

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

23 avril 2013

CONCLUSIONS

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

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (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).

Service Attendu
(SA) :

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

Données
analysées :

Insuffisant. L'intérêt thérapeutique du stent SYNERGY ne peut être établi dans les indications revendiquées.

Les données spécifiques au stent SYNERGY concernent l'étude EVOLVE essai randomisé de non-infériorité *versus* un autre stent à l'éverolimus dans les lésions simples *de novo* des artères coronaires natives.

Les résultats montrent la non-infériorité de SYNERGY par rapport à PROMUS ELEMENT en terme de perte tardive intrastent critère principal (à 6 mois $0,10 \pm 0,25$ (n=88) vs $0,15 \pm 0,34$ (n=95); p non-infériorité < 0,001, seuil de non-infériorité fixé à 0,20 mm). A 1 an les taux d'échecs de revascularisations de la lésion cible sont pas différents entre les 2 groupes (4/91 vs 5/98 ; p>0,05). La transposition en pratique clinique des résultats de cette étude est difficile.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

1^{ière} demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés 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 SYNERGY existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale							
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	H7493919808220	H7493919812220	H7493919816220	H7493919820220	H7493919824220	H7493919828220	H7493919832220	H7493919838220
	2,5 mm	H7493919808250	H7493919812250	H7493919816250	H7493919820250	H7493919824250	H7493919828250	H7493919832250	H7493919838250
	2,75 mm	H7493919808270	H7493919812270	H7493919816270	H7493919820270	H7493919824270	H7493919828270	H7493919832270	H7493919838270
	3,0 mm	H7493919808300	H7493919812300	H7493919816300	H7493919820300	H7493919824300	H7493919828300	H7493919832300	H7493919838300
	3,5 mm	H7493919808350	H7493919812350	H7493919816350	H7493919820350	H7493919824350	H7493919828350	H7493919832350	H7493919838350
	4,0 mm	H7493919808400	H7493919812400	H7493919816400	H7493919820400	H7493919824400	H7493919828400	H7493919832400	H7493919838400

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- un système d'endoprothèse SYNERGY et son système de pose,
- un dispositif de purge.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « 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 :

- lésion longue (de plus de 15 mm de long) ;
- lésion de petit vaisseau (moins de 3 mm de diamètre) ;
- patient diabétique.

La revendication porte également après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, sur certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le TAXUS la gamme de stent à libération de paclitaxel.

En cas de lésions pluritronculaires accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé après concertation pluridisciplinaire, le comparateur revendiqué est le pontage à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage le comparateur est l'absence d'alternative).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de SYNERGY.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par Dekra (n°0344), Pays-B as.

03.2 DESCRIPTION

Le système SYNERGY se compose de quatre éléments :

- La plate-forme métallique (en alliage à base d'acier inoxydable-platine-chrome) ;
- La matrice polymérique à base d'acide lactique et glycolique (polymère biodégradable) qui recouvre seulement la surface externe du stent ;
- L'éverolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- Le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

L'éverolimus 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 de SYNERGY reste au contact de la paroi coronaire.

03.4 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 SYNERGY, qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'éverolimus), visent à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

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

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]
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.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]
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.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 25 applicable au 9/01/2012).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2011
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 232
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 858
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	27 908
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 458
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	75 070
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	945
Total		128 230

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES

04.1.1.2 DONNEES SPECIFIQUES

Parmi les données fournies, un essai randomisé de non-infériorité EVOLVE² compare SYNERGY à un autre stent actif à l'évérolimus dont le polymère est non biorésorbable. L'essai PLATINIUM ne portant pas sur SYNERGY comparant PROMUS ELEMENT à PROMUS n'a pas été retenu par la Commission³.

EVOLVE est un essai multicentrique en simple aveugle avec un suivi prévu de 5 ans dont l'objectif était de comparer SYNERGY à PROMUS ELEMENT dans le traitement des lésions coronaires *de novo*. Pour être inclus, les patients devaient avoir une maladie coronaire symptomatique ou une ischémie silencieuse avec une sténose $\geq 50\%$ d'une lésion simple ≤ 28 mm située sur une artère coronaire native d'un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 mm et 4,0 mm. Etaient exclus notamment les patients ayant un infarctus du myocarde à la phase aigue. L'objectif de l'étude était de montrer la non-infériorité de SYNERGY comparé à PROMUS ELEMENT (le seuil de non-infériorité étant fixé à 0,20 mm) sur le critère de jugement principal angiographique (perte tardive intrastent à 6 mois). Un autre critère de jugement était rapporté : l'échec de revascularisation de la lésion cible déjà traitée à 1 mois (critère composite : décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible déjà traitée cliniquement documentée). Un suivi angiographique programmé à 6 mois était prévu. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

Au total, 291 patients étaient inclus (environ 90 par bras) dans l'étude, avec 3 bras prévus : le bras PROMUS ELEMENT et 2 bras SYNERGY (un bras avec une dose totale libérée d'évérolimus

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

²Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D *et al.* Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. J Am Coll Cardiol. 2012 ;59(15):1362-70. Boston Scientific. Report of 1-Year data. EVOLVE . July 02, 2012.

³Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL *et al.* A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINIUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. J Am Coll Cardiol. 2011;57(16):1700-8.

identique à celle de PROMUS ELEMENT ; un bras avec une dose totale diminuée de moitié comparée à celle de PROMUS ELEMENT). Concernant les bras SYNERGY, seuls sont rapportés les résultats du dispositif faisant l'objet de la demande c'est à dire le stent SYNERGY avec une dose totale de principe actif identique à celle de PROMUS ELEMENT. La perte tardive moyenne intrastent obtenue à 6 mois avec SYNERGY était non inférieure à celle obtenus avec PROMUS ELEMENT ($0,10 \pm 0,25$ (n=88) vs $0,15 \pm 0,34$ (n=95); p non-infériorité < 0,001, limite supérieure de l'IC [95%]=0,02). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant les taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 et 12 mois (à 1 an : 4/91 vs 5/98 ; p>0,05). Enfin, aucun cas de thromboses certaines ou probables n'était rapporté dans l'essai à 1 an (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats de l'essai randomisé EVOLVE concernant les critères cliniques.

12 mois	SYNERGY (N=94)	PROMUS ELEMENT (N=98)	p
Echec de revascularisation de la lésion cible	4/91 (4,4%)	5/98 (5,1%)	>0,05
Décès cardiaques	0	0	
Infarctus du myocarde en lien avec vaisseau cible	0	0	
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	1/92 (1,1%)	5/98 (5,1%)	

Les limites de l'essai concernant l'absence d'analyse en intention de traiter concernant le critère angiographique, l'effectif et la représentativité limités de la population d'étude.

04.1.1.2 DONNEES MANQUANTES

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif⁴, la HAS avait défini pour tout nouveau stent faisant une demande de remboursement, 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 remplissent pas les exigences de la CNEDIMTS concernant les données minimales à fournir pour SYNERGY notamment la nécessité de disposer des résultats d'efficacité et de sécurité à 1 an provenant d'un registre avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans.

Au total, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt du stent SYNERGY dans les indications revendiquées.

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 pronostic⁵. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et

⁴ 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 02-10-2012]

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 optimal⁵. 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 sublinguale⁵.

– 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^{6,7}.

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^{6,7}.

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 comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁷. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

⁵ 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]

⁶ 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]

⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007⁸ et de la société européenne de cardiologie en 2007⁹, 2011¹⁰ et 2012¹¹.

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)⁸.

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 ballonnet⁸.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁸.

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^{8, 11}.

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)^{8, 11}.

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{8, 9}.

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^{10, 12}.

⁸ 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]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁰ 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.

¹¹ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2012; 33:2569-619.

¹² ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll. Cardiol. 2009; 53 :530-533.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation^{8,10}.

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 lésionnelles¹³.

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 des gammes ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY. Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁴, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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, les stents TAXUS sont recommandés en première intention. En dehors de cette situation, 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.
- 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 TAXUS sont recommandés en première intention.
- 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 ENDEAVOR, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY, PROMUS, TAXUS et XIENCE 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 TAXUS sont recommandés.

Dans les autres situations :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténoses des greffons veineux,
- occlusions coronaires totales,

¹³ 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. [consulté le 02-10-2012]

¹⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),
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.

Au total, les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du stent enrobé d'éverolimus SYNERGY 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).

La Commission constate que les données ne répondent pas aux exigences minimales définies en 2009².

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 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁵ 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 ans¹⁶. 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

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études² disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Le stent enrobé d'éverolimus SYNERGY répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

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

¹⁵ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁶ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

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

ANNEXE

Références	Etude EVOLVE (A prospective Randomized Multicenter Single-Blind Non-inferiority Trial to Assess the Safety and Performance of the Evolution Everolimus-Eluting Monorail Coronary Stent System [Evolution Stent System] for the treatment of a De Novo Atherosclerotic Lesion) <i>Etude princeps</i> Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D <i>et al.</i> Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. J Am Coll Cardiol. 2012 ;59(15):1362-70. <i>Suivi à 1 an</i> Boston Scientific. Report of 1-Year data. EVOLVE . July 02, 2012.
Type de l'étude	Essai comparatif de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de juillet 2010 à janvier 2011 Suivi à 5 ans prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de SYNERGY au stent PROMUS Element dans le traitement des lésions <i>de novo</i> selon deux formulations (dose totale d'éverolimus identique à celle de PROMUS et la moitié de la dose totale de celle de PROMUS).
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ayant une maladie coronaire symptomatique ou une ischémie silencieuse avec une lésion <i>de novo</i> ≤ 28 mm dans une artère coronaire native (sténose ≥ 50 % et absence d'occlusion coronaire) d'un diamètre de référence compris entre 2,25 mm et 3,50 mm. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> Infarctus du myocarde récent ou aigu, lésions localisées dans le tronc commun gauche, lésions resténosées, lésions impliquant la branche latérale de diamètre ≥ 2 mm, présence d'un thrombus dans le vaisseau cible.
Cadre et lieu de l'étude	29 centres en Europe, Australie, Nouvelle-Zélande
Produits étudiés	Stents enrobé d'éverolimus : SYNERGY <i>versus</i> PROMUS ELEMENT
Critère de jugement principal	Clinique : Echec de revascularisation de la lésion cible (Target Lesion Failure, TLF) à 1 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible documentée cliniquement) Angiographique : Perte tardive intrastent à 6 mois
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal clinique évalué à 6 mois, 9 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans Critères cliniques évalués à 1, 6 mois, 9 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans: – Echec de revascularisation du vaisseau cible: décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible; – Décès toutes causes ; – Décès cardiaques; – Infarctus du myocarde (IDM); – Revascularisation de la lésion cible ; – Revascularisation du vaisseau cible; – Thromboses de stent (définition Academic Research Consortium¹⁷)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 97 patients dans chacun des bras pour atteindre une puissance de 85 % et une erreur de type I à 0,05
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique stratifiée sur le centre, le statut diabétique
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Test de non infériorité unilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes sur le critère principal angiographique est $\leq 0,20$ mm (hypothèse reposant sur l'essai SPIRIT III, avec une perte tardive à 6 mois de 0,14 mm) <u>Critères secondaires :</u> Significativité $p < 0,05$ sur test bilatéral (Fisher ou Chi² pour variables quantitatives – Student pour variables continues)

¹⁷ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

RESULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	291 patients inclus dont 94 patients dans le groupe SYNERGY (dose totale d'évérolimus identique à celle de PROMUS ELEMENT), 99 patients dans le groupe SYNERGY 1/2 (moitié de la dose d'évérolimus comparée à celle de PROMUS ELEMENT) et 98 patients dans le groupe PROMUS ELEMENT dans le groupe SYNERGY : 2 patients ont été perdus de vue à 1 mois et 2 patients n'ont pas reçu le stent après randomisation. Aucun perdu de vue entre 1 mois et 1 an.																																										
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 5 ans prévu par le protocole Données disponibles non publiées à 1 an de suivi																																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients <table> <tr> <th></th><th>SYNERGY N=94</th><th>PROMUS ELEMENT N=98</th><th></th></tr> <tr> <td>Age, moy±et (ans)</td><td>64,9±11,0</td><td>62,1±10,0</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Diabète, n (%)</td><td>NR (17,2 %)</td><td>NR (22,4 %)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Antécédents, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Infarctus du myocarde (IDM)</td><td>NR (32,3 %)</td><td>NR (34,4 %)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td> Pontage</td><td>NR (1,0 %)</td><td>NR (2,2 %)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td> Revascularisation</td><td>NR (33,3 %)</td><td>NR (32,7 %)</td><td>NS</td></tr> </table> Caractéristiques lésionnelles <table> <tr> <th></th><th>SYNERGY N=94</th><th>PROMUS ELEMENT N=98</th><th></th></tr> <tr> <td>Longueur de la lésion, moy±et (mm)</td><td>13,41 ± 6,29</td><td>14,62 ± 5,81</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Diamètre du vaisseau de référence, moy±et (mm)</td><td>2,60 ± 0,45</td><td>2,53 ± 0,41</td><td>NS</td></tr> </table> Suite à l'intervention → prescription d'acide acétylsalicylique à vie et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 6 mois (12 mois en l'absence de risque hémorragique). Le prasugrel était autorisé selon les autorisations accordées dans les pays concernés.				SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98		Age, moy±et (ans)	64,9±11,0	62,1±10,0	NS	Diabète, n (%)	NR (17,2 %)	NR (22,4 %)	NS	Antécédents, n (%)				Infarctus du myocarde (IDM)	NR (32,3 %)	NR (34,4 %)	NS	Pontage	NR (1,0 %)	NR (2,2 %)	NS	Revascularisation	NR (33,3 %)	NR (32,7 %)	NS		SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98		Longueur de la lésion, moy±et (mm)	13,41 ± 6,29	14,62 ± 5,81	NS	Diamètre du vaisseau de référence, moy±et (mm)	2,60 ± 0,45	2,53 ± 0,41	NS
	SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98																																									
Age, moy±et (ans)	64,9±11,0	62,1±10,0	NS																																								
Diabète, n (%)	NR (17,2 %)	NR (22,4 %)	NS																																								
Antécédents, n (%)																																											
Infarctus du myocarde (IDM)	NR (32,3 %)	NR (34,4 %)	NS																																								
Pontage	NR (1,0 %)	NR (2,2 %)	NS																																								
Revascularisation	NR (33,3 %)	NR (32,7 %)	NS																																								
	SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98																																									
Longueur de la lésion, moy±et (mm)	13,41 ± 6,29	14,62 ± 5,81	NS																																								
Diamètre du vaisseau de référence, moy±et (mm)	2,60 ± 0,45	2,53 ± 0,41	NS																																								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table> <tr> <th>Echec de revascularisation de la lésion cible (décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée), n (%)</th><th>SYNERGY N=94</th><th>PROMUS ELEMENT N=98</th><th>p supériorité</th></tr> <tr> <td>1 mois</td><td>1/92 (1,1 %)</td><td>0/98</td><td>>0,05</td></tr> <tr> <td>Perte tardive intrastent, moy±sd (mm)</td><td>SYNERGY N=88</td><td>PROMUS ELEMENT N=95</td><td>p non-infériorité<0,001 limite sup IC [95%] =0,02<0,20 mm</td></tr> <tr> <td>6 mois</td><td>0,10±0,25</td><td>0,15±0,34</td><td></td></tr> </table>			Echec de revascularisation de la lésion cible (décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée), n (%)	SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98	p supériorité	1 mois	1/92 (1,1 %)	0/98	>0,05	Perte tardive intrastent, moy±sd (mm)	SYNERGY N=88	PROMUS ELEMENT N=95	p non-infériorité<0,001 limite sup IC [95%] =0,02<0,20 mm	6 mois	0,10±0,25	0,15±0,34																									
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée), n (%)	SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98	p supériorité																																								
1 mois	1/92 (1,1 %)	0/98	>0,05																																								
Perte tardive intrastent, moy±sd (mm)	SYNERGY N=88	PROMUS ELEMENT N=95	p non-infériorité<0,001 limite sup IC [95%] =0,02<0,20 mm																																								
6 mois	0,10±0,25	0,15±0,34																																									
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Autres évènements cliniques <table> <tr> <th>12 mois, n (%)</th><th>SYNERGY N=94</th><th>PROMUS ELEMENT N=98</th><th>Différence IC [95%]</th></tr> <tr> <td>Echec de revascularisation de la lésion cible (décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)</td><td>4/91 (4,4%)</td><td>5/98 (5,1%)</td><td>-0,7 % [-6,8 ;5,4%]</td></tr> <tr> <td>Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible)</td><td>6/91 (6,6%)</td><td>9/98 (9,2%)</td><td>-2,6 % [-10,3 ;5,1%]</td></tr> <tr> <td>Décès toutes causes</td><td>2/92 (2,2%)</td><td>0</td><td>2,2 % [-0,8 ;5,2%]</td></tr> <tr> <td>Décès cardiaques</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>IDM</td><td>3/92 (3,3%)</td><td>0</td><td>3,3 % [-0,4 ;6,9%]</td></tr> <tr> <td>IDM en lien avec vaisseau cible</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>Revascularisation de la lésion cible</td><td>1/92 (1,1%)</td><td>5/98 (5,1%)</td><td>-4,0 % [-8,9 ;0,8%]</td></tr> <tr> <td>Revascularisation du vaisseau cible</td><td>3/92 (3,3%)</td><td>9/98 (9,2%)</td><td>-5,9 % [-12,7 ;0,8%]</td></tr> <tr> <td>Thromboses de stent probables ou certaines</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr> </table> p>0,05			12 mois, n (%)	SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98	Différence IC [95%]	Echec de revascularisation de la lésion cible (décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	4/91 (4,4%)	5/98 (5,1%)	-0,7 % [-6,8 ;5,4%]	Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible)	6/91 (6,6%)	9/98 (9,2%)	-2,6 % [-10,3 ;5,1%]	Décès toutes causes	2/92 (2,2%)	0	2,2 % [-0,8 ;5,2%]	Décès cardiaques	0	0	NA	IDM	3/92 (3,3%)	0	3,3 % [-0,4 ;6,9%]	IDM en lien avec vaisseau cible	0	0	NA	Revascularisation de la lésion cible	1/92 (1,1%)	5/98 (5,1%)	-4,0 % [-8,9 ;0,8%]	Revascularisation du vaisseau cible	3/92 (3,3%)	9/98 (9,2%)	-5,9 % [-12,7 ;0,8%]	Thromboses de stent probables ou certaines	0	0	NA
12 mois, n (%)	SYNERGY N=94	PROMUS ELEMENT N=98	Différence IC [95%]																																								
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès en lien avec le vaisseau cible, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	4/91 (4,4%)	5/98 (5,1%)	-0,7 % [-6,8 ;5,4%]																																								
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible)	6/91 (6,6%)	9/98 (9,2%)	-2,6 % [-10,3 ;5,1%]																																								
Décès toutes causes	2/92 (2,2%)	0	2,2 % [-0,8 ;5,2%]																																								
Décès cardiaques	0	0	NA																																								
IDM	3/92 (3,3%)	0	3,3 % [-0,4 ;6,9%]																																								
IDM en lien avec vaisseau cible	0	0	NA																																								
Revascularisation de la lésion cible	1/92 (1,1%)	5/98 (5,1%)	-4,0 % [-8,9 ;0,8%]																																								
Revascularisation du vaisseau cible	3/92 (3,3%)	9/98 (9,2%)	-5,9 % [-12,7 ;0,8%]																																								
Thromboses de stent probables ou certaines	0	0	NA																																								
Commentaires	- analyse non rapportée en intention de traiter sur le critère angiographique -puissance limitée pour détecter des différences sur les événements cliniques (comité indépendant d'adjudications des événements cliniques) -généralisation limitée des résultats en raison de la restriction aux lésions simples de novo A noter que les résultats concernant le bras SYNERGY avec la moitié de la dose totale d'évérolimus libérée n'ont pas été rapportés car il ne s'agit pas du stent faisant l'objet de la demande.																																										