



Commissione Regionale Dispositivi Medici
(Determinazione Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali n. 13141/2008)

**Stent coronarico in lega platino – cromo a
rilascio di everolimus**

SYNERGY[®]

Boston Scientific



Sintesi delle caratteristiche tecniche e delle evidenze

Giugno 2015

© Regione Emilia Romagna 2015

Tutti i diritti riservati

La riproduzione in parte o totale, o la traduzione di questo documento, non sono consentite.

Il presente documento è stato prodotto dalla Commissione Regionale Dispositivi Medici (CRDM), che opera in seno alla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'integrazione della Regione Emilia-Romagna.

Copia del documento in formato elettronico può essere richiesta alla Segreteria del Servizio Assistenza Territoriale – Area Farmaco e Dispositivi Medici, Viale Aldo Moro 21, 40127 Bologna, tel. 051 5277291 fax 051 5277061 email: assistentaterritoriale@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito internet al link:

<http://www.saluter.it/ssr/aree-dellassistenza/assistenza-farmaceutica/dispositivi-medici>

DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO MEDICO

Caratteristiche del prodotto

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO	
Tipologia del DM	Stent in lega platino – cromo eluente everolimus
Nome commerciale	SYNERGY
Fabbricante	BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION
Fornitore	BOSTON SCIENTIFIC SpA
Classe di rischio	III
Prezzo indicativo	500€ (IVA inclusa)
Certificazione CE	Sì (26/10/2012)
Approvazione FDA	In corso

FABBRICANTE/ASSEMBLATORE			DM/ASSEMBLATO		
Denominazione	Codice attribuito da fabbricante/ assemblatore	Nome commerciale e modello	Identificativo di registrazione BD/RDM	CND	Descrizione CND
BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION	H74939198_____ (fino a esaurimento scorte)	SYNERGY	662620	P0704020199	STENT CORONARICI - ALTRI
BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION	H74939262*_____ (fino a esaurimento scorte)	SYNERGY	1034407	P0704020199	STENT CORONARICI - ALTRI

* cambio del codice ref. del produttore per aggiornamento etichetta

Indicazioni d'uso/controindicazioni all'uso (da scheda tecnica)

Il sistema di stent SYNERGY™ è **indicato** per il miglioramento del diametro luminale coronarico in pazienti affetti da cardiopatia ischemica sintomatica, inclusi i pazienti affetti da infarto miocardico acuto (AMI), dovuta a lesioni discrete de novo di arterie coronarie native. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello stent (8 mm, 12 mm, 16 mm, 20 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm e 38 mm) con un diametro del vaso di riferimento compreso tra 2,25 mm e 4,0 mm.

L'uso del sistema di stent SYNERGY™ è **controindicato** per:

- pazienti con ipersensibilità nota a platino, lega di platino-cromo o altre leghe simili, come l'acciaio inossidabile;
- pazienti con ipersensibilità nota a everolimus o composti di struttura simile;
- pazienti con ipersensibilità nota al polimero o ai suoi singoli componenti;
- gravi reazioni allergiche note ai mezzi di contrasto non adeguatamente premedicabili prima della procedura di impianto dello stent.

L'impianto dello stent coronarico è **controindicato** in:

- pazienti ai quali non possa essere somministrata la terapia antiplastrinica e/o anticoagulante consigliata;
- pazienti che presentano una lesione tale da impedire il gonfiaggio completo di un palloncino per angioplastica o il posizionamento corretto dello stent o del dispositivo di rilascio.

Descrizione della tecnologia

Trattasi di stent coronarico con polimero abluminale a rilascio di everolimus.

SYNERGY è dotato di design con un basso carico polimerico, rivestimento abluminale e polimero bioassorbibile volto alla riduzione del rischio di trombosi e dell'esigenza di sottoporre il paziente a doppia terapia antiplastrinica prolungata.

Tutt'oggi è l'unico stent coronarico dotato di polimero riassorbibile a rilascio di farmaco caratterizzato da un meccanismo Sincrony® tra eluizione e assorbimento: ciò significa che il farmaco viene rilasciato in 3 mesi, mentre il polimero viene completamente assorbito in 4 mesi.

Proprio per le sue caratteristiche peculiari, SYNERGY è lo stent disegnato per trattare le lesioni complesse e i pazienti complessi, in quanto garantirebbe una guarigione precoce – agevolata dalla presenza del polimero solo sulla parte abluminale, prolungata nel tempo in quanto il vaso non viene esposto al polimero dopo i 4 mesi dall'impianto.

SYNERGY, realizzato in lega di Platino – Cromo (Pt – Cr), è dotato di uno spessore di maglia ridotto ed è montato su un sistema di rilascio (catetere a palloncino) Monorail a basso profilo d'ingresso e pallone con doppio strato (*dual-layer*).

Il farmaco rilasciato, l'everolimus controlla la crescita neointimale mediante la soppressione dell'attività delle cellule muscolari lisce. L'everolimus non impedisce la riendotelizzazione.

L'alta densità della lega Pt – Cr conferisce una radiopacità superiore rispetto all'acciaio, al Cromo-Cobalto e al Cobalto-Nickel.

Lo stent è disponibile in 3 modelli, ciascuno indicato per diametri specifici:

- per vasi di piccolo diametro (SV): 2,25 mm 2,50 mm e 2,75 mm
- workhorse (lesioni di complessità intermedia, WH), con diametro: 3,00 e 3,50 mm
- per vasi di grande diametro (LV): 4,00 mm

Caratteristica	Sistema di stent SYNERGY
Lunghezze disponibili dello stent (mm)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38
Diametri disponibili dello stent (mm)	2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,50, 4,00
Materiale dello stent	Lega di platino-cromo (Pt-Cr)
Farmaco	Un rivestimento abluminale (sulla superficie esterna dello stent) di un vettore polimerico con circa 1 µg di everolimus per mm ² di area di superficie totale dello stent con un contenuto nominale massimo di polimero di 351 µg e un contenuto di farmaco di 287 µg sullo stent di dimensioni maggiori (4,00 x 38 mm)
Lunghezza di lavoro del sistema di rilascio	144 cm
Ingressi dell'adattatore a Y del sistema di rilascio	Ingresso di accesso singolo al lume per il gonfiaggio. Il foro d'uscita del filoguida è situato a circa 25 cm dalla punta. Indicato per l'uso con filoguida ≤ 0,014 in (0,36 mm)
Cambiamento medio della lunghezza dello stent all'apertura al diametro nominale	Media vasi piccoli (SV): -0,15 mm Media workhorse (WH): -0,20 mm Media vasi grandi (LV): 0,15 mm
Palloncino di rilascio dello stent le estremità	Palloncino con due punti di reperi radiopachi e lunghezza nominale di 0,4 mm superiore a quella dello stent su entrambe
Pressione di gonfiaggio del palloncino	Pressione di gonfiaggio nominale = 11 atm (1117 kPa)

Caratteristica	Sistema di stent SYNERGY
	Pressione massima di rottura: 2,25 - 2,75 mm: 18 atm (1827 kPa) 3,00 - 4,00 mm: 16 atm (1620 kPa)
Diametro interno del catetere guida	≥ 0,056 in (1,42 mm)
Diametro esterno del corpo del catetere	Proximale: 2,1 F (0,70 mm) Distale: 2,25 - 2,75 mm: 2,6 F (0,90 mm) 3,00 mm: • 8 - 28 mm: 2,6 F (0,90 mm) • 32 - 38 mm: 2,7 F (0,95 mm) 3,50 mm: • 8 - 20 mm: 2,6 F (0,90 mm) • 24 - 38 mm: 2,7 F (0,95 mm) 4,00 mm: 2,7 F (0,95 mm)
Spessore delle maglie dello stent	2,25 - 2,75 mm: 0,074 mm 3,00 - 3,50 mm: 0,079 mm 4,00 mm: 0,081 mm

Alternative disponibili

Stent coronarici a rilascio di farmaco (DES).

Prezzo indicativo

Costo di un'unità di SYNERGY è circa pari a 500€ IVA inclusa.

RICERCA BIBLIOGRAFICA

Criteri di ricerca

La ricerca della letteratura è stata effettuata consultando le principali Banche Dati Biomediche PubMed, Cochrane, PubMed Central, EMBASE, DARE, utilizzando le seguenti Key words: bioabsorbable polymer coated everolimus eluting stent and synergy.

Sono state reperite 3 referenze di letteratura primaria i cui abstract sono stati valutati per pertinenza e disegno dello studio.

Gli studi pertinenti sono stati valutati per qualità metodologica ed inseriti nel presente evidence report.

Studi in corso

Sono in corso 11 studi internazionali evidenziati attraverso la consultazione di <http://clinicaltrials.gov>:

- Everolimus – eluting SYNERGY Stent Versus Biolimus – eluting Biomatrix NeoFlex Stent - SORT-OUT VIII (NCT02093845) – confronto con stent biorassorbibile eluente biolimus BIOMATRIX;
- The OCT SORT-OUT VIII - confronto con stent biorassorbibile eluente biolimus BIOMATRIX (NCT02253108);

- Xience Versus Synergy in Left Main PCI - confronto con stent XIENCE (NCT02303717);
- Consistent CTO Trial (Chronic Total Occlusion) (NCT02227771);
- TRANSFORM OCT TRiple Assessment of Neointima Stent FOrmation to Reabsorbable polyMer With Optical Coherence Tomography – confront con stent eluente zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY (NCT01972022);
- Efficacy and Safety of New Generation Drug Eluting Stents Associated With an Ultra Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. Design of the Short Duration of Dual antiplatElet Therapy With SyNergy II Stent in Patients Older Than 75 Years Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization (NCT02099617);
- Test Efficacy With Bioresorbable Polymer Coating Versus Bioresorbable Polymer Backbone (ISAR-RESORB) – confronto con stent ORSIRO e RESOLUTE INTEGRITY (NCT01674803);
- Comparison of BIOdegradable Polymer and DuRable Polymer Drug-eluting Stents in an All COmeRs PopulaTion (BIO-RESORT) - confronto con stent ORSIRO e RESOLUTE INTEGRITY (NCT01674803);
- A Trial to Evaluate a New Strategy in the Functional Assessment of 3-vessel Disease Using the SYNTAX II Score in Patients Treated With PCI (NCT02015832);
- SWiss Evaluation of Bioabsorbable Polymer-coated Everolimus-eluting Coronary sTent (NCT02150876);
- CELTIC Bifurcation Study (NCT02232815).

Sintesi dei risultati delle evidenze disponibili

Dall'analisi dei tre lavori estrapolati (risultati del trial clinico randomizzato EVOLVE, sponsorizzato da Boston Scientific), emerge che lo stent SYNERGY – con polimero biodegradabile, è non inferiore allo stent PROMUS – eluente everolimus, con polimero non biodegradabile (prodotto anch'esso dalla Ditta Boston Scientific) in termini di morte cardiaca, infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso, rivascolarizzazione della lesione target e trombosi dello stent (outcome clinici principali). Le caratteristiche ed i risultati degli studi sono riportati in dettaglio nell'allegato 1.

Valutazione economica

Il costo presunto dello stent SYNERGY® è di circa 500 € (IVA inclusa). Gli altri DES di uso consolidato impiegati in Regione presentano un costo medio (flusso Di.Me. anno 2014) che oscilla da 394€ di Promus Element, a 540€ di BioMatrix.

VALUTAZIONI CONCLUSIVE DELLA CRDM

Data riunione **10/06/2015**

Dai dati disponibili emerge che il Synergy è equivalente dal punto di vista degli impieghi clinici, agli altri DES impiegati in Regione Emilia-Romagna, in quanto i dati di efficacia e sicurezza sono sovrapponibili.

L'acquisizione del dispositivo risulta pertanto possibile attraverso procedure di comparazione con DES analoghi che presentino tra le caratteristiche tecniche, un polimero eluente farmaco bioassorbibile.

BIBLIOGRAFIA DEGLI STUDI INCLUSI (allegato 1)

1. Kereiakes DJ, Meredith IT et al. *“Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial.”* - Circ Cardiovasc Interv. 2015 Apr;8(4);
2. Meredith IT, Verheye S et al *“Six-month IVUS and two-year clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent.”* - EuroIntervention. 2013 Jul;9(3):308-15;
3. Meredith IT, Verheye S et al *“Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent.”* - J Am Coll Cardiol. 2012 Apr 10;59(15):1362-70.

Caratteristiche degli studi inclusi: SYNERGY®

Studio multicentrico, randomizzato, prospettico, singolo cieco e non inferiorità "EVOLVE II"				
Autore	Kereiakes DJ, Meredith IT et al			
Riferimento bibliografico	"Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial" - Circ Cardiovasc Interv. 2015 Apr;8(4).			
Popolazione	1684 pazienti maggiorenni con numero di lesioni coronariche ≤ 3 in al massimo due vasi epicardici maggiori e di lunghezza ≤ 34 mm.			
Intervento	831 pazienti sottoposti ad applicazione di stent SYNERGY			
Confronto	806 pazienti sottoposti ad applicazione di stent PROMUS (stent Pt-Cr a cessione di everolimus con polimero durevole).			
Follow up	12 mesi.			
Outcomes	<p><i>Primario:</i> fallimento della lesione (composto da: ischemia nella zona di rivascolarizzazione, infarto miocardico correlato al vaso target o morte cardiaca).</p> <p><i>Secondario:</i> composito: ischemia nella zona di rivascolarizzazione, tutte le cause di morte, trombosi dello stent.</p>			
Risultati	FU 12 mesi	SYNERGY	PROMUS	P values
	<i>MORTE (%)</i>	1,1%	1,1%	0,95
	<i>MORTE CARDIACA (%)</i>	0,5%	0,9%	0,34
	<i>INFARTO MIOCARDICO (%)</i>	5,4%	5,0%	0,68
	<i>RIVASCOLARIZZAZIONE DEL VASO TARGET (TVR)</i>	3,8%	3,6%	0,78
	<i>RIVASCOLARIZZAZIONE DELLA LESIONE TARGET (TLR)</i>	2,6%	1,7%	0,21
	<i>NON TVR E TLR</i>	1,8%	2,2%	0,54
	TROMBOSI DELLO STENT			
	<i>Certa/ Probabile</i>	0,4%	0,6%	0,50
	<i>Certa</i>	0,2%	0,2%	0,99
	<i>Probabile</i>	0,1%	0,4%	0,37
Note	<p>Lo studio EVOLVE II comprende due sotto-studi: uno di farmacocinetica – non randomizzato a singolo braccio (EVOLVE II PK) – e uno studio su pazienti con diabete mellito – non randomizzato a singolo braccio (EVOLVE II Diabetes). Analisi degli endpoint effettuata con l'intention – to – treat. Un limite potrebbe essere rappresentato dal disegno in <u>singolo</u> cieco e dal follow up precoce a un anno. Viene dimostrata la non inferiorità dello stent SYNERGY e si resta in attesa dei risultati a 5 anni di follow up. Lo studio è sponsorizzato dalla Ditta Boston Scientific. Alcuni autori hanno dichiarato rapporti di consulenza con la Ditta Abbott.</p>			

Studio multicentrico, randomizzato, prospettico, singolo cieco e non inferiorità "EVOLVE TRIAL": follow up a sei mesi e due anni						
Autore	Meredith IT, Verheye S et al					
Riferimento bibliografico	"Six-month IVUS and two-year clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent." - EuroIntervention. 2013 Jul;9(3):308-15.					
Popolazione	Pazienti maggiorenni con patologia coronarica sintomatica o ischemia silente.					
Intervento 1	92 pazienti sottoposti ad applicazione di stent SYNERGY (da 38 µg a 179 µg in base alla lunghezza)					
Intervento 2	99 pazienti sottoposti ad applicazione di stent SYNERGY metà dose (da 19 µg a 90 µg in base alla lunghezza)					
Confronto 2	98 pazienti sottoposti ad applicazione di stent PROMUS (stent Pt-Cr a cessione di everolimus con polimero durevole).					
Follow up	6 mesi e 2 anni					
Outcomes	Ultrasonografia a 6 mesi (rilevazione aterosclerosi coronarica). Fallimento lesione target (TLF), morte cardiaca, infarto miocardico a 2 anni.					
Risultati	FU 6 mesi	SYNERGY	SYNERGY 1/2	PROMUS	P SYvsPR	P SY1/2vsPR
	<i>IVUS (%)</i>	2,68±4,60%	3,09±4,29%	3,40±5,06%	0,40	0,68
	FU 2 anni					
	<i>FALLIMENTO VASO TARGET (%)</i>	5,5%	5,2%	6,1%	0,87	0,81
	<i>MORTE CARDIACA (%)</i>					
	<i>TROMBOSI DA STENT</i>					
		NESSUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA				
Note	Lo studio dimostra la non inferiorità dello stent SYNERGY rispetto al PROMUS per entrambi i dosaggi.					

Studio multicentrico, randomizzato, prospettico, singolo cieco e non inferiorità "EVOLVE TRIAL"						
Autore	Meredith IT, Verheye S et al					
Riferimento bibliografico	"Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent"- J Am Coll Cardiol. 2012 Apr 10;59(15):1362-70.					
Popolazione	Pazienti maggiorenni con patologia coronarica sintomatica o ischemia silente; con lesioni de novo ≤ 28 mm (lunghezza), stenosi ≥ 50% e assenza di occlusione coronarica.					
Intervento 1	92 pazienti sottoposti ad applicazione di stent SYNERGY (da 38 µg a 179 µg in base alla lunghezza)					
Intervento 2	99 pazienti sottoposti ad applicazione di stent SYNERGY metà dose (da 19 µg a 90 µg in base alla lunghezza)					
Confronto 2	98 pazienti sottoposti ad applicazione di stent PROMUS (stent Pt-Cr a cessione di everolimus con polimero durevole).					
Follow up	6 mesi.					
Outcomes	<i>Primario (clinico):</i> a 30 giorni fallimento della lesione definita come morte cardiaca o infarto del miocardio correlato con il vaso target o rivascolarizzazione della lesione target (TLR). <i>Primario (angiografico):</i> perdita ritardata in stent a 6 mesi.					
Risultati	FU 6 mesi	SYNERGY	SYNERGY 1/2	PROMUS	P SYvsPR	P SY1/2vsPR
	<i>FALLIMENTO LESIONE TARGET (%)</i>	2,2%	4,1%	3,1%	1	0,72
	<i>FALLIMENTO VASO TARGET (%)</i>	4,3%	5,2%	6,1%	0,75	0,77
	<i>TUTTE LE MORTI (%)</i>	1,1%	0%	0%	0,49	
	<i>MORTE CARDIACA (%)</i>	0%	0%	0%		
	<i>TROMBOSI DA STENT</i>	0%	0%	0%		
	<i>PERDITA TARDIVA IN STENT (mm)</i>	0,10±0,25	0,13±0,26	0,15±0,34	0.02	≤ 0.001
Note	Lo studio EVOLVE presenta alcune limitazioni: non sono state calcolate le differenze dei tassi degli eventi clinici; essendo uno studio "first in man", ha arruolato pazienti con lesioni relativamente semplici; non si evince se il polimero biorassorbibile dello stent SYNERGY riduce la trombosi da stent. I dati emersi hanno supportato il trial EVOLVE II.					

