

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2020

Faisant suite à l'examen du 28/01/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 28/01/2020

CONCLUSIONS

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

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Corporation (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications
retenues :

- Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion (s) de novo d'une artère coronaire native **$\geq 3,5$ mm** de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).
- Situations particulières : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :
 - **Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 3,5$ mm** de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
 - **Sténose du tronc commun non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
 - **Sténose de greffons veineux** lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
 - **Occlusion coronaire totale** de plus de 72h ;
 - **Resténose intrastent clinique** (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : – le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. – les résultats à 5 ans de l'étude internationale contrôlée, randomisée EVOLVE II totalisant 1684 patients dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent SYNERGY comparé au stent PROMUS ELEMENT PLUS. Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
- Modalités de prescription et d'utilisation :	– Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). – La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent. – La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique. – La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : • Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ; • 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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent SYNERGY MEGATRON. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent SYNERGY MEGATRON peut être estimée à 189 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2017.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

	Longueur						
Diamètre	8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm
3.50 mm	H7493942708350	H7493942712350	H7493942716350	H7493942720350	H7493942724350	H7493942728350	H7493942732350
4.00 mm	H7493942708400	H7493942712400	H7493942716400	H7493942720400	H7493942724400	H7493942728400	H7493942732400
4.50 mm	H7493942708450	H7493942712450	H7493942716450	H7493942720450	H7493942724450	H7493942728450	H7493942732450
5.00 mm	H7493942708500	H7493942712500	H7493942716500	H7493942720500	H7493942724500	H7493942728500	H7493942732500

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription du stent SYNERGY MEGATRON concerne les indications suivantes :

- Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion (s) de novo d'une artère coronaire native **de plus de 2,25 mm** de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).
- Situations particulières : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :
 - **Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm** de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
 - **Sténose du tronc commun non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
 - **Sténose de greffons veineux** lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
 - **Occlusion coronaire totale** de plus de 72h ;
 - **Resténose intrastent clinique** (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué pour le stent SYNERGY MEGATRON sont les autres références de la gamme SYNERGY.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le stent SYNERGY MEGATRON se compose de quatre éléments :

- Une plate-forme de stent métallique en alliage à base d'acier inoxydable-platine-chrome (SS-PtCr) avec une épaisseur de maille de 89 µm ;
- Une matrice polymérique à base du polymère bioabsorbable, PLGA ou DL-lactide-co-glycolide : un co-polymère d'acide lactique et glycolique ;
- Un principe actif : l'éverolimus, molécule anti-proliférative à la dose de 1 µg/mm² ;
- Un système de mise en place composé d'un cathéter d'insertion du stent de type MONORAIL avec un ballon de dilatation PEBAX.

L'évérolimus est libéré progressivement pour atteindre une élution pratiquement complète en 4 mois après l'implantation du stent correspondant à la résorption du PLGA.

Le stent SYNERGY MEGATRON est une évolution du stent SYNERGY qui vient en complément de cette gamme.

Les caractéristiques techniques communes entre les stents SYNERGY et SYNERGY MEGATRON sont décrites dans le tableau ci-après :

SYNERGY/SYNERGY MEGATRON	
Plateforme	
Matériau	Pt-Cr (platine-chrome)
Description	Colonnes en forme de serpent (pics) de dimensions régulières, alternativement reliées entre elles par des connecteurs.
Matrice	
Matériau	PLGA
Epaisseur (µm)	4 µm Abluminal
Principe actif	Everolimus
▪ Concentration	▪ 1 µg/mm ²
▪ Cinétique de libération	▪ La totalité de l'évérolimus est libérée à 4 mois
Système de pose	▪ Cathéter-Ballon MONORAIL ▪ Ballon semi-compliant PEBAX : couche externe élastomère thermoplastique de grade 7233 et d'une couche interne de grade 6333 renforçant la maniabilité

Aucune modification de matériaux, d'emballage ni de fabrication n'a été apportée par rapport aux autres références du stent SYNERGY.

Les différences de caractéristiques techniques entre les stents SYNERGY et SYNERGY MEGATRON sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	SYNERGY			SYNERGY MEGATRON	
Références					
Diamètre nominal (mm)	2,25 ; 2,5 ; 2,75	3,0 ; 3,5	4,0 ; 4,5 ; 5,00	3,50 ; 4,0 ; 4,5 ; 5,00	
Longueur (mm)	8*, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38*			8, 12, 16, 20, 24, 28, 32	
Plateforme					
Epaisseur des mailles (µm)	74	79	81	89	
Epaisseur globale des mailles (incluant la matrice) (µm)	78	83	85	93	
Nombre de pics	8	8	10	12	
Nombre de connecteurs centraux	2	2	2	3	
Nombre de connecteurs proximaux	4	4	5	4	
Capacité de sur-expansion (mm)	3,5	4,25	5, 75	6	
Principe actif					
Contenu nominal (µg)	39 à 189	47 à 212	68 à 287	62 à 237	
Système de pose _ Ballon porteur					
Diamètre	2,25 ;2,5 ; 2,75	3,0 ; 3,5	4,0 ; 4,5 ; 5,0	3,50 ; 4,0	4,5 ; 5,0
Angle (extrémités) du cône du ballon porteur	15°	15°	15°	15°	30°

* tailles non disponibles en 4,50 mm et 5,0 mm

Les principales différences entre les stents SYNERGY MEGATRON et SYNERGY portent sur la plateforme dont les modifications sont les suivantes :

- une augmentation de l'épaisseur des mailles de 74 à 81µm pour SYNERGY à 89 µm pour SYNERGY MEGATRON ;
- un nombre accru de pics de 8 à 10 pour SYNERGY à 12 pour SYNERGY MEGATRON ;
- un nombre accru de connecteurs centraux de 2 pour SYNERGY à 3 pour SYNERGY MEGATRON.

La poignée du système de pose a été légèrement modifiée dans sa forme et dans sa couleur. La longueur du système restant inchangée.

Le contenu nominal en évérolimus pour les différents diamètres a été ajusté afin de maintenir des taux de relargage équivalents aux autres références de SYNERGY, le contenu nominal de principe actif disponible pour les différents diamètres du stent SYNERGY MEGATRON se situant dans les mêmes plages que celles des références SYNERGY. De la même façon, la taille du ballon a été ajustée pour s'adapter aux dimensions du stent SYNERGY MEGATRON.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus

dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif SYNERGY MEGATRON qui comporte une substance anti-proliférative (l'évérolimus), visent à éviter la resténose.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment 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 les chapitres 04.02.04.01 « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » et 04.02.04.03 « Autres actes thérapeutiques sur les artères coronaires » (tableau 2 Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire ci-dessous : version 61 applicable au 01/01/2020).

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2018
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 434
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 664
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35 401
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	20 811
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	106 908
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 783
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5 990
Total		184 991

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. [\[Lien\]](#)
Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. [\[Lien\]](#)

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009. [\[Lien\]](#)
Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. [\[Lien\]](#)

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Le stent SYNERGY MEGATRON étant une évolution du stent SYNERGY, un rappel de l'avis SYNERGY est mentionné ci-après :

Dans son avis du **23/10/2018**², relatif au stent SYNERGY, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant avec une ASA V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues sur la base des éléments suivants :

- Les résultats de l'étude EVOLVE à 5 ans publiée par Meredith *et al* ; 2018³. Cette étude prospective, multicentrique, de non infériorité a suivi 291 patients ayant des lésions coronaires de novo et comparé les stents PROMUS ELEMENT et SYNERGY.
- Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018⁴.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018⁴ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁵ ;
- des résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE II⁶ : essai international contrôlé randomisé dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de SYNERGY comparé à PROMUS ELEMENT PLUS en terme d'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois (critère de jugement principal).

➤ Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS :

En termes d'indication :

La Commission propose que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. Concernant les

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/synergy_.pdf

³ Meredith IT, Verheye S, Dubois C, Dens J, Farah B et al, Final five-year clinical outcomes in the EVOLVE trial : a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent, Eurointervention 2018, 13: 2047-2050

⁴ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 13/09/2019]

⁵ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 13/09/2019]

⁶ Kereiakes DJ, Windecker S, Jobe RL, Mehta SR, Sarembock IJ, Feldman RL. Clinical outcomes following implantation of thin-strut, bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting SYNERGY stents. Final 5-year results of the EVOLVE II randomised trial. Circ Cardiovasc Interv 2019 ; 12 :e008152

longueurs de stent, la Commission n'a pas précisé dans ses conclusions de longueur minimale ou maximale de stent pour leur prise en charge.

En termes de données minimales exigibles pour toutes les futures demandes de remboursement en nom de marque :

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour l'objet est de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande de remboursement.

Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal. Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

Dans le cas d'une demande pour un stent actif déjà pris en charge, une étude prospective observationnelle, de taille et puissance suffisantes reposant sur un critère clinique comme critère de jugement principal pourrait être acceptée sous réserve d'une argumentation solide y compris à partir des bases médico-administratives de l'Assurance Maladie. Elle devra être de préférence comparative, le choix d'une étude non comparative devra être justifié

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité. Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission précise que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel.

En termes de modalité de remboursement :

La CNEDiMTS recommande de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

➤ **Résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE II ⁶(Cf. annexe 1)**

Il s'agissait d'une étude internationale (125 centres dans le monde) contrôlée randomisée totalisant 1684 patients dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent SYNERGY comparé au stent PROMUS ELEMENT PLUS. Les résultats de cette étude à 1 an de suivi ont déjà été évalué par la commission dans son avis du 10/03/2015. Cette nouvelle publication rapporte les résultats à 5 ans.

Le critère principal de jugement était l'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible 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 standardisée⁷.

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

Résultats

Les 1 684 patients analysés (846 dans le groupe SYNERGY et 838 dans le groupe PROMUS ELEMENT PLUS) 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 principaux résultats cliniques à 1 an et 5 ans sont présentés dans le tableau ci-dessous :

		SYNERGY	PROMUS ELEMENT PLUS	Différence de risque / Hazard Ratio
Echec de revascularisation de la lésion cible* (critère de jugement principal)	1 an	6,4% (53/823)	6,4% (51/796)	0% ; IC _{95%} (-2,4 ; 2,4) p non-inf=0,0003
Echec de revascularisation de la lésion cible	5 ans	14,3% (118/792)	14,2% (114/772)	1,02 ; IC _{95%} (0,79 ; 1,31)
Décès de cause cardiaque	1 an	0,5% (4/832)	0,9% (7/808)	
	5 ans	3,5% (28/792)	4,2% (33/772)	
IDM** en lien avec le vaisseau cible	1 an	4,3% (36/832)	4,7% (38/808)	
	5 ans	10,3% (84/792)	8,9% (71/772)	
Revascularisation de la lésion cible	1 an	2,6% (22/832)	1,7% (14/808)	
	5 ans	6,7% (54/792)	5,2% (41/772)	
Thromboses de stent certaines ou probables	1 an	0,4% (3/832)	0,6% (5/808)	
	5 ans	0,7% (6/792)	0,9% (7/772)	
Accident vasculaire cérébral	1 an	0,7% (6/832)	0,9% (7/808)	
	5 ans	NR	NR	

*Critère de jugement principal : décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

**IDM : infarctus du myocarde.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique au stent SYNERGY MEGATRON n'était fournie.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les données à 5 ans de l'étude EVOLVE II décrite ci-dessus rapportait un taux de thrombose (certaine ou probable) de 0,7% (n=6) dans le groupe SYNERGY et de 0,9% (n=7) dans le groupe PROMUS ELEMENT PLUS. Les autres effets indésirables sont décrits au paragraphe 4.1.1.2.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Entre 2014 et 2019 (jusqu'en août), 8333 signalements de vigilance ont été rapportés dans le monde, dont 154 signalements en France.

Les principaux événements indésirables rapportés étaient des problématiques de stents endommagés (n=3211) ; de cathéter, difficulté de passage de la lésion (n=3034) ; d'allégation sur le dispositif non reportées (n=1063) ; de délogement du stent dans le patient (n=644) ; de tige cassée (n=613) ; délogement du stent à l'extérieur du patient (n=548).

Sur cette même période, 383 décès ont été rapportés dans le monde dont 3 en France.

Les tableaux des types d'événements rapportés dans le Monde et en France se trouvent en annexe 2 et 3.

Au total, les données fournies concernent le dispositif de génération précédente SYNERGY. La Commission accepte leur extrapolation au stent SYNERGY MEGATRON. Le diamètre à partir duquel les lésions de novo (situation générale) et pluritronculaires de novo d'une artère coronaire native peuvent être traitées a été mis en adéquation avec le plus petit diamètre des références du stent SYNERGY MEGATRON.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

- Les procédures de revascularisation :

- *La thrombolyse :*

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

- *L'angioplastie coronaire :*

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

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016⁸.

⁸Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf
[consulté le 13/09/2019]

- *Le pontage aorto-coronarien :*

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

- **Maladie coronarienne stable**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal.

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

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

- **Syndrome coronaires aigus**

- SCA ST+

Lors d'un SCA ST+, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

- SCA non ST+

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les 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 diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment.

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

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

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

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) ⁹.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ¹⁰, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

⁹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 13/09/2019]

¹⁰ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2.25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées : en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

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

- ***lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 3,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;***
- ***certain cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :***
 - ***les lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 3,5$ mm ;***
 - ***la sténose du tronc commun gauche non protégé ;***
 - ***la sténose de greffons veineux ;***
 - ***l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;***
 - ***la 1^{ère} resténose intrastent clinique.***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

Situation générale :

- *Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 3,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).*

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

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 3,5$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
- Sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹¹.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes¹².

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

¹¹ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹² Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> [consulté le 13/09/2019]

les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{13,14}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁵.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁶ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent¹⁷ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (évérolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

Dans ce contexte, le stent enrobé d'évérolimus SYNERGY MEGATRON répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de son action sur la maladie coronaire qui est une pathologie grave, le stent enrobé d'évérolimus SYNERGY MEGATRON a un intérêt de santé publique.

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

¹³ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

¹⁴ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf [consulté le 13/09/2019]

¹⁵ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 13/09/2019]

¹⁶ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf [consulté le 13/09/2019]

¹⁷ Bona KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

La Commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

- **Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native $\geq 3,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).**

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

- **Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 3,5$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;**
- **Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).**
- **Sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.**
- **Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;**
- **Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1^{er} stent implanté au niveau du site lésionnel.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent SYNERGY MEGATRON doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de mai 2018 :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
 - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
 - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
 - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

Les comparateurs retenus sont les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison du stent SYNERGY MEGATRON avec l'ensemble des autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

La Commission s'est prononcée sur une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 274 441 stents actifs ont été implantés en 2017¹⁸. Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient¹⁹, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 179 000 patients/an.

En 2018, selon les données du PMSI, 289 545 stents actifs ont été implantés, soit une population cible estimée à 189 000 patients/an. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent SYNERGY MEGATRON peut être estimée à 189 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2017.

¹⁸ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2018. [Lien\]](#)

¹⁹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016. [Lien\]](#)

1- Résumé tabulé - Etude Contrôlée Randomisée

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) Résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE II Kereiakes DJ, Windecker S, Jobe RL, Mehta SR, Sarembock IJ, Feldman RL. Clinical outcomes following implantation of thin-strut, bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting SYNERGY stents. Final 5-year results of the EVOLVE II randomised trial. Circ Cardiovasc Interv 2019 ; 12:e008152
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, greffe de veine saphène, lésion de l'artère principale coronaire, occlusion chronique totale, restenose intra stent, lésion de bifurcation nécessitant plus d'un stent, 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 standardisée²⁰) ; – 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

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.

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 ≤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). A 5 ans, il y avait : - 792 patients (92,1%) dans le groupe SYNERGY dont 33 perdus de vue ; - 772 patients (93,6%) dans le groupe PROMUS ELEMENT PLUS dont 43 perdus de vue.			
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			
		SYNERGY N=846	PROMUS ELEMENT PLUS N=838	
	Age, moy±et (ans)	63,5±10,4	63,9±10,5	
	Diabète, n (%)	275 (32,5 %)	276 (32,9 %)	
	Antécédents, n (%)			
	Infarctus du myocarde (IDM)	179 (21,2 %)	202 (24,3 %)	
	Pontage	39 (4,6 %)	51 (6,1 %)	
	Angioplastie	303 (35,8 %)	312 (37,3 %)	
	Angor instable	287 (33,9%)	292 (34,8%)	
	≥3 lésions traitées	28 (3,3%)	21 (2,5%)	
	Caractéristiques lésionnelles			
		SYNERGY N=1 059	PROMUS ELEMENT PLUS N=1 043	
	Nombre de stents posés, n	1 011	1 079	
	Nombre de stents par patient	1,31 ± 0,60	1,29 ± 0,56	
	Longueur de la lésion, moy±et (mm)	14,09 ± 7,50	13,67 ± 7,00	
Diamètre du vaisseau de référence, moy±et (mm)	2,62 ± 0,49	2,63 ± 0,50		
Longueur totale de stents implantés, moy±et (mm)	21,45 ± 9,04	20,81 ± 9,16		
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/N)	SYNERGY N=846	PROMUS ELEMENT PLUS N=838
	Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible)	8,2% (68/832)	8,2% (66/808)
	Décès cardiaque	0,5% (4/832)	0,9% (7/808)
	IDM	5,4% (45/832)	5,0% (40/808)
	IDM en lien avec vaisseau cible	4,3% (36/829)	4,7% (38/801)
	Revascularisation de la lésion cible	2,6% (22/832)	1,7% (14/808)
	Revascularisation du vaisseau cible	3,8% (32/832)	3,6% (29/808)
	Accident vasculaire cérébral	0,7% (6/832)	0,9% (7/808)
	Thrombose de stent probable ou certaine	0,4% (3/832)	0,6% (5/808)
	5 ans, % (n)	SYNERGY N=792	PROMUS ELEMENT PLUS N=772
	Echec de revascularisation de la lésion cible (revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté, IDM en lien avec le vaisseau cible ou décès cardiaque)	14,3% (118)	14,2% (114)
	Echec de revascularisation du vaisseau cible (revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté, IDM en lien avec le vaisseau cible ou décès cardiaque en lien avec le vaisseau cible)	18,2% (150)	18,1% (146)
	Décès	6,9% (56)	7,4% (58)
	Décès cardiaque	3,5% (28)	4,2% (33)
	IDM	10,3% (84)	8,9% (71)
	Revascularisation de la lésion cible	6,7% (54)	5,2% (41)
	Revascularisation du vaisseau cible	11,9% (96)	11,2% (88)
	Thrombose de stent probable ou certaine	0,7% (6)	0,9% (7)
	Accident vasculaire cérébral	NR	NR
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		

2- Types d'événements rapportés dans le monde du 01/01/2014 au 31/08/2019

Type d'événements indésirables (monde)	Nombre
Stent endommagé	3211
Cathéter difficulté de passage de la lésion	3034
Allégation sur le dispositif non rapporté	1063
Délogement du stent dans le patient	644
Tige cassée	613
Délogement du stent à l'extérieur du patient	548
Thrombose de stent (stent/vaisseau traité)	415
Décès/décès patient/décès cardiaque soudain	383
Avancement du cathéter difficile	358
Interaction avec un autre dispositif	298
Thrombose aiguë du stent	266
Déplacement du stent sur le ballon	226
Cathéter difficile à retirer	212
Complication patient	210
Douleur patient à la poitrine	209
Tige pliée	166
Occlusion du stent dans le dispositif	164
Problème sur le dispositif non connu	163
Positionnement du stent inadéquat	151
Dissection du vaisseau	150
Cathéter difficulté de passage d'un stent implanté	143
Stent endommagé post déploiement avec interaction avec un autre dispositif	138
Infarctus du myocarde patient	135
Thrombose du stent subaiguë	109
Patient ST élévation	88
Rupture du matériau du ballon	81
Fracture de stent	79
Endommagement du dispositif lors de la préparation	76
Dissection	68
Problème sur le profil du ballon	65
Chirurgie patient/Chirurgie	63
Ballon difficile à retirer du stent	62
Cathéter difficile à insérer	57
Angine	54
Migration du stent	54
Cathéter piégé dans le dispositif ou un composant	49
Intervention supplémentaire nécessaire	48
Thrombose (stent/vaisseau traité/site d'implantation/dispositif)	46
Impossibilité de dégonfler le ballon	45
Thrombose tardive du stent	44
Obstruction du stent dans le dispositif	40

Type d'événements indésirables (monde)	Nombre
Explantation du dispositif	34
Arythmie patient	34
Resténose	34
Douleur à la poitrine	32
Fonctionnement inattendu du dispositif	31
Thrombose aigu (stent/vaisseau traité/site d'implantation/dispositif)	31
Ballon impossible à gonfler	30
Fragment de dispositif non retiré	29
Perforation du vaisseau	27
Matériau étranger dans le dispositif	21
Fragment de dispositif non retiré	21
Ballon endommagé /défectueux	20
Extrémité endommagée/défectueuse	20
Resténose patient	19
Elévation du segment ST	19
Positionnement du stent difficile	19
Déploiement du stent impossible	18
Dégonflement let du ballon	17
Tige endommagée/défectueuse	17
Arrêt cardiaque	16
Déploiement prématuré du stent	16
Cathéter difficulté de progression sur le guide	15
Problème de préférence utilisateur	14
Infarctus du myocarde	14
Thrombose de stent très tardive	14
Dispositif endommagé /défectueux	13
Thrombose de stent (localisation inconnue)	13
Fil guide difficile à charger	13
Dyspnée	12
Revascularisation du vaisseau cible	12
Dispositif non stérile	11
Thrombose	11
Fuite au niveau du ballon	10
Réaction allergique du patient	10
Insuffisance cardiaque congestive	10
Thrombose (localisation inconnue)	10

3- Types d'événements rapportés en France du 01/01/2014 au 31/08/2019

Type d'événements indésirables (monde)	Nombre
Stent endommagé	54
Tige cassée	26
Délogement du stent dans le patient	20
Cathéter, difficulté de passage de la lésion	19
Délogement du stent à l'extérieur du patient	14
Allégation sur le dispositif non reportée	12
Ballon difficile à retirer du stent	5
Rupture du matériau du ballon	5
Interaction avec un autre dispositif	5
Déplacement du stent sur le ballon	5
Impossibilité de dégonfler le ballon	4
Ballon impossible à gonfler	4
Intervention supplémentaire nécessaire	3
Ballon endommagé/défectueux	3
Problème sur le dispositif non connu	3
Décès	3
Stent endommagé post déploiement avec interaction avec un autre dispositif	3
Fracture de stent	3
Problème sur le profil du ballon	2
Cathéter difficile à retirer	2
Réaction allergique du patient	2
Complication patient	2
Dissection du vaisseau	2
Fragment du dispositif non retiré	2
Tige pliée	2
Déploiement du stent impossible	2
Positionnement du stent inadéquat	2
Thrombose de stent (stent/vaisseau traité)	2
Thrombose de stent très tardive	2
Ballon difficulté de retrait/d'extraction du cathéter	1
Fuite au niveau du ballon	1
Cathéter difficulté de passage d'un stent implanté	1
Cathéter difficile à insérer	1
Contamination du dispositif lors de l'utilisation	1
Fracture du hub/collecteur	1
Chirurgie patient	1
Thrombose aiguë du stent	1
Migration du stent	1
Occlusion du stent dans le dispositif	1
Problème sur le profil du ballon	1