

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

09/03/2021

*Faisant suite à l'examen du 16/02/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 09/03/2021***CONCLUSIONS****SYNERGY XD (longueur 48 mm), endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement)**

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC S.A.S (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (USA)

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

**Indications
retenues :**

Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,5$ 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 $\geq 2,5$ 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 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 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

**Service Attendu
(SA) :****Suffisant****Comparateurs
retenus :**

Autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR

Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Trois études non spécifiques au stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) ont été analysées : - l'étude EVOLVE 48 mm non publiée prospective multicentrique simple bras réalisée en ouvert, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du stent SYNERGY 48 mm dans le traitement des lésions athéromateuses des artères coronaires natives, d'une longueur > 34 mm et ≤ 44 mm chez 100 patients suivi 1 an ; - le rapport statistique rétrospectif relatif à une extraction de données en vie réelle du registre SCAAR concernant les 500 premiers patients consécutifs traités par au moins un stent SYNERGY 48 mm disposant d'un suivi d'au moins 1 an ; - l'étude FREIUS qui était un registre en vie réelle prospectif, multicentrique, comparatif sur la base d'un score de propension visant à évaluer la sécurité, la faisabilité, et le coût/efficacité de XIENCE PRO de longueur 48 mm par rapport à un groupe contrôle de patients traités par au moins 2 stents actifs de seconde génération (incluant le chevauchement de stent) pour le traitement de patients avec des lésions coronaires très longues.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - 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. 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 :	Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible des stents actifs de 48 mm n'est disponible. A titre informatif, le nombre de stents actifs susceptibles d'être utilisés pour le traitement d'une lésion longue (> 15 mm) peut être estimé à 62 000 par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription (ajout de références de longueurs 48 mm) 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 XD (longueur 48 mm) existe en plusieurs diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

	Diamètre	Référence
SYNERGY XD 48 mm	2,50mm	H7493941748250
	2,75mm	H7493941748270
	3,00mm	H7493941748300
	3,50mm	H7493941748350
	4,00mm	H7493941748400

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 sur la LPPR de SYNERGY XD (longueur 48 mm) 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).

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

Situations particulières, après discussion médicochirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et l'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 comorbidités associées).
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
- Sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie,
- Occlusion coronaire totale de plus de 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. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont « les autres références de la gamme SYNERGY XD, qui sont toutes de moindre longueur que SYNERGY XD (longueur 48 mm) ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR des références du stent SYNERGY XD de 48 mm de longueur.

Une première demande d'inscription de SYNERGY XD pour des références incluant la longueur 48 mm avait été examinée par la CNEDiMTS en juillet 2020¹.

Ces références correspondent à un complément pour le stent SYNERGY XD pour lequel des stents de diamètre de 2,25 à 5 mm et de longueur de 8 à 38 mm sont inscrits au remboursement depuis l'arrêté du 02/12/2020² (Journal officiel du 05/12/20).

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 XD (longueur 48 mm) se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique nu en alliage platine-chrome), avec une épaisseur de maille de 74 à 81 µm selon le diamètre du stent :
 - 74 µm pour les diamètres de 2,5 à 2,75 mm ;
 - 79 µm pour les diamètres de 3,00 et 3,50 mm ;
 - 81 µm pour les diamètres de 4,00.
- une matrice polymérique bioabsorbable recouvrant la plateforme à base du co-polymère d'acide lactique et d'acide glycolique, le poly (DL-lactide-co-glycolide) ou PLGA présent uniquement sur la surface externe du stent (abluminale) ;
- Un principe actif : l'éverolimus, molécule anti-proliférative à la dose de 1 µg/mm² associé à la matrice polymérique ;
- un cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation (système monorail).

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.

Les références SYNERGY XD de longueur 48 mm incluant les diamètres de 2,50 mm à 4,00 mm, comportent un rang de mailles supplémentaire par rapport aux références de stent SYNERGY XD de longueur 38 mm pour ajuster la longueur du stent à 48 mm.

¹ Avis de la Commission du 21/07/2020 relatif à SYNERGY XD, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6288_SYNERGY%20XD_21_juillet_2020_\(6288\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6288_SYNERGY%20XD_21_juillet_2020_(6288)_avis.pdf)

² Arrêté du 02/12/2020 relatif à l'endoprothèse coronaire SYNERGY XD de la société BOSTON SCIENTIFIC au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 05/12/2020. https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/Z4FKEFYOPnL47eLbjx8g5_iR_kLOeqYv_OnSiGFBhAg=JOE_TEXTE
<https://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 07-06-2013]

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 XD (longueur 48 mm) qui comporte une substance anti-proliférative (l'évérolimus), visent à éviter la resténose.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS³ 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 ci-dessous : version 63 applicable au 01/04/2020).

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

³Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale à par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. [\[Lien\]](#)

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 à 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 à 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 / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

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

Dans son avis du 21/07/2020¹ concernant le stent SYNERGY XD pour des longueurs de 8 à 38 mm, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au stent SYNERGY dans les indications suivantes :

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

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

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des 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 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

Les références de SYNERGY XD relatives aux longueurs de 48 mm n'avaient pas été retenues.

La commission s'était prononcée sur la base de l'avis de la Commission du 23 octobre 2018⁴ relatif au stent SYNERGY (version antérieure du stent SYNERGY XD) basé sur les résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE publiée en 2018 par Meredith *et al.*

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Huit études non spécifiques au stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) ont été fournies par le demandeur.

Parmi ces huit études, les 5 études suivantes n'ont pas été retenues :

- **Patted *et al.* 2018⁵** dont l'objectif était d'évaluer rétrospectivement les performances et la sécurité du stent BIOMIME MORPH (jusqu'à 60 mm de longueur) en pratique courante chez 362 patients inclus dans 5 centres en Inde. Cette étude n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif, non comparatif et non spécifique à un stent actif de 48 mm.

⁴ Avis de la Commission du 23/10/2018 relatif à SYNERGY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/synergy_.pdf

⁵ Patted SV, Jain RK, Jiwani PA, Suryavanshi S, Raghu TR, Raveesh H, Rajalakshmi S, Thakkar AS, Turiya PK, Desai PJ, Patted AS, Sharma KH. Clinical Outcomes of Novel Long-Tapered Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in Real-World Patients With Long Diffused De Novo Coronary Lesions. *Cardiol Res.* 2018;9 (6):350-7.

- **Rajesh et al. 2018⁶** : une cohorte prospective, monocentrique (Inde) qui visait à évaluer les résultats cliniques de 346 patients traités par un stent à élution de principe actif de très grande longueur (≥ 40 mm) suivi 1 an. Cette étude n'a pas été retenue en raison de la faible proportion de patients traités par un stent de 48 mm (12%), de ses limites méthodologiques (étude non comparative, monocentrique, taux de sortie d'étude de l'ordre 9% à 1 an et visites téléphoniques).
- **Tan et al. 2019⁷** dont l'objectif était d'évaluer rétrospectivement la sécurité clinique et le taux de succès global du stent XIENCE XPEDITION 48 mm sur 123 patients inclus dans un centre (Singapour). Cette étude n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif, monocentrique (Singapour), non comparatif.
- **James et al, 2009⁸** dont l'objectif était de comparer les patients du registre suédois SCAAR ayant reçu un stent à élution de principe actif aux patients ayant reçu un stent nu entre 2003 et 2006. Cette étude n'a pas été retenue car elle n'était ni spécifique aux stents de la gamme SYNERGY ni à des stents actifs de longueur de 48mm.
- **Keriakes et al, 2019⁹** sur résultats à 5 ans de l'étude EVOLVE II chez des patients ayant reçu un stent SYNERGY pour le traitement de lésions de diamètre compris entre 2,25 et 4 mm et des longueurs ≤ 34 mm. Cette étude n'a pas été retenue car elle ne portait pas sur des stents actifs d'une longueur de 48 mm. A titre d'information, cette étude a déjà été analysée dans l'avis SYNERGY MEGATRON¹⁰ publié le 28 janvier 2020.

Les 3 études retenues sont les suivantes :

- **l'étude EVOLVE 48 mm** non publiée (protocole¹¹ non signé et rapports d'étude^{12,13} fournis);
- **le rapport statistique¹⁴** rétrospectif relatif à une extraction de données en vie réelle du registre SCAAR;
- **l'étude FREIUS (Secco et al, 2018¹⁵)**

➤ Etude EVOLVE 48 mm

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique internationale (15 centres aux états Unis, Nouvelle Zélande et Royaume Uni), simple bras, réalisée en ouvert, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du stent SYNERGY 48 mm dans le traitement des lésions athéromateuses d'artères coronaires natives, d'une longueur > 34 mm et ≤ 44 mm et de diamètre $\geq 2,5$ mm et $\leq 4,00$ mm chez 100 patient suivis 1 an (maximum prévu 2 ans).

Pour être inclus, les patients avec une ischémie silencieuse ou une maladie coronaire symptomatique devait également avoir une lésion cible avec une sténose $\geq 50\%$ et $< 100\%$ et un flux TIMI > 1 .

Le critère de jugement principal, le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) évalué à 12 mois de suivi était un critère composite, comprenant les décès d'origine cardiaque,

⁶ Rajesh GN, Sulaiman S, Vellani H, Sajeev CG. One-year clinical outcome of percutaneous coronary intervention with very long (≥ 40 mm) drug-eluting stent. Indian Heart J. 2018;70 Suppl 3: S285-S9.

⁷ Tan CK et al. Treatment with 48-mm everolimus-eluting stents - Procedural safety and 12-month patient outcome. Herz 2019

⁸ James SK, Stenestrand U, Lindback J, Carlsson J, Schersten F, Nilsson T et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in sweden. N Engl J Med. 2009; 360:1933-1945.

⁹ Keriakes DJ et al. Clinical Outcomes Following Implantation of Thin-Strut, Bioabsorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting SYNERGY Stents. Final 5-Year Results of the EVOLVE II Randomized Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12: e008152.

¹⁰ Avis de la Commission du 28/01/2020. SYNERGY MEGATRON, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement) HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6120_SYNERGY%20MEGATRON_28_janvier_2020_\(6120\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6120_SYNERGY%20MEGATRON_28_janvier_2020_(6120)_avis.pdf)

¹¹ EVOLVE 48 (S2356); A Prospective Multicenter Single Arm Trial to Assess the Safety and Effectiveness of the SYNERGY 48 mm Everolimus-Eluting Platinum Chromium Coronary Stent System (SYNERGY Stent System) for the Treatment of Subjects with Atherosclerotic Lesion(s). CLINICAL INVESTIGATION PLAN. Current Version: October 16, 2017.

¹² Rapport EVOLVE 48 mm à 12 mois (12 Month Report); Run Date: 09MAR2020.

¹³ EVOLVE 48 Primary Endpoint Clinical Study Report (CSR)_May 20, 2020; 92524396 Rev/Ver B

¹⁴ Statistical report V1.0 du 03/10/2019 du Uppsala Clinical Research center. Retrospective analyses of SYNERGY 48 mm stent.

¹⁵ Secco GGMDP, Vercellino M et al. A Propensity-Matched Comparison (The FREIUS Study). J Invasive Cardiol. 2018;30(4):133-7

les infarctus du myocarde avec ou sans onde-Q reliés au vaisseau-cible (IDM) et les réinterventions au niveau de la lésion-cible motivées par l'ischémie (TLR).

Un échantillon de 95 patients avait été estimé sur la base d'un TLF à 12 mois attendu pour SYNERGY 48 mm de 9,2% et un objectif de performance de 19,5 % prédéfinis, justifiés avec une puissance de plus de 80%, un alpha de 5% et une prévision de sortie d'étude de sortie d'étude de 5%. Pour conclure, la borne supérieure de l'IC_{95%} du critère de jugement principal devait être statistiquement inférieure à l'objectif de performance fixé.

Un Comité des événements cliniques indépendant (CEC) était en charge de l'adjudication de tous les événements cliniques rapporté par un site investigateur et les analyses angiographiques était effectuée par un laboratoire indépendant.

Résultats

Parmi les 100 patients, inclus entre avril 2018 et janvier 2019, tous ont reçu un stent SYNERGY 48 mm, le taux de suivi à 1 an est de 100% (96/96) car 4 patients sont décédés avant 395 jours sans suivi à 1 an réalisé.

La répartition des patients en fonction du diamètre du stent SYNERGY de longueur 48 mm est décrit dans le tableau suivant :

Diamètre du stent (mm)	% de patients en fonction du diamètre du stent SYNERGY de longueur 48mm
2,75	7,0% (7/100)
3,00	39,0% (39/100)
3,50	20,0% (20/100)
4,00	5,0% (5/100)
Total	100,0% (100/100)

Les autres caractéristiques cliniques, de lésions et de procédures sont rapportés dans les tableaux suivants :

Caractéristiques démographique et cliniques		
Paramètres	SYNERGY (N=100)	[IC 95%]
Age (année)	64,99±10,57 (100) (31,00 ; 88,00)	[62,92 ; 67,06]
Fumeur	51,0% (51/100)	[40,8% ; 61,1%]
Diabète mellitus traité	27,0% (27/100)	[18,6% ; 36,8%]
Diabète type II traité	5,0% (5/100)	[1,6% ; 11,3%]
Hyperlipidémie	82,0% (82/100)	[73,1% ; 89,0%]
Hypertension	76,0% (76/100)	[66,4% ; 84,0%]
Antécédents		
Gastrointestinal	100,0% (4/4)	[39,8% ; 100,0%]
AVC ou accident ischémiques transitoire	4,0% (4/99)	[1,1% ; 10,0%]
Maladie rénale	10,0% (10/100)	[4,9% ; 17,6%]
Maladie vasculaire périphérique	10,1% (10/99)	[5,0% ; 17,8%]
Caractéristiques de la maladie cardiaque		
Angine Stable	62,6% (62/99)	[52,3% ; 72,1%]
Angine instable	14,1% (14/99)	[8,0% ; 22,6%]
Aucune angine	23,2% (23/99)	[15,3% ; 32,8%]
Ischémie silencieuse	7,4% (6/81)	[2,8% ; 15,4%]
Antécédents de la maladie		
Infarctus du myocarde	24,0% (23/96)	[15,8% ; 33,7%]
Angioplastie	32,7% (32/98)	[23,5% ; 42,9%]
Pontage	6,0% (6/100)	[2,2% ; 12,6%]
FEVG (%)	52,97±10,05 (60) (25,00 ; 80,00)	[50,42 ; 55,51]
FEVG non mesurée	40,0% (40/100)	[30,3% ; 50,3%]
Maladie multi vaisseaux	42,9% (42/98)	[32,9% ; 53,3%]
Maladie principale gauche	4,1% (4/98)	[1,1% ; 10,1%]

Valeurs en % (n/N) ou moyenne±écart type ; (n) ; (minimum, maximum); CI=intervalle de confiance LVEF= Left Ventricular Ejection Fraction/ FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche, LAD : artère antérieure gauche descendante, RCA : Artère coronaire droite ; LCS :

Caractéristiques de lésions (mesurée par le laboratoire d'angiographie indépendant) et de la procédure		
Paramètre	SYNERGY (N=100)	[IC 95%]
Vaisseau de la lésion cible		
▪ LAD	40,0% (40/100)	[30,3%; 50,3%]
▪ LCx	14,0% (14/100)	[7,9%; 22,4%]
▪ RCA	46,0% (46/100)	[36,0%; 56,3%]
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,72±0,44 (100) (1,83, 4,15)	[2,63; 2,80]
Diamètre de lumière minimum (mm)	0,78±0,43 (100) (0,00, 2,10)	[0,70, 0,87]
% Diamètre moyen de sténose	71,23±14,98 (100) (33,87, 100,00)	[68,29, 74,17]
Longueur de lésion (mm)	35,34±7,15 (98) (17,33, 59,10)	[33,92, 36,75]
▪ ≤ 34 mm	40,8% (40/98)	[31,0%; 51,2%]
▪ >34 mm - ≤40 mm	32,7% (32/98)	[23,5%; 42,9%]
▪ >40 mm - ≤ 44 mm	17,3% (17/98)	[10,4%; 26,3%]
▪ >44 mm	9,2% (9/98)	[4,3%; 16,7%]
Thrombus	0,0% (0/100)	[0,0%; 3,6%]
Tortuosités	1,0% (1/100)	[0,0%; 5,4%]
Calcification	30,0% (30/100)	[21,2%; 40,0%]
Occlusion Totale	6,0% (6/100)	[2,2%; 12,6%]
Classification ACC/AHA Modifié		
▪ B2	2,0% (2/100)	[0,2%; 7,0%]
▪ C	98,0% (98/100)	[93,0%; 99,8%]
▪ B2/C	100,0% (100/100)	[96,4%; 100,0%]
TIMI Flow (Pre-procédure)		
▪ 3	89,0% (89/100)	[81,2%; 94,4%]
Caractéristiques de la procédure		
Diamètre maximum du stent (mm)	3,48±0,46 (100) (2,50, 4,50)	[3,38, 3,57]
Longueur totale de stents implantés, étude ou non étude (mm)	50,96±7,25 (100) (48,00 ; 80,00)	[49,54 ; 52,38]

– Critère de jugement principal

Critère de jugement principal (Analyse en ITT et PP)	SYNERGY 48 (N=100)*	[IC 95%]	95% UCB ^a (unilatérale)	Objectif de performance	p (unilatéral)
TLF à 12 mois	4,1% (4/98)	[1,1%, 10,1%]	9,1%	19,5%	<0,0001

^aUCB : Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de Clopper-Pearson . ITT : intention de traiter et PP : per protocol

A noter, qu'à 1 an, 93% des visites avaient été effectuées par téléphone.

– Critères de jugement secondaires

Critères cliniques à 12 mois (analyse en ITT)	SYNERGY (N=100)	[IC95%]
Tous décès, IDM, TVR	7,0% (7/100)	[2,9%, 13,9%]
Tous décès ou IDM	6,0% (6/100)	[2,2%, 12,6%]
Tous décès	5,0% (5/100)	[1,6%, 11,3%]
- Décès cardiaque	1,0% (1/100)	[0,0%, 5,4%]
- Décès non cardiaque	4,0% (4/100)	[1,1%, 9,9%]
IDM	2,0% (2/100)	[0,2%, 7,0%]
IDM avec onde-Q	0,0% (0/100)	[0,0%, 3,6%]
IDM sans onde-Q	2,0% (2/100)	[0,2%, 7,0%]
TVR	1,0% (1/100)	[0,0%, 5,4%]
TLR	1,0% (1/100)	[0,0%, 5,4%]
Décès cardiaque ou IDM	3,0% (3/100)	[0,6%, 8,5%]
TLF	4,0% (4/100)	[1,1%, 9,9%]
TVF	4,0% (4/100)	[1,1%, 9,9%]
Thrombose de stent (selon l'ARC)	0,0% (0/100)	[0,0%, 3,6%]

IDM : infarctus du myocarde ; TVF : taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible ; TLF : taux d'échec de revascularisation de la lésion cible ; TVR : taux de revascularisation du vaisseau cible ; TLR : taux de revascularisation du de la lésion cible.

Analyse du succès (en ITT)	SYNERGY (N=100)	[IC 95%]
Succès procédural clinique ¹⁶	100,0% (100/100)	[96,4%, 100,0%]
Succès technique ¹⁷	100,0% (100/100)	[96,4%, 100,0%]

Analyse des dysfonctionnement (en ITT)	SYNERGY (N=101)*	[IC 95%]
Dysfonctionnement du dispositif médical	0% (0/101)	[0%, 3,6%]
Action entreprise	0% (0/101)	[0%, 3,6%]

*1 stent ouvert mais n'ayant pas fait l'objet d'une tentative d'utilisation

– Principaux résultats de l'analyse angiographique post-procédurale

Événements (en ITT)	SYNERGY (N=100)	[IC 95%]
Thrombus	0% (0/99)	[0%, 3,7%]
Anévrisme	0% (0/99)	[0%, 3,7%]
Flux TIMI		
▪ 0	0% (0/100)	[0%, 3,6%]
▪ 1	0% (0/100)	[0%, 3,6%]
▪ 2	0% (0/100)	[0%, 3,6%]
▪ 3	99% (99/100)	[94,6%, 100,0%]
Inconnu	1% (1/100)	[0%, 5,4%]
Spasme	0% (0/96)	[0%, 3,8%]
Occlusion brusque	0% (0/99)	[0%, 3,7%]
Dissection	0% (0/99)	[0%, 3,7%]
Perforation	0% (0/96)	[0%, 3,8%]
Fracture stent	0% (0/100)	[0%, 3,6%]

Au total, à 12 mois de suivi, le critère de jugement principal était atteint car la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% unilatérale de 9,1% était statistiquement inférieure à l'objectif de performance de 19,5% avec p significatif ($p < 0,0001$) sur les populations en ITT et en PP. Sur les critères secondaires donc exploratoires, cette étude ne rapporte aucune thrombose de stent et les taux de succès technique et de procédure clinique étaient de 100%.

A 1 an, 93% des visites étaient effectuées par téléphone et les diamètres de 2,75 n'étaient utilisés que pour 7% des patients (non fournis aux Etats Unis).

➤ Registre SCAAR spécifique à SYNERGY 48 mm (rapport statistique)

Le demandeur a fourni un rapport statistique rétrospectif relatif à une extraction de données envie réelle du registre SCAAR concernant les 500 premiers patients consécutifs traités par au moins un stent SYNERGY 48 mm disposant d'un suivi d'au moins 1 an. L'éligibilité pour l'analyse était conditionnée par l'implantation de stents de la gamme SYNERGY uniquement.

Méthode

Depuis 1989, le registre SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) collecte les données de tous les patients consécutifs de tous les centres suédois faisant des coronographies et des interventions coronaires percutanées avec ou sans implantation d'un stent (29 centres de cardiologie interventionnel). Le rapport statistique fourni décrit l'algorithme utilisé pour sélectionner les 500 premiers patients consécutifs avec un stent SYNERGY 48mm. L'analyse par patient et par procédure ainsi que celle par stent est rapportée ci-après.

¹⁶ Succès procédural clinique : correspond à un diamètre post-procédural de sténose < 30% dans 2 projections orthogonales proches avec un flux TIMI 3 au niveau de la lésion-cible ainsi que l'absence de survenue de TVR, IDM ou décès cardiaque pendant l'hospitalisation.

¹⁷ -Succès technique : défini comme la mise en place et le déploiement réussis du stent dans le vaisseau-cible, sans rupture de ballon ou embolisation du stent, et avec un diamètre post-procédural de sténose < 30% dans 2 projections orthogonales proches et un flux TIMI 3 au niveau de la lésion-cible (évalué visuellement par le clinicien).

Résultats

Au total, l'analyse porte sur 500 patients correspondant à l'implantation de 1198 stents SYNERGY dont 557 stents SYNERGY 48 mm. Le suivi du dernier patient s'est arrêté au 22 mars 2018 (1^{er} patient inclus le 5 février 2017).

Les caractéristiques des patients, de la procédure, des complications procédurales sont décrites dans les tableaux suivants :

Caractéristiques patients	N	Tous les patients
Age moyen (année)	500	69,4 ±10,8
Femme,,n	500	110 (22,0%)
Indice de masse corporelle (kg/m2)	462	27,6 ±4,4
Fumeur en cours	NR	89 (18,6%)
Diabète traité insuline	NR	69 (13,8%)
Hyperlipidémie	495	300 (60,6%)
Hypertension	495	359 (72,5%)
Antécédents d'infarctus du myocarde	493	137 (27,8%)
Antécédents de pontage	500	43 (8,6%)
Antécédents d'intervention coronaire percutanée	500	183 (36,6%)
Situation clinique		
Angor stable	500	163 (32,6%)
SCA STEMI	NR	96 (19,2%)
Angor instable	NR	38 (7,6%)
SCA non STEMI	NR	171 (34,2%)
Autre	NR	32 (6,4%)
Choc cardiogénique	500	2 (0,4%)

Valeurs en moyenne ± écart type ; n (%) ; n : nombre de patients. NR : non renseigné ; SCA : Syndrome Coronaire Aigu ; STEMI : avec élévation du segment ST ; N-STEMI : sans élévation du segment ST

Caractéristiques de procédures (angiographie)	Toutes les procédures N=500
Succès de la procédure	490 (98,0%)
Vaisseaux traités	
LM (Artère principale gauche)	54 (10,8%)
LAD (Artère antérieure gauche descendante)	287 (57,4%)
LCx (Circonflexe gauche)	131 (26,2%)
RCA (Artère coronaire droite)	243 (48,6%)
Greffon veineux	12 (2,4%)
Lésions traitées	
Atteinte pluritronculaire par PCI	171 (34,2%)
Occlusion chronique totale*	76 (15,2%)
Bifurcation	150 (30,0%)
Lésion de type B2/C	451 (90,2%)
Resténose	42 (8,4%)
Nombre de stent par patient	2,4 ±1,5
Longueur totale (mm)	83,1 ± 40,9
Diamètre moyen de stent	3,2± 0,5

* : N= 499

Complications procédurales	Toutes les procédures N = 500
Occlusion branche latérale	3 (0,6%)
Perforation	5 (1,0%)
Absence de pontage aigu	500 (100,0%)
Décès lié à la procédure*	1 (0,2%)

* : N= 481

Caractéristiques des stents	SYNERGY 48 mm N = 557	Autres stents SYNERGY N= 641	Total N = 1198
Succès du stent*	553 (99,5%)	637 (99,5%)	1190 (99,5%)
Diamètre (mm)	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,6
<2,5 mm	1 (0,2%)	70 (10,9%)	71 (5,9%)
2,5-3,5mm	451 (81,0%)	465 (72,5%)	916 (76,5%)
> 3,5 mm	105 (18,9%)	106 (16,5%)	211 (17,6%)
Longueur (mm)	48,0 ± 0,0	23,1 ± 9,4	34,7 ± 14,2
< 10 mm	0 (0,0%)	27 (4,2%)	27 (2,3%)
10-28 mm	0 (0,0%)	442 (69,0%)	442 (36,9%)
>28mm	557 (100,0%)	172 (26,8%)	729 (60,9%)
Vaisseaux traités			
RCA (artère coronaire droite)	245 (44,0%)	238 (37,1%)	483 (40,3%)
LM (artère principale gauche)	26 (4,7%)	37 (5,8%)	63 (5,3%)
LAD (artère antérieure gauche descendante)	230 (41,3%)	214 (33,4%)	444 (37,1%)
LCx (artère circonflexe gauche)	42 (7,5%)	142 (22,2%)	184 (15,4%)
Greffon veineux	14 (2,5%)	10 (1,6%)	24 (2,0%)
Classification lésion			
A	3 (0,5%)	32 (5,0%)	35 (2,9%)
B1	59 (10,6%)	234 (36,5%)	293 (24,5%)
B2	196 (35,2%)	210 (32,8%)	406 (33,9%)
C	299 (53,7%)	165 (25,7%)	464 (38,7%)
Lésion de resténose			
Novo	523 (93,9%)	625 (97,5%)	1148 (95,8%)
Intrastent	32 (5,7%)	14 (2,2%)	46 (3,8%)
Autre resténose	2 (0,4%)	2 (0,3%)	4 (0,3%)
Occlusion/CTO			
Absence	392 (70,4%)	535 (83,7%)	927 (77,5%)
Occlusion < 3 mois	91 (16,3%)	58 (9,1%)	149 (12,5%)
Occlusion chronique	74 (13,3%)	46 (7,2%)	120 (10,0%)
Bifurcation	96 (17,2%)	122 (19,0%)	218 (18,2%)

* N :1196

– Résultats à 1 an de suivi

Critères cliniques au niveau patient et procédure	Tous patients N = 500
Décès de toutes causes	34 (6,8%)
Infarctus du myocarde (IDM)	15 (3,0%)
Décès toute cause ou IDM	48 (9,6%)
Revascularisation	81 (16,2%)
Resténose	10 (2,0%)
Thrombose de stent	3 (0,6%)
TVR	28 (5,6%)
TLR	22 (4,4%)

Critères cliniques au niveau stent	SYNERGY 48 mm N = 557	Autres stents SYNERGY N= 641	Total N = 1198
Resténose	6 (1,1%)	3 (0,5%)	9 (0,8%)
Thrombose de stent	2 (0,4%)	1 (0,2%)	3 (0,3%)
TVR	26 (4,7%)	27 (4,2%)	53 (4,4%)
TLR	19 (3,4%)	18 (2,8%)	37 (3,1%)

Au total, cette étude rétrospective en vie réelle sur 500 patients du registre SCAAR ayant reçu un stent SYNERGY 48 mm rapporte à 1 an de suivi, un taux de décès de 6,8%, d'infarctus du myocarde de 3%, un taux de thrombose de stent de 0,6% et un taux de revascularisation de la lésion cible de 4,4%. Les taux de succès de la procédure et de succès du stent étaient respectivement de 98% et 99,5%.

➤ **Etude FREIUS (Secco et al, 2018)**

Il s'agit d'un registre en vie réelle prospectif, multicentrique (6 centres européens), comparatif sur la base d'un score de propension visant évaluer la sécurité, la faisabilité, et le coût/efficacité de XIENCE PRO de longueur 48 mm par rapport à un groupe contrôle de patients traités par au moins 2 stents actifs de seconde génération¹⁸ (incluant le chevauchement de stent) pour le traitement de patients avec des lésions coronaires très longues.

Chaque patient était apparié sur la base d'un score de propension à un patient du groupe contrôle. La méthode d'appariement était basée sur la recherche du plus proche score de propension sous réserve d'une distance maximale (caliper) ici égale 0,2. Six variables étaient prises en compte dans ce score : l'âge, le sexe, le diabète mellitus, la situation clinique, les vaisseaux culprits et le type de lésion (de novo versus restenose intra stent versus occlusion chronique totale).

Le critère de jugement défini comme principal était critère composite orienté sur le dispositif ("DOCE" ou "device-oriented composite endpoint") qui associait les décès cardiaques, l'infarctus du myocarde relié au vaisseau cible (TVMI) et les revascularisations de la lésion-cible (TLR). Cependant, aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'est rapporté dans la publication prenant en compte ce critère de jugement principal et le moment de l'évaluation de ce critère n'était pas précisé.

Tous les événements indésirables étaient adjudiqués par les investigateurs de chaque centre, les données sources étant vérifiées par 2 investigateurs indépendants.

Résultats

De janvier 2014 à avril 2015, 226 patients ont été inclus dans le registre dont 8 patients (3,5%) ayant eu un échec d'implantation du stent XIENCE PRO 48 mm. Les 218 patients traités avec au moins un stent XIENCE PRO 48 mm ont pu être appariés et comparés à 218 patients contrôles. Le tableau des caractéristiques des 2 groupes après appariement est détaillé ci-dessous.

Dans le groupe contrôle, parmi les 2219 patients ayant reçu un stent actif de 2ème génération inclus entre janvier 2011 et août 2014 dans le centre de Ferrera en Italie, 643 (29%) était éligibles à l'appariement avec le groupe XIENCE PRO 48mm dont 33% (218/643) ont été appariés aux patients du groupe XIENCE PRO 48 mm. Pour ce groupe, les tableaux de caractéristiques avant et après appariement sont détaillés ci-dessous.

Le taux de succès d'implantation était de 97%; IC95% (94-99).

Les caractéristiques cliniques et de lésion et de procédures des patients inclus sont présentés dans les tableaux suivants :

¹⁸ Stents de seconde génération utilisés : XIENCE V, XIENCE PRIME ou XIENCE PRO (longueur max 28 mm), PROMUS ELEMENT ou PROMUS PREMIER (longueur max 38 mm) et BIOMATRIX FLEX (longueur max 36 mm) (ou Groupe DES)

Caractéristiques patients à l'inclusion			
	XIENCE PRO 48 mm (EES) n=218	DES après appariement n=218	p
Âge (années)	67 ± 11	66 ± 11	NS
Homme	142 (88%)	134 (83%)	NS
Facteurs de risque cardiovasculaires			
Hypertension	134 (61%)	137 (63%)	NS
Dyslipidémie	127 (58%)	117 (54%)	NS
Diabète mellitus	62 (28%)	61 (28%)	NS
Fumeur	70 (32%)	73 (33%)	NS
Antécédents			
Infarctus du myocarde	43 (21%)	43 (20%)	NS
Angioplastie (PCI)	62 (28%)	62 (28%)	NS
Pontage	17 (8%)	17 (8%)	NS
Accident vasculaire cérébral	10 (5%)	10 (5%)	NS
Insuffisance rénale chronique	17 (8%)	17 (8%)	NS
Données cliniques			
STEMI	43 (20%)	41 (19%)	NS
NSTEMI	59 (27%)	56 (26%)	NS
Angine instable	21 (10%)	27 (12%)	NS
Maladie coronaire stable	95 (43%)	94 (43%)	NS
FEVG (%)	52 ± 9	52 ± 8	NS

Caractéristiques des lésions et de la procédure			
	XIENCE PRO 48 mm (EES) n=218	DES après appariement n=218	p
Nombre de vaisseaux malades			
1	116 (53%)	116 (53%)	NR
2	75 (34%)	67 (31%)	NS
3	27 (13%)	35 (16%)	NR
Vaisseaux traités			
Principal gauche	14 (6%)	13 (6%)	NR
LAD	123 (57%)	130 (60%)	NR
Circonflexe gauche	36 (16%)	38 (17%)	NS
Artère coronaire droite	43 (20%)	37 (17%)	NR
Greffon veineux saphène	2(1%)	0(0%)	NR
Caractéristiques des lésions			
De novo	180 (83%)	183 (85%)	NR
In-stent restenosis	11 (5%)	13 (5%)	NS
Occlusion chronique totale	27 (12%)	22 (10%)	NR
Calcification sévère	68 (31%)	61 (28%)	NS
Thrombus	38 (17%)	36 (16%)	NS
Analyse angiographique quantitative			
RVD proximal (mm)	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,4	NS
MLD (mm)	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3	NS
Longueur de lésion (mm)	55 ± 18	56 ± 15	NS
Détails de la procédure			
Nombre de stents	1,6 ± 0,5	2,5 ± 0,8	<0,01
1	85 (39%)	0 (0%)	<0,01
2	125 (57%)	154 (70%)	<0,01
3	7 (3%)	48 (22%)	<0,01
>3	1 (1%)	16 (8%)	<0,01
Nombre total de stents	360	528	<0,01
Longueur des stents (mm)	62 ± 20	61 ± 19	NS
Diamètre du stent (mm)	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,3	NS

Valeurs en mean ± standard deviation or number (%), NR: non renseigné; EES = everolimus-eluting stent; DES = drug-eluting stent; LAD: left anetrior artery descending; RVD reference vessel diameter ; LMD minimal lumen diameter.

Les caractéristiques avant et après appariement dans le groupe contrôle sont décrites dans les tableaux les suivants :

Caractéristiques patients dans le groupe DES avant et après appariement			
	DES avant appariement n=643	DES après appariement n=218	p
Âge (années)	67 ± 11	66 ± 11	NR
Homme	521 (81%)	134 (83%)	NS
Facteurs de risque cardiovasculaires			
Hypertension	463 (72%)	137 (63%)	<,01
Dyslipidémie	353 (55%)	117 (54%)	NS
Diabète mellitus	161 (25%)	61 (28%)	NR
Fumeur	238 (37%)	73 (33%)	NR
Antécédents			
Infarctus du myocarde	187 (29%)	43 (20%)	<,01
Angioplastie (PCI)	105 (16%)	62 (28%)	<,01
Pontage	51 (8%)	17 (8%)	NS
Accident vasculaire cérébral	32 (5%)	10 (5%)	NS
Insuffisance rénale chronique	103 (16%)	17 (8%)	<,01
Données cliniques			
STEMI	199 (31%)	41 (19%)	<,01
NSTEMI	192 (30%)	56 (26%)	NR
Angine instable	58 (9%)	27 (12%)	NR
Maladie coronaire stable	194 (30%)	94 (43%)	NR
FEVG (%)	48 ± 11	52 ± 8	<,01

Caractéristiques de la procédure pour le groupe DES avant et après appariement			
	DES avant appariement n=643	DES après appariement n=218	p
Nombre de vaisseaux malades			
1	225 (35%)	116 (53%)	<,01
2	244 (38%)	67 (31%)	NR
3	174 (27%)	35 (16%)	NR
Vaisseaux traités			
Principal gauche	32 (5%)	13 (6%)	<,01
LAD	321 (50%)	130 (60%)	NR
Circonflexe gauche	90 (14%)	38 (17%)	NR
Artère coronaire droite	193 (30%)	37 (17%)	NR
Greffon veineux saphène			NR
Caractéristiques des lésions			
De novo	534 (83%)	183 (85%)	<,01
In-stent restenosis	71 (11%)	13 (5%)	NR
Occlusion chronique totale	38 (6%)	22 (10%)	<,01
Calcification sévère	161 (25%)	61 (28%)	NR
Thrombus	129 (20%)	36 (16%)	NR
Analyse angiographique quantitative			
RVD proximal (mm)	2,7 ± 0,6	3,1 ± 0,4	<,01
MLD (mm)	0,4 ± 0,4	0,3 ± 0,3	<,01
Longueur de lésion (mm)	49 ± 11	56 ± 15	<,01
Détails de la procédure			
Number of stents	2,3 ± 0,9	2,5 ± 0,8	NR
1	0 (0%)	0 (0%)	NR
2	411 (64%)	154 (70%)	<,01
3	NR (26%)	48 (22%)	NR
>3	NR (10%)	16 (8%)	NR
Nombre total de stents	-	528	<,01
Longueur des stents (mm)	59 ± 29	61 ± 19	NR
Diamètre du stent (mm)	3 ± 0,4	3,1 ± 0,3	NR

NR: non renseigné; EES = everolimus-eluting stent; DES = drug-eluting stent; LAD: left anterior artery descending; RVD reference vessel diameter ; LMD minimal lumen diameter

– Résultats cliniques à 1 an

Critères	XIENCE PRO 48 mm n=218	DES après appariement n=218	Tous les patients	p
DOCE* (taux cumulé de survie sans incident)	7% (n= 16)	10,5% (n=23)	9% (n=39)	NS
Décès toute cause	4%	4%	NR	NS
Décès cardiaques	3%	3%	NR	NS
Infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible	2%	4%	NR	NS
Revascularisation de la lésion cible	4,5%	8%	NR	NS
Thrombose (définie ou probable)	NR	NR	6 (1,4%)	NR
Thrombose aiguë	0 (0%)	0 (0%)	NR	NR
Thrombose subaiguë	NR	1 (NR%)	NR	NR
Thrombose tardive	NR	5 (NR%)	NR	NR

* DOCE : décès cardiaques, infarctus du myocarde relié au vaisseau cible (TVMI) et revascularisations de la lésion-cible (TLR)

Sur le critère de DOCE, l'analyse univarié (par modèle à risque proportionnel de Cox) rapporte que l'âge, le diabète mellitus, l'infarctus du myocarde et le nombre de stent était des facteurs prédictors de ce critère mais après analyse multivarié, seul l'infarctus du myocarde (HR 1,8; IC 95%, 1,5-2,1; P=0,01) et le nombre de stent (HR 1,4; CI 95%, 1,1-1,8; P=0,02) apparaissent comme des facteurs prédictors indépendants du DOCE.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- il s'agit d'une étude prospective comparative sur la base d'un score de propension et sans calcul du nombre de sujets sur une hypothèse formulée à priori, les résultats restent donc exploratoires;
- la comparabilité des groupes pourrait ne pas être garantie en raison:
 - d'une comparaison à un groupe contrôle historique issus d'une étude monocentrique de patients traités par un stent de seconde génération entre 2011 et 2014;
 - de la distribution des scores de propension dans les 2 groupes nécessaire pour la vérification de l'hypothèse de recouvrement des scores (box-plots) non fournie ;
 - des p non rapportés après appariement des 2 groupes sur certaines variables du score de propension : taux d'occlusion chronique totale, type de vaisseaux traités à l'exception de l'artère circonflexe gauche;
 - d'un taux d'exclusion de 67% des patients du groupe DES éligibles à l'appariement;
 - du nombre de variable prise en compte dans le score de propension limitée par rapport à la totalité des caractéristiques des patients rapportées pour cette étude.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à SYNERGY XD (longueur 48 mm) n'a été fourni.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe 04.1.1.2.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

A ce jour, le stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) n'est pas commercialisé : aucune donnée de matériovigilance n'est donc disponible.

A titre informatif, les données de matériovigilance pour les stents de la gamme SYNERGY transmises par le demandeur rapportent dans le monde entre 2015 et 2019, 8695 signalements de vigilance et en France, 162 signalements.

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

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

Au total, trois études non spécifiques au stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) ont été analysées. Les études EVOLVE 48 mm et l'analyse du registre SCAAR sur les données de SYNERGY 48 mm concernent le stent SYNERGY de génération antérieure à SYNERGY XD. Dans l'étude EVOLVE 48 mm, le critère de jugement principal, le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois, est atteint car il était statistiquement inférieur à l'objectif de performance fixé. Pour les données du registre SCAAR, à 1 an de suivi, les résultats en termes de décès, d'infarctus du myocarde, de thrombose de stent et de revascularisation de la lésion cible étaient respectivement de 6,8%, 3%, 0,6% et 4,4%. Dans ces 2 études, les taux de succès de la procédure étaient compris entre 98% et 100%.

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 2016¹⁹.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

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

Maladie coronarienne stable

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

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

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

Syndrome coronaire aigu (SCA)

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

¹⁹Haute 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.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 15/01/2019]

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 plurifonctionnelles chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique.

Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation.

Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).²⁰

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées), 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 XD (longueur 48 mm) a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- *lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,5$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;*
- *certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :*
 - *les lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,5$ mm ;*
 - *la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée ;*

²⁰ 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 15/01/2019]

- la sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
- l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- la 1ère resténose intrastent clinique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) a un intérêt dans les indications suivantes :

Situation générale :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq$ à 2,5 mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).
NB : sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.

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

- Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq$ à 2,5 mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
- Sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. 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 décès²¹.

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 femmes²².

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^{ième} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{23,24}.

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 cas²⁵.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁶ 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 NorStent²⁷ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

Dans ce contexte, le stent enrobé d'évérolimus SYNERGY XD (longueur 48 mm) répond à un besoin déjà couvert.

²¹ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²² Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPFà 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 15/01/2019]

²³ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HASà 2014

²⁴ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicomà 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 15/01/2019]

²⁵ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HASà 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 15/01/2019]

²⁶ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

²⁷ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, *et al*. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 à375 :1242-52.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus SYNERGY XD (longueur 48 mm) dans le traitement de maladie coronaire qui est une pathologie fréquente et grave, le stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,5$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,5$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent SYNERGY XD (longueur 48 mm) doit être réalisé conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en 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) à
 - 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) à
 - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des 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

Le comparateur retenu est les autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR qui sont des stents de caractéristiques équivalentes en termes de longueur à SYNERGY XD (longueur 48 mm).

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison de SYNERGY XD (longueur 48 mm) avec les autres stents actifs de 48 mm de longueur inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de SYNERGY XD (longueur 48 mm) par rapport autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR.

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif de 48 mm dans les indications retenues.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 309 223 stents actifs ont été implantés en 2019²⁸.

D'après les données du programme LONG-DES²⁹, environ 20% des lésions traitées par stent actif sont des lésions considérées comme longues (> 15 mm). Ainsi, on peut estimer que 62 000 stents actifs ont été utilisés pour traiter des lésions longues en 2019. Aucune donnée permettant d'estimer la proportion de lésions très longues pouvant être traitée par un stent actif de 48 mm n'est disponible.

De plus, la longueur de la lésion n'est pas le seul critère orientant vers l'utilisation d'un stent de longueur 48 mm : le chirurgien interventionnel doit aussi tenir compte des particularités de la lésion (tortuosité, calibre irrégulier, manque d'homogénéité) ne permettant pas son implantation.

A titre informatif, la population rejointe des stents actifs d'une longueur de 48 mm inscrits sur la LPPR ne peut être estimée car les codes LPPR ne permettent pas d'individualiser les stents en fonction de leur longueur.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible des stents actifs de 48 mm n'est disponible. A titre informatif, le nombre de stents actifs susceptibles d'être utilisés pour le traitement d'une lésion longue (> 15 mm) peut être estimé à 62 000 par an.

²⁸ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

²⁹ Ahn JM, Park DW *et al.* Comparison of resolute zotarolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with de novo long coronary artery lesions: a randomized LONG-DES IV trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Oct;5(5):633-40.