

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 février 2019

Faisant suite à l'examen du 29/01/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12/02/2019

CONCLUSIONS

MISTENT, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : STENTYS S.A. (France)

Fabricant : MICELL TECHNOLOGIES INC. (Etats-Unis d'Amérique)

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

Indications retenues :	<u>Situation générale</u> : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> d'une artère coronaire native de 2,5 à 3,5 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). <u>Situations particulières</u>, 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 <i>de novo</i> d'artères coronaires natives de 2,5 à 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) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72h. La sténose du greffon veineux n'étant pas une indication du marquage CE, elle n'a pas été retenue par la Commission.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus MISTENT dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus MISTENT compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire.

Comparateurs 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 donc les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues
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. Données spécifiques : - l'étude DESSOLVE II : il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de supériorité en simple aveugle comparant le stent MISTENT au stent ENDEAVOR (n=184 patients). Le critère de jugement principal angiographique était la perte de lumière tardive intrastent à 9 mois ; - l'étude DESSOLVE III : il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de non-infériorité en simple aveugle comparant le stent MISTENT au stent XIENCE (n=1 398 patients). Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois.
---------------------	--

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.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données 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 MISTENT peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables 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 MISTENT existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

Longueur	Diamètre			
	2,5 mm	2,75 mm	3 mm	3,5 mm
9 mm	202509	202709	203009	203509
13 mm	202513	202713	203013	203513
15 mm	202515	202715	203015	203515
19 mm	202519	202719	203019	203519
23 mm	202523	202723	203023	203523
27 mm	/	202727	203027	203527
30 mm	/	202730	203030	203530

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

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 co-morbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué est l'ensemble des autres stents coronaires actifs inscrits à la LPPR dans les indications revendiquées.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système MISTENT se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique nu en alliage chrome cobalt), avec une épaisseur de maille de 64 µm ;
- l'enrobage polymérique biorésorbable composé d'acide poly(lactique-co-glycolique) (PGLA) recouvrant la plate-forme ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- un cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

Le stent MISTENT libère progressivement le sirolimus (100% dans les 45 à 60 jours) dans le vaisseau où il est implanté (9-11 µg/mm de longueur de stent).

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 MISTENT qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

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.

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id>

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2017
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1449
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12300
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35088
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	19641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	102687
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1822
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5456
Total		178443

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018² ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018³.

[consulté le 31/01/2019]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id>

[consulté le 31/01/2019]

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.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 31/01/2019]

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. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 31/01/2019]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009.

² 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 31/01/2019]

³ 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. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018->

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

➤ **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 (cf. indications recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport). 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.

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 objet 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 charge⁴ 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.

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 (cf. conditions recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport).

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 ou « stents actifs ».

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Sept publications spécifiques au stent MISTENT ont été fournies par le demandeur.

Les publications Ormiston *et al.*, 2013⁵ et Attizzani *et al.*, 2013⁶ relatives à l'essai DESSOLVE I n'ont pas été retenues en raison de leurs faiblesses méthodologiques : essais non randomisés, critère de jugement principal non clinique et effectif inférieur à 50 patients.

02/risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses stents coronaires en France 2018-02-21_11-01-10_880.pdf [consulté le 31/01/2019]

⁴ 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.

⁵ Ormiston J. *et al.* First-in-human evaluation of a bioabsorbable polymer-coated sirolimus-eluting stent: imaging and clinical results of the DESSOLVE I Trial (DES with sirolimus and a bioabsorbable polymer for the treatment of patients with de novo lesion in the native coronary arteries). JACC Cardiovasc Interv. 2013 ; 6(10) : 1026-34.

⁶ Attizzani GF. *et al.* Serial Assessment by Optical Coherence Tomography of Early and Late Vascular Responses After Implantation of an Absorbable-Coating Sirolimus-Eluting Stent (from the First-in-Human DESSOLVE I Trial) - American Journal of Cardiology. 2013 ; 1557-1564.

La publication Wijns *et al.*, 2015⁷ avec un suivi à 2 ans n'a pas été retenue car un suivi à plus long terme de cette étude (5 ans) est disponible dans la publication Wijns *et al.*, 2017⁸.

La publication Lansky *et al.*, 2016⁹ n'a pas été retenue étant donné que c'est une analyse de données poolées de 3 essais distincts avec un appariement qui exclut 1/3 des patients (102 patients analysés sur les 153 patients ayant reçu le stent MISTENT). Le recouvrement entre les deux distributions est peu important et le modèle de score de propension de statistiques utilisé n'est pas adapté pour juger la comparabilité des groupes.

Les publications des essais prospectifs, contrôlés, randomisés, comparatifs, DESSOLVE II (Wijns *et al.* 2014¹⁰ et Wijns *et al.*, 2017) et DESSOLVE III (Winter *et al.*, 2017¹¹) ont été retenues. Le protocole¹² et le rapport d'étude¹³ de l'essai DESSOLVE III complété avec les annexes ont également été fournis.

➤ **Etude DESSOLVE II**

L'étude DESSOLVE II est représentée à travers deux publications retenues : Wijns *et al.*, 2014 évaluant le critère de jugement principal à 9 mois de suivi et Wijns *et al.*, 2017 avec un suivi plus long de cette étude (recul de 5 ans pour les événements indésirables cf. paragraphe 4.1.1.3.1. Événements indésirables des essais cliniques).

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, de supériorité en simple aveugle totalisant 184 patients inclus de février à juillet 2011 sur 26 sites en Europe et en Nouvelle Zélande.

L'objectif était de comparer le stent MISTENT (stent actif de sirolimus) au stent ENDEAVOR (stent actif de zotarolimus) en évaluant la perte de lumière tardive intrastent à 9 mois évaluée par angiographie chez des patients ayant une sténose >50% du diamètre coronaire avec une lésion *de novo* de type A, B1 ou B2 d'artère coronaire native de 2,5 à 3,5 mm de diamètre, susceptible d'être recouverte avec un stent ≤30 mm de longueur.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intrastent à 9 mois.

Deux groupes ont été étudiés :

- Groupe MISTENT (n=123) ;
- Groupe ENDEAVOR (n=61).

La taille de l'échantillon de 184 patients a été calculée de façon à obtenir une puissance statistique de 90% pour démontrer une réduction de >50% sur le critère de la perte de lumière tardive avec MISTENT avec un alpha bilatéral de 0,05 en assumant que la perte tardive de lumière pour le bras contrôle avec ENDEAVOR est de $0,50 \pm 0,48$ mm et 20% de perdus de vue. L'essai était basé sur l'hypothèse de supériorité en termes d'efficacité sur le critère primaire de la perte tardive de lumière intrastent de MISTENT *versus* ENDEAVOR à 9

⁷ Wijns W. *et al.* Evaluation of a crystalline sirolimus-eluting coronary stent with a bioabsorbable polymer designed for rapid dissolution: two-year outcomes from the DESSOLVE I and II trials. *EuroIntervention*. 2015 ; 12(3) : 352-5.

⁸ Wijns W. *et al.* Long-term clinical outcomes of a crystalline sirolimus-eluting coronary stent with a fully bioabsorbable polymer coating: five-year outcomes from the DESSOLVE I and II trials. *EuroIntervention Journal*. 2017.

⁹ Lansky A.J. *et al.* Comparison of the Absorbable Polymer Sirolimus-Eluting Stent (MiStent) to the Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent (Xience) (from the DESSOLVE I/II and ISAR-TEST-4 Studies). *American Journal of Cardiology*. 2016 ; 117(4) : 532-8.

¹⁰ Wijns W. *et al.* Randomised study of a bioabsorbable polymer-coated sirolimus-eluting stent: results of the DESSOLVE II trial. *EuroIntervention*. 2014 ; 10(12) : 1383-90.

¹¹ Winter R.J. *et al.* A sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent (MISTENT) *versus* an everolimus-eluting durable polymer stent (XIENCE) after percutaneous coronary intervention (DESSOLVE III): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017.

¹² Clinical Investigational Plan. Multicenter Randomized Study of the MISTENT Sirolimus Eluting Absorbable Polymer Stent System (MISTENT SES) for Revascularisation of Coronary Arteries (DESSOLVE III). Protocol ECRI-005, version 1.0, 07/01/2015.

¹³ Clinical Trial Report. Multicenter Randomized Study of the MISTENT Sirolimus Eluting Absorbable Polymer Stent System (MISTENT) for Revascularization of Coronary Arteries (DESSOLVE III). Report ECRI-005, 06/03/2018.

mois. L'analyse des résultats a été conduite sur la population de patients en intention de traiter (ITT).

Résultats

Critère de jugement principal

	MISTENT n=103	ENDEAVOR n=52	p
<i>Perte de lumière tardive intrastent à 9 mois (mm)</i>	0,27 ± 0,46	0,58 ± 0,41	<0,001

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe.

Commentaire : L'analyse du critère de jugement principal non clinique a été rapportée sur la population en intention de traiter uniquement.

➤ Etude DESSOLVE III

Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de non-infériorité en simple aveugle totalisant 1 398 patients randomisés inclus entre mars et décembre 2015 dans 20 hôpitaux dans 4 pays (France, Allemagne, Pays-Bas et Pologne). Les patients inclus avaient une lésion possédant un diamètre de vaisseau de référence de 2,50 mm à 3,75 mm, sans limitation du nombre de lésion, de lésions déjà traitées, de vaisseau et de la longueur des lésions.

L'objectif était de démontrer la non infériorité de l'endoprothèse MISTENT (stent actif de sirolimus) par rapport au stent XIENCE (stent actif d'éverolimus) sur le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois dans une population générale de patients après une intervention coronarienne percutanée.

Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus de myocarde non clairement attribuable à un vaisseau non ciblé, revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué.

Deux groupes ont été étudiés :

- Groupe MISTENT (n=703) ;
- Groupe XIENCE (n=695).

La taille de l'échantillon a été déterminée sur une hypothèse de marge de non infériorité du groupe MISTENT par rapport au groupe XIENCE de 4,0% et un risque alpha unilatéral de 5%. Un total de 1 364 patients (682 patients dans chaque groupe) pour une puissance statistique d'au moins 85% était estimé. Considérant un taux de perdus de vue de 2%, un total de 1400 patients était nécessaire.

Résultats

Critère de jugement principal

Critère orienté au dispositif à 12 mois

<i>Analyse</i>	MISTENT	XIENCE	p
<i>Intention de traiter (ITT)</i>	5,8% (40/703)	6,5% (45/695)	IC 90% bilatéral [-2,9; 1,4] p _{non-inf.} = 0,0001 IC 95% [-3,3 ; 1,8] p _{supériorité} = 0,57
<i>Per protocole (PP)</i>	5,3% (34/653)	6,1% (40/666)	IC 90% bilatéral [-2,9%; 1,3] p _{non-inf.} = NR IC 95% [-3,3 ; 1,7] p _{supériorité} = 0,56

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe. 0,8% de délogements du stent MISTENT ont été rapportés *versus* 0% avec le stent XIENCE. Ces délogements ont tous eu lieu lors de la récupération du stent après échec du franchissement d'une lésion très calcifiée ou tortueuse. A la suite de ces délogements du stent MISTENT, une modification portant sur le perfectionnement de la technique de sertissage du stent (optimisation de la sécurité du dispositif et de l'intervention) a été effectuée au cours de cet essai. 20 à 30 patients des 703 patients ayant été implantés avec le stent MISTENT ont été concernés par cette modification.

Commentaires : L'analyse du critère de jugement principal a été conduite sur les populations en intention de traiter et en *per protocole*. Il n'est pas renseigné à travers la publication si la marge de non infériorité a été fixée *a priori*. La marge de non-infériorité de cet essai était fixée à 4% alors que dans l'article utilisé pour la justification de la borne de non infériorité, cette dernière était fixée à 3,5%. Cette étude rapporte la non-infériorité du stent MISTENT par rapport au stent XIENCE sur le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois avec une perte d'efficacité consentie fixée à 4%.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables des études DESSOLVE II à 9 mois (Wijns *et al.*, 2014) et DESSOLVE III (Winter *et al.*, 2017) ont été rapportés pour chaque étude en annexe.

Les événements indésirables de l'étude DESSOLVE II avec un recul à 5 ans (Wijns *et al.*, 2017) sont les suivants :

Critères	MISTENT (n=123)	ENDEAVOR (n=61)
Evènements cardiaques majeurs (définis par : décès, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau)	15,1% (18/119)	22,0% (13/59)
Décès	9,2% (11/119)	10,2% (6/59)
Décès cardiaque	4,2% (5/119)	3,4% (2/59)
Décès non-cardiaque	4,2% (5/119)	6,8% (4/59)
Décès vasculaire	0,8% (1/119)	0,0% (0/59)
Infarctus du myocarde	5,9% (7/119)	5,1 (3/59)
Du vaisseau cible avec onde-Q	0,8% (1/119)	0,0% (0/59)
Du vaisseau non-ciblé avec onde-Q	0,8% (1/119)	0,0% (0/59)
Du vaisseau cible sans onde-Q	3,4% (4/119)	3,4% (2/59)
Du vaisseau non-ciblé sans onde-Q	0,8% (1/119)	1,7% (1/59)
Revascularisation du vaisseau cible	5,0% (6/119)	10,2% (6/59)
Revascularisation de la lésion cible	3,4% (4/119)	3,4% (2/59)
Echec du vaisseau cible	10,1% (12/119)	15,3% (9/59)
Echec de la lésion cible	9,2% (11/119)	8,5% (5/59)
Thrombose de stent – Probable ou certaine	0,0% (0/119)	1,7% (1/59)

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis la commercialisation du stent MISTENT en avril 2015, les données issues de la matériovigilance fournies par le demandeur rapportent au total 12 événements relatifs à MISTENT dans le monde sur [REDACTED] unités vendues soit une incidence globale des événements déclarés de [REDACTED]

Dénomination – Monde	2015	2016	2017	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance				
Nombre total d'évènements rapportés	4	3	5	12
Type d'évènements rapportés				
Difficulté d'utilisation du stent	3	2	4	9
Difficulté d'utilisation du cathéter	0	1	1	2
Problèmes de lisibilité d'informations ou de présentations	1	0	0	1

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Au total, 2 études et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés. Parmi ces 3 publications, l'essai contrôlé randomisé DESSOLVE III a rapporté la non-infériorité du stent MISTENT par rapport au stent XIENCE sur le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois en intention de traiter (respectivement 5,8% versus 6,5%, IC 90% bilatéral [-2,9% ; 1,4%] ; $p_{non-inf} = 0,0001$). Ce résultat est confirmé sur la population de patients en per protocole. La perte d'efficacité consentie était fixée à 4%.

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 2016¹⁴.

¹⁴Haute 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.

- *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 préférée 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).

– **Syndromes 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, 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 plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) ¹⁵.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ¹⁶, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 co-morbidités

¹⁵ 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 31/01/2019]

¹⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

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 co-morbidités 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 1ère 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 MISTENT a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- ***lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de 2,5 à 3,5 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;***
- ***certaines cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :***
 - ***les lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de 2,5 à 3,5 mm ;***
 - ***la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée ;***
 - ***l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent MISTENT 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 2,5 à 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 de 2,5 à 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h.

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 gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁷.

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 femmes¹⁸.

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 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^{19,20}.

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 cas²¹.

¹⁷ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁸ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 31/01/2019]

¹⁹ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

²⁰ 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. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 31/01/2019]

²¹ 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;

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²² disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus MISTENT répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus MISTENT 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.

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 2,5 à 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 de 2,5 à 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) ;

- Occlusion coronaire totale de plus de 72h.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

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 31/01/2019]

²² HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent MISTENT 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. COMPARATEURS 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 donc les **autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues**.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles montrent la non infériorité du stent MISTENT par rapport au stent XIENCE sur le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois avec une perte d'efficacité consentie fixée à 4%.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 245 245 stents actifs ont été implantés en 2016²³. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53/patient, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 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 MISTENT peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

²³ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

ANNEXE Résumés tabulés - Etudes Contrôlées Randomisées

Référence	ETUDE DESSOLVE II Wijns W. <i>et al</i> Randomised study of a bioabsorbable polymer-coated sirolimus-eluting stent : results of the DESSOLVE II trial EuroIntervention. 2014 ; 10(12) : 1383-90.
Type de l'étude	Essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de supériorité en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Au moins 9 mois Inclusion entre février et juillet 2011.
Objectif de l'étude	Comparer le stent à élution de sirolimus MISTENT avec le stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR en évaluant la perte de lumière tardive intrastent à 9 mois évaluée par angiographie.
METHODE	
Critères de sélection	Les patients inclus dans l'essai clinique avaient un âge compris entre 18 et 85 ans. <u>Critères d'inclusion :</u> - Angine de poitrine stable ou instable de classe I - IV, ou une ischémie silencieuse ; - Sténose >50% du diamètre coronaire avec une lésion <i>de novo</i> de type A, B1 ou B2 d'artère coronaire native de 2,5 à 3,5 mm de diamètre, susceptible d'être recouverte avec un stent ≤ 30mm de longueur. <u>Critères de non inclusion :</u> - occlusions totales, resténose in-stent, lésions thrombotiques ou fortement calcifiées et les lésions localisées à une bifurcation majeure ou dans des vaisseaux très tortueux. - Infarctus du myocarde récent : < 72 h ; - Infarctus de myocarde avec onde-Q ou sans onde-Q ≥ 72 h après implant d'un stent actif et d'une élévation de la créatine kinase et de la fraction MB ; - Fraction d'éjection ventriculaire < 30% dans les 6 derniers mois ; - Contre-indication au double traitement antiplaquettaire ; - Pose directe du stent sur la lésion cible sans pré-dilatation ; - Vaisseau cible déjà traité par voie percutanée à 10mm de distance proximale ou distale de la lésion cible dans l'année précédent ; - Traitement du vaisseau cible avec un dispositif inapproprié, artériectomie coronaire directionnelle ou rotative, laser, ballon incisif ou extraction transluminale via un cathéter avant l'étude. - Antécédent de brachythérapie coronaire ; - Angioplastie coronarienne (avec ou sans stent) ou chirurgie de pontage coronarien envisagée dans les neuf mois ou toute autre intervention prévue dans les 30 jours après la procédure d'indexation ; - Antécédent de traitement percutané d'un vaisseau non ciblé < 14jours avant l'inclusion dans l'essai clinique ; - AVC ou AIT dans les 6 derniers mois ; - Hémorragie gastro-intestinale dans les 3 derniers mois ; - Traitement immunosuppresseurs par voie orale ou intraveineuse ou antécédent de maladie auto-immune ou immunodéficience ; - Créatinine sérique > 2.0 mg/dl ; - Taux de plaquettes < 100 000 cellules/mm3, taux de globules blancs < 3000 cellules /mm3 ; - Maladie hépatique suspectée ou confirmée ; - Hypersensibilité au sirolimus ou autre composé, chrome-cobalt, aspirine, héparine, bivalirudine, clopidogrel, ticlopidine ou prasugrel ; - Durée de vie < 12 mois.
Cadre et lieu de l'étude	26 sites en Europe et en Nouvelle Zélande.
Produits étudiés	MISTENT et ENDEAVOR
Critère de jugement principal	Perte de lumière tardive intrastent à 9 mois évaluée par angiographie.

Critères de jugement secondaires	Sécurité : événements indésirables cardiaques majeurs à 9 mois défini par le décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible (TVR) cliniquement documenté. Critères de la procédure/ angiographiques évalués à 9 mois : - Succès du dispositif ; - Succès de la lésion ; - Succès de la procédure ; - Diamètre de la sténose en % ; - Diamètre minimum de la lumière ; - Taux de resténose binaire. Critères cliniques : - Toute cause de décès ; - Taux d'infarctus de myocarde avec onde-Q ou sans onde-Q ; - Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) et TVR ; - Taux d'échec de la lésion cible (TLF) et le taux d'échec du vaisseau cible (TVF) ; - Taux de thrombose de stent.			
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon de 184 patients a été calculée de façon à obtenir une puissance statistique de 90% pour démontrer une réduction de >50% sur le critère de la perte de lumière tardive avec MISTENT avec un alpha bilatéral de 0,05 en assumant que la perte tardive de lumière pour le bras contrôle avec ENDEAVOR est de 0,50 ± 0,48 mm et 20% de perdus de vue. L'essai était basé sur l'hypothèse de supériorité en termes d'efficacité sur le critère primaire de la perte tardive de lumière intra-stent de MISTENT versus ENDEAVOR à 9 mois.			
Méthode de randomisation	NR. 2 :1 ; MISTENT <i>versus</i> ENDEAVOR			
Méthode d'analyse des résultats	L'hypothèse statistique est une efficacité supérieure de MISTENT <i>versus</i> ENDEAVOR sur le critère de la perte de lumière tardive intra stent à 9 mois. L'analyse des résultats a été conduite suivant une approche en intention de traiter (ITT). La différence entre les deux stents sur le critère de taux d'évènement cardiaque majeur à 9 mois a été estimée en considérant un intervalle de confiance de 95%. Les variables continues ont été exprimées en moyenne ± écart type et les variables catégorielles ont été exprimées en nombre et en pourcentage. Pour les mesures de la tomographie à cohérence optique, la différence entre les deux types de stents a été évaluée par un test non paramétrique de Mann-Whitney U. Pour la coronarographie quantitative, un t-test de Student a été utilisé pour les variables continues et un test exact de Fisher pour les variables catégorielles.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Au total 184 patients ont été analysés dont 123 dans le groupe MISTENT et 61 dans le groupe ENDEAVOR.			
Durée du suivi	9 mois sur le critère de jugement principal			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Critères		MISTENT (n=123)	ENDEAVOR (n=61)
	Age (années)		65,0 ± 10,4	65,1 ± 10,5
	Homme		69,1%	73,8%
	Antécédents			
	Infarctus du myocarde		23,1%	16,4%
	Intervention coronarienne	D'un vaisseau cible	4,1%	4,9%
		D'un vaisseau non ciblé	26,8%	18,0%
	Pontage aorto-coronarien		4,1%	3,3%
	Hypercholestérolémie		72,7%	81,7%
	Tabagisme	Actuel	21,5%	25,4%
		Ancien	38,0%	40,7%
	Hypertension		70,5%	68,9%
	Diabète		19,0%	19,7%

	Cancer		5,7%	8,2%	
	Fibrillation atrial		6,6%	10,0%	
	Angine de poitrine	Stable	78,0%	80,0%	
		Instable	14,6%	13,3%	
Résultat inhérent au critère de jugement principal	Critère		MISTENT (n=103)	ENDEAVOR (n=52)	p
	Perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois		0,27 ± 0,46	0,58 ± 0,41	<0,001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères		MISTENT (n=117)	ENDEAVOR (n=60)	
	Evènements cardiaques majeurs (MACE)		4,3%	6,7%	
	Composés des critères suivants :				
	Décès cardiaque		0,9%	1,7%	
	Infarctus du myocarde avec ou sans onde Q		2,6%	3,3%	
	Revascularisation du vaisseau cible		0,9%	3,3%	
	Critères		MISTENT (n=123)	ENDEAVOR (n=61)	
	Succès du dispositif		100%	100%	
	Succès de la lésion		100%	100%	
	Succès de la procédure		98,4%	96,7%	
	Critères		MISTENT (n=103)	ENDEAVOR (n=52)	p
	Diamètre de la sténose, %	Intra-stent	12,11 ± 16,10	19,34 ± 15,62	0,008
		Intra-lésion	19,34 ± 14,29	25,87 ± 12,54	0,006
	Diamètre minimum de la lumière, mm	Intra-stent	2,58 ± 0,53	2,28 ± 0,51	0,001
		Intra-lésion	2,37 ± 0,51	2,11 ± 0,49	0,003
	Sténose binaire, %	Intra-stent	4,9	1,9	0,664
		Intra-lésion	4,9	3,8	1,000
	Critères		MISTENT (n=117)	ENDEAVOR (n=60)	
	Mortalité toute cause		0,9%	1,7%	
	Infarctus du myocarde avec ou sans onde Q		2,6%	3,3%	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté		0,9%	1,7%	
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté		0,9%	3,3%	
	Echec de la lésion cible		3,4%	5,0%	
	Echec du vaisseau cible		3,4%	6,7%	
	Thrombose de stent précoce		0,0%	1,7%	
	Thrombose de stent tardive		0,9%	0,0%	
Événements indésirables	Les effets indésirables sont mentionnés ci-avant.				

Référence	ETUDE DESSOLVE III Winter R. <i>et al.</i> A sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent (MISTENT) <i>versus</i> an everolimus-eluting durable polymer stent (XIENCE) after percutaneous coronary intervention (DESSOLVE III): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2017 ;391(10119):431-440
Type de l'étude	Essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de non-infériorité en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Date inclusion des patients : mars – décembre 2015
Objectif de l'étude	Démontrer la non infériorité de l'endoprothèse MISTENT (sirolimus-eluting absorbable polymer coronary stent) par rapport au stent XIENCE (durable polymer everolimus-eluting stent) sur le critère composite orienté aux dispositifs (DOCE) à 12 mois dans une population générale de patients après une intervention coronarienne percutanée.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères inclusion :</u> - Patient avec une ou plusieurs sténoses de l'artère coronaire $\geq 50\%$ dans une artère coronaire native ou dans une veine saphène ou un conduit de dérivation artérielle approprié pour l'implantation de stent coronaire ; - Patient avec une lésion possédant un diamètre de vaisseau de référence de 2,50 mm à 3,75 mm, pas de limitation du nombre de lésion, de lésions déjà traitées, de vaisseau et de la longueur des lésions. <u>Critères de non inclusion :</u> - Connaissance d'une contre-indication ou d'hypersensibilité au sirolimus, everolimus, au cobalt-chrome ou à l'aspirine, l'héparine, bivalirudine et tout autre médicament post-opératoire : bisulfate de clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor ; - État de santé avec une espérance de vie de moins de 12 mois.
Cadre et lieu de l'étude	20 hôpitaux dans 4 pays (France, Allemagne, Pays-Bas et en Pologne)
Produits étudiés	Stent enrobé de sirolimus (MSTENT) <i>versus</i> stent enrobé d'éverolimus (XIENCE) Diamètre de stent : de 2,5 à 3,5 mm pour MISTENT et de 2 à 4,0 mm pour XIENCE Longueur de stent : de 9 à 30 mm pour MISTENT et de 8 à 48 mm pour XIENCE
Critère de jugement principal	Critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus de myocarde non clairement attribuable à un vaisseau non ciblé, revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué.
Critères de jugement secondaires	- Critère composite orienté aux patients (POCE) à 12 mois, composé des critères suivants : - Tout décès ; - Tout infarctus du myocarde ; - Toute revascularisation - Les évènements cardiaques majeurs à 12 mois: - Toute cause de décès ; - Tout infarctus du myocarde ; - Toute revascularisation du vaisseau cible. - Echec du vaisseau cible à 12 mois: - Tout décès cardiaque ; - Tout infarctus du myocarde du vaisseau cible ; - Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué. - Critères orientés aux dispositifs/Echec de la lésion cible à 12 mois; - Tout décès cardiaque ; - Tout infarctus du myocarde du vaisseau cible ; - Toute revascularisation de la lésion cible (pour tout suivi et visite autre qu'à 12 mois). - Mortalité à 12 mois; - Tout décès ; - Décès cardiaques ; - Décès non cardiaque.

	- Infarctus du myocarde à 12 mois; - Tout infarctus du myocarde ; - Tout infarctus du myocarde du vaisseau cible ; - Infarctus du myocarde non-lié au vaisseau cible. - Revascularisation à 12 mois; - Revascularisation de la lésion cible (toute revascularisation, cliniquement et non cliniquement indiqué) ; - Revascularisation du vaisseau cible (toute revascularisation, cliniquement et non cliniquement indiqué) ; - Revascularisation autre que le vaisseau cible ; - Toute revascularisation ; - Thrombose de stent (en accord avec la classification ARC) à 12 mois; - Thrombose de stent précoce (aiguë, sub-aiguë, tardive, très tardive ; - Thrombose de stent certaine/probable/possible ; - Thrombose de stent certaine/probable.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été déterminée sur une hypothèse de marge de non infériorité du groupe MISTENT par rapport au groupe XIENCE de 4,0% et un risque alpha unilatéral de 5%. Un total de 1364 patients (682 patients dans chaque groupe) pour une puissance statistique d'au moins 85% était estimé. Considérant un taux de perdus de vue de 2%, un total de 1400 patients était nécessaire.
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) effectuée par les investigateurs locaux via un logiciel informatique avec des blocs de 24 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Une distribution normale avec un intervalle de confiance bilatéral de 90% était établi en intention de traiter (ITT). La différence entre les groupes concernant le critère de jugement principal était estimée suivant une régression de Kaplan-Meier. Si la limite supérieure de cet intervalle de confiance bilatéral à 90% était inférieure ou égale à la marge de non-infériorité de 4,0%, MISTENT pouvait être considéré non inférieur à XIENCE. Ce test impliquait un niveau de significativité unilatéral de 5%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	1398 patients randomisés : 703 dans le groupe MISTENT (stent actif de sirolimus) et 695 dans le groupe XIENCE (stent actif d'évérolimus).
Durée du suivi	12 mois sur le critère de jugement principal

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques		MISTENT (n=703)	XIENCE (n=695)
Âge		66,4 (10,7 ; n=703)	66,3 (10,7 ; n=695)
Sexe	Homme	494/703 (70%)	513/695 (74%)
	Femme	209/703 (30%)	182/695 (26%)
Indice de masse corporelle (IMC en kg/m ³)		27,9 (4,4 ; n=701)	28,1 (4,5 ; n=694)
Statut de fumeur	Actuellement fumeur	171/644 (27%)	168/636 (26%)
	Antécédent de fumeur	203/644 (32%)	213/636 (34%)
	Non-fumeur	270/644 (42%)	255/636 (40%)
Diabète sucré	Insulino-dépendant	65/700 (9%)	61/689 (9%)
	Non insulino-dépendant	121/700 (17%)	126/689 (18%)
	Aucun diabète sucré	514/700 (73%)	502/689 (73%)
Hypertension		496/694 (72%)	517/686 (75%)
Hypercholestérolémie		408/671 (61%)	393/655 (60%)
Antécédent familial de maladie coronarienne		245/628 (39%)	231/605 (38%)
Antécédent d'infarctus du myocarde		190/701 (27%)	192/691 (28%)
Maladie vasculaire périphérique pré-existante		65/696 (9%)	72/686 (11%)
Antécédent d'une intervention coronarienne percutanée		236/701 (34%)	247/693 (36%)
Antécédent de pontage coronarien		51/703 (7%)	66/694 (10%)
Insuffisance cardiaque		51/700 (7%)	52/690 (8%)
Insuffisance rénale		47/701 (7%)	46/689 (7%)
Indication	Angine stable	289/703 (41%)	287/695 (41%)
	Angine instable	162/703 (23%)	166/695 (24%)
	Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST	149/703 (21%)	133/695 (19%)
	Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST	103/703 (15%)	109/695 (16%)

Caractéristiques		MISTENT (1037 lésions)	XIENCE (993 lésions)
Location du vaisseau	Artère antérieure gauche descendante	430 (41%)	394 (40%)
	Artère circonflexe gauche	271 (26%)	259 (26%)
	Artère coronaire gauche	314 (30%)	317 (32%)
	Artère coronaire principale gauche	16 (2%)	14 (1%)
	Pontage coronarien	6 (<1%)	9 (1%)
Nombre de lésions traitées		1,49 (0,83 ; n=697)	1,44 (0,78 ; n=690)
Nombre d'interventions coronariennes réalisées		697 (99%)	690 (99,3%)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Raison de non réalisation de l'intervention coronarienne	Traitement médical uniquement	4 (<1%)	1 (<1%)	
	Autre	2 (<1%)	4 (<1%)	
Thrombolyse post-infarctus intervention	après avant	Aucune thrombolyse	92 (9%)	93 (9%)
		Une thrombolyse	36 (3%)	33 (3%)
		Deux thrombolyses	187 (18%)	155 (16%)
		Trois thrombolyses	647 (62%)	636 (64%)
		Evaluation non effectuée	75 (7%)	76 (8%)
Lésion resténotique		31 (3%)	31 (3%)	
Vaisseau de petit calibre (≤2,75mm)		422 (41%)	405 (41%)	
Longueur de la lésion (≥18mm)		583 (56%)	468 (47%)	
Implication d'une bifurcation		77 (7%)	69 (7%)	
Aspiration du thrombus		34 (3%)	44 (4%)	
Pré-dilatation effectuée		718 (69%)	663 (67%)	
Pression maximum (atm)		13,6 (3,7 ; n=718)	13,7 (3,5 ; n=663)	
Longueur maximum du ballon (mm)		15,9 (3,7 ; n=718)	16,3 (4,3 ; n=663)	
Diamètre maximum du ballon (mm)		2,51 (0,41 ; n=718)	2,47 (0,40 ; n=663)	
Caractéristiques des stents	Nombre de stents utilisés par lésion	1,23 (0,56 ; n=1037)	1,23 (0,60 ; n=993)	
	Longueur totale de stent utilisé par lésion (mm)	24,2 (12,8 ; n=1025)	25,0 (14,9 ; n=983)	
	Chevauchement des stents par lésion*	197/897 (22,0%)	199/893 (22,3%)	
	Longueur de stent par stent (mm)	19,4 (6,2 ; n=1278)	20,1 (8,1 ; n=1226)	
	Diamètre de stent par stent (mm)	3,03 (0,39 ; n=1278)	2,99 (0,41 ; n=1226)	
Dilatation du ballon après pose du stent	-	450 (43%)	404 (41%)	
	Pression maximum (mm)	16,5 (4,0 ; n=450)	16,7 (3,7 ; n=404)	
	Longueur maximum du ballon (mm)	14,2 (4,7 ; n=450)	14,2 (5,3 ; n=404)	
	Diamètre maximum du ballon (mm)	3,22 (0,54 ; n=450)	3,17 (0,56 ; n=404)	
Thrombolyse post-infarctus intervention	après après	Aucune thrombolyse	2 (<1%)	3 (<1%)
		Une thrombolyse	1 (<1%)	2 (<1%)
		Deux thrombolyses	13 (1%)	16 (2%)
		Trois thrombolyses	968 (93%)	913 (92%)
		Evaluation non effectuée	53 (5%)	59 (6%)

Le critère composite orienté au dispositif (DOCE) était de 40 patients (5,8%) dans le groupe MISTENT *versus* 45 patients (6,5%) dans le groupe XIENCE sur la population en intention de traiter. La non-infériorité est conclue avec une différence absolue de -0,8% et une limite supérieure bilatérale à 90% de l'intervalle de confiance de 1,4% ($p_{non-infériorité} = 0,0001$ et $p_{supériorité} = 0,57$).

Critère analysé à 12 mois en ITT	MISTENT (n=703)	XIENCE (n=695)	Intervalle de confiance (95%)	$p_{supériorité}$
Résultats inhérents au critère de jugement principal				
Critère orienté au dispositif*	5,8% (40)	6,5% (45)	-0,8% (-3,3 à 1,8)	0,57
Critère composite du résultat principal				
Décès cardiaque	2,0% (14)	1,6% (11)	0,4% (-1 à 1,8)	0,55
Infarctus du myocarde du vaisseau cible	1,9% (13)	1,9% (13)	0 (-1,4 à 1,4)	0,99
Revascularisation de la lésion cible	1,9% (13)	3,1% (21)	-1,2% (-2,8 à 0,5)	0,17

Résultats inhérents au critère de jugement principal

*Décès cardiaque, infarctus du myocarde de vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué.

Critère analysé à 12 mois en PP	MISTENT (n=653)	XIENCE (n=666)	Intervalle de confiance (95%)	$p_{supériorité}$
Résultats inhérents au critère de jugement principal				
Critère orienté au dispositif*	5,3% (34)	6,1% (40)	-0,8% (-3,3 à 1,7)	0,56
Critère composite du résultat principal				
Décès cardiaque	2,2% (14)	1,7% (11)	0,5% (-1,0 à 2,0)	0,50
Infarctus du myocarde du vaisseau cible	2,0% (13)	1,7% (11)	0,3% (-1,1 à 1,8)	0,64
Revascularisation de la lésion cible	2,2% (14)	3,5% (23)	-1,3% (-3,1 à 0,5)	0,16

*Décès cardiaque, infarctus du myocarde de vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué.

	Critères analysés à 12 mois en ITT				
		MISTENT (n=703)	XIENCE (n=695)	Intervalle de confiance (95%)	p
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critère composite orienté au patient (POCE)‡	13,3% (93)	14,6% (101)	-1,2% (-4,9 à 2,4)	0,55
	Evènements cardiaques majeurs#	9,3% (65)	9,4% (65)	-0,1% (-3,1 à 3,0)	1,00
	Echec du vaisseau cible§	6,5% (45)	7,7% (53)	-1,2% (-3,9 à 1,5)	0,40
	Tout décès	3,6% (25)	2,6% (18)	1,0% (-0,8 à 2,8)	0,29
	Décès cardiaques	2,0% (14)	1,6% (11)	0,4% (-1,0 à 1,8)	0,55
	Tout infarctus du myocarde	2,4% (17)	2,2% (15)	0,3% (-1,3 à 1,9)	0,73
	Avec onde- Q	0,4% (3)	0,9% (6)	-0,4% (-1,3 à 0,4)	0,31
	Sans onde-Q	2,0% (14)	1,4% (10)	0,6% (-0,8 à 1,9)	0,42
	Infarctus du myocarde du vaisseau cible	2,2% (15)	1,9% (13)	0,3% (-1,2 à 1,8)	0,72
	Avec onde-Q	0,4% (3)	0,7% (5)	-0,3% (-1,1 à 0,5)	0,47
	Sans onde-Q	1,7% (12)	1,3% (9)	0,4% (-0,9 à 1,7)	0,52
	Infarctus du myocarde non-lié au vaisseau cible†	0,3% (2)	0,3% (2)	0 (-0,6 à 0,6)	1,00
	Avec onde-Q	0	0,1% (1)	-0,1% (-0,4 à 0,1)	0,32
	Sans onde-Q	0,3% (2)	0,1% (1)	0,1% (-0,4 à 0,6)	0,56
	Infarctus du myocarde peri-procédural	1,4% (10)	1,2% (8)	0,3% (-0,9 à 1,5)	0,65
	Toute revascularisation	8,9% (61)	11,4% (78)	-2,5% (-5,7 à 0,7)	0,14
	Revascularisation de la lésion cible	3,4% (23)	4,1% (28)	-0,7% (-2,8 à 1,3)	0,48
	- Cliniquement indiqué	2,6% (18)	3,8% (26)	-1,2% (-3,1 à 0,7)	0,22
	- Non-cliniquement indiqué	1,3% (9)	1,2% (8)	0,1% (-1,0 à 1,3)	0,80
	Revascularisation du vaisseau cible	4,7% (32)	5,9% (40)	-1,2% (-3,6 à 1,2)	0,34
	- Cliniquement indiqué	3,5% (24)	5,0% (34)	-1,5% (-3,6 à 0,7)	0,18
	- Non-cliniquement indiqué	1,9% (13)	1,9% (13)	0 (-1,5 à 1,4)	0,99
	Revascularisation non-liée au vaisseau cible	5,6% (38)	7,2% (49)	-1,6% (-4,2 à 1,0)	0,23
	Thrombose de stent documenté	0,4% (3)	0,7% (5)	-0,3% (-1,1 à 0,5)	0,48
	Aiguë (0-1 jour)	0	0	0	NA.
	Sub-aiguë (2-30 jours)	0	0,1% (1)	-0,1% (-0,4 à 0,1)	0,32
	Tardive (31-360 jours)	0,4% (3)	0,6% (4)	-0,1% (-0,9 à 0,6)	0,71
	Thrombose de stent certaine ou probable	0,7% (5)	0,9% (6)	-0,1% (-1,1 à 0,8)	0,76
	Aiguë (0-1 jour)	0	0	0	NA.
	Sub-aiguë (2-30 jours)	0,3% (2)	0,3% (2)	-0,0% (-0,6 à 0,6)	0,99
	Tardive (31-360 jours)	0,4% (3)	0,6% (4)	-0,1% (-0,9 à 0,6)	0,71
	Les données sont en pourcentage (n) ; NA = non applicable * Décès cardiaque, infarctus du myocarde de vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué. ‡ Toutes causes de décès, tout infarctus du myocarde ou toute revascularisation. # Toutes causes de décès, tout infarctus du myocarde, ou toute revascularisation du vaisseau cible. § Décès cardiaques, infarctus du myocarde du vaisseau cible ou revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué.				
Événements indésirables	Une partie des effets indésirables est mentionnée ci-avant. 0,8% de délogements du stent MISTENT ont été rapportés versus 0% avec le stent XIENCE.				