

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

26 février 2019

Faisant suite à l'examen du 29/01/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 26/02/2019

CONCLUSIONS

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

Demandeur : Microport CRM France SAS (France)

Fabricant : Shanghai Microport Medical Group Co, Ltd (Chine)

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

Indication retenue :	<u>Situation générale</u> : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus FIREHAWK dans l'indication retenue ; – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus FIREHAWK 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 les autres stents actifs déjà pris en charge dans l'indication retenue.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans l'indication retenue.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> – 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. <u>Données spécifiques :</u> – l'étude Target I : il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique de non infériorité comparant le stent actif FIREHAWK au stent actif XIENCE V (n=458 patients). Le critère de jugement principal angiographique était la perte de lumière tardive intra-stent évaluée à 9 mois. – l'étude Target All Comers : il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique de non infériorité comparant le stent FIREHAWK aux stents de la gamme XIENCE en conditions réelles d'utilisation (n=1653 patients). Le critère de jugement principal clinique était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an. – l'étude Target II : il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, simple bras évaluant l'efficacité et la sécurité cliniques du stent actif FIREHAWK chez des patients ayant des lésions modérément complexes (n=730 patients). Le critère de jugement principal clinique était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an.
Éléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Spécifications techniques :	
Modalités de prescription et d'utilisation :	– Le nombre 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 FIREHAWK 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 prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Longueur (mm)	Diamètre (mm)					
	2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
13	RV2213	RV2513	RV2713	RV3013	RV3513	RV4013
16	RV2216	RV2516	RV2716	RV3016	RV3516	RV4016
18	RV2218	RV2518	RV2718	RV3018	RV3518	RV4018
21	RV2221	RV2521	RV2721	RV3021	RV3521	RV4021
23	RV2223	RV2523	RV2723	RV3023	RV3523	RV4023
26	RV2226	RV2526	RV2726	RV3026	RV3526	RV4026
29	RV2229	RV2529	RV2729	RV3029	RV3529	RV4029
31		RV2531	RV2731	RV3031	RV3531	RV4031
33		RV2533	RV2733	RV3033	RV3533	RV4033
35			RV2735	RV3035	RV3535	RV4035
38			RV2738	RV3038	RV3538	RV4038

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

Le dispositif est composé d'un système d'endoprothèse FIREHAWK pré-montée sur un cathéter de pose.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée par le demandeur est conforme à la situation générale définie par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018¹ :

« 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). »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents coronaires à élution de médicament inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

¹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 15/01/2019]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système d'endoprothèse coronaire à libération ciblée de sirolimus FIREHAWK se compose des éléments ci-dessous :

- Une endoprothèse et un système de largage : endoprothèse en alliage de CoCr L605 pré-montée sur un cathéter de largage à échange rapide (RX) ;
- Un revêtement de principe actif/polymère : une formulation de sirolimus dans un revêtement de polymère biodégradable (acide polylactique) chargée dans des sillons situés sur la surface externe des mailles de l'endoprothèse.

L'épaisseur de maille du stent est de 86µm.

Le sirolimus est libéré dans le vaisseau où il est implanté à une dose moyenne de 3 µg/mm de longueur de stent en 90 jours.

Le polymère se dégrade en 9 mois avant endothélialisation.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'événements 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 événements 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 FIREHAWK 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 DGOS² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

²Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. [lien](#)
Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. [lien](#)
Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009. [lien](#)
Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. [lien](#)
Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009. [lien](#) [liens consultés le 15/01/2019]

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 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

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 notamment issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018¹ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018³.

➤ 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.

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. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 15/01/2019]

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

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

Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en 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.

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

Trois études spécifiques du stent coronaire actif FIREHAWK ont été fournies par le demandeur et ont été retenues :

- L'étude contrôlée randomisée, prospective, multicentrique : **TARGET I**⁵ (Clinical trial : NCT01196819) réalisée en Chine dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent coronaire FIREHAWK chez des patients ayant des lésions coronaires *de novo* simples en comparaison au stent coronaire actif XIENCE V ;
- L'étude contrôlée randomisée, prospective, multicentrique, en ouvert : **TARGET All Comers**⁶ (Clinical trial : NCT02520180) dont l'objectif était de comparer le stent coronaire actif FIREHAWK avec la gamme des stents actifs XIENCE en prenant en compte les données de décès cardiaque, d'infarctus du myocarde, de revascularisation de la lésion cible à 1 an « en vie réelle » ;
- Le registre **TARGET II**⁷, prospectif, multicentrique, non comparatif, simple bras dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité cliniques du stent coronaire actif FIREHAWK dans une population ayant des lésions modérément complexes (y compris

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 Run-Lin Gao, MD; Bo Xu, MBBS; Alexandra J. Lansky, MD; Yue-Jin Yang, MD; Chang-Sheng Ma, MD; Ya-Ling Han, MD *et al.* A randomised comparison of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: clinical and angiographic follow-up of the TARGET I trial. *EuroIntervention* 2013;9:75-83

⁶ Alexandra Lansky, William Wijns, Bo Xu, Henning Kelbæk, Niels van Royen, Ming Zheng *et al.* for the TARGET All Comers Investigators. Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (TARGET All Comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial, *The Lancet*, September 2018.

⁷ Xu Bo, Zhao Yelin, Yang Yuejin, Zhang Ruiyan, Li Hui, Ma Changsheng *et al.* Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: 12-month results from the TARGET II trial. *Chinese Medical Journal* 2014;127

les patients présentant de petits vaisseaux, des lésions longues et des vaisseaux multiples).

➤ **Etude TARGET I (résumé tabulé en annexe) :**

Méthode

TARGET I est un essai prospectif, multicentrique, contrôlé, randomisé, de non infériorité menée dans 16 centres en Chine.

L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent FIREHAWK au stent XIENCE V dans le traitement des lésions simples *de novo* des artères coronaires.

Le principal critère d'inclusion était le suivant :

- Patients ayant une lésion simple *de novo* située dans une artère coronaire native unique avec une sténose $\geq 70\%$ et une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle). Le diamètre du vaisseau de référence était compris entre 2,5 et 4,0 mm par estimation visuelle.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant un infarctus du myocarde aigue dans la semaine précédant l'intervention ;
- Patients ayant une occlusion chronique totale, artère coronaire gauche principale, une bifurcation coronaire (diamètre des ramifications $\geq 2,5$ mm), une resténose intra-stent.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive (LLL : *Late Lumen Loss*) à 9 mois (le suivi angiographique était réalisé à 9 mois $\pm$ 30 jours après la procédure par un laboratoire indépendant). Le seuil de non infériorité fixé était de 0,13 mm à 9 mois.

Un échantillon de 368 patients (184 sujets par groupe) avait été estimé pour atteindre une puissance statistique de 80% et un alpha bilatéral de 0,05. En supposant un taux de perdus de vue de 20%, une taille d'échantillon totale de 460 patients a été retenue.

Les critères secondaires regroupaient notamment le taux de succès de la lésion, le taux de succès clinique, le taux de succès du dispositif, le taux de resténose intrastent, les décès, les IDM, les revascularisations de la lésion ou du vaisseau cible ainsi que les taux de thromboses de stent.

Résultats

Au total, 458 patients ont été inclus et randomisés dont 227 dans le groupe FIREHAWK et 231 dans le groupe XIENCE V.

Les résultats du critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous :

Critère de jugement principal à 9 mois	FIREHAWK n=199	XIENCE V n=202	p
Perte de lumière tardive intra-stent, moyenne $\pm$ E.T	0,13 $\pm$ 0,24 mm	0,13 $\pm$ 0,18 mm	0,0 [-0,04 ; 0,04] $p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$

Les résultats inhérents aux critères secondaires à 12 mois sont présentés dans le résumé tabulé en annexe 1.

Cette étude rapporte la non-infériorité du stent FIREHAWK comparé au stent XIENCE V en terme de perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois ($p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). Les limites méthodologiques de cette étude sont : la disponibilité du suivi angiographique chez 87,6% des patients dans le groupe FIREHAWK et 87,4% des patients dans le groupe XIENCE V, l'analyse de non infériorité ne prenant pas en compte les patients perdus de vue (pas d'imputation des données manquantes).

➤ Etude TARGET All Comers (résumé tabulé en annexe)

Méthode

TARGET ALL COMERS est une étude randomisée de non infériorité, en ouvert, prospective, multicentrique menée dans 21 centres en Europe.

L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent FIREHAWK aux stents de la gamme XIENCE chez des patients ayant eu une angioplastie en « vie réelle ».

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant un syndrome coronarien aigu ou un angor stable chronique ;
- Patients ayant au moins une lésion coronaire (sténose coronaire $\geq 50\%$ et un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 et 4,0 mm par estimation visuelle) sans restriction sur le nombre de vaisseaux ou de lésions traités, la longueur de la lésion, ou le nombre de stents implantés.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 1 an combinant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et les nouvelles revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées.

En posant une hypothèse d'un taux d'échec de la lésion cible de 7% à 12 mois pour XIENCE, aucune différence entre les 2 groupes, une marge de non infériorité de 3,5%, une erreur unilatérale de type 1 à 0,05 et un taux d'attrition de 5% à 12 mois, une taille d'échantillon total de 1656 patients (828 par groupe) fournirait une puissance de 85% pour montrer la non-infériorité du FIREHAWK dans la population en intention de traiter.

Les critères secondaires regroupaient notamment, les décès, les infarctus du myocarde, les revascularisations de la lésion ou du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent.

Tous les critères de jugement ont été revus par un laboratoire indépendant.

Résultats

Au total, 1653 patients (2400 lésions) ont été inclus et randomisés dans l'étude dont 823 (1221 lésions) dans le groupe FIREHAWK et 830 (1179 lésions) dans le groupe XIENCE.

A l'inclusion, les caractéristiques cliniques et angiographiques étaient comparables entre les 2 groupes. Le diamètre moyen du vaisseau de référence s'élevait à $2,77 \pm 0,49$ mm dans le groupe FIREHAWK et $2,77 \pm 0,52$ mm dans le groupe XIENCE. Les longueurs moyennes des lésions étaient de $19 \pm 11,8$ mm dans le groupe FIREHAWK et de $18,8 \pm 12,4$ mm dans le groupe XIENCE.

En termes de procédure, le taux d'implantation du stent alloué était de 94,2% (1148/1221) dans le groupe FIREHAWK et de 95,6% (1127/1179) ($p=0,013$) et le taux de crossover était de 0,7% (9/1221) dans le groupe FIREHAWK et de 0 dans le groupe XIENCE ($p=0,004$).

Parmi les 1653 patients inclus dans l'essai :

- 790/823 présentait des informations à 1 an de suivi et 775/823 étaient analysés en *per protocol* dans le groupe FIREHAWK,
- 797/830 patients présentait des informations à 1 an de suivi et 799/830 étaient analysés en *per protocol* dans le groupe XIENCE.

La durée du suivi moyenne pour le critère de jugement principal était de $373 \pm 95,7$ jours.

Les résultats du critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous :

TLF à 1 an, % (n)	FIREHAWK (N=823)	XIENCE (N=830)	p
<i>Intention de traiter</i>	6,1% (46/758)	5,9% (45/764)	IC 90% [-1,9 ; 2,2] p _{non-inf.} = 0,004 IC 95% [-2 ; 2,6] p _{supériorité.} = 0,88
<i>Per protocole</i>	6% (43/720)	5,7% (42/735)	IC 90% [-1,8 ; 2,3] p _{non-inf.} = 0,005 IC 95% [-2,2 ; 2,7] p _{supériorité.} = 0,83

*TLF : échec de revascularisation de la lésion cible ; 65 patients du groupe FIREHAWK et 66 patients du groupe XIENCE ont été exclus des analyses en raison de suivi insuffisant.

Les résultats inhérents aux critères secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en annexe 1.

L'analyse du critère de jugement principal a été conduite sur les populations en intention de traiter et en per protocole. L'étude est de bonne qualité méthodologique et permet de conclure à la non-infériorité du stent FIREHAWK par rapport aux stents de la gamme XIENCE en termes d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an.

➤ Registre TARGET II

Méthode

TARGET II est une étude observationnelle, prospective, simple bras, multicentrique menée dans 24 centres en Chine.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité cliniques de FIREHAWK dans une population ayant des lésions modérément complexes.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant un syndrome coronarien aigu ou un angor stable chronique ;
- Patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cardiaque ;
- Patients ayant au moins une lésion coronaire (sténose coronaire $\geq 70\%$) avec les critères suivants :
 - un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 4,0 mm,
 - une longueur de la lésion ≤ 60 mm.
- Patients éligibles à l'implantation d'un stent FIREHAWK.

Les principaux critères de non-inclusion étaient : un infarctus du myocarde aigu dans les 72h précédant l'intervention, une artère coronaire principale gauche non protégée ou une atteinte de 3 vaisseaux, une calcification sévère de la lésion empêchant une pré-dilatation, une tortuosité proximale de la lésion, une insuffisance cardiaque NYHA<III ou une FEVG<40%, et un antécédent d'angioplastie coronaire dans les 12 mois.

Les patients ont été inclus entre Août 2011 jusqu'à février 2012 et suivis à 1, 6 et 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 1 an combinant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et les nouvelles revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées.

Les critères de jugement secondaires regroupaient notamment le taux de succès de la lésion, le taux de succès du dispositif, le taux de succès clinique, un critère composite patient-orienté (PoCE) et les thromboses de stents probables ou certaines.

Résultats

Au total, 730 patients (1800 lésions) ont été inclus.

Les caractéristiques initiales des patients sont décrites dans le tableau 3 ci-dessous :

Caractéristiques des patients	N=730
Age, moyenne $\pm$ E.T (ans)	58,7 $\pm$ 8,9
Sexe masculin, % (n)	70,8% (517)
Hypertension, % (n)	60,1% (439)
Dyslipidémie, % (n)	34,1% (249)
Diabète, % (n)	25,9% (189)
• Diabète insulino-dépendant	32,3 (61)
Fumeur, % (n)	37,3% (272)
Antécédents familiaux de coronaropathie, % (n)	7,5% (55)
AOMI, % (n)	8,1% (59)
Antécédents d'intervention percutanée, % (n)	7,9% (58)
Antécédents de pontage coronarien, % (n)	0,8% (6)
Antécédents d'infarctus du myocarde, % (n)	30,3% (221)
Angor, % (n)	
• Angor stable	21,2% (155)
• Angor instable	69,2% (505)
• Ischémie silencieuse	2,5% (18)
Fraction d'éjection du ventricule gauche, moyenne $\pm$ E.T (%)	61,8 $\pm$ 8,2

*AOMI : Artériopathie obstructive des membres inférieurs

Les caractéristiques des lésions traitées sont indiquées dans le tableau 4 ci-dessous :

Caractéristiques des lésions	N=730 (n=1800 lésions)
Lésions cibles par patient, moyenne $\pm$ E.T	1,38 $\pm$ 0,61
Localisation de la lésion, % (n)	
• Artère interventriculaire antérieure	52,0% (524)
• Artère circonflexe	19,8% (200)
• Artère coronaire droite	28,2% (284)
Flux TIMI pré-procédure, % (n)	
• 0	7,5% (74)
• I	2,9% (29)
• II	9,0% (89)
• III	80,6% (796)
Diamètre du vaisseau de référence, moyenne $\pm$ E.T (mm)	2,79 $\pm$ 0,49
Longueur de la lésion, moyenne $\pm$ E.T (mm)	23,9 $\pm$ 13,1
Diamètre luminal minimum, moyenne $\pm$ E.T (mm)	0,82 $\pm$ 0,47
Pourcentage de sténose, moyenne $\pm$ E.T (%)	71,2 $\pm$ 15,5
Score SYNTAX	10,87 $\pm$ 6,87

Les résultats de l'étude TARGET II inhérents au critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 5 ci-dessous :

Critère de jugement principal à 1 an	FIREHAWK (N=730)
TLF, % (n)	4,4% (32)
• Décès cardiaques	0,5% (4)
• Infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible	3,2%(23)
• Revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées	2,2%(8)

Les résultats inhérents aux critères secondaires à 12 mois sont présentés dans le tableau 6 suivant :

Critères de jugement secondaires à 1 an	FIREHAWK N=730
Décès, % (n)	1% (7)
• Cardiaques	0,5% (4)
• Toutes causes	0,1% (3)
Infarctus du myocarde, % (n)	3,2% (23)
• Onde Q	0,1% (1)
• Sans onde Q	3,1% (22)
• Vaisseau cible	3,2% (23)
Revascularisation, % (n)	3% (22)
• TLR	2,2% (8)
• TVR	1,2% (9)
PoCE, % (n)	6,3% (46)
Thrombose du stent, % (n)	0,1% (1)

*PoCE : critère composite patient orienté : décès, IDM, revascularisations toutes causes ;
TLR : revascularisation de la lésion cible ; TVR : revascularisation du vaisseau cible.

L'analyse des critères de jugement (principal et secondaires) a été réalisée sur la population en intention de traiter.

Les résultats de cette étude sont purement descriptifs en raison de son caractère non comparatif.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables relatifs au stent FIREHAWK dans l'étude TARGET II sont décrits dans le tableau 6 ci-dessus et en annexe 1 pour les études TARGET ALL COMERS et TARGET I.

4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Les données transmises par le demandeur font état de plus de 167 000 unités vendues dans le monde entre 2015 et 2017 dont 0 en France. Sur cette même période, ont été rapportés dans le monde 43 événements de matériovigilance.

Il s'agissait de :

- Défaut d'inflation du ballon nécessitant la pose d'un 2ème stent (n=10) ;
- Impossibilité d'atteindre la localisation ciblée nécessitant la pose d'un 2ème stent (n=9) ;
- Echec d'implantation (n=5) ;
- Ré-intervention en cours de procédure (n= 5) ;
- Décès du patient après une implantation réussie (n=3) ;

- Décès du patient au cours de la procédure d'implantation (n=3) ;
- Impossibilité d'atteindre la localisation ciblée et ré-intervention en cours de procédure (n=2) ;
- Impossibilité d'atteindre la localisation ciblée et mort en cours de procédure (n=1) ;
- Migration du stent nécessitant la pose d'un 2ème stent (n=1) ;
- Non déploiement du stent nécessitant la pose d'un 2ème stent (n=1) ;
- Mauvaise adhérence du stent nécessitant la pose d'un 2ème stent (n=1) ;
- Dislocation du stent nécessitant la pose d'un 2ème stent (n=1) ;
- Implantation d'un 2ème stent après échec de la pose du 1^{er} (n=1).

Au total 3 études spécifiques du stent actif FIREHAWK et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés. L'essai TARGET ALL COMERS a rapporté la non infériorité du stent FIREHAWK par rapport aux stents de la gamme XIENCE en termes d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 1 an (respectivement 6,1% versus 5,9%, IC 90% [-1,9 ; 2,2] ; p_{non-inf.} = 0,004). Les résultats sont concordants dans la population en intention de traiter et en per protocole.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

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

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de

diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

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

- *Le pontage aorto-coronarien :*

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

– **Maladie coronarienne stable**

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

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

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de 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 terme de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en

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

privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

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

- SCA non ST+

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

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

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

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

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

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

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).¹

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale⁹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités 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 vue des données, la commission estime que le stent FIREHAWK a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- ***lésions de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations dans la maladie coronaire (maladie stable, SCA).***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent FIREHAWK a un intérêt dans la situation générale définie par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de mai 2018, pour les stents actifs, à savoir :

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.

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 décès.

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 femmes.

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.

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 cas³.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁰ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent¹¹ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30.

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus FIREHAWK 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 FIREHAWK 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.

¹⁰ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

¹¹ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

La Commission retient l'indication suivante :

Situation générale :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent FIREHAWK 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 **les autres stents actifs déjà pris en charge dans l'indication retenue.**

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles montrent la non infériorité du stent FIREHAWK par rapport aux stents de la gamme XIENCE sur le critère composite clinique : taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an.

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

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 l'indication retenue.

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 2016¹². Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53/patient³, 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 FIREHAWK peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

¹² Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

ANNEXE I

Référence	TARGET I Run-Lin Gao, MD; Bo Xu, MBBS; Alexandra J. Lansky, MD; Yue-Jin Yang, MD; Chang-Sheng Ma, MD; Ya-Ling Han, MD et al. A randomised comparison of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: clinical and angiographic follow-up of the TARGET I trial. EuroIntervention 2013;9:75-83
Type de l'étude	Essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de non infériorité.
Date et durée de l'étude	Inclusion entre septembre 2010 et mai 2012. Suivi clinique prévu à 5 ans.
Objectif de l'étude	L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent coronaire Firehawk chez des patients ayant des lésions coronaires <i>de novo</i> simples comparé au stent coronaire Xience V.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> – Patients ≥18 ans ; – Patients ayant une lésion simple <i>de novo</i> située dans une artère coronaire native unique avec une sténose ≥ 70% et une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle). Le diamètre du vaisseau de référence était compris entre 2,5 et 4,0 mm par estimation visuelle. <u>Critères de non inclusion :</u> – Patients ayant un infarctus du myocarde aigue dans la semaine précédant l'intervention ; – Patients ayant une occlusion chronique totale, une resténose intra-stent ou des lésions situées au niveau de l'artère coronaire gauche principale, ou d'une bifurcation coronaire (diamètre des ramifications ≥ 2,5 mm).
Cadre et lieu de l'étude	16 centres en Chine.
Produits étudiés	FIREHAWK : stent enrobé de sirolimus (épaisseur de maille : 86µm, dose de sirolimus : 3µg/mm, diamètres de stent : 2,25 à 4 mm et longueurs de stent : 13 à 29 mm) ; XIENCE V : stent enrobé d'évérolimus (épaisseur de maille : 89µm, dose d'évérolimus : 100 µg/cm², diamètres de stent : 2,25 à 4 mm et longueurs de stent : 12 à 28 mm).
Critère de jugement principal	Perte de lumière tardive intra-stent évaluée à 9 mois par un laboratoire indépendant (différence de diamètre luminal entre l'angiogramme de suivi à 9 mois et l'angiogramme post-opératoire).
Critères de jugement secondaires	<u>Critères péri-procéduraux :</u> -Taux de succès du dispositif défini comme l'atteinte d'une sténose résiduelle inférieure à 50% de la lésion cible en utilisant uniquement le dispositif alloué ; -Taux de succès de la lésion défini comme l'atteinte d'une sténose résiduelle <50%, un flux TIMI 3 et aucune dissection résiduelle et thrombose de la lésion cible en utilisant une méthode percutanée ; - Taux de succès clinique défini comme l'atteinte de succès de la lésion cible et aucun effet indésirable majeur événement cardiaque à l'hôpital. <u>Critères angiographiques évalués à 9 mois:</u> -Diamètre minimum de la lumière ; -Perte de lumière tardive ; -Resténose binaire ; -Diamètre de la sténose en %.

	<u>Critères cliniques évalués à 1, 6 et 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans :</u> -Echec de revascularisation de la lésion cible regroupant : décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; -Critère composite patient orienté (POCE) : décès, IDM, revascularisations toutes causes ; - Décès toutes causes et décès cardiaques ; - IDM en lien avec le vaisseau cible ; - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; - Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée ; -Thromboses de stent certaines ou probables (selon la définition Academic Research Consortium¹³).
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 368 patients (184/groupe) avec un suivi angiographique pour atteindre une puissance de 80% et une erreur de type I à 0,05. En supposant un taux de perdus de vue de 20%, une taille d'échantillon totale de 460 patients a été retenue.
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés avec un ratio 1:1 par bloc à l'aide d'une application web et une stratification par centre.
Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues sont exprimées sous la forme de moyenne $\pm$ écart-type. Les variables catégorielles sont décrites sous forme de nombre et de pourcentage. Comparabilité des variables démographiques et des caractéristiques lésionnelles initiales par un test de Student et test du Chi2/ Fisher. <u>Critère principal</u> La marge de non infériorité fixée était de 0,13 mm. Analyse de covariance (ANCOVA avec comme covariables : le centre clinique et le diamètre minimum de lumière.) Significativité $p < 0,05$ sur test bilatéral.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	458 patients traités (227 dans le groupe FIREHAWK et 231 dans le groupe XIENCE V). Le critère de jugement principal a porté sur les patients ayant effectué leur suivi angiographique à 9 mois (87,6% pour le groupe FIREHAWK et 87,4% pour le groupe XIENCE V), sans imputation des données manquantes.
Durée du suivi	9 mois sur le critère de jugement principal.

¹³ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients

Caractéristiques initiales des patients	FIREHAWK (n=227)	XIENCE (n=231)
Age, moyenne $\pm$ E.T (ans)	58,7 $\pm$ 9,4	59,6 $\pm$ 9,4
Sexe masculin, % (n)	69,2% (157)	68,4% (158)
Hypertension, % (n)	57,7% (131)	59,7% (138)
Dyslipidémie, % (n)	26,9% (61)	22,9% (53)
Diabète, % (n)	13,7% (31)	16,9% (39)
Antécédents familiaux de coronaropathie, % (n)	7,5% (17)	5,2% (12)
Fumeurs, % (n)	39,6% (90)	39,0% 90
Antécédents d'infarctus du myocarde, % (n)	19,8% (45)	21,2% (49)
Antécédents d'intervention coronaire percutanée, % (n)	4,8% (11)	5,6% (13)
AOMI, % (n)	1,8% (4)	2,6% (6)
Etiologie de la pathologie :		
• Angor instable, % (n)	71,4% (162)	71,9% (166)
• Angor stable, % (n)	24,2% (55)	24,2% (56)
• Ischémie silencieuse, % (n)	4,4% (10)	3,9% (9)
FEVG, %	62,1 $\pm$ 7,1	62,3 $\pm$ 8,2

* AOMI : Artériopathie obstructive des membres inférieurs ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ;

Caractéristiques des lésions

Caractéristiques des lésions	FIREHAWK (n=227)	XIENCE (n=231)
Localisation du vaisseau cible, % (n)		
• Artère interventriculaire antérieure	64,8% (147)	60,2% (139)
• Artère circonflexe gauche	17,2% (39)	18,2% (42)
• Artère coronaire droite	18,1% (41)	21,6% (50)
Flux TIMI, % (n)		
• 0	0,4% (1)	1,3% (3)
• 1	0,9% (2)	2,6% (6)
• 2	8,8% (20)	8,7% (20)
• 3	89,9% (204)	87,4% (202)
Diamètre du vaisseau référence (mm), moyenne $\pm$ E.T	2,87 $\pm$ 0,47	2,90 $\pm$ 0,50
Longueur de la lésion (mm), moyenne $\pm$ E.T	15,7 $\pm$ 7,1	15,7 $\pm$ 6,7
Diamètre minimale de la lumière (mm), moyenne $\pm$ E.T	0,96 $\pm$ 0,40	0,95 $\pm$ 0,42
Sténose du diamètre (mm), moyenne $\pm$ E.T	66,4 $\pm$ 13,2	67,3 $\pm$ 13,6

*E.T : Ecart-type ; TIMI : Thrombolysis in myocardial infarction

Bithérapie anti-agrégante plaquettaire associant aspirine (100mg/j) et clopidogrel (75mg/j) pendant au moins 12 mois après la procédure.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Parmi les 458 patients traités, 401 patients ont complété le suivi angiographique à 9 mois :
-199/207 dans le groupe FIREHAWK (87,6%) ;
-202/231 dans le groupe XIENCE V (87,4%).

	Perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois :			
	Critère de jugement principal	FIREHAWK N=199	XIENCE N=202	Intervalle de confiance de la différence
	Perte de lumière tardive intra-stent, moyenne± E.T (mm)	0,13±0,24 mm	0,13±0,18 mm	0,0 [-0,04 ;0,04] <i>pnon-infériorité</i> <0,0001
	*E.T : écart-type			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Critères procéduraux :</u>			
	Suivi à 12 mois	FIREHAWK N=227	XIENCE V N=231	P
	Taux de succès de la lésion	98,2%	99,1%	NS
	Taux de succès clinique	96,9%	97,4%	NS
	Taux de succès du dispositif	100,0%	100,0%	NS
	*NS : Non significatif			
	<u>Autres critères cliniques:</u>			
	Suivi clinique à 12 mois	FIREHAWK N=227	XIENCE V N=231	P
	IDM en lien avec le vaisseau cible, % (n)	1,3% (3)	1,7% (4)	NS
	TLF, % (n)	2,2% (5)	2,2% (5)	NS
TLR, % (n)	0,4% (1)	0,4% (1)	NS	
TVR, % (n)	0,4% (1)	1,3% (3)	NS	
POCE % (n)	3 ,5% (8)	7,4% (17)	NS	
Décès toutes causes, % (n)	0,4% (1)	0,9% (2)	NS	
Décès cardiaques, % (n)	0,4% (1)	0% (0)	NS	
Thromboses de stent certaine ou probable, % (n)	0% (0)	0% (0)	NS	
	**NS : Non significatif ; POCE : critère composite orienté patient (décès toute cause, IDM (avec ou sans onde Q), toute revascularisation) ; TLF : Echec de revascularisation de la lésion cible ; TLR : Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; TVR : Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté			
Evènements indésirables	Aucune thrombose de stent n'était observée dans les 2 groupes à 12 mois.			

Référence	TARGET All Comers Alexandra Lansky, William Wijns, Bo Xu, Henning Kelbæk, Niels van Royen, Ming Zheng <i>et al.</i> Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (TARGET All Comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial, The Lancet, September 2018
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, en ouvert, randomisée, de non infériorité.
Date et durée de l'étude	Inclusion du 17 décembre 2015 au 14 octobre 2016. Suivi clinique prévu au protocole : 5 ans.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du stent coronaire FIREHAWK chez des patients ayant eu une angioplastie en pratique clinique comparativement aux stents de la gamme XIENCE.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> – Patients ≥ 18 ans ; – Patients ayant un syndrome coronarien aigu, un angor stable chronique ou une ischémie silencieuse documentée éligibles à une angioplastie coronaire ; – Patients ayant au moins une lésion coronaire (sténose coronaire $\geq 50\%$ et un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 et 4,0 mm par estimation visuelle) sans restriction sur le nombre de vaisseaux ou de lésions traités, la longueur de la lésion, ou le nombre de stents implantés. <u>Critères de non inclusion :</u> – Hypersensibilité aux produits de contraste, à l'un des composants du stent ou au traitement anti-agrégant plaquettaire ; – Chirurgie programmée 6 mois après la procédure ; – Patients atteints de diathèse hémorragique ou de coagulopathie ou refusant les transfusions sanguines ; – Participation à une autre étude ; – Grossesse.
Cadre et lieu de l'étude	20 centres en Europe.
Produits étudiés	FIREHAWK : stent à élution de sirolimus (diamètres de stents : 2,25 à 4 mm et longueurs de stents : 13 à 38 mm) ; XIENCE (gamme) : stents à élution d'évérolimus (diamètres de stents : 2 à 4 mm et longueurs de stents : 8 à 48 mm) incluant : Xience V, Xience Prime, Xience Xpedition, Xience Pro, Xience Alpine, Xience Nano.
Critère de jugement principal	Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (Target lesion failure, TLF) à 1 an , critère composite des décès cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (TLR).
Critères de jugement secondaires	<u>Critères cliniques</u> (évalués à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans) - Taux de revascularisation de la lésion cible (ID-TLR et TLR) ; - Taux de revascularisation du vaisseau cible (ID-TVR et TVR) ; - Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; - Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée ; - IDM ; - IDM en lien avec le vaisseau cible ;

	- Décès toutes causes, de causes cardiaques et de causes non cardiaques ; - Critère composite : décès toutes causes, IDM, TVR ; - Taux de thromboses de stents (selon la définition Academic Research Consortium¹³) Sous-groupe angiographique : <u>Critères angiographiques</u> (évalués à 13 mois) : - Perte de lumière tardive intra-stent (mm) ; - Perte de lumière tardive intra-segment (mm) ; - Diamètre minimum intra-stent et intra-segment ; - Taux de resténoses binaires (%) ; - Taux de sténoses (%).
Taille de l'échantillon	<u>Calcul du nombre d'échantillon sur le critère principal</u> : 1656 patients dont 828 patients/groupe pour atteindre une puissance de 85%, avec un taux de TLF à 12 mois attendu de 7%¹⁴ dans les 2 groupes, un risque de type 1 à 0,05 suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition maximum de 5%. La marge de non-infériorité fixée est de 3,5%. <u>Calcul du nombre d'échantillon dans le sous-groupe angiographique</u> : 176 patients dont 88 patients/groupe pour atteindre une puissance de 90%, avec une perte de lumière tardive de 0,19 mm dans les 2 groupes, un risque de type 1 à 0,05 suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20%. La marge de non-infériorité fixée est de 0,20 mm.
Méthode de randomisation	Randomisation informatique (logiciel IWRS : interactive web response system) selon un ratio 1 :1, stratification sur le centre et sur la présence d'un syndrome coronarien avec élévation du segment ST (STEMI). Chaque centre pouvait inclure un maximum de 330 patients. Chaque centre pouvait inclure au maximum 20% de patients avec STEMI. Sous-groupe prévu au protocole : -Angiographique : 176 premiers patients consécutifs ayant donné leur consentement.
Méthode d'analyse des résultats	Tous les critères de jugement sont revus par un laboratoire indépendant. Population en intention de traiter (ITT) : Tous les patients randomisés sont analysés ; Population en <i>per protocole</i> (PP) : Patients randomisés ayant eu une angioplastie coronaire avec implantation d'un stent de l'étude. Les patients n'ayant pas été implantés, ou ayant été implanté par un autre stent de l'étude sont exclus de l'analyse en PP. <u>Analyse principale prévue au protocole</u> : Clinique : Non infériorité en ITT (Farrington manning test) et PP et test de supériorité ; Sous-groupe : o Angiographiques non infériorité en PP (Test student t) <u>Analyses secondaires prévues au protocole</u> : Cliniques : ITT et PP Sous-groupe : PP Significativité $p < 0,05$ sur test bilatéral (Fisher pour variables quantitatives) Estimation taux cumulatifs des incidents par la méthode de Kaplan Meyer avec analyse de la différence entre les groupes par tests log-rank.

¹⁴ Pilgrim T, Heg D, Roffi M *et al.* Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2014 Dec 13;384(9960):2111-22.

	Analyses en sous-groupes prévues au protocole sur le critère de jugement principal : diabète, STEMI, lésions longues, lésions de bifurcation, syndrome coronarien aigu, lésions pluritronculaires, lésions de petit diamètre, resténose intrastent, chevauchement de stents.																																																									
RESULTATS																																																										
Nombre de sujets analysés	Au total, 1653 patients inclus (2400 lésions) dont 823 patients (1221 lésions) dans le groupe FIREHAWK et 830 patient (1179 lésions) dans le groupe XIENCE (population en ITT). 48 patients dans le groupe FIREHAWK et 31 dans le groupe XIENCE n'ont pas reçu le stent alloué (population en PP : FIREHAWK n=775 et XIENCE n= 799) 17 patients sont décédés, 15 ont retiré leur consentement 18 étaient perdus de vue dans chaque groupe à 1 an de suivi.																																																									
Durée du suivi	Suivi clinique des patients à 1, 3, 6, 12,13 mois et annuellement de 2 à 5 ans ; Suivi du sous-groupe angiographique à 13 mois.																																																									
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	43,9% des patients du groupe FIREHAWK et 44,3% des patients du groupe XIENCE avaient un syndrome coronarien aigu (angor instable, STEMI ou NSTEMI).																																																									
	<table><tr><th>Caractéristiques initiales des patients</th><th>FIREHAWK (n=823)</th><th>XIENCE (n=830)</th></tr><tr><td>Age, moyenne ± E.T (ans)</td><td>64,9±9,8</td><td>65,3±10,5</td></tr><tr><td>Sexe masculin, % (n)</td><td>78,1% (641/821)</td><td>76,4% (634/830)</td></tr><tr><td>Fumeurs (actuels ou anciens), % (n)</td><td>59,5% (488/820)</td><td>64,2% (533/830)</td></tr><tr><td>Diabètes, % (n)</td><td>24,0% (197/821)</td><td>23,0% (191/830)</td></tr><tr><td> - Non insulino-dépendants, % (n) </td><td>15,2% (125/821)</td><td>14,5% (120/830)</td></tr><tr><td> - Insulino-dépendant, % (n) </td><td>8,8% (72/821)</td><td>8,6% (71/830)</td></tr><tr><td>Hypertension, % (n)</td><td>59,9% (492/821)</td><td>62,5% (519/830)</td></tr><tr><td>Dyslipidémie, % (n)</td><td>53,0% (435/831)</td><td>51,2% (425/830)</td></tr><tr><td>Antécédents familiaux de coronaropathie, % (n)</td><td>42,8% (286/669)</td><td>43,4% (297/684)</td></tr><tr><td>Antécédents d'infarctus du myocarde</td><td>21,7% (178/821)</td><td>24,8% (206/830)</td></tr><tr><td>Antécédents d'intervention coronaire percutanée, % (n)</td><td>28,7% 236/821</td><td>31,6% 262/830</td></tr><tr><td>Antécédents de pontage coronarien, % (n)</td><td>8,4% (69/821)</td><td>7,5% (62/830)</td></tr><tr><td>Antécédents d'évènements neurologiques, % (n)</td><td>8,1% (62/768)</td><td>7,7% (59/770)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale, % (n)</td><td>5,5% (45/821)</td><td>7,0% (58/830)</td></tr><tr><td>AOMI, % (n)</td><td>5,4% (44/821)</td><td>5,7% (47/830)</td></tr><tr><td colspan="3">Tableau clinique</td></tr><tr><td> - Angor stable, % (n) </td><td>46,7% (383/820)</td><td>46,1% (383/830)</td></tr><tr><td> - Ischémie silencieuse, % (n) </td><td>9,4% (77/820)</td><td>9,5% (79/830)</td></tr></table>	Caractéristiques initiales des patients	FIREHAWK (n=823)	XIENCE (n=830)	Age, moyenne ± E.T (ans)	64,9±9,8	65,3±10,5	Sexe masculin, % (n)	78,1% (641/821)	76,4% (634/830)	Fumeurs (actuels ou anciens), % (n)	59,5% (488/820)	64,2% (533/830)	Diabètes, % (n)	24,0% (197/821)	23,0% (191/830)	Non insulino-dépendants, % (n)	15,2% (125/821)	14,5% (120/830)	Insulino-dépendant, % (n)	8,8% (72/821)	8,6% (71/830)	Hypertension, % (n)	59,9% (492/821)	62,5% (519/830)	Dyslipidémie, % (n)	53,0% (435/831)	51,2% (425/830)	Antécédents familiaux de coronaropathie, % (n)	42,8% (286/669)	43,4% (297/684)	Antécédents d'infarctus du myocarde	21,7% (178/821)	24,8% (206/830)	Antécédents d'intervention coronaire percutanée, % (n)	28,7% 236/821	31,6% 262/830	Antécédents de pontage coronarien, % (n)	8,4% (69/821)	7,5% (62/830)	Antécédents d'évènements neurologiques, % (n)	8,1% (62/768)	7,7% (59/770)	Insuffisance rénale, % (n)	5,5% (45/821)	7,0% (58/830)	AOMI, % (n)	5,4% (44/821)	5,7% (47/830)	Tableau clinique			Angor stable, % (n)	46,7% (383/820)	46,1% (383/830)	Ischémie silencieuse, % (n)	9,4% (77/820)	9,5% (79/830)
	Caractéristiques initiales des patients	FIREHAWK (n=823)	XIENCE (n=830)																																																							
	Age, moyenne ± E.T (ans)	64,9±9,8	65,3±10,5																																																							
	Sexe masculin, % (n)	78,1% (641/821)	76,4% (634/830)																																																							
	Fumeurs (actuels ou anciens), % (n)	59,5% (488/820)	64,2% (533/830)																																																							
	Diabètes, % (n)	24,0% (197/821)	23,0% (191/830)																																																							
	Non insulino-dépendants, % (n)	15,2% (125/821)	14,5% (120/830)																																																							
	Insulino-dépendant, % (n)	8,8% (72/821)	8,6% (71/830)																																																							
	Hypertension, % (n)	59,9% (492/821)	62,5% (519/830)																																																							
	Dyslipidémie, % (n)	53,0% (435/831)	51,2% (425/830)																																																							
	Antécédents familiaux de coronaropathie, % (n)	42,8% (286/669)	43,4% (297/684)																																																							
	Antécédents d'infarctus du myocarde	21,7% (178/821)	24,8% (206/830)																																																							
	Antécédents d'intervention coronaire percutanée, % (n)	28,7% 236/821	31,6% 262/830																																																							
	Antécédents de pontage coronarien, % (n)	8,4% (69/821)	7,5% (62/830)																																																							
	Antécédents d'évènements neurologiques, % (n)	8,1% (62/768)	7,7% (59/770)																																																							
	Insuffisance rénale, % (n)	5,5% (45/821)	7,0% (58/830)																																																							
	AOMI, % (n)	5,4% (44/821)	5,7% (47/830)																																																							
	Tableau clinique																																																									
	Angor stable, % (n)	46,7% (383/820)	46,1% (383/830)																																																							
	Ischémie silencieuse, % (n)	9,4% (77/820)	9,5% (79/830)																																																							

• Angor instable, % (n)	12,8% (105/820)	15,7% (130/830)
• NSTEMI, % (n)	22,7% (186/820)	19,8% (164/830)
• STEMI, % (n)	8,4% (69/820)	8,9% (74/830)

*AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs SCA : Syndrome coronarien aiguë NSTEMI : infarctus du myocarde sans sus-décalage ST STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage ST

Caractéristiques des lésions	FIREHAWK (n=823)	XIENCE (n=830)
Lésions par patient, moyenne ± E.T (min-max)	1,5 ± 0,8 (1-6)	1,4 ± 0,7 (1-5)
Vaisseaux par patient, moyenne ± E.T (min-max)	1,2 ± 0,5 (0-4)	1,2 ± 0,5 (0-3)
Stents par patient, moyenne ± E.T (min-max)	1,7 ± 1,0 (0-8)	1,7 ± 1,0 (0-8)
Vaisseaux < 3,0 mm, % (n)	74,4% (571/767)	71,0% (552/777)
Lésion longue, % (n)	62,1% (439/767)	57,6% (411/713)
Bifurcation de la lésion, % (n)	39,1% (300/767)	38,2% (297/777)
Occlusion totale (TIMI 0/1), % (n)	14,2% (109/767)	12,0% (93/777)
Occlusion totale chronique (>72h), % (n)	6,0% (47/789)	6,4% (51/792)
Resténose intrastent, % (n)	5,6% (43/766)	7,3% (57/777)
Traitement multi vaisseau, % (n)	21,6% (163/755)	18,6% (141/758)

Caractéristiques des lésions	FIREHAWK	XIENCE	P
Lésions traitées, moyenne ± E.T	1221	1179	
Nombres de stents par lésion, moyenne ± E.T [min-max]	1,1 ± 0,5 [0-6]	1,2 ± 0,6 [0-4]	NS
Longueur du stent par lésion (mm), moyenne ± E.T [min-max]	26,7 ± 15,3 [8-149]	27,1 ± 16,9 [8-134]	NS
Diamètre du stent, moyenne ± E.T (mm)	3,07 ± 0,47	3,07 ± 0,50	NS
Localisation du vaisseau cible, % (n)			
• Descendante gauche antérieure	42,2% (453)	43,8% (463)	NS
• Circonflexe gauche	25,3% (272)	25,4% (269)	NS
• Artère coronaire droite	29,1% (313)	27,2% (288)	NS
• Principale gauche	1,8% (19)	1,7% (18)	NS
• Pontage coronarien	1,6% (17)	1,9% (20)	NS
Classe ACC/AHA, % (n)			NS
• A	2,2% (24)	2,8% (30)	
• B1	14,6% (157)	14,7% (155)	

	• B2	40,2% (432)	40,8% (432)	
	• C	42,9% (461)	41,7% (441)	
	Occlusion totale (TIMI 0/1) , % (n)	9,5% (102)	8,1% (86)	NS
	Calcification (modérée ou sévère), % (n)	6,1% (65)	6,2% (65)	NS
	Thrombus, % (n)	2,3% 25	1,7% 18	NS
	Resténose intrastent, % (n)	4,3% 46	5,5% 58	NS
	Bifurcation, % (n)	33,4% 359	32,5% 344	NS
	Bifurcation branche latérale, % (n)			NS
	Stent branche latérale	22,5% 79	21,7% 73	
	Ballon seul dans la branche latérale	6,6% 23	6,5% 22	
	Diamètre moyen de référence, mm	2,77±0,49)	2,77±0,52	NS
	Diamètre luminal minimal moyen	0,78±0,47)	0,79±0,48	NS
	Sténose, %	71,7% (15,9)	71,5% (16,1)	NS
	Longueur moyenne des lésions, mm	19,0±11,8)	18,8±12,4)	NS
	Caractéristiques de la procédure	FIREHAWK	XIENCE	P
	Implantation du stent alloué %, n	94,02% (1148)	95,6% (1127)	0,013
	Implantation du stent non alloué %, n	2,1% (26)	2,2% (26)	0,90
	Crossover %, n	0,7% (9)	0	0,004
	Pas de stent implanté %, n	2,5% (30)	2% (23)	NS
	Stents se chevauchant %, n	16,7% (179)	17,7% (187)	NS
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Echec de revascularisation de la lésion cible TLF			
	TLF à 1 an, % (n)	FIREHAWK (N=823)	XIENCE (N=830)	Différence [IC95%]
	<i>Intention de traiter</i>	6,1% (46/758)	5,9% (45/764)	0,2% IC 90% [-1,9 ; 2,2] p _{non-inf.} = 0,004 IC 95% [-2,2 ; 2,6] p _{supériorité} = 0,88
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<i>Per protocole</i>	6% (43/720)	5,7% (42/735)	0,3% IC 90% [-1,8 ; 2,3] p _{non-inf.} = 0,005 IC 95% [-2,2 ; 2,7] p _{supériorité} = 0,83
	Les analyses en sous-groupe prévues au protocole sur le critère de jugement principal concordent avec le taux de TLF retrouvé dans la population globale.			

Critères de jugement péri-procéduraux :

Le taux de succès du dispositif, critère composite du est de 92,4% dans le groupe FIREHAWK (1013/1096) vs 94,8% dans le groupe XIENCE (1001/1056) (différence -2,4% IC95 [-4,4 ; 0,3] $p=0,025$)

Critères de jugement cliniques :

Critères de jugement cliniques secondaires , % (n)	FIREHAWK (N=823)	XIENCE (N=830)	Différence % [IC95%]	P
MACE	12,5% (95/758)	11,8% (90/764)	0,8% (-2,5 à 4,0)	NS
Echec du vaisseau cible	7,0% (53/758)	6,5% (50/764)	0,4% (-2,1 à 3,0)	NS
Décès cardiaque et IM	6,3% (48/758)	5,5% (42/764)	0,8% (-1,5 à 3,2)	NS
Décès autre cause	2,2% (17/758)	2,2% (17/764)	0,0% (-1,5 à 1,5)	NS
Décès cardiaque	1,2% (9/758)	0,9% (7/764)	0,3% (-0,8 à 1,3)	NS
Autre IM	5,4% (41/758)	4,8% (37/764)	0,6% (-1,6 à 2,8)	NS
• Onde Q	0,4% (3/758)	1,0% (8/764)	-0,7% (-1,5 à 0,2)	NS
• Sans onde Q	5,0% (38/758)	3,8% (29/764)	1,2% (-0,8 à 3,3)	NS
IM du vaisseau cible	4,5% (34/758)	3,9% (30/764)	0,6% (-1,5 à 2,6)	NS
• Onde Q	0,4% (3/758)	0,9% (7/764)	-0,5% (-1,3 à 0,3)	NS
• Sans onde Q	4,1% (31/758)	3,0% (23/764)	1,1% (-0,8 à 2,9)	NS
IM du vaisseau non cible	1,1% (8/758)	0,9% (7/764)	0,1% (-0,9 à 1,1)	NS
• Onde Q	0,0% (0/758)	0,1% (1/764)	-0,1% (-0,4 à 0,1)	NS
• Sans onde Q	1,1% (8/758)	0,8% (6/764)	0,3% (-0,7 à 1,2)	NS
Toute revascularisation	7,4% (56/758)	7,6% (58/764)	-0,2% (-2,8 à 2,4)	NS
TLR	2,0% (15/758)	3,0% (23/764)	-1,0% (-2,6 à 0,5)	NS
• Ischémo-induite	1,2% (9/758)	2,4% (18/764)	-1,2% (-2,5 à 0,2)	NS
• Non ischémo-induite	0,8% (6/758)	0,9% (7/764)	-0,1% (-1,0 à 0,8)	NS
TVR	3,4% (26/758)	4,5% (34/764)	-1,0% (-3,0 à 0,9)	NS
• Ischémo-induite	2,5% (19/758)	3,4% (26/764)	-0,9% (-2,6 à 0,8)	NS
• Non ischémo-induite	1,2% (9/758)	1,7% (13/764)	-0,5% (-1,7 à 0,7)	NS
Revascularisation du vaisseau non cible	5,1% (39/758)	3,9% (30/764)	1,2% (-0,9 à 3,3)	NS
Thrombose du stent définitive	1,2% (9/758)	1,2% (9/764)	0,0% (-1,1 à 1,1)	NS
• Aigüe (0-30 jours)	0,7% (5/758)	0,9% (7/764)	-0,3% (-1,1 à 0,6)	NS
• Tardive (31-365 jours)	0,5% (4/758)	0,4% (3/764)	0,1% (-0,5 à 0,8)	NS
Thrombose du stent définitive ou	1,3% (10/758)	1,3% (10/764)	0,0% (-1,1 à 1,2)	NS

	probable				
	• Aigüe (0-30 jours)	0,8% (6/758)	1,0% (8/764)	-0,3% (-1,2 à 0,7)	NS
	• Tardive (31-365 jours)	0,5% (4/758)	0,4% (3/764)	0,1% (-0,5 à 0,8)	NS
	<u>Critères de jugement angiographiques (sous-groupe angiographique)</u>				
	Critères de jugement angiographiques à 13 mois	FIREHAWK (N=71, n=94 lésions)	XIENCE (N=66, 90 lésions)	Différence [IC95%]	P
	Diamètre minimum intra-stent (mm)	2,24±0,64	2,25±0,60	-0,01 (-0,19, 0,17)	NS
	Taux de sténose intra-stent %	20,8±17,1	19,1±15,6	1,7 (-3, 6,5)	NS
	Taux de resténose binaire, % (n)	6,4% (6/4)	4,4% (4/90)	1,9 (-4,6, 8,5)	NS
	Perte de lumière tardive intra-stent, (mm)	0,17±0,48	0,11±0,52	0,05 (-0,09, 0,18)	NS
	Diamètre minimum intra-segment (mm)	2,03±0,58	2,04±0,59	-0,01 (-0,18, 0,16)	NS
Evènements indésirables	Taux de sténose intra-segment%	27,1±15,9	24,9±15,1	2,1 (-2,4, 6,6)	NS
	Taux de resténose binaire %, (n)	8,5% (8/94)	5,6% (5/90)	3 (-4,4, 10,3)	NS
	Perte de lumière tardive intra-segment, (mm)	0,01±0,42	0,00±0,55	0,01 (-0,13, 0,15)	NS
	Cf. ci-dessus				