taux de saignement attendu de 4%⁴⁰ dans le groupe BAAP 12 mois argumenté sur la base des données de l'étude HCRI DAPT et de 2,19% dans le groupe BAAP 3 mois.

- Résultats

Parmi les 2009 patients inclus entre février 2016 et mars 2018 suivis pendant 15 mois :

- 1487 patients éligibles à l'arrêt de l'antiagrégant inclus dans le groupe BAAP 3 mois ;
- 522 patients non éligibles à l'arrêt de l'antiagrégant.

Après appariement par score de propension pour l'analyse du co-critère de jugement principal Décès/IDM, les 2 groupes analysés sont :

- 1487 patients dans le groupe BAAP 3 mois
- 1948 patients (1487 + 461) dans le groupe contrôle historique BAAP 12 mois

Après appariement par score de propension du critère de jugement secondaire (saignement), les 2 groupes analysés sont :

- 1032 patients dans le groupe BAAP 3 mois
- 1333 patients dans le groupe contrôle historique BAAP 12 mois

- Co-critère de jugement principal « décès/IDM »

3 et 15 mois	BAAP 3 mois N=1487	BAAP 12 mois N=1948*	Différence ajustée[IC _{95%}]	Borne supérieure de IC _{97,5%}	Marge de non-inf	P _{non-inf} ^c
Décès et IDM	5,58%	5,70%	-0,12% [-1,87%, 1,63%]	1,63%	2,52%	0,0016

Valeurs exprimées en % (nombre événement / taille d'échantillon), IC : Intervalle de confiance

*1948 : 2962 sujets du groupe contrôle historique - 744 sujets non sélectionnés pour le modèle de score propension.

- Co-critère de jugement principal « thrombose définie/probable » lié à SYNERGY

3 et 15 mois	BAAP 3 mois N=1487	[IC 95%]	Borne supérieure de IC _{97,5%}	Objectif de Performance	p
Thrombose de stent	0,2% (3/1396)	[0,04% ; 0,63%]	0,63%	1%	0,0005

Valeurs exprimées en % (nombre événement / taille d'échantillon)

- Critère secondaire « saignement BARC 2/3/5 »

3 et 15 mois	BAAP 3 mois N=1032*	BAAP 12 mois N=1333**	Différence ajustée [IC 95%]	Borne supérieure de IC _{97,5%}	p
Saignement	6,26% (974/1032)	4,17%	2,10% [-0,10%, 4,29%]	4,29%	NS

Valeurs exprimées en % (nombre événement / taille d'échantillon)

* : 1032 : 1487 - 455 sujets sous anticoagulation chronique.

**1333 : 2307 sujets du groupe contrôle historique - 436 sujets sous anticoagulation - 538 sujets non sélectionnés pour le modèle de score de propension.

Au total, cette étude montre la non-infériorité du groupe BAAP 3 mois (5,58%) par rapport au groupe BAAP 12 mois (5,7%) sur le co-critère de jugement principal « décès/IDM » évalué entre 3 et 15 mois, avec une perte d'efficacité consentie fixée à 2,52%. Elle rapporte sur l'autre co-critère de jugement principal, un taux de thrombose de 0,2% statistiquement inférieur à l'objectif de performance fixé à 1% chez des patients avec une maladie coronaire stable.

Sur le critère de jugement secondaire saignement, la supériorité du groupe BAAP 3 mois traité par SYNERGY par rapport au groupe contrôle historique associé à une bithérapie de 12 mois n'est pas démontrée.

⁴⁰ **Groupe contrôle historique saignement** et taux de saignement attendu de 4% : estimé à partir des données PROMUS extraits de l'étude HCRI DAPT. Dans le groupe contrôle, il y a approximativement 1240 sujets historiques à haut risque de saignement sous stent actif à limus disponible extrait de l'étude HCRI DAPT moins les patients traités par un stent TAXUS (1240 sujets).

Cette étude présente plusieurs limites concernant :

- le design de l'étude : qui ne permet pas de comparer l'effet propre de SYNERGY puisque le type de stent et la durée de la BAAP varient dans les deux groupes étudiés ;
- la comparaison à un groupe contrôle historique : compte tenu de l'évolution des pratiques entre la réalisation de cette étude entre 2016/2018 et la réalisation des études incluses dans le groupe contrôle historique entre 2009 et 2014 ;
- la méthode d'appariement par un score de propension : celle-ci ne garantit pas l'équilibre entre les 2 groupes appariés (réalisation d'un appariement par la méthode du plus proche voisin dans un premier temps aboutissant à des groupes dissemblables puis appariement par une stratification par quintiles dont les box plot ne permettent pas bien à ce dernier stade d'estimer la comparabilité des 2 groupes). De plus, 2 variables du score de propension (Fraction d'éjection ventriculaire /FEVG et diamètre du vaisseau de référence) mentionnées dans le protocole comme des variables de ce score n'ont pas ensuite été analysées dans le score et score ne prenant pas en compte des variables de l'évolution des pratiques ;
- la démonstration de non-infériorité rapportée uniquement sur la population en ITT et non confirmée par une analyse en per protocole.

➤ Étude SENIOR

Il s'agit d'une étude multicentrique (44 centres, 9 pays) contrôlée randomisée en simple aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du stent SYNERGY par rapport aux stents métalliques nus REBEL/ OMEGA⁴¹ chez des patients âgés (≥75 ans) avec une durée courte de BAAP (entre 1 et 6 mois) attribuée avant randomisation selon la situation clinique du patient par l'investigateur.

Le critère principal composite était le taux cumulé d'événements cardiaques et cérébro-vasculaires indésirables majeurs (MACCE) évalué à 1 an de suivi, composé des critères suivants : décès toute cause, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible motivée par l'ischémie (ID-TLR) ou accident vasculaire cérébral.

- Résultats

Au total, entre 2014 et 2016, 1200 patients ont été randomisés dans le groupe SYNERGY (n=596) et dans le groupe REBEL (n=604).

- Critère de jugement principal

A 1 an de suivi	SYNERGY n = 596	REBEL n = 604	Risque relatif (RR)	p
MACCE (analyse en ITT)	68 (12%)	98 (16%)	0,71 (0,52–0,94)	0,02
▪ Décès de toutes causes	36 (6%)	48 (8%)	0,76 (0,49–1,16)	NS
▪ Infarctus du myocarde	21 (4%)	22 (4%)	0,97 (0,51–1,82)	NS
▪ AVC	12 (2%)	5 (1%)	2,43 (0,88–7,04)	NS
▪ ID-TLR	10 (2%)	35 (6%)	0,29 (0,11–0,54)	0,0002
MACCE (analyse en PP)	63 (11%)	93 (16%)	0,67 (0,49–0,90)	0,008

MACCE : (décès de toutes causes, infarctus du myocarde, AVC, ID-TLR à 12 mois de suivi. ID-TLR : taux de revascularisation de la lésion cible motivé par ischémie.

Au total, cette étude rapporte la supériorité du groupe SYNERGY (12%) par rapport au groupe REBEL (16%) sur le critère de jugement principal composite (MACCE à 1 an) chez des patients âgés (≥75 ans) traités par une durée de bithérapie courte (entre 1 mois et 6 mois selon la situation clinique) sur la population en ITT confirmée sur la population en PP.

Néanmoins, même si cette étude a contribué à la définition des recommandations en cours en termes de bithérapie anti-agrégante plaquettaire dans la maladie coronaire, sont intérêt reste

⁴¹ Au moment du démarrage, le stent REBEL, dernière génération de stent nu de Boston Scientific, a définitivement remplacé le stent OMEGA de précédente génération

limitée car le comparateur de SYNERGY (stent nu) n'est pas le stent de référence dans l'indication revendiquée ni le comparateur revendiqué par le demandeur.

Études concernant des patients à lésions complexes

➤ Registre SCAAR

Cette étude publiée par Sarno *et al.* 2017 visait à comparer les résultats cliniques de 4 247 patients implantés par un stent SYNERGY par rapport aux patients ayant reçu d'autres stents actifs de nouvelle génération (STENT-N) chez des patients tous venant avec des caractéristiques cliniques et angiographiques à haut risque du registre suédois SCAAR.

SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) est un registre national prospectif qui collecte les données en vie réelle de tous les patients consécutifs ayant des coronographies ou des interventions coronaires percutanées dans tous les centres suédois (29 centres).

Les critères de jugement évalués sont notamment le taux de resténose cliniquement documenté et le taux de thrombose de stent à 12 mois de suivi.

Cette étude étant comparative mais non randomisée, un modèle (dont le type n'est pas précisé) par scores de propension a été réalisée pour corriger les différences de caractéristiques cliniques et de procédures entre les patients des deux groupes. Au total, 15 variables étaient incluses dans ce score : âge, sexe, diabète, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, utilisation d'aspirine, inhibiteurs des récepteurs P2Y12 et/ou GPIIb-IIIa lors de l'angioplastie, vaisseaux traités, antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent de pontage, antécédent de revascularisation, année de la procédure, centre d'inclusion, lésions de bifurcation, atteinte pluritronculaire ou du tronc commun.

L'analyse statistique reposait sur le modèle à risque proportionnel de Cox dans lequel le score de propension et le type de stent constituaient des covariables. Pour l'analyse des décès et des infarctus, l'unité de mesure était le patient alors que pour l'analyse des thromboses, l'unité était le stent.

- Résultats

Le nombre de patients et le type de stents implantés entre mars 2013 et octobre 2015 sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	SYNERGY	STENT-N
Nombre de patients	4 247	38 110
Nombre de stents implantés	7 886	64 429
BIOMATRIX	NA	1 953
ORSIRO	NA	4 946
PROMUS ELEMENT PLUS	NA	2 543
PROMUS PREMIER	NA	20 414
XIENCE XPEDITION	NA	7 971
RESOLUTE/RESOLUTE INTEGRITY	NA	19 021
ULTIMASTER	NA	1 156
RESOLUTE ONYX	NA	6 425

NA : non applicable

Les caractéristiques des patients, et des lésions/procédures sont décrites ci-dessous :

Caractéristiques des patients	SYNERGY N= 4247	STENT-N N=38110	p
Age (année)	68,0 ±10,8	67,6 ±10,8	NS
Femme	1 191 (28,0%)	9 697 (25,4%)	<0,01
Fumeur	795 (18,7%)	7057 (18,5%)	NS
Diabète	981 (23,1%)	8 346 (21,9%)	<0,01
Indications			
SCA N-STEMI	1 582 (37,2%)	14 384 (37,7%)	NS

Caractéristiques des patients	SYNERGY N= 4247	STENT-N N=38110	p
SCA STEMI	1 017 (23,9%)	9 261 (24,3%)	NS
Angor Stable	1 031 (24,3%)	9 300 (24,4%)	NS
Angor Instable	412 (9,7%)	3 751 (9,8%)	NS
Autres indications	205 (4,8%)	1 414 (3,7%)	<0,01
Antécédents			
Hypertension	2 818 (66,4%)	24 107 (63,3%)	<0,01
Hyperlipidémie	2 305 (54,3%)	20 428 (53,6%)	<0,01
Infarctus du myocarde	1 276 (30,0%)	10 606 (27,8%)	<0,01
Pontage aorto-coronaire	414 (9,7%)	3 589 (9,4%)	NS
Intervention coronaire percutanée	1 324 (31,2%)	11 117 (29,2%)	<0,01

Valeurs en moyenne \pm ET, n et (%). SCA N-STEMI: Syndrome coronaire aigue sans sus décalage du segment ST, SCA STEMI : Syndrome coronaire aigue avec sus décalage du segment ST.

Caractéristiques des lésions et des procédures	SYNERGY N lésions = 7886	STENT-N N lésions = 64429	p
Succès procédural	4 169 (98,2%)	37485 (98,4%)	NS
3 vaisseaux (VD)	741 (17,4%)	6318 (16,6%)	<0,01
2 vaisseaux (VD)	1 274 (30,0%)	11218 (29,4%)	NS
Tronc commun	293 (6,9%)	2327 (6,1%)	NS
Caractéristiques des lésions			
Artère coronaire droite (RCA)	2 313 (29,3%)	19180 (29,8%)	NS
Artère principale gauche (LM)	304 (3,9%)	2263 (3,5%)	NS
Artère interventriculaire antérieure (LAD)	3 331 (42,2%)	27765 (43,1%)	NS
Artère circonflexe (LCX)	1 733 (22,2%)	13678 (21,2%)	NS
Greffon veineux	197 (2,5%)	1474 (2,3%)	NS
Greffon artériel	8 (0,1%)	69 (0,1%)	NS
Occlusion coronaire totale	376 (4,8%)	2655 (4,1%)	NS
Lésion de resténose	301 (3,8%)	2113 (3,3%)	NS
Lésions de bifurcation	1 110 (14,1%)	8327 (12,9%)	<0,01
Caractéristiques des stents			
Diamètre du stent (mm)	2,95 \pm 0,52	3,00 \pm 0,51	<0,01
Longueur du stent (mm)	22,32 \pm 0,72	20,32 \pm 7,84	<0,01
Nombre de stents par patient	2,52 \pm 1,48	2,28 \pm 1,32	<0,01

Valeurs en moyenne \pm ET, n et (%). PCI : intervention coronaire percutanée ; VD : pathologie vasculaire

– Critères d'évaluation cliniques

à 1 an	SYNERGY N=4247	N-STENT N=38110	Tous	HR ajusté (IC95%)	p
Taux cumulé* de resténose ¹	1,1% (NR /4613)	1% (NR/50 739)	(NR%) 642/55 352	1,24 (0,88-1,75)	NS
Taux cumulé de thrombose de stent ¹	0,4%* (NR/4613)	0,5% (NR/50 739)	(NR%) 314/ 55 352	0,97 (0,63-1,5)	NS
Décès ² toutes causes	5,2%	4,5%		1,14 (0,96-1,36)	NS
Infarctus du myocarde ²	3,2%	3,5%		1,11 (0,93-1,33)	NS

*risques relatifs cumulés calculés à l'aide de la méthodologie de risque proportionnel de Cox dans laquelle le score de propension et le type de stent ont été entrés comme co-variables. La variable du type de stent dans les modèles de régression de Cox ajustés a été dichotomisée en stent SYNERGY ou autres n-DES.

¹analyses relatives à la thrombose de stent et à la resténose : l'unité statistique est le stent.

²analyses relatives aux décès et aux infarctus du myocarde : l'unité statistique est le patient.

Les patients ayant reçu plusieurs types de stents au cours d'une même procédure ont été exclus des analyses.

Au total, à 12 mois de suivi, il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur les critères cliniques analysés dans le groupe SYNERGY malgré des différences concernant les caractéristiques cliniques (diabète et antécédents), le type des lésions (3 vaisseaux coronaires atteints et bifurcation) ou le nombre/la longueur de stents implantés, et décrites par les auteurs comme plus complexe dans le groupe SYNERGY.

La principale limite de cette publication est qu'il s'agit d'une analyse rétrospective sur registre prospectif comparatif sur la base par score de propension utilisant un modèle d'un ajustement obsolète (l'utilisation d'un modèle remplacé par l'appariement ou la pondération aurait été plus adaptée).

➤ Étude SYNTAX II

Les publications d'Escaned *et al.* 2017 et Serruys *et al.* 2019 sont relatives aux résultats à 1 et 2 ans de suivi de l'étude Syntax II, prospective multicentrique (22 centres en Europe) simple bras

menée en ouvert sur 450 patients tout venant avec atteinte coronaire de novo de 3 vaisseaux. Son objectif était de comparer à 1 an de suivi sur la base d'un score de propension, la stratégie⁴² de revascularisation Syntax II incluant notamment la pose d'un stent SYNERGY, à groupe de patients issus de l'étude Syntax I⁴³ traités par angioplastie coronaire.

Le critère de jugement principal, composite, était le taux d'événements indésirables majeurs cardiaques et cérébrovasculaires (MACCE) évalué à 12 mois de suivi incluant décès toutes causes, accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde toute cause et revascularisation toute cause.

Pour ce critère, une analyse de sensibilité utilisant un score de propension basé sur un modèle par pondération inverse («*inverse probability of treatment weighting (iPtw)*») a été réalisée. Au total, 10 variables ont été prise en compte dans ce score : âge, genre, statut diabétique, hyperlipidémie, antécédents d'infarctus du myocarde, fraction d'éjection ventriculaire gauche (%), clairance de la créatinine, nombre et longueurs des stents implantés et score anatomique Syntax.

Pour démontrer la supériorité du groupe Syntax II par rapport aux patients comparables issus de l'étude Syntax sur le taux de MACCE, 450 patients avaient été estimé nécessaires en supposant un taux de MACCE de 11,5% à 12 mois dans le bras Syntax II, avec puissance d'au moins 90% et un degré de significativité à 5% (en test bilatéral).

- Résultats

Après évaluation par la Heart Team, 454 patients ont été inclus entre février 2014 et novembre 2015 dans l'étude Syntax II et ont été comparé aux 315 patients de l'étude Syntax I traités par angioplastie coronaire (avec un équilibrage en termes de résultats de mortalité à 4 ans entre angioplastie et pontage coronaire).

- Critère de jugement principal

1 an de suivi (analyse en ITT)	SYNTAX II N=454	SYNTAX-I N=315	HR (IC _{95%}) non ajusté	HR (IC _{95%}) ajusté	p non ajusté	p ajusté
MACCE	47 (10,6%)	54 (17,4%)	0,58 (0,39-0,85)	0,58 (0,59-0,89)	0,006	0,01
▪ Décès toutes causes	9 (2,0%)	9 (2,9%)	0,69 (0,27-1,73)			NS
▪ AVC	2 (0,4%)	2 (0,7%)	0,69 (0,10-4,89)			NS
▪ Tout IDM	6 (1,4%)	15 (4,8%)	0,27 (0,11-0,70)			0,007
▪ Toute revascularisation	36 (8,2%)	42 (13,7%)	0,57 (0,37-0,90)			0,015

Valeurs exprimées en n (%) basées sur des estimations de kaplan meier

Tableau de résultats de l'analyse multivariée utilisée pour comparer le critère principal dans les groupes Syntax II et Syntax I :

Variable du score de propension	HR	IC _{95%}	p
SYNTAX II vs SYNTAX I	0,587	0,587 - 0,883	0,010
Sexe	1,200	0,593 - 2,429	NS
Age	1,007	0,982 - 1,032	NS
Diabète s	1,309	0,867 -1,979	NS
Antécédent d'IDM	0,986	0,600 -1,619	NS
Clairance de la créatinine	0,998	0,985 -1,011	NS
FEVG	1,020	0,984 -1,057	NS
Score SYNTAX anatomique	1,008	0,985 -1,033	NS

⁴² Stratégie de revascularisation Syntax II basée sur :

- La prise de décision par une heart team sur la base du score Syntax II (outil clinique combinant des facteurs cliniques et anatomiques) ;
- L'utilisation de l'analyse physiologique de la sténose (méthode iFR/FFR) ;
- La pose d'un stent actif à polymère biorésorbable et maille fine (le stent SYNERGY) ;
- L'optimisation du guidage de la pose du stent par imagerie ultra son intra vasculaire (IVUS) ;
- L'utilisation de nouvelle technique de prise en charge de l'occlusion chronique totale ;
- L'utilisation des nouvelles recommandations de traitement (telle celle de la BAAP)

⁴³ Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961–72.

Tableau de comparaison des résultats cliniques entre Syntax II et Syntax I utilisant la pondération inverse du score de propension (IPTW) :

Critères	SYNTAX II PCI N=450*	SYNTAX I PCI N=546*	OR	IC _{95%}	p
MACCE	47 (10,4%)	104 (19,0%)	0,43	0,25-0,73	0,002
▪ Décès toute cause	9 (2,0%)	25 (4,6%)	0,37	0,14-0,73	0,007
▪ AVC	2 (0,4%)	5 (0,9%)	0,37	0,07-1,97	NS
▪ IDM	6 (1,3%)	29 (5,3%)	0,20	0,72-0,55	0,002
▪ Revascularisation	36 (8,0%)	78 (14,3%)	0,48	0,26-0,88	0,017
Tout décès/AVC/IDM	17 (3,8%)	44 (8,1%)	0,34	0,17-0,67	0,002

*les analyses étaient réalisées sur la population en per protocole.

– Résultats à 2 ans de suivi

Analyse en ITT	SYNTAX II PCI n=454	SYNTAX-I PCI n=315	HR (IC _{95%})	p
MACCE	59 (13,2%)	68 (21,9%)	0,57(0,40-0,81)	0,001
▪ Décès toutes causes	12 (2,7%)	17 (5,5%)	0,48 (0,23-1,02)	NS
▪ AVC	2 (0,4%)	6 (2,0%)	0,23 (0,05-1,13)	NS
▪ Infarctus du myocarde	9 (2,1%)	18 (5,8%)	0,34 (0,15-0,76)	0,008
▪ Toute revascularisation	45 (10,2%)	48 (15,7%)	0,62 (0,41-0,94)	0,022

Valeurs en n (%). *Taux de suivi à 2 ans de 97,6% (n=434) dans le groupe SYNTAX II avec 6 perdus de vue et 5 retraits de consentement et de 98% (n=309) dans le groupe SYNTAX I avec 6 perdus de vue

Au total, cette étude rapporte la supériorité de la stratégie optimisée d'angioplastie Syntax II incluant la pose d'un stent SYNERGY (10,6%) par rapport aux patient issus de l'étude Syntax I traités par angioplastie (17,4%) sur le critère de jugement principal composite (MACCE à 1an) sur la population en ITT. Pour ce critère, la réduction observée était guidée par le taux d'infarctus du myocarde toute cause (réduction de 73%) et de revascularisation toute cause (réduction 43%). A 2 ans de suivi, le taux de MACCE était de 13,2% dans le groupe Syntax II et de 21,9% dans le groupe Syntax I.

Les limites de cette étude qui illustre l'effet de l'évolution des pratiques sur les résultats cliniques sont les suivantes :

- la comparaison à un groupe contrôle historique : compte tenu de l'évolution des pratiques entre la réalisation de cette étude entre 2016 et 2018 et la réalisation du groupe contrôle historique entre 2005 et 2007 ne permettant pas d'exclure un biais de temporel.
- la comparabilité des 2 groupes après appariement par score de propension : les éléments permettant de juger de l'équilibre entre les 2 groupes étant manquants.

Nouvelles études de comparaison à d'autres stents actifs ayant des caractéristiques techniques différentes de SYNERGY

➤ SORT-OUT VIII et BIORESORT

Il s'agit de 2 études multicentriques européennes, contrôlées randomisées de non-infériorité qui évaluaient chez des patients tout venant l'efficacité et la sécurité de SYNERGY par rapport à BIOMATRIX NEOFLEX (stent actif à polymère biorésorbable et épaisseur des mailles de 112 µm) et de SYNERGY et ORSIRO par rapport à RESOLUTE INTEGRITY (stent à maille fine de 91µm) respectivement sur les critères de jugement principal composite, taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) et taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 1 an de suivi.

Ces deux études, rapportent respectivement à 1 an de suivi :

- la non-infériorité de SYNERGY (4,0%) par rapport à BIOMATRIX NEOFLEX (4,4%) sur le TLF pour la population en ITT uniquement avec une perte d'efficacité consentie de 3%.
- la non-infériorité de SYNERGY (4,7%)/ORSIRO (4,7%) par rapport à RESOLUTE INTEGRITY (5,4%) sur le TVF, pour la population en per protocole confirmée sur la population en ITT avec une perte d'efficacité consentie de 3,5% justifiée.

A 2 et 3 ans de suivi, le TVF était respectivement de 6,8% /6,6%et de 8,8%/8,5% dans le groupe SYNERGY/ORSIRO et de 8,3 % et de 10% dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY sans différence significative entre les groupes de traitement.

L'analyse du sous-groupe de patients de BIORESORT ayant au moins une lésion sévèrement calcifiée (analyse angiographique) concernait 22,3% (783/3514) des patients de l'étude BIORESORT avec un taux de suivi à 2 ans de 99% (775/783). Néanmoins, ces résultats sont à analysés avec prudence car le sous-groupe n'était pas initialement prévu dans le protocole et en raison d'analyses multiples ne prenant pas en compte l'inflation du risque alpha.

➤ **Meta-analyse de Picard (2019)35**

Cette méta-analyse porte sur 4 études contrôlées randomisées (soit 4 631 patients) comparant la sécurité et l'efficacité du stent SYNERGY à polymère biorésorbable aux stents actifs à polymère durable à élution d'évérolimus ou de zotarolimus (DP-DES).

Elle ne rapporte pas de différences sur les critères cliniques à 1 an de suivi chez les patients traités par SYNERGY par rapport aux patients traités stents actifs à polymère durable à élution d'évérolimus ou de zotarolimus (DP-DES).

La méthodologie de cette méta analyse est de bonne qualité même si sur la base des tests d'hétérogénéité menés, il existe une hétérogénéité importante pour sur les caractéristiques initiales d'âge, de diamètre de sténose et de longueur de stent et une hétérogénéité modérée pour les 2 critères de revascularisation (TLR et TVR). De plus, cette méta-analyse était limitée à seulement 4 études. Un biais de publication n'est pas non plus à écarter, sachant que le résultat sur le « Funnel plot » évaluant les interactions entre effets traitement et taille de l'étude n'est pas fourni dans cette publication.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables survenus dans les études (cf.supra), sont détaillées dans le paragraphe 04.1.1.3 relatif aux données cliniques spécifiques.

4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance concernant la gamme SYNERGY transmises par le demandeur rapportent entre 2015 et 2019, 8695 signalements dans le monde, dont 162 en France.

Les principaux événements indésirables rapportés étaient des problématiques de stents endommagés (n=3405) ; de cathéter, difficulté de passage de la lésion (n=3175) ; d'allégation sur le dispositif non reportées (n=1369) ; de tige cassée (n=666) ; de délogement du stent dans le patient (n=663) ; délogement du stent à l'extérieur du patient (n=539) et des migrations de stent (n=58).

Sur cette même période, 398 décès ont été rapportés dans le monde dont 5 en France.

Au total, 8 études spécifiques à SYNERGY ont été analysées. Concernant la revendication sur les patients à haut risque hémorragiques (réduction des traitements anti-agrégant plaquettaires), l'étude EVOLVE short DAPT démontre entre 3 et 15 mois pour SYNERGY associé à une bithérapie de 3 mois, la non-infériorité sur le co-critère de jugement principal, décès/IDM et un objectif de performance atteint concernant le taux de thrombose mais ne rapporte pas de différence, sur le taux de saignement entre les 2 groupes. Néanmoins, l'interprétation des résultats de EVOLVE short DPAT ne permet de tirer aucune conclusion au regard des réserves nombreuses méthodologiques. Concernant la revendication sur les patients ayant des lésions complexes, le registre SCAAR ne rapporte pas de différences entre le groupe SYNERGY et les autres stents actifs analysés.

Les nouvelles études analysées comparant SYNERGY à un autre stent actif avec des caractéristiques techniques différentes démontrent la non-infériorité de SYNERGY ou ne montrent pas de différences entre ce stent et les autres stents actifs.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

▪ *Les mesures de prévention secondaire :*

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine.

A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

▪ *Le traitement médicamenteux symptomatique :*

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

▪ *Les procédures de revascularisation :*

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016⁴⁴.

- Le pontage aorto-coronarien :

⁴⁴Haute 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. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 06/06/2018]

Le pontage aorto-coronaire PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

– **Maladie coronarienne stable**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal. La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas), soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

– **Syndromes coronaires aigus**

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

– **Place des stents dans l'insuffisance coronaire**

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) ⁴⁵.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ⁴⁶, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritrunculaires 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 ;

⁴⁵ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr> lien [consulté le 06/06/2018]

⁴⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} 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.

Au vu des données, la Commission estime que le stent SYNERGY a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- *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) ;*
- *certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :*
 - *les lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm ;*
 - *la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée ;*
 - *la sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;*
 - *l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;*
 - *la 1^{ère} resténose intrastent clinique.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent SYNERGY a un intérêt dans les indications suivantes :

Situation générale :

- **Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).**
NB : sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.

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

- **Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;**

- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
- Sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès⁴⁷.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5% de la mortalité globale et 25% de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50% des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes⁴⁸.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{49,50}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850

⁴⁷ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

⁴⁸ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPFà 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 15/01/2019]

⁴⁹ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HASà 2014

⁵⁰ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicomà 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 15/01/2019]

malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas⁵¹.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études ⁵² 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 NorStent⁵³ 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 d'évérolimus SYNERGY répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus SYNERGY dans le traitement de maladie coronaire qui est une pathologie fréquente et grave, le stent SYNERGY a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

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

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

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

⁵¹ 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: HASà 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 15/01/2019]

⁵² Haute Autorité de Santé. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr> lien

⁵³ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, *et al.* Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

- resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent SYNERGY est la suivante :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie anti-agrégante 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.
- 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 anti-agrégant plaquettaire) à
 - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) à
 - 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 anti-agrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

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

Par conséquent, le comparateur retenu est les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

06.2. NIVEAU D'ASA

Dans les conclusions du rapport sur les endoprothèses coronaires de mai 2018, toutes choses égale par ailleurs, la Commission ne faisait pas de différence entre les stents actifs dans les

indications retenues et précisait, que la durée de bithérapie devait être adaptée au risque hémorragique élevé et ischémique du patient.

Dans les recommandations européennes de 2019 et 2020, pour les 2 situations cliniques concernées (syndrome coronaire chronique et le syndrome coronaire aigu (N-STEMI), la durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire doit être adaptée au risque hémorragique du patient quel que soit le type de stent.

Les données cliniques analysées, que ce soit pour des patients à hauts risque hémorragiques ou pour des patients à lésions complexes, ne montrent pas de différence entre SYNERGY et les autres stents actifs.

Les données analysées chez des patients tout venant ne montrent pas non plus de différences en termes de pronostic clinique entre les patients ayant SYNERGY et les autres stents actifs aux caractéristiques techniques différentes.

Au vu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de SYNERGY par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

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 aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 309 223 stents actifs ont été implantés en 2019⁵⁴.

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population cible estimée
2016	245 245	160 000
2017	274 441	179 000
2018	289 545	189 000
2019	309 223	202 000

Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53⁵⁵ /patient, la population cible des stents actifs serait estimée à 202 000 patients/an, en constante augmentation depuis 2016. La

⁵⁴ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. <https://www.scansante.fr/>

⁵⁵ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016.

proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir la gamme SYNERGY peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019. La population cible est en constante évolution depuis 2016 avec une augmentation de 26,3%.