

**COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 mars 2015

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 4)

**Indications
retenues :**

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

-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.

-Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, les patients ayant une fraction d’éjection ventriculaire gauche <30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l’héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

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

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

Service Attendu (SA) :	Suffisant dans l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo chez certains groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'évérolimus SYNERGY. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'évérolimus SYNERGY compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie. Insuffisant dans certains cas particuliers d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale. L'intérêt thérapeutique du stent SYNERGY ne peut être établi dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale, la première resténose intrastent de stent nu et de stent actif de plus de 10 mm.
Comparateur(s) retenu(s) :	-stents de la gamme PROMUS
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Les données sont spécifiques au stent SYNERGY. Elles concernent notamment un essai randomisé multicentrique de non-infériorité EVOLVE II. L'objectif de cet essai était de démontrer l'efficacité et la sécurité du stent SYNERGY comparé un stent à l'évérolimus avec polymère non biorésorbable (PROMUS ELEMENT PLUS). Les critères de non-inclusions comprenaient notamment la phase aigüe de l'infarctus du myocarde, les sténoses du tronc commun, les occlusions coronaires totales, les resténoses intrastents. Au total, 1 684 patients ont été inclus. Le critère de jugement principal était un critère clinique composite d'échec sur la lésion cible à 12 mois. Il regroupait décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.
---------------------	--

Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Spécifications techniques :	
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données cliniques.
Population cible :	De l'ordre de 55 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Seconde 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	H7493926208220	H7493926212220	H7493926216220	H7493926220220	H7493926224220	H7493926228220	H7493926232220	H7493926238220
	2,5 mm	H7493926208250	H7493926212250	H7493926216250	H7493926220250	H7493926224250	H7493926228250	H7493926232250	H7493926238250
	2,75 mm	H7493926208270	H7493926212270	H7493926216270	H7493926220270	H7493926224270	H7493926228270	H7493926232270	H7493926238270
	3,0 mm	H7493926208300	H7493926212300	H7493926216300	H7493926220300	H7493926224300	H7493926228300	H7493926232300	H7493926238300
	3,5 mm	H7493926208350	H7493926212350	H7493926216350	H7493926220350	H7493926224350	H7493926228350	H7493926232350	H7493926238350
	4,0 mm	H7493926208400	H7493926212400	H7493926216400	H7493926220400	H7493926224400	H7493926228400	H7493926232400	H7493926238400

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 les indications suivantes :

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

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

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) ;
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est la gamme PROMUS stents avec polymère non résorbable à libération d'évérolimus.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la seconde demande d'inscription. Lors de la première demande d'inscription, la Commission avait attribué un Service attendu insuffisant à SYNERGY (avis du 23 avril 2013¹).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

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

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'évérolimus, 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'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 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

¹ Avis du 23-04-2013 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante concernant SYNERGY.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/synergy_23_avril_2013_4378_avis_2013-04-26_15-53-21_552.pdf [consulté le 24-02-2015]

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'évérolimus), visent à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 2) (version 37 applicable au 29/08/2014).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En avril 2013, la Commission avait rendu un avis insuffisant dans les lésions à haut risque de resténose. Les données disponibles (EVOLVE³, essai randomisé de non-infériorité *versus* PROMUS ELEMENT stent à l'évérolimus avec polymère non bio-résorbable) ne suffisaient pas à démontrer l'intérêt du stent SYNERGY en raison du nombre limité de patients (n=192), du critère intermédiaire utilisé comme critère de jugement principal (la perte tardive intrastent) et de représentativité limitée de la population d'étude.

²Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

³ Meredith IT, Verhey 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.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Les données retenues portent spécifiquement sur le stent SYNERGY. Elles concernent un essai randomisé EVOLVE II⁴ (cf. résumé tabulé en Annexe). Sont également fournies les données de suivi de l'essai EVOLVE⁵ à 3 ans.

L'essai IDE EVOLVE II réalisé dans 125 centres dans le monde à la demande de la FDA, (inclusion entre novembre 2012 et aout 2013) avait pour objectif de démontrer la non-infériorité à 12 mois, de SYNERGY comparé à PROMUS ELEMENT PLUS (dernière génération de stent de la gamme PROMUS). La durée maximale prévue de l'étude est de 5 ans. Les critères d'inclusion étaient les suivants : maladie coronarienne symptomatique ou ischémie silencieuse, lésions sténosées à plus de 50% des artères coronaires éligibles à la revascularisation (longueur de lésion ≤34 mm, diamètre de référence entre 2,25 et 4,0 mm). Les critères de non-inclusions comprenaient notamment la phase aigüe de l'infarctus du myocarde (IDM), les sténoses du tronc commun, les occlusions coronaires totales, les resténoses intrastent.

Le critère principal composite clinique à 12 mois était l'échec sur la lésion cible regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cliniquement documentée (seuil de non-infériorité fixé à 4,4%). Les critères secondaires regroupaient les décès (de toutes causes et d'origine cardiaque), les infarctus du myocarde (IDM), les accidents vasculaires cérébraux (AVC ischémiques ou hémorragiques) et les revascularisations (de la lésion cible, du vaisseau cible ou en dehors du vaisseau cible) ainsi que les thromboses de stent selon une définition standardisée⁶.

Les 1 684 patients analysés (838 vs 846) avaient un âge moyen de 63 ans, 32% étaient diabétiques et 34 % avaient un angor instable à l'inclusion. Pour 3% d'entre eux, 3 lésions étaient traitées.

Les résultats en analyse per protocole montraient la non-infériorité de SYNERGY par rapport à PROMUS ELEMENT PLUS en terme d'absence d'échec sur la lésion cible à 12 mois (différence de risque: 0,0% ; IC_{95%} [-2,4% ; 2,4%] ; p_{non-infériorité}=0,0003). Ce résultat était retrouvé en intention de traiter (différence de risque : 0,2% ; IC_{95%} [-2,2% ; 2,6%] ; p_{non-infériorité}=0,0005). Les taux de thromboses certaines ou probables étaient similaires entre les 2 groupes jusqu'à 12 mois (3/832 (0,4%) vs 5/808 (0,6%); p>0,05) (tableau 2).

Tableau 2–Résultats de l'essai EVOLVE II.

Critères de jugement à 12 mois		Interventions évaluées		
		SYNERGY 846 patients	PROMUS ELEMENT PLUS 838 patients	Différence de risque [IC 95%] et/ou p
Principal	Echec sur la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	53/823 (6,4%)	51/796 (6,4%)	0% [-2,4 ; 2,4] p noninf=0,0003
	Décès de causes cardiaques	4/832 (0,5%)	7/808 (0,9%)	
	IDM en lien avec le vaisseau cible	36/832 (4,3%)	38/808 (4,7%)	
Secondaires	Revascularisation de la lésion cible	22/832 (2,6%)	14/808 (1,7%)	>0,05
	Thromboses de stent certaines ou probables	3/832 (0,4%)	5/808 (0,6%)	
	AVC	6/832 (0,7%)	7/808 (0,9%)	

IDM : infarctus du myocarde

AVC : accidents vasculaires cérébraux

⁴Boston Scientific. EVOLVE II RCT 12 month report. Nov 17, 2014.

⁵Boston Scientific. EVOLVE, 3 year report. March 20, 2014.

⁶Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351

Pour rappel ; l'essai EVOLVE est un essai multicentrique en simple aveugle avec un suivi prévu de 5 ans dont l'objectif était de montrer la non-infériorité de SYNERGY comparé à PROMUS ELEMENT (seuil de non-infériorité de 0,20 mm sur un critère de jugement angiographique à 6 mois). Pour être inclus, les patients devaient avoir une maladie coronaire symptomatique ou une ischémie silencieuse d'une lésion simple *de novo* ≤ 28 mm ayant une sténose $\geq 50\%$ située sur une artère coronaire native d'un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 mm et 4,0 mm. Au total, 291 patients ont été inclus (94 vs 98). Les résultats du suivi à 3 ans étaient concordants avec ceux de la pratique clinique (échec sur le vaisseau cible regroupant décès, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible: 9/92 (9,8%) vs 10/98 (10,2%) ; $p>0,05$). Aucun cas de thromboses de stent certaines ou probables n'était rapporté jusqu'à 3 ans de suivi.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, le nombre d'unités d'endoprothèses SYNERGY distribuées en Europe est estimé à 34 583. Sur cette même période, 48 incidents de matériovigilance ont été rapportés.

Ces incidents étaient principalement liés à un stent endommagé lors du cheminement sur le guide(12), une dissection de vaisseau (8), une difficulté de passage de la lésion (5), un délogement du stent avant la procédure (5).

La Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus SYNERGY uniquement dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose. Ces données sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus SYNERGY dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé, de l'occlusion coronaire totale et de la resténose intrastent.

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 pronostic⁷. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-

⁷ 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]

indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal⁷

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 sublinguale⁷

– 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^{8,9}.

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^{8,9}.

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

o **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁰ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹¹, 2011¹² et 2012¹³.

⁸ 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]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹⁰ 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

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)¹⁰.

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 ballonnet¹⁰.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁰.

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^{10, 13}.

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)^{10, 13}.

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{12, 13}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{13, 14}.

¹² 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.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

¹⁴ 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 ^{11, 13}.

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 lésionnelles¹⁵.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE); ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁶, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs avec polymère non érodable de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention.

¹⁵ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs

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

¹⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

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

La Commission estime que :

- **le stent SYNERGY a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives.**
- **les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt du stent SYNERGY dans les cas d'insuffisance coronaire regroupant la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h ainsi que la première resténose intrastent de stent nu et de stent actif de plus de 10 mm.**

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'évérolimus SYNERGY 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).**

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.**

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 français¹⁷ 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 ans¹⁸. 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 études¹⁵ 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.

04.2.4 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé d'évérolimus SYNERGY a un intérêt de santé publique.

Le stent SYNERGY répond à un besoin 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

- Suffisant pour son inscription sous nom de marque, 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).

□ 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.

- Insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans certains cas d'insuffisance coronaire:

□ la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).

¹⁷ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁸ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

□ l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.

□ la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

□ la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde de moins de 72h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

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

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

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois¹⁹.

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires

¹⁹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

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(S) RETENU(S)

Au vu des données disponibles, le compareur retenu est les stents de la gamme PROMUS à l'évérolimus avec polymère non bio-résorbable dans les lésions à haut risque de resténose.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Dans l'étude randomisée de non-infériorité, la comparaison SYNERGY vs un autre stent à l'évérolimus avec polymère non résorbable montrait à 12 mois une non-infériorité de SYNERGY concernant un critère clinique composite d'échec sur la lésion cible.

-Dans les 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 < 3mm ou chez les patients diabétiques),

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

-Dans certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques),

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est de 3 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans les lésions à haut risque de resténose. Environ 40 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans ces atteintes lésionnelles¹⁵. En appliquant ce taux au 135 000 angioplasties réalisées en 2013 en France, cela représenterait environ 55 000 patients.

La population cible susceptible de recevoir un stent SYNERGY dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 55 000 patients par an

ANNEXE

Références	Etude EVOLVE II (A prospective Randomized Multicenter Trial to Assess the Safety and Effectiveness of the SYNERGY Everolimus-Eluting Platinum Chromium Coronary Stent System for the treatment of Atherosclerotic Lesion(s)) Boston Scientific. EVOLVE II clinical trial protocol. G120123. Boston Scientific. EVOLVE II RCT 12 month report. Nov 17, 2014 (publication acceptée dans Circulation)
Type de l'étude	Essai comparatif de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de novembre 2012 à août 2013 Suivi à 5 ans prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de SYNERGY au stent PROMUS Element PLUS dans le traitement des lésions athérosclérotiques des artères coronaires natives.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ayant une preuve objective d'ischémie ou une ischémie silencieuse éligibles à la revascularisation avec une lésion <i>de novo</i> ≤ 34 mm dans une artère coronaire native (sténose ≥ 50 % et absence d'occlusion coronaire totale) d'un diamètre de référence compris entre 2,25 mm et 4,0 mm. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> Infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST, choc cardiogénique, instabilité hémodynamique, transplantation, chimiothérapie, revascularisation programmée, brachythérapie intravasculaire, allergie aux produits de contraste, traitement par anticoagulants de plus de 72h hors syndrome coronaire aigu, risque hémorragique, insuffisance cardiaque, antécédents d'accidents vasculaires cérébraux de moins de 6 mois, participation à une autre étude clinique, femme enceinte, 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	125 centres (1 020 aux USA, 114 au Canada, 311 en Europe, 155 au Japon, 84 en Asie/Pacifique hors Japon)
Produits étudiés	Stents enrobé d'évérolimus : SYNERGY <i>versus</i> PROMUS ELEMENT PLUS Longueurs de stents utilisés : 8 à 38 mm Diamètres de stents utilisés : 2,25 à 4 mm
Critère de jugement principal	Echec de la lésion cible à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible documentée cliniquement
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué à l'hôpital, 1, 6 et 18 mois puis tous les ans jusqu'à 5 ans Critères cliniques évalués à 1, 6, 12 et 18 mois puis tous les ans jusqu'à 5 ans : – Décès toutes causes ; – Décès cardiaques ; – Infarctus du myocarde (IDM) ; – Revascularisation de la lésion cible, du vaisseau cible, ou en dehors du vaisseau cible ; – Thromboses de stent (définition standardisée ²⁰) – Accident vasculaire cérébral
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 842 patients dans chacun des bras pour atteindre une puissance de 89 % et une erreur de type I à 0,025 avec 5 % de risque d'attrition
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 est $\leq 4,4\%$ <u>Critères secondaires :</u> Significativité $p < 0,05$ sur test bilatéral
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	1 684 patients inclus 846 dans le groupe SYNERGY vs 838 dans le groupe PROMUS ELEMENT PLUS 8 refus de protocole (3 vs 5) et 39 perdus de vue à 1 an (29 vs 10 à 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

²⁰ 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.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		SYNERGY N=846	PROMUS ELEMENT PLUS N=838		
	Age, moy±et (ans)	63,5±10,4	63,9±10,5	NS	
	Diabète, n (%)	275 (32,5 %)	276 (32,9 %)	NS	
	Antécédents, n (%)				
	Infarctus du myocarde (IDM)	179 (21,2 %)	202 (24,3 %)	NS	
	Pontage	39 (4,6 %)	51 (6,1 %)	NS	
	Angioplastie	303 (35,8 %)	312 (37,3 %)	NS	
	Angor instable	287 (33,9%)	292 (34,8%)	NS	
	≥3 lésions traitées	28 (3,3%)	21 (2,5%)	NS	
	Caractéristiques lésionnelles				
		SYNERGY N=1 059	PROMUS ELEMENT PLUS N=1 043		
	Nombre de stents posés, n	1 011	1 079	NS	
	Nombre de stents par patient	1,31 ± 0,60	1,29 ± 0,56	NS	
	Longueur de la lésion, moy±et (mm)	14,09 ± 7,50	13,67 ± 7,00	NS	
	Diamètre du vaisseau de référence, moy±et (mm)	2,62 ± 0,49	2,63 ± 0,50	NS	
	Longueur totale de stents implantés, moy±et (mm)	21,45 ± 9,04	20,81 ± 9,16	NS	
	Suite à l'intervention → prescription d'acide acétylsalicylique à vie et de clopidogrel/ticlopidine/prasugrel/ticagrelor (75 mg/j) pour une durée minimale de 12 mois.				
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	Echec 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=846	PROMUS ELEMENT PLUS N=838	Différence IC [95%] p non-infériorité
		12 mois en per protocole	53/823 (6,4%)	51/796 (6,4 %)	0,2 % [-2,2 ;2,6%] p=0,0005
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	12 mois, n (%)	SYNERGY N=846	PROMUS ELEMENT PLUS N=838	p	
	Echec du vaisseau cible (décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible)	68/832 (8,2%)	66/808 (8,2%)	>0,05	
	Décès cardiaques	4/832 (0,5%)	7/808 (0,9%)		
	IDM	45/832 (5,4%)	40/808 (5,0%)		
	IDM en lien avec vaisseau cible	36/829 (4,3%)	38/801 (4,7%)		
	Revascularisation de la lésion cible	22/832 (2,6%)	14/808 (1,7%)		
	Revascularisation du vaisseau cible	32/832 (3,8%)	29/808 (3,6%)		
	Accidents vasculaires cérébraux	6/832 (0,7%)	7/808 (0,9%)		
	Thromboses de stent probables ou certaines	3/832 (0,4%)	5/808 (0,6%)		
Commentaires	-étude sponsorisée par Boston -choix du seuil de non-infériorité argumenté -résultats en intention de traiter cohérents avec ceux en analyse per protocole (différence de risque: 0,0% ; IC _{95%} [-2,4% ; 2,4%] ; p _{non-infériorité} =0,0003) -comité indépendant d'adjudication des événements -documentation des déviations eu protocole et arrêt prématurés définis dans le protocole -analyse du sous-groupe des patients diabétiques prévue au protocole non rapportée aussi				