

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 octobre 2019

*Faisant suite à l'examen du 08/10/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22/10/2019***CONCLUSIONS****ANGIOLITE**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement),

Demandeur : iVascular France SAS (France)

Fabricant : LVD Biotech (Espagne)

*Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)***Indications
revendiquées :**Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).Situations particulières : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ 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).

**Service Attendu
(SA) :****Insuffisant.**

Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique du stent ANGIOLITE dans les indications revendiquées.

**Données
analysées :****Données non spécifiques :**

Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié par la Commission en mai 2018.

Données spécifiques :

- L'étude **ANGIOLITE** : Il s'agit d'un essai prospectif, multicentrique, contrôlé, randomisé, de non-infériorité réalisé en ouvert totalisant 223 patients dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité du stent ANGIOLITE (stent actif de sirolimus) par rapport au stent XIENCE (stent actif à élution d'everolimus) en termes d'efficacité et de sécurité chez des patients ayant une maladie coronaire due à des lésions de novo d'artère coronaire native de diamètre compris entre 2 mm et 4 mm. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intra-stent à 6 mois évaluée par angiographie.
- L'étude **ANCHOR** : Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative totalisant 103 patients dont l'objectif était d'évaluer à 3 et 6 mois les propriétés de cicatrisation mais également l'efficacité et la sécurité du stent ANGIOLITE chez des patients ayant une cardiopathie ischémique due à des lésions de novo au niveau d'une artère coronaire native de diamètre compris entre 2,5 et 4 mm. Les critères de jugement étaient l'évaluation de la prolifération néo-intimale au niveau des mailles du stent par Tomographie de Cohérence Optique (OCT), l'évaluation de critères angiographiques à 3 et 6 mois et l'évaluation de critères cliniques à 6 mois.

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	Diamètre							
	2,00 mm	2,25 mm	2,50 mm	2,75 mm	3,00 mm	3,50 mm	4,00 mm	4,50 mm
9 mm	SCC DSR14 150 200 009	SCC DSR14 150 225 009	SCC DSR14 150 250 009	SCC DSR14 150 275 009	SCC DSR14 150 300 009	SCC DSR14 150 350 009	SCC DSR14 150 400 009	
14 mm	SCC DSR14 150 200 014	SCC DSR14 150 225 014	SCC DSR14 150 250 014	SCC DSR14 150 275 014	SCC DSR14 150 300 014	SCC DSR14 150 350 014	SCC DSR14 150 400 014	SCC DSR14 150 450 014
16 mm	SCC DSR14 150 200 016	SCC DSR14 150 225 016	SCC DSR14 150 250 016	SCC DSR14 150 275 016	SCC DSR14 150 300 016	SCC DSR14 150 350 016	SCC DSR14 150 400 016	SCC DSR14 150 450 016
19 mm	SCC DSR14 150 200 019	SCC DSR14 150 225 019	SCC DSR14 150 250 019	SCC DSR14 150 275 019	SCC DSR14 150 300 019	SCC DSR14 150 350 019	SCC DSR14 150 400 019	SCC DSR14 150 450 019
24 mm	SCC DSR14 150 200 024	SCC DSR14 150 225 024	SCC DSR14 150 250 024	SCC DSR14 150 275 024	SCC DSR14 150 300 024	SCC DSR14 150 350 024	SCC DSR14 150 400 024	SCC DSR14 150 450 024
29 mm	SCC DSR14 150 200 029	SCC DSR14 150 225 029	SCC DSR14 150 250 029	SCC DSR14 150 275 029	SCC DSR14 150 300 029	SCC DSR14 150 350 029	SCC DSR14 150 400 029	SCC DSR14 150 450 029
34 mm	SCC DSR14 150 200 034	SCC DSR14 150 225 034	SCC DSR14 150 250 034	SCC DSR14 150 275 034	SCC DSR14 150 300 034	SCC DSR14 150 350 034	SCC DSR14 150 400 034	SCC DSR14 150 450 034
39 mm	SCC DSR14 150 200 039	SCC DSR14 150 225 039	SCC DSR14 150 250 039	SCC DSR14 150 275 039	SCC DSR14 150 300 039	SCC DSR14 150 350 039	SCC DSR14 150 400 039	SCC DSR14 150 450 039

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 $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ 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).

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'ensemble des autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par l'Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (n°0318), Espagne.

03.2. DESCRIPTION

Le stent ANGIOLITE comprend quatre éléments :

- la plate-forme ou stent métallique nu en alliage chrome cobalt L605 avec une épaisseur de maille variant de 75 à 85 µm en fonction du diamètre : 75 µm pour les diamètres de 2 à 2,5 mm ; 80 µm pour les diamètres de 2,75 à 3,5 mm ; 85 µm pour les diamètres de 4 à 4,5 mm ;
- le mélange de polymères à base de fluoroacrylate recouvrant la plateforme ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- un cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

Le sirolimus (concentration de 1,4 µg/mm²) est libéré progressivement (75% au cours du premier mois et la totalité à la fin du 2ème mois) dans le vaisseau où il est implanté.

La technique de revêtement consiste à pulvériser des nano-gouttes afin d'obtenir un revêtement très mince multicouche (triple couches).

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 ANGIOLITE qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. [lien](#)

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 57 applicable au 11/05/2019).

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 2018² ;
- 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

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]

² Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr> [lien](#) [consulté le 15/01/2019]

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

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. L'étude Norstent comparant les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels à 6 ans⁴.

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 charge⁵ 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.

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

Deux études spécifiques au stent ANGIOLITE ont été fournies par le demandeur et retenues :

- Un essai prospectif comparatif : ANGIOLITE publiée (Etude Moreu J et al)⁶,
- Un essai prospectif non comparatif : ANCHOR à 3 et 6 mois (Etude Puri R et al)⁷.

Le poster relatif au suivi clinique à 24 mois de l'étude ANCHOR n'a pas été retenu.

⁴ Bona KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

⁵ 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.

⁶ Moreu J, et al. First-in-man randomized comparison of the Angiolite® durable fluoro-acrylate polymer-based sirolimus-eluting stent versus durable fluoropolymer-based everolimus eluting stent in patients with coronary artery disease: The ANGIOLITE trial. EuroIntervention 2019;Jaa-614 2019, doi: 104244/EIJ-D-19-0026

⁷ Puri R, et al. Three- and 6-month optical coherence tomographic surveillance following percutaneous coronary intervention with the Angiolite® drug-eluting stent: The ANCHOR study. Catheter Cardiovasc Interv 2017;1-9.

➤ Etude ANGIOLITE

Il s'agit d'un essai prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, de non-infériorité en ouvert totalisant 223 patients inclus entre février 2016 et février 2017 sur 11 sites en Espagne (Cf Annexe).

L'objectif était d'évaluer la non-infériorité du stent ANGIOLITE (stent actif de sirolimus) par rapport au stent XIENCE (stent actif à élution d'everolimus) en termes d'efficacité et de sécurité chez des patients ayant une maladie coronaire due à des lésions de novo d'artère coronaire native de diamètre compris entre 2 mm et 4 mm. Le suivi clinique était réalisé à 6, 12 et 24 mois.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive (LLL : Late Lumen Loss) intra-stent à 6 mois évaluée par angiographie coronaire quantitative réalisé par un centre indépendant.

Deux groupes de patients ont été étudiés:

- Groupe ANGIOLITE (n=110) avec 147 lésions.
- Groupe XIENCE (n=113) avec 153 lésions.

En supposant 12% de patients sortie d'étude, un échantillon de 200 patients devait être randomisé (1:1) en 2 groupes de traitement (100 patients dans le groupe ANGIOLITE et 100 patients dans le groupe XIENCE) afin d'obtenir une puissance de 90% avec un risque alpha unilatéral de 0,05 pour une marge de non infériorité de 0,2 mm.

Résultats

Les caractéristiques d'inclusion des patients, des lésions et de la procédure sont décrites en annexe.

Critère de jugement principal

Perte de lumière tardive (LLL) intra-stent à 6 mois de suivi angiographique :

	ANGIOLITE N= 90 (106 lésions)*	XIENCE N= 90 (104 lésions)*	Différence	p
Perte de lumière tardive intra-stent (mm); moyenne ± écart-type	0,04 ± 0,39	0,08 ± 0,38	- 0,04	IC _{95%} [-0,15 ; 0,07] p _{non-inf.} =0,002

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

Commentaires :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique totalisant 223 patients dont le critère de jugement principal (perte de lumière tardive intra-stent à 6 mois) n'est pas en accord avec le référentiel de la CNEDiMTS qui recommande un critère clinique comme critère de jugement principal et un suivi minimum d'1 an. L'analyse du critère principal angiographique à 6 mois était réalisée chez seulement 81,8% (90/110) des patients dans le groupe ANGIOLITE correspondant à 106 lésions (72,1%) et 79,6% (90/113) des patients correspondant à 104 lésions (67,9%) dans le groupe XIENCE.

La marge de non infériorité (0,2 mm) fixée a priori sur la base de l'étude Spirit I et Spirit II était justifiée mais la population analysée pour le critère de jugement principal n'était pas précisée (per-protocole ou intention de traiter).

➤ **Etude ANCHOR à 3 et 6 mois**

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative totalisant 103 patients inclus entre mai 2015 et avril 2016 sur 9 sites. L'objectif était d'évaluer à 3 et 6 mois les propriétés de cicatrisation du stent ANGIOLITE mais également de son efficacité et sa sécurité chez des patients ayant une cardiopathie ischémique due à des lésions de novo au niveau d'une artère coronaire native de diamètre compris entre 2,5 et 4 mm.

Les critères de jugement étaient l'évaluation de la prolifération néo-intimale au niveau de des mailles du stent par Tomographie de Cohérence Optique (OCT) à 3 et 6 mois composé des critères suivants : taux de couverture des mailles, mesure de l'obstruction néo-intimale et du taux de malapposition, l'évaluation de critères angiographiques à 3 et 6 mois et une évaluation clinique à 6 mois. L'évaluation des examens d'imagerie était réalisée par des centres indépendants.

Cette étude était randomisée selon un rapport (1 :3) dans les 2 bras suivants :

- Imagerie OCT et angiographie coronaire) à 3 mois ou
- Imagerie OCT et angiographie coronaire) à 6 mois.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Maladie coronarienne ischémique ;
- Lésion épicaudique de novo incluant les patients avec un angor stable, un syndrome coronarien aigu (SCA non ST+ ou SCA avec des enzymes cardiaques négatives) programmée pour une intervention percutanée coronaire ;
- Sténose visuelle estimée de la lésion cible $\geq 50\%$ avec des signes d'ischémie ou sténose de sévérité $\geq 70\%$.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Occlusion chronique totale ;
- Restenose intra-stent ;
- Présence de calcification sévère ou une tortuosité ;
- Lésion de bifurcation nécessitant 2 stratégies de stent ;
- Nécessité d'un stent de longueur > 24 mm ;
- Nécessité d'un stent de diamètre $\leq 2,5$ mm ou > 4 mm ;
- Coronaropathie principale gauche non protégée ;
- Lésion/vaisseau difficilement observable à l'OCT.

Le nombre de 75 patients a été choisi (25 patients pour l'analyse OCT à 3 mois et 50 pour celle à 6 mois) d'une part pour avoir un nombre de mailles analysables de 8000 à 3 mois et 8000 mailles supplémentaires à 6 mois et d'autre part, sur la base de récentes publications sur des données d' OCT évaluant les caractéristiques de cicatrisation par stent (correspondant potentiellement à 24 000 mailles pour analyses).

Résultats

Au total, 103 patients ont été inclus et 2 groupes de patients ont été étudiés selon la randomisation :

- Groupe angiographie/OCT à 3 mois de suivi = 32
- Groupe angiographie/OCT à 6 mois de suivi = 71

Au total, l'analyse a été réalisée sur 76 patients (25 patients avec une imagerie à 3 mois et 51 avec une imagerie à 6 mois). Pour l'imagerie à 3 mois, les raisons d'exclusion de 7 sujets étaient : 6 pour refus d'imagerie de suivi, 1 pour images OCT non analysables.

Pour l'imagerie à 6 mois, les raisons d'exclusion de 20 sujets étaient : 10 pour refus d'imagerie de suivi, 1 décès, 9 pour images OCT non analysables.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients sont présentées dans le tableau suivant :

Caractéristiques des patients	N=103
Age (année) ; moyenne $\pm$ écart-type	65 $\pm$ 10
Homme ; n (%)	78 (76%)
Poids (kg) ; moyenne $\pm$ écart-type	82 $\pm$ 17
Antécédents médicaux	
• Diabète mellitus ; n (%)	31 (30%)
• Hypertension ; n (%)	71 (69%)
• Dyslipidémie ; n (%)	67 (65%)
• Fumeur (ancien ou en cours) ; n (%)	68 (66%)
• Intervention coronarienne percutanée ; n (%)	26 (25%)
• Infarctus du myocarde ; n (%)	22 (21%)
Indication pour l'intervention coronaire	
• Angine stable ; n (%)	31 (30%)
• Syndrome coronarien aigu ; n (%)	71 (69%)
• Ischémie silencieuse ; n (%)	1 (1%)

Les caractéristiques des lésions traitées à l'inclusion, de la procédure et des paramètres angiographiques pré-procédure sont présentées dans le tableau suivant :

Caractéristiques des lésions et de la procédure	N=103
Vaisseau cible – n (%)	
• Artère antérieure gauche descendante (LAD)	49 (48%)
• Artère circonflexe gauche (LCX)	21 (20%)
• Artère coronaire droite (RCA)	33 (32%)
Classification de la lésion selon l'échelle ACC/AHA – n (%)	
• A	36 (35%)
• B1	46 (45%)
• B2	20 (19%)
• C	1 (1%)
Diamètre du stent (mm)	3,0
Longueur du stent (mm)	19
Nécessité d'un deuxième stent – n (%)	7 (7%)
Nombre de stent par patient – moyenne $\pm$ écart-type	1,1 $\pm$ 0,4

Caractéristiques angiographiques pré-procédure	N=98
Longueur de la lésion (mm) – moyenne $\pm$ écart-type	13,2 $\pm$ 5,4
Diamètre du vaisseau de référence (mm) – moyenne $\pm$ écart-type	3,05 $\pm$ 0,63
Diamètre minimum de lumière (mm) – moyenne $\pm$ écart-type	0,87 $\pm$ 0,36
Diamètre de la sténose (%) – moyenne $\pm$ écart-type	70,9 $\pm$ 11,9

Critères d'évaluation

► Les résultats angiographiques post-procédure, à 3 mois et 6 mois sont les suivants :

Critères angiographiques	Post-procédure N = 98	3 mois N = 21	6 mois N = 56
Perte de lumière tardive (LLL) intra stent (mm)	-	0,03 $\pm$ 0,24	0,07 $\pm$ 0,37
Diamètre luminal minimum (MDL) intra-stent (mm)	2,67 $\pm$ 0,46	2,67 $\pm$ 0,42	2,56 $\pm$ 0,53
Diamètre luminal minimum (MDL) intra-segment (mm)	2,67 $\pm$ 0,46	2,07 $\pm$ 0,45	2,28 $\pm$ 0,59
Diamètre de la sténose (%) intra stent (%DS)	6,7 $\pm$ 12,1	3,0 $\pm$ 14,3	8,8 $\pm$ 9,1
Resténose binaire intra-stent	-	0	0
Resténose binaire intra-segment	-	1 (4,7%)	0

Valeurs exprimées en moyenne $\pm$ écart-type ou n (%)

► Les résultats OCT à 3 et 6 mois sont les suivants :

Critères tomographiques composite	3 mois N = 25	6 mois N = 51
Couverture néo-intimale		
• Nombre total de mailles analysées – n	11 401	24 672
• Nombre de mailles recouvertes – n (%)	9837 (86,3%)	20 542 (83,3%)
• Nombre de coupes transversales analysées – n	2684	5 410
• Nombre de coupes transversales avec un taux de mailles non couvertes > 30% – n (%)	200 (7,5%)	483 (8,9%)
Obstruction néo-intimale		
• Epaisseur moyenne néo-intimale (μ m) – moyenne $\pm$ écart-type	73,7 $\pm$ 46,5	73,9 $\pm$ 54,3
• Aire d'obstruction néo-intimale (%) – moyenne $\pm$ écart-type	5,8 $\pm$ 10,3	4,4 $\pm$ 11,3

Apposition		
• Taux de malapposition ou taux de mailles apposées de façon incomplète (%) – moyenne ± écart-type	1,3 ± 7,3	1,1 ± 6,2
• Nombre de coupes transversales avec apposition incomplète des mailles – n (%)	59 (2,2%)	104 (1,9%)

A 6 mois, le nombre de mailles analysées étaient de 24 672 avec un taux de mailles recouvertes de 83,3% (20 542), un nombre de coupe transversales avec un taux de mailles non couvertes >30% de 8,9%. Le taux de malapposition à 3 et 6 mois était respectivement de 1,3 % ± 7,3 et de 1,1 % ± 6,2.

► Les résultats cliniques à 6 mois sont les suivants :

Critères cliniques à 6 mois	6 mois N = 103
Echec de la revascularisation de la lésion cible (TLF) ; n (%)	1 (1%)
• Décès cardiovasculaires	0
• Infarctus du myocarde lié au vaisseau cible	0
• Revascularisation de la lésion cible pour cause ischémique	1 (1%)
• Thrombose intra-stent (définie ou probable)	0
Décès toutes causes ; n (%)	1 (1%)
Infarctus du myocarde toute cause ; n (%)	0 (0%)
Revascularisation toute cause ; n (%)	8 (8%)
• Pour cause ischémique :	
○ Du vaisseau cible	0
○ D'un autre vaisseau	2 (1,9%)
• Pour cause non-ischémique	
○ De la lésion cible	2 (1,9%)
○ Du vaisseau cible	4 (3,9%)
○ D'un autre vaisseau	0

Autres événements indésirables

Deux patients ont eu une dissection de l'artère coronaire liée au dispositif d'imagerie, traitée immédiatement par la pose d'un stent.

Commentaires : Il s'agit d'une étude prospective multicentrique non comparative totalisant 103 patients pour laquelle le nombre de sujets a été évalué empiriquement sur la base d'un nombre de mailles potentielles analysables par OCT à 3 et 6 mois. La pertinence du critère de jugement tomographique présenté comme critère de jugement principal reste à démontrer. Dans le groupe « imagerie à 3 mois », 22% des sujets (7/32) n'ont pas été analysés et dans le groupe « imagerie à 6 mois », 28 % sujets (24/75) n'ont pas été analysés. Le taux de succès de la procédure n'était pas indiqué.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables des essais cliniques ont été rapportés pour chaque étude dans le paragraphe 04.1.1.2 Données spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportés par le demandeur portent sur un total de 54 803 stents ANGIOLITE vendus dans le monde de 2015 à avril 2019 dont 16 244 en Europe (4 stents ANGIOLITE ont été vendu en France). Dix événements de matériovigilance ont été rapportés en Europe et 53 dans le monde sur cette même période. Le type d'événements est rapporté dans le tableau ci-dessous :

Type d'événements rapportés	
Cellules endommagées	2
Inflation	4
Hypotube plié	1
Profil de l'extrémité distale	1
Fuite	1
Migration	1
Décès	0
Non franchissement de la lésion	36
Rupture	3
Délogement	3
Déflation	1
Hypotube plié	1
L'endoprothèse semblait plus courte ou plus grande	3
Cellule endommagée	2
Défaut de l'extrémité proximale du cathéter	1
Passage du fil-guide	1
Conditionnement	1
Thrombose aigue possible	1
Décès	0
TOTAL	63

Au total, sur les 2 études analysées, seule l'étude ANGIOLITE était contrôlée randomisée, de taille et de puissance suffisante, multicentrique par rapport à un stent de référence. Cependant, son critère de jugement principal, la perte de lumière tardive évaluée à 6 mois, n'est pas en accord avec le référentiel de la Commission publié en mai 2018² qui exige pour toute demande de remboursement d'un stent actif au moins une étude contrôlée randomisée avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

A titre informatif, le référentiel de prise en charge des stents actifs relatif au rapport d'évaluation publié en 2009¹⁶ exigeait, si l'étude avait été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre comparatif (au minimum) qui devait avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patient et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité devaient être fournis. L'étude ANCHOR fournie ne répond pas non plus au référentiel de 2009.

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) sténosée(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).

⁸ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 15/01/2019]

– SCA

SCA ST+

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

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

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

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

SCA non ST+

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

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

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

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

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

hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

– Place des stents dans l'insuffisance coronaire

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

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁰, 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 comorbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

La Commission trouve un intérêt thérapeutique à l'implantation d'un stent actif dans l'insuffisance coronaire chez les patients ayant une insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native supérieure ou égale à 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). Néanmoins, les données cliniques disponibles sur le stent à élution de sirolimus ANGIOLITE ne permettent pas d'établir son intérêt thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place du stent actif ANGIOLITE dans la prise en charge des patients avec une insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native supérieure ou égale à 2,25 mm

⁹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 15/01/2019]

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

de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) (situation générale) ni dans la prise en charge des patients avec des lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives supérieure ou égale à 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) relevant d'une discussion médico-chirurgicale (situation particulière).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{13,14}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles

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

¹² Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 15/01/2019]

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

¹⁴ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidariteessante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 15/01/2019]

rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁵.

04.2.3. IMPACT

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

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus ANGIOLITE ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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

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

¹⁶ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

¹⁷ 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.

Annexe : Résumé tabulé – Etude Contrôlée Randomisée

Référence	<i>Etude ANGIOLITE</i> Moreu J <i>et al.</i> First-in-man randomized comparison of the ANGIOLITE durable fluoro-acrylate polymer-based sirolimus-eluting stent versus durable fluoropolymer-based everolimus eluting stent in patients with coronary artery disease: The ANGIOLITE trial. <i>EuroIntervention</i> 2019; Jaa-614 2019, doi: 10.4244/EIJ-D-19-00206
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, de non infériorité en ouvert.
Date et durée de l'étude	Date d'inclusion des patients : février 2016 - février 2017.
Objectif de l'étude	Evaluer la non-infériorité du stent ANGIOLITE (stent actif à élution de sirolimus) par rapport au stent XIENCE (stent actif à élution d'everolimus) en termes d'efficacité et de sécurité chez des patients ayant une maladie coronaire due à des lésions de novo d'artère coronaire native de diamètre compris entre 2 mm et 4 mm.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> : – Patient âgé ≥ 18 ans ; – Cardiopathie ischémique (angine stable, ischémie silencieuse ou syndrome coronarien aiguë) ; – Lésion cible dans l'artère coronaire ou dans le vaisseau de greffe ; – Diamètre de référence de la lésion cible ≥ 2 mm et ≤ 4 mm ; – Lésion cible pouvant faire l'objet d'une intervention coronarienne percutanée ; – Répondant aux indications d'utilisation d'un stent à élution de principe actif basé sur les recommandations ACC/AHA/SCAI et ESC/EACTS et/ou sur le jugement clinique d'un cardiologue interventionnel. <u>Critères de non-inclusion</u> : – Coronaropathie principale gauche non protégée; – Occlusion chronique totale comme lésion cible ; – Patient avec un infarctus aigu du myocarde de classe III ou IV selon classification de Killip ou en état de choc cardiogénique ; – Incapacité à tolérer l'aspirine ou le clopidogrel pour les 6 mois de durée de l'étude – Hypersensibilité ou contre-indication connue à l'un des éléments suivants : héparine, aspirine, clopidogrel, sirolimus, everolimus, chrome-cobalt ou produit de contraste ; – Comorbidité non cardiaque limitant l'espérance de vie (< 1 an) ou potentielle mauvaise compliance au protocole ; – Chirurgie non cardiaque prévue pendant la période de l'étude
Cadre et lieu de l'étude	11 centres en Espagne
Produits étudiés	Stent enrobé de sirolimus pour ANGIOLITE versus stent enrobé d'everolimus pour XIENCE. Tous les patients recevaient aspirine (300 mg) et clopidogrel (600 mg) ou ticagrelor (180 mg) avant la procédure. Après la procédure, l'aspirine (100 mg/j) était prescrit à vie et clopidogrel (75mg/j) ou ticagrelor (2 fois /j) ou prasugrel (10mg/j) était prescrit pour un minimum de 6 mois.
Critère de jugement principal	<u>Critère angiographique</u> : – <u>Perte de lumière tardive intra-stent (Late Lumen Loss, LLL) à 6 mois</u> définie comme la différence entre les diamètres minimum de la lumière (Minimum Lumen Diameter, MLD) immédiatement après la procédure et à 6 mois mesurée par angiographie coronaire quantitative (QCA).
Critères de jugement secondaires	– <u>Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois</u> : critère composite incluant les décès cardiaques, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible, le taux de revascularisation de lésion cible ; – <u>Evénements cardiaques majeurs</u> : décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation ; – <u>Thrombose intra-stent</u> (définie ou probable selon les critères de l'ARC) ; – <u>Critères angiographiques</u> : – Gain immédiat de lumière: différence des MLD (diamètre de lumière minimum) pré et post procédure – Perte de Lumière tardive (LLL) intra-segment : différence des MLD pré-procédure et à 6 mois – Diamètre luminal minimum (MLD) – Diamètre de sténose (%DS) : $100 \times (1 - \text{MLD} / \text{RVD})$ – Resténose binaire (% DS $> 50\%$) – <u>Succès du dispositif</u> : défini comme l'implantation d'un stent attribué avec un flux TIMI > 2 et une sténose résiduelle $< 30\%$ – <u>Succès de la procédure</u> : défini comme le succès du dispositif avec une absence d'événements cardiaques majeurs – <u>Etude par Tomographie de Cohérence Optique</u> (sous-groupe OCT) : réalisée à 6 mois dans une cohorte de patients dans 5 centres prédéfinis.

Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	En supposant 12% de patients sortis d'étude, un échantillon de 200 patients devaient être randomisés (1:1) en 2 groupes de traitement (100 patients dans le groupe ANGIOLITE et 100 patients dans le groupe XIENCE) afin d'obtenir une puissance de 90% avec un risque alpha unilatéral de 0,05 pour une marge de non infériorité de 0,2 mm. La marge de non infériorité était basée sur la perte de lumière tardive moyenne de 0,10 mm (écart-type 0,45 mm) sur des résultats angiographiques du stent à élution d'everolimus dans les essais cliniques SPIRIT 1 et SPIRIT 2. Un échantillon de 220 patients représentant 10% de patients supplémentaires devait permettre d'assurer l'inclusion d'au moins 80 patients dans la sous-étude par imagerie OCT.
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 dans le groupe de traitement ANGIOLITE ou XIENCE grâce à l'utilisation d'un système centralisé sur le web.
Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues (moyenne $\pm$ écart type) étaient analysées par un test t de Student (distribution normale) ou un test U de Mann-Withney (distribution ne suivant pas une loi normale). Les variables catégorielles (%) étaient analysées selon le test du Chi-2 ou le test de Fischer. L'hypothèse nulle était évaluée sur une base de non-infériorité, utilisant un modèle de régression linéaire à effets mixtes de la moyenne dans les 2 groupes. Les critères angiographiques et de l'imagerie OCT étaient analysés au niveau de la lésion à l'aide de modèles de régression linéaire à effets mixtes (variables continues) et de modèle de régression logistique à effets mixtes (variables catégorielles). Les variables cliniques mesurées à 12 et 24 mois étaient comparées par un test chi2. Le seuil de significativité était fixé à 5% pour des tests bilatéraux.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	223 patients inclus et randomisés : 110 dans le groupe ANGIOLITE (147 lésions/L) et 113 dans le groupe XIENCE (153 lésions/L). <u>Dans le groupe ANGIOLITE :</u> 101 patients (91,8%) ont eu un suivi clinique car 9 sujets ont été exclus: 6 perdus de vue et 3 arrêts d'intervention par déviation au protocole. 90 patients (81,8%) ont eu un suivi angiographique à 6 mois correspondant à 106 (72,1%) lésions analysées car 11 sujets ont été exclus: 6 pour refus de contrôle angiographique, 4 pour mauvaise qualité angiographique et 1 décès. <u>Dans le groupe XIENCE :</u> 105 (92,9%) patients ont eu un suivi clinique car 8 sujets ont été exclus: 5 perdus de vue et 3 retraits de consentement. 90 (79,6%) patients ont eu un suivi angiographique à 6 mois ce qui correspondait à 104 lésions (67,9%) car 15 sujets ont été exclus : 9 pour refus de contrôle angiographique, 4 pour mauvaise qualité angiographique et 2 décès.
Durée du suivi	La durée du suivi des patients était de 24 mois au total. - Le suivi angiographique était prévu à 6 mois après la procédure (critère de jugement principal). - Le suivi clinique était prévu à 1 mois, 6 mois, 12 mois et à 24 mois.

caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	ANGIOLITE N = 110	XIENCE N = 113
Âge (années) – moyenne ± ET	62,4 ± 10,5	63,6 ± 9,5
Hommes – n (%)	87 (79,1%)	88 (77,9%)
Facteurs de risque cardiovasculaire – n (%)		
- Diabète	28 (25,5%)	34 (30,4%)
- Hypertension	64 (58,2%)	74 (66,1%)
- Dyslipidémie	62 (56,4%)	57 (50,9%)
- Pas d'antécédent tabagique	40 (36,4%)	46 (41,1%)
- Antécédent familial de maladie coronarienne	16 (14,5%)	15 (13,4%)
Antécédents de maladie cardio-vasculaire – n (%)	24 (21,8%)	34 (30,4%)
- Infarctus du myocarde	8 (7,3%)	18 (16,1%)
- Chirurgie de pontage coronaire	10 (9,1%)	21 (18,8%)
- Accident ischémique transitoire	1 (0,9%)	2 (1,8%)
- Maladie vasculaire périphérique	5 (4,5%)	4 (3,6%)
- Fibrillation atriale	2 (1,8%)	3 (2,7%)
Indications de l'intervention coronarienne – n (%)		
- Syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST	44 (40,0%)	33 (29,2%)
- Angine stable	29 (26,4%)	32 (28,6%)
- Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST	12 (10,9%)	10 (8,8%)
- Angine instable	21 (19,1%)	29 (25,7%)
- Ischémie silencieuse	4 (3,6%)	9 (8,0%)
Caractéristiques angiographiques des lésions	ANGIOLITE L = 147	XIENCE L = 153
Nombre de lésions par patients – moyenne ± écart-type	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,6
Nombre de stent par lésion	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Vaisseau cible – n (%)		
- Artère antérieure gauche descendante (LAD)	67 (45,6%)	62 (40,5%)
- Artère circonflexe gauche (LCX)	37 (25,2%)	40 (26,1%)
- Artère coronaire droite (RCA)	43 (29,3%)	51 (33,3%)
Classification de la lésion selon l'échelle ACC/AHA – n (%)		
- A	22 (15,0%)	33 (21,6%)
- B1	79 (53,7%)	68 (44,4%)
- B2	32 (21,8%)	47 (30,7%)
- C	14 (9,5%)	5 (3,3%)
Stade TIMI du flux avant l'intervention – n (%)		
- 0	6 (4,1%)	6 (3,9%)
- 1	0	6 (3,9%)
- 2	5 (3,4%)	6 (3,9%)
- 3	136 (92,5%)	135 (88,2%)
Thrombus intra-coronaire – n (%)	15 (10,2%)	9 (5,9%)
Calcification sévère – n (%)	20 (13,6%)	17 (11,1%)
Ulcération de la lésion – n (%)	10 (6,8%)	10 (6,5%)
% du diamètre de sténose – moyenne ± écart-type	85,6 ± 8,7	84,7 ± 9,9
Bifurcation avec branche latérale > 2 mm – n (%)	15 (10,2%)	11 (7,2%)
Longueur de la lésion (mm) – moyenne ± ET	17,5 ± 6,7	17,7 ± 8,1
Caractéristiques de la procédure rapportées au nombre de lésions	ANGIOLITE L = 147	XIENCE L = 153
Succès du dispositif ¹	146 (99,3%)	153 (100%)
Succès de la procédure ²	146 (99,3%)	152 (99,3%)
Pose directe de stent sans pré-dilatation – n (%)	55 (37,4%)	57 (37,2%)
Aspiration du thrombus – n (%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Pré-dilatation par ballonnet – n (%)	89 (60,5%)	90 (58,8%)
Diamètre du stent (mm) – moyenne ± écart-type	3,0 ± 0,5	3,1 ± 0,4
Longueur du stent (mm) – moyenne ± écart-type	20,6 ± 5,6	20,2 ± 7,0
Post-dilatation par ballonnet – n (%)	38 (25,9%)	28 (18,3%)
Nécessité d'un deuxième stent – n (%)	15 (10,2%)	14 (9,2%)

¹ : un patient du groupe ANGIOLITE atteint un diamètre de sténose résiduel de 30,5% dans un vaisseau calcifié non complètement pré-dilaté

² : un patient du groupe XIENCE avait une douleur de poitrine récurrente pendant son admission à l'hôpital et une angiographie subséquente qui révélait une sténose significative ancienne du segment cible qui avait été traitée en conséquence

Résultats inhérents au critère de jugement principal	(N=180 ; 210 lésions ; à 6 mois)	ANGIOLITE N= 90 (L=106)	XIENCE N= 90 (L=104)	Différence	p																																																																																																					
	Perte de lumière tardive intra-stent (LLL)* (mm)	0,04 ± 0,39	0,08 ± 0,38	- 0,04	IC _{95%} [-0,15 ; 0,07] p _{non-inf.} =0,002																																																																																																					
				0,04	IC _{95%} [-0,07 ; 0,15] p _{supériorité.} = 0,45**																																																																																																					
*moyenne ± écart type ** l'analyse pour tester la supériorité du stent ANGIOLITE par rapport au stent XIENCE sur le critère de jugement principal en cas de non infériorité avérée n'était pas prévue.																																																																																																										
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table><tr><th>Critères cliniques</th><th></th><th>ANGIOLITE N = 101</th><th>XIENCE N = 105</th><th>p</th></tr><tr><td rowspan="2">Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) ; n (%) [écart type]</td><td>12 mois</td><td>4 (4,0%)</td><td>7 (6,7%)</td><td rowspan="19">NS</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>7 (7,1%) [2,9 ; 14,0]</td><td>8 (7,6%) [3,3 ; 14,5]</td></tr><tr><td rowspan="2">- Décès cardiaques ; n (%)</td><td>12 mois</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (1,0%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (1,0%)</td></tr><tr><td rowspan="2">- Infarctus du myocarde ; n (%)</td><td>12 mois</td><td>1 (1,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>2 (2,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr><tr><td rowspan="2">- Revascularisation de la lésion cible ; n (%)</td><td>12 mois</td><td>3 (3,0%)</td><td>4 (3,8%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>5 (5,1%)</td><td>5 (4,8%)</td></tr><tr><td rowspan="2">Événements cardiaques majeurs (MACE); n (%)</td><td>12 mois</td><td>11 (10,5%)</td><td>11 (10,5%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>14 (14,1%)</td><td>12 (11,4%)</td></tr><tr><td rowspan="2">- Décès toutes causes ; n (%)</td><td>12 mois</td><td>1 (1,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>2 (1,9%)</td><td>1 (1,0%)</td></tr><tr><td rowspan="2">- Tout Infarctus du myocarde ; n (%)</td><td>12 mois</td><td>1 (1,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>2 (2,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr><tr><td rowspan="2">- Toute Revascularisation ; n (%)</td><td>12 mois</td><td>9 (9,0%)</td><td>7 (6,7%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>11 (11,1%)</td><td>8 (7,6%)</td></tr><tr><td rowspan="2">Thrombose intra-stent*; n (%)</td><td>12 mois</td><td>1 (1,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr><tr><td>24 mois</td><td>1 (1,0%)</td><td>2 (1,9%)</td></tr></table>					Critères cliniques		ANGIOLITE N = 101	XIENCE N = 105	p	Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) ; n (%) [écart type]	12 mois	4 (4,0%)	7 (6,7%)	NS	24 mois	7 (7,1%) [2,9 ; 14,0]	8 (7,6%) [3,3 ; 14,5]	- Décès cardiaques ; n (%)	12 mois	0 (0,0%)	1 (1,0%)	24 mois	0 (0,0%)	1 (1,0%)	- Infarctus du myocarde ; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)	24 mois	2 (2,0%)	2 (1,9%)	- Revascularisation de la lésion cible ; n (%)	12 mois	3 (3,0%)	4 (3,8%)	24 mois	5 (5,1%)	5 (4,8%)	Événements cardiaques majeurs (MACE); n (%)	12 mois	11 (10,5%)	11 (10,5%)	24 mois	14 (14,1%)	12 (11,4%)	- Décès toutes causes ; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)	24 mois	2 (1,9%)	1 (1,0%)	- Tout Infarctus du myocarde ; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)	24 mois	2 (2,0%)	2 (1,9%)	- Toute Revascularisation ; n (%)	12 mois	9 (9,0%)	7 (6,7%)	24 mois	11 (11,1%)	8 (7,6%)	Thrombose intra-stent*; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)	24 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)																																
	Critères cliniques		ANGIOLITE N = 101	XIENCE N = 105	p																																																																																																					
	Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) ; n (%) [écart type]	12 mois	4 (4,0%)	7 (6,7%)	NS																																																																																																					
		24 mois	7 (7,1%) [2,9 ; 14,0]	8 (7,6%) [3,3 ; 14,5]																																																																																																						
	- Décès cardiaques ; n (%)	12 mois	0 (0,0%)	1 (1,0%)																																																																																																						
		24 mois	0 (0,0%)	1 (1,0%)																																																																																																						
	- Infarctus du myocarde ; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
		24 mois	2 (2,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
	- Revascularisation de la lésion cible ; n (%)	12 mois	3 (3,0%)	4 (3,8%)																																																																																																						
		24 mois	5 (5,1%)	5 (4,8%)																																																																																																						
	Événements cardiaques majeurs (MACE); n (%)	12 mois	11 (10,5%)	11 (10,5%)																																																																																																						
		24 mois	14 (14,1%)	12 (11,4%)																																																																																																						
	- Décès toutes causes ; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
		24 mois	2 (1,9%)	1 (1,0%)																																																																																																						
	- Tout Infarctus du myocarde ; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
		24 mois	2 (2,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
	- Toute Revascularisation ; n (%)	12 mois	9 (9,0%)	7 (6,7%)																																																																																																						
		24 mois	11 (11,1%)	8 (7,6%)																																																																																																						
	Thrombose intra-stent*; n (%)	12 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
		24 mois	1 (1,0%)	2 (1,9%)																																																																																																						
*définie ou probable selon la définition de l'ARC																																																																																																										
<table><tr><th colspan="3">Critères angiographiques</th><th>ANGIOLITE N=90</th><th>XIENCE N = 90</th><th>p</th></tr><tr><td colspan="3">Perte de lumière tardive intra- segment / LLL (mm) à 6 mois</td><td>0,00±0,44</td><td>0,06±0,38</td><td>NS*</td></tr><tr><td rowspan="5">MLD (mm)</td><td colspan="2">Baseline</td><td>0,88 ± 0,38</td><td>0,98 ± 0,41</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">Post-procédure</td><td>Intra-stent</td><td>2,53 ± 0,46</td><td>2,62 ± 0,45</td><td>NS</td></tr><tr><td>Intra-segment</td><td>2,30 ± 0,43</td><td>2,38 ± 0,46</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">A 6 mois</td><td>Intra-stent</td><td>2,49 ± 0,47</td><td>2,54 ± 0,53</td><td>NS</td></tr><tr><td>Intra-segment</td><td>2,29 ± 0,50</td><td>2,32 ± 0,53</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="5">RVD (mm)</td><td colspan="2">Baseline</td><td>2,81 ± 0,57</td><td>2,76 ± 0,59</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">Post-procédure</td><td>Intra-stent</td><td>2,91 ± 0,48</td><td>2,93 ± 0,45</td><td>NS</td></tr><tr><td>Intra-segment</td><td>2,87 ± 0,51</td><td>2,93 ± 0,50</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">A 6 mois</td><td>Intra-stent</td><td>2,85 ± 0,47</td><td>2,87 ± 0,46</td><td>NS</td></tr><tr><td>Intra-segment</td><td>2,84 ± 0,51</td><td>2,87 ± 0,52</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="5">DS (%)</td><td colspan="2">Baseline</td><td>68,7 ± 11,7</td><td>64,8 ± 12,8</td><td>0,02</td></tr><tr><td rowspan="2">Post-procédure</td><td>Intra-stent</td><td>12,9 ± 6,4</td><td>10,6 ± 6,3</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Intra-segment</td><td>19,9 ± 6,8</td><td>18,8 ± 6,8</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">A 6 mois</td><td>Intra-stent</td><td>12,3 ± 8,6</td><td>11,8 ± 8,7</td><td>NS</td></tr><tr><td>Intra-segment</td><td>19,3 ± 9,6</td><td>19,3 ± 10,2</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">GA (mm) Post-procédure</td><td>Intra-stent</td><td>1,65 ± 0,48</td><td>1,64 ± 0,50</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">BAR (mm) à 6 mois</td><td colspan="2">Intra-stent</td><td>1 (1,0%)</td><td>2 (1,9%)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Intra-segment</td><td>3 (3,3%)</td><td>4 (4,4%)</td><td>NS</td></tr></table>						Critères angiographiques			ANGIOLITE N=90	XIENCE N = 90	p	Perte de lumière tardive intra- segment / LLL (mm) à 6 mois			0,00±0,44	0,06±0,38	NS*	MLD (mm)	Baseline		0,88 ± 0,38	0,98 ± 0,41	NS	Post-procédure	Intra-stent	2,53 ± 0,46	2,62 ± 0,45	NS	Intra-segment	2,30 ± 0,43	2,38 ± 0,46	NS	A 6 mois	Intra-stent	2,49 ± 0,47	2,54 ± 0,53	NS	Intra-segment	2,29 ± 0,50	2,32 ± 0,53	NS	RVD (mm)	Baseline		2,81 ± 0,57	2,76 ± 0,59	NS	Post-procédure	Intra-stent	2,91 ± 0,48	2,93 ± 0,45	NS	Intra-segment	2,87 ± 0,51	2,93 ± 0,50	NS	A 6 mois	Intra-stent	2,85 ± 0,47	2,87 ± 0,46	NS	Intra-segment	2,84 ± 0,51	2,87 ± 0,52	NS	DS (%)	Baseline		68,7 ± 11,7	64,8 ± 12,8	0,02	Post-procédure	Intra-stent	12,9 ± 6,4	10,6 ± 6,3	0,01	Intra-segment	19,9 ± 6,8	18,8 ± 6,8	NS	A 6 mois	Intra-stent	12,3 ± 8,6	11,8 ± 8,7	NS	Intra-segment	19,3 ± 9,6	19,3 ± 10,2	NS	GA (mm) Post-procédure		Intra-stent	1,65 ± 0,48	1,64 ± 0,50	NS	BAR (mm) à 6 mois	Intra-stent		1 (1,0%)	2 (1,9%)	NS	Intra-segment		3 (3,3%)	4 (4,4%)	NS
Critères angiographiques			ANGIOLITE N=90	XIENCE N = 90	p																																																																																																					
Perte de lumière tardive intra- segment / LLL (mm) à 6 mois			0,00±0,44	0,06±0,38	NS*																																																																																																					
MLD (mm)	Baseline		0,88 ± 0,38	0,98 ± 0,41	NS																																																																																																					
	Post-procédure	Intra-stent	2,53 ± 0,46	2,62 ± 0,45	NS																																																																																																					
		Intra-segment	2,30 ± 0,43	2,38 ± 0,46	NS																																																																																																					
	A 6 mois	Intra-stent	2,49 ± 0,47	2,54 ± 0,53	NS																																																																																																					
		Intra-segment	2,29 ± 0,50	2,32 ± 0,53	NS																																																																																																					
RVD (mm)	Baseline		2,81 ± 0,57	2,76 ± 0,59	NS																																																																																																					
	Post-procédure	Intra-stent	2,91 ± 0,48	2,93 ± 0,45	NS																																																																																																					
		Intra-segment	2,87 ± 0,51	2,93 ± 0,50	NS																																																																																																					
	A 6 mois	Intra-stent	2,85 ± 0,47	2,87 ± 0,46	NS																																																																																																					
		Intra-segment	2,84 ± 0,51	2,87 ± 0,52	NS																																																																																																					
DS (%)	Baseline		68,7 ± 11,7	64,8 ± 12,8	0,02																																																																																																					
	Post-procédure	Intra-stent	12,9 ± 6,4	10,6 ± 6,3	0,01																																																																																																					
		Intra-segment	19,9 ± 6,8	18,8 ± 6,8	NS																																																																																																					
	A 6 mois	Intra-stent	12,3 ± 8,6	11,8 ± 8,7	NS																																																																																																					
		Intra-segment	19,3 ± 9,6	19,3 ± 10,2	NS																																																																																																					
GA (mm) Post-procédure		Intra-stent	1,65 ± 0,48	1,64 ± 0,50	NS																																																																																																					
BAR (mm) à 6 mois	Intra-stent		1 (1,0%)	2 (1,9%)	NS																																																																																																					
	Intra-segment		3 (3,3%)	4 (4,4%)	NS																																																																																																					
Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ; n (%) ; MLD (Minimal Lumen Diameter ; Diamètre luminal minimum) ; RVD (Reference Vessel Diameter ; Diamètre du vaisseau de référence) ; %DS (Diameter Stenosis ; Diamètre de sténose) ; AG (Acute Gain ; Gain immédiat de lumière), BAR (Binary restenosis ; resténoses binaires)																																																																																																										
*Différence (IC _{95%}) : 0,06 IC _{95%} [-0,06 ; 0,18] p supériorité. = 0,30 Différence (IC _{95%}) : - 0,06 IC _{95%} [-0,18 ; 0,06] ; p non infériorité = 0,007																																																																																																										
Événements indésirables	Les événements indésirables sont décrits ci-avant.																																																																																																									