

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
28 JUIN 2016

Faisant suite à l'examen du 14/06/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 28/06/2016

CONCLUSIONS

SEQUENT PLEASE, ballon actif à libération de Paclitaxel

Demandeur : B BRAUN MEDICAL (France)

Fabricant : B BRAUN MELSUNGEN AG (Allemagne)

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

Indications retenues :	– Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère) – Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de SEQUENT PLEASE – l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif)
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques <u>Recommandations ESC 2014</u> (Windecker S et al. 2014) L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2014 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment dans le cas des resténose intrastent nu et actif. Données spécifiques <u>Resténose intrastent nu</u> ▪ Etude RIBS V (Alfonso F et al. 2014) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée (n=189) dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'un stent enrobé d'évérolimus (XIENCE PRIME) par rapport à un ballon actif à libération de Paclitaxel (SEQUENT PLEASE) dans le traitement de la resténose intrastent nu. Le critère de jugement principal était le diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois. <u>Resténose intrastent actif</u> ▪ Etude RIBS IV (Alfonso F et al. 2015) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée (n=309) dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'un stent enrobé d'évérolimus (XIENCE PRIME) par rapport à un ballon actif à libération de Paclitaxel (SEQUENT PLEASE) dans le traitement de la resténose intrastent actif. Le critère de jugement principal était le diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	Le choix de la taille du ballonnet actif, repose sur plusieurs critères : – Le ratio diamètre de SEQUENT PLEASE/diamètre du vaisseau doit être de 0,8 à 1,0 – La longueur de SEQUENT PLEASE doit être choisie de telle sorte qu'il recouvre et dépasse d'au moins 2 mm à chaque extrémité la zone prédilatée. Dans le cas de la resténose intra stent actif, un délai de 90 jours minimum entre l'implantation du stent actif et l'utilisation de SEQUENT PLEASE doit être respecté. Une prédilatation au ballon nu est recommandée pour les lésions complexes qui incluent la resténose intra-stent. SEQUENT PLEASE doit être inflaté pendant au moins 30 secondes au niveau de la lésion. Le taux de sténose résiduelle après la prédilatation doit être inférieur à 30 %. Durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée : – Lorsque SEQUENT PLEASE est utilisé pour le traitement de la resténose intra-stent nu : 1 mois – Dans le cas d'une resténose intra-stent à libération de principe actif (DES) après une période de 12 mois après l'implantation du stent actif (DES) : 1 mois – Dans le cas d'une resténose intra-stent actif pendant les 12 premiers mois après l'implantation du stent actif : 1 mois de plus par rapport à la durée restante de la double thérapie anti-plaquettaire définie par la date

	d'implantation du stent actif. 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. SEQUENT PLEASE peut être associé à un stent nu, en cas de dissection notamment.
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 de SEQUENT PLEASE est comprise entre 2240 et 7100 patients par an.

Avis 1 définitif

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

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 concernés par la demande sont :

SEQUENT PLEASE

Diamètre	Longueur du ballon actif					
	10 mm	15 mm	17 mm	20 mm	26 mm	30 mm
2,0 mm	-	5022205	5022212	5022220	-	
2,5 mm	5022200	5022206	5022213	5022221	5022230	5022240
2,75 mm	-	5022207	5022214	5022222	5022231	
3,0 mm	5022201	5022208	5022215	5022223	5022232	5022242
3,5 mm	5022202	5022210	5022218	5022225	5022234	5022243
4,0 mm	5022204	5022211	5022219	5022227	-	

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Le demandeur revendique les indications suivantes :

- Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).

Le demandeur précise que sont exclus de ces indications:

- les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au paclitaxel/iopromide ou au produit de contraste angiographique ;
- les femmes enceintes ou allaitantes ;
- Les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou par athérectomie rotative, les occlusions totales du vaisseau à traiter, les lésions du tronc principal de l'artère coronaire gauche.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Le fabricant revendique deux comparateurs :

- ballon nu de dilatation coronaire
- stents actifs

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de SEQUENT PLEASE.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

SEQUENT PLEASE est un ballon actif à libération contrôlée de paclitaxel. La libération de paclitaxel est limitée au temps d'inflation du ballon au niveau de la lésion.

Le ballon SEQUENT PLEASE est serti sur un cathéter d'insertion muni de deux marqueurs radio opaques.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

SEQUENT PLEASE a pour objectif de diminuer le phénomène de resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent grâce aux propriétés anti inflammatoires et antiproliférative du paclitaxel.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43, 02/06/2016), les actes associés à l'insertion d'un ballon actif sont référencés sous le(s) chapitre(s) « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

- DDAF001 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF003 - Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF004 - Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF006 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF007 - Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF008 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF009 - Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF010 : Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

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

Recommandations ESC 2014

L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2014 une recommandation sur la revascularisation myocardique (Windecker S *et al.* 2014¹). Les ballons actifs et les stents actifs sont recommandés pour le traitement de la resténose intrastent actif ou nu (Recommandation de classe I, niveau de preuve A).

L'argumentaire soutenant ces recommandations est le suivant :

- *L'implantation de stents actifs est recommandée pour les patients ayant une resténose intrastent nu ou actif. Dans cette situation, les résultats des stents actifs sont supérieurs au ballon nu, aux stent nu et à la brachythérapie.*
- *Les ballons actifs sont aussi efficaces chez ces patients et sont particulièrement intéressant lorsque plus de deux couches de stents sont déjà présent dans le vaisseau*
- *Les ballons actifs sont supérieurs aux ballons nus et donnent des résultats similaires aux stents actifs de première génération chez les patients ayant une resténose sur stent nu ou actif*
- *En raison des résultats positifs réalisés sans implantation de stent additionnel, les ballons actifs pourraient représenter une option attractive pour les patients ayant une resténose intrastent actif, bien que nous ne savons pas s'ils sont aussi sûr et efficace dans cette indication que les stents actifs de nouvelle génération (diffusion d'analogue de limus)*

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Vingt et une publications ont été fournies par le demandeur : Scheller B *et al.* 2008², Scheller B *et al.* 2012³, Alfonso F *et al.* 2014⁴, Unverdorben M *et al.* 2009⁵ et Unverdorben M *et al.* 2014⁶, Habara S *et al.* 2011⁷, Rittger H *et al.* 2012⁸, Rittger H *et al.* 2015⁹, Alfonso F *et*

¹ S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J.P. Collet, J. Cremer, V. Falk, *et al.*, 2014 ESC/EACTS. Guidelines on Myocardial Revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous. Disponible sur <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/37/2541.full.pdf>

² Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. Clin Res Cardiol. 2008 Oct;97(10):773-81

³ Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Böhm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. JACC Cardiovasc Interv. 2012 Mar;5(3):323-30

⁴ Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A *et al.* A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent. 2014 Apr 15;63(14):1378-86.

⁵ Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. Circulation. 2009 Jun 16;119(23):2986-94.

⁶ Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. EuroIntervention. 2015 Dec 22;11(8):926-34.

⁷ Habara S(2011), Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirano A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosisM. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Feb;4(2):149-54.

al. 2015¹⁰, Xu B *et al.* 2014¹¹, Xu B *et al.* 2016¹², Byrne RA *et al.* 2013¹³, Kufner S *et al.* 2015¹⁴, Habara S *et al.* 2013¹⁵, Wöhrle J *et al.* 2012¹⁶, Uhlemann M *et al.* 2015¹⁷, Auffret V *et al.* 2016¹⁸, Gao S *et al.* 2015¹⁹, Lee JM *et al.* 2015²⁰, Giaccopo D *et al.* 2015²¹, Sethi A *et al.* 2015²². Ces 21 publications se rapportaient à :

- 9 études contrôlées randomisées (14 publications) concernant les indications suivantes :
 - resténose intrastent nu (3 études) : PACCOCATH ISR (Scheller *et al.* 2008, Scheller *et al.* 2012), RIBS V (Alfonson F *et al.* 2014), PEPCAD II (Unverdorben M *al.* 2009 et Unverdorben M *et al.* 2014).
 - resténose intrastent actif (5 études): Habara S *et al.* 2011, PEPCAD DES (Rittger H *et al.* 2012, Rittger H *et al.* 2015), RIBS IV (Alfonson *et al.* 2015), PEPCAD China (Xu B *et al.* 2014, Xu B *et al.* 2016), ISAR DESIRE 3 (Byrne RA *et al.* 2013, Kufner S *et al.* 2015)
 - resténose intrastent nu et actif (1 études) : Habara S *et al.* 2013.

Parmi ces 9 études, les études ayant les caractéristiques suivantes n'ont pas été retenues :

⁸ Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wöhrle J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1377-82

⁹ Rittger H, Waliszewski M, Brachmann J, Hohenforst-Schmidt W, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Schlundt C, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M. Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Nov;8(13):1695-700

¹⁰ Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR *et al.* . A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jul 7;66(1):23-33

¹¹ Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J; PEPCAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Feb;7(2):204-11

¹² Xu B, Qian J, Ge J, Wang J, Chen F, Chen J, Wei M, Chen Y, Yang Y, Gao R; PEPCAD China ISR investigators. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: A prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 17.

¹³ Byrne RA, Neumann FJ, Mehili J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K *et al.* Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):461-7.

¹⁴ Kufner S, Cassese S, Valeskini M, Neumann FJ, Schulz-Schüpke S, Hoppmann P, Fusaro M, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Jun;8(7):877-84

¹⁵ Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, *et al.* A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J.* 2013 Sep;166(3):527-33. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.002. Epub 2013 Aug 13.

¹⁶ Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, Barragan P, Simon JP, Cassel G, Scheller B. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 30;60(18):1733-8.

¹⁷ Uhlemann M Möbius-Winkler S, Adam J, Erbs S, Mangner N, Sandri M, Boudriot E, Woinke M, Schuler GC, Linke A. The Leipzig Prospective Drug-Eluting Balloon-Registry-- Outcome of 484 Consecutive Patients Treated for Coronary In-Stent Restenosis and De Novo Lesions Using Paclitaxel-Coated Balloons. *Circ J.* 2015 Dec 2

¹⁸ Auffret V, Berland J, Barragan P, Waliszewski M, Bonello L, Delarche N, Furber A, Albert F, Carrié D, Eltchaninoff H, Pansieri M, Schneeberger M, Piot C, Marcollet P, Bedossa M Treatment of drug-eluting stents in-stent restenosis with paclitaxel-coated balloon angioplasty: Insights from the French "real-world" prospective GARO Registry. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:690-6

¹⁹ Gao S, Shen J, Mukku VK, Wang MJ4, Akhtar M, Liu W. Efficacy of Drug-Eluting Balloons for Patients With In-Stent Restenosis: A Meta-Analysis of 8 Randomized Controlled Trials. *Angiology.* 2015 Oct 18. pii: 0003319715611826.

²⁰ Lee JM, Park J, Kang J, Jeon KH, Jung JH, Lee SE, Han JK, Kim HL, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Koo BK, Kim HS. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Mar;8(3):382-94. doi: 10.1016/j.jcin.2014.09.023. Epub 2015 Feb 18.

²¹ Giaccopo D, Gargiulo G, Aruta P, Capodanno P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ.* 2015 Nov 4;351:h5392. doi: 10.1136/bmj.h5392.

²² Sethi A, Malhotra G, Singh S, Singh PP, Khosla S. Efficacy of Various Percutaneous Interventions for In-Stent Restenosis: Comprehensive Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Nov;8(11).

- le comparateur étudié était un ballon nu ou un stent actif de première génération (TAXUS LIBERTE) (PACCOCATH ISR, PEPCAD II, Habara S *et al.* 2011, PEPCAD DES, PEPCAD China, ISAR DESIRE 3)
 - la population de patients étudiée n'était pas spécifique des resténoses intrastent actif ou des resténoses intrastent nu (Habara S *et al.* 2013).
- Deux études comparant SEQUENT PLEASE à un stent actif de deuxième génération (XIENCE PRIME) ont été retenues (RIBS V et RIBS IV).
- 4 méta-analyses : Gao S *et al.* 2015, Lee JM *et al.* 2015, Giaccopo D *et al.* 2015, Sethi A *et al.* 2015
Ces 4 méta-analyses n'ont pas été retenues car elles ont regroupé des études comparant SEQUENT PLEASE au Ballon nu. Deux de ces métanalyses n'étaient pas spécifique de SEQUENT PLEASE (Giaccopo D *et al.* 2015, Sethi A *et al.* 2015)
 - 3 registres : Wohrle J *et al.* 2012, Uhlemann M *et al.* 2015, Auffret V *et al.* 2016.
Le registre de Uhlemann M *et al.* 2015 n'a été retenu car il était monocentrique.

Etudes contrôlées randomisées

▪ Resténose intrastent nu

RIBS V (Alfonso F *et al.* 2014)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée totalisant 189 patients. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité d'un stent enrobé d'évérolimus (XIENCE PRIME) par rapport au ballon actif à libération de Paclitaxel/SEQUENT PLEASE, dans le traitement de la resténose intrastent nu.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- SEQUENT PLEASE (ballon actif à libération de Paclitaxel)
- XIENCE PRIME (stent enrobé d'évérolimus)

Le critère de jugement principal était le diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois.

Résultat du critère de jugement principal

	SEQUENT PLEASE n=84	XIENCE PRIME n=86	p
Diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois (mm),	2,01 ± 0,6	2,36 ± 0,6	<0,001

Commentaires

Après 9 mois de traitement, le diamètre minimal luminal intra segment était supérieur dans le groupe XIENCE PRIME par rapport au groupe SEQUENT PLEASE. Le diamètre minimal luminal intra segment est un critère angiographique. La pertinence clinique de la différence angiographique observée reste à établir. A 1 an de suivi, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de critères cliniques (critères secondaires).

▪ Resténose intrastent actif

RIBS IV (Alfonso F *et al.* 2015)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée totalisant 309 patients. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité d'un stent enrobé d'évérolimus (XIENCE PRIME) par

rapport au ballon actif à libération de Paclitaxel SEQUENT PLEASE, dans le traitement de la resténose intrastent actif.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- SEQUENT PLEASE (ballon actif à libération de Paclitaxel)
- XIENCE PRIME (stent enrobé d'évérolimus)

Le critère de jugement principal était le diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois.

Résultat du critère de jugement principal

	SEQUENT PLEASE n=139	XIENCE PRIME n=133	p
Diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois (mm),	1,80 ± 0,6	2,03 ± 0,7	<0,01

Commentaires

Après 9 mois de traitement, le diamètre minimal luminal intra segment était supérieur dans le groupe XIENCE PRIME par rapport au groupe SEQUENT PLEASE. Cependant, le diamètre minimal luminal intra segment est un critère angiographique et la pertinence clinique de la différence observée reste à établir.

Registres

Wohrle et al. 2012

Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique international (75 centres dans 8 pays).

Tous les patients traités par SEQUENT PLEASE ont été inclus (n=2095). Parmi ces 2095 patients, 1523 ont été traités pour une resténose intrastent.

Résultats

Les principales caractéristiques des patients traités pour une resténose intrastent sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Resténose intrastent actif	Resténose intrastent stent nu
Nombre de patients	464	743
Vaisseau cible		
IVA	37.7%	41.1%
circonflexe	20.8%	22.9%
artère coronaire droite	32.6%	32.0%
pontage	8.8%	4.0%
Occlusion totale	5.6% (27)	6.9% (54)
Thrombus intra coronaire	2.9% (14)	1.8% (14)
Type de lésions		
lésion diffuse	54.6% (263)	53.7% (420)
lésion ostiale	16.6% (80)	10.7% (84)
AHA/ACC type B2/ C lésion	41.8% (183)	49.4% (296)

ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association

Les résultats après 9 mois de suivi sont représentés ci-dessous :

	Resténose intrastent actif	Resténose intrastent stent nu
Revascularisation de la lésion cible (TLR), %	9.6%	3.8%
MACE, %	11,6 %	5,3 %
Revascularisation du vaisseau cible, %	10,1 %	5,2 %
Infarctus du myocarde, %	3,2 %	1,2 %
Décès cardiaque, %	0,7 %	1,1 %

Auffret et al. 2016

Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique (13 centres français).

Tous les patients consécutifs traités par SEQUENT PLEASE pour une resténose intrastent actif ont été inclus (n=206).

Résultats

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Age moyen, années	67,7 ± 10,2
Homme, n (%)	166 (80,6%)
Diabète, n (%)	85 (41,3%)
Localisation, n (%)	
IVA	79 (37,6 %)
circonflexe	58 (27,6%)
artère coronaire droite	61 (29%)
autre	12 (5,7%)

Les résultats après 9 mois de suivi sont représentés ci-dessous :

Revascularisation de la lésion cible (TLR), n (%)	13 (7%)
Décès, n (%)	5 (2,7%)
Décès de cause cardiaque, n (%)	4 (2,1%)
Infarctus du myocarde, n (%)	9 (4,8%)
Revascularisation du vaisseau (TVR), n (%)	19 (10,2%)
MACE, n (%)	20 (10,7%)

MACE : Major Cardiac Adverse Events

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements de matériovigilance fournis par le fabricant sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Monde	Période 2011	Période 2012	Période 2013	Période 2014	Période 2015	Total (2011-2015)
Nombre d'unités vendues						
Cumul des unités vendues						
Nombre total d'événements rapportés	0	0	1	3	0	4
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)						
Cumul des événements	0	0	1	4	4	4
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)						
Monde	Période 2011	Période 2012	Période 2013	Période 2014	Période 2015	Total
Eclatement du ballon			1			1
Perforation du vaisseau après surinflation du ballon				1 (Autriche)		1
Resténose coronaire				1 (Japon)		1
Nausée et vomissement un jour post procédure				1 (Japon)		1
Décès						0

Au total, L'European Society of Cardiology (ESC) recommande l'utilisation des ballons actifs et des stents actifs pour le traitement de la resténose intrastent actif ou nu. Deux études contrôlées randomisées ont comparé le stent enrobé d'évérolimus XIENCE PRIME au ballon actif SEQUENT PLEASE dans le traitement de la resténose intrastent-nu (étude RIBS V) et de la resténose intrastent-actif (RIBS IV). Ces deux études ont rapporté une supériorité de XIENCE PRIME par rapport à SEQUENT PLEASE en terme de diamètre minimal luminal intra-segment à 9 mois (respectivement $2,36 \pm 0,6$ vs $2,01 \pm 0,6$, $p < 0,001$ pour RIBS V et $2,03 \pm 0,7$ vs $1,80 \pm 0,6$, $p < 0,01$ pour RIBS IV). Toutefois, le diamètre le minimal luminal intra-segment à 9 mois est un critère de jugement angiographique non clinique.

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 thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic²³. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 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 et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- 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 optimal¹²

Les dérivés nitrés 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 sublinguale¹²

- 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 un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

Dans le cas de la resténose intrastent (nu ou actif) clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), les stents actifs sont recommandés.

Au vu des données, la Commission estime que le SEQUENT PLEASE a un intérêt dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.

²³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de SEQUENT PLEASE dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.

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.

L'insuffisance coronaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.
- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3. IMPACT

SEQUENT PLEASE répond à un besoin déjà couvert par les stents actifs.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire, SEQUENT PLEASE a un intérêt de santé publique.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- **Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)**
- **Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).**

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

Le choix de la taille du ballonnet actif, repose sur plusieurs critères :

- Le ratio diamètre de SEQUENT PLEASE/diamètre du vaisseau doit être de 0.8 à 1.0
- La longueur de SEQUENT PLEASE doit être choisie de telle sorte qu'il recouvre et dépasse d'au moins 2 mm à chaque extrémité la zone pré dilatée.

Dans le cas de la resténose intra stent actif, un délai de 90 jours minimum entre l'implantation du stent actif et l'utilisation de SEQUENT PLEASE doit être respecté.

Une pré dilatation au ballon nu est recommandée pour les lésions complexes qui incluent la resténose intra-stent.

SEQUENT PLEASE doit être inflaté pendant au moins 30 secondes au niveau de la lésion.

Le taux de sténose résiduelle après la pré dilatation doit être inférieur à 30 %.

Durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée :

- Lorsque SEQUENT PLEASE est utilisé pour le traitement de la resténose intra-stent nu : 1 mois
- Dans le cas d'une resténose intra-stent à libération de principe actif (DES) après une période de 12 mois après l'implantation du stent actif (DES) : 1 mois
- Dans le cas d'une resténose intra-stent actif pendant les 12 premiers mois après l'implantation du stent actif : 1 mois de plus par rapport à la durée restante de la double thérapie anti-plaquettaire définie par la date d'implantation du stent actif.

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.

SEQUENT PLEASE peut être associé à un stent nu, en cas de dissection notamment.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

Les stents actifs sont recommandés par l'ESC dans le traitement de la resténose intrastent nu et de la resténose intrastent actif.

Le comparateur retenu est « les stents actifs ».

06.2. NIVEAU D'ASA

Les études comparatives rapportent une efficacité supérieure du stent enrobé d'évérolimus XIENCE PRIME par rapport à SEQUENT PLEASE en termes de diamètre minimal luminal intra-segment à 9 mois. Cependant, ce critère de jugement est un critère angiographique et pas un critère clinique. Aucune des études fournies n'a comparé SEQUENT PLEASE aux stents actifs en utilisant comme critère de jugement principal un critère clinique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents actifs.
--

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

En 2014, la pose de stents concernait 109 850 patients en France (28 604 patients pour les stents nus ou non actifs et 81 246 patients pour les stents actifs)²⁴. Le taux de resténose intrastent nu étant estimé à 5%, 1 430 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE dans cette indication. Le taux de resténose intrastent actif a été décrit entre 1 à 7 %^{25,26}. Huit cent douze à 5 681 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE dans l'indication de la resténose intrastent actif.

Au total, entre 2 242 et 7 111 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE pour le traitement d'une resténose intrastent nu ou d'une resténose intrastent actif.

La population cible de SEQUENT PLEASE est comprise entre 2 240 et 7 100 patients par an.

²⁴ Source PMSI

²⁵ Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, Marso SP, Pencina MJ, Cutlip DE *et al.* Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(4):327-34.

²⁶ Registre SCAAR

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude RIBS V Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). J Am Coll Cardiol. 2014 ;63(14):1378-86.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre janvier 2010 à janvier 2012
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité du stent actif XIENCE PRIME au ballon actif SEQUENT PLEASE dans le traitement de la resténose intrastent nu.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - resténose intrastent nu (diamètre de la sténose >50 %) - angor ou preuve objective d'ischémie - resténoses aux extrémités du stent éligibles seulement quand le bord du stent était clairement sténosé. Critères de non inclusion : - diamètre de vaisseaux ≤2 mm - lésions très diffuses (longueur> 30 mm) - resténose intrastent précoce (< 1 mois) - Infarctus du myocarde aiguë - thrombose intra coronaire - contreindication à l'aspirine et au clopidogrel - insuffisance rénale sévère - insuffisance hépatique sévère - pathologie vasculaire périphérique sévère - espérance de vie <1 an - toute pathologie systémique majeure pouvant interférer avec les résultats angiographiques ou cliniques
Cadre et lieu de l'étude	25 centres en Espagne
Produits étudiés	Deux groupes de patients : - SEQUENT PLEASE (ballon actif à libération de Paclitaxel) - XIENCE PRIME (stent enrobé d'évérolimus) Cross-over du groupe SEQUENT PLEASE vers XIENCE PRIME en cas d'échec de la dilatation (sténose résiduelle >50 %) ou dissection majeure. Clopidogrel (75 mg/j) : pendant 1 an pour le groupe XIENCE PRIME et 3 mois pour le groupe SEQUENT PLEASE
Critère de jugement principal	Diamètre luminal minimal intra-segment à 9 mois de suivi (mesuré par coronarographie quantitative)
Principaux critères de jugement secondaires	Critères angiographiques à 9 mois Evénements cliniques à 1 an de suivi : - décès - décès de cause cardiaque - infarctus du myocarde - revascularisation de la lésion cible - revascularisation du vaisseau cible - MAE (Major Adverse Event) : décès + Infarctus du myocarde + Revascularisation du vaisseau cible

	- MACE (Major Cardiac Adverse Event) : Décès cardiaque+ infarctus du myocarde + revascularisation du vaisseau cible
Taille de l'échantillon	A partir des données de la littérature un diamètre luminal minimum de $2,3 \pm 0,7$ était attendu pour le groupe XIENCE PRIME et de $2,0 \pm 0,7$ pour le groupe SEQUENT PLEASE. 172 patients étaient nécessaires (86 dans chaque groupe) pour détecter une supériorité du EES vs SP (puissance de 80%, erreur alpha = 5%). Pour tenir compte des perdus de vue 190 patients ont été calculés comme nécessaires Une valeur du $p < 0,05$ était considérée comme significative
Méthode de randomisation	Randomisation téléphonique selon un code généré par ordinateur. Randomisation stratifiée selon la longueur de la lésion (≤ 10 mm ou >10 mm) et la localisation de la lésion (intrastent versus extrémité du stent) Patients et investigateurs n'étaient pas en aveugle du traitement alloué Evaluation en aveugle des événements cliniques et des résultats angiographique
Méthode d'analyse des résultats	Etude de supériorité Analyse en intention de traiter sauf mention contraire Données catégorielles (pourcentages) : test exact de Fisher ou χ^2. Données continues (moyenne $\pm$ écart type ou par la médiane ou par écart interquartile) : test t de Student ou par le test de Mann Withney. Risques relatifs (hazard ratio) et intervalles de confiance (95%) : modèles de Cox et comparés avec le test de Wald. Une valeur du $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	189 patients inclus (groupe SEQUENT PLEASE : 95 patients et groupe XIENCE PRIME : 94 patients) 170 patients analysés (groupe SEQUENT PLEASE : 84 patients et groupe XIENCE PRIME : 86 patients)
Durée du suivi	suivi angiographique : Durée moyenne = 249 jours suivi clinique : 1 an

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes				
		SEQUENT PLEASE (n=95)	XIENCE PRIME (n=94)	p
	Patients			
	Age ± ET	67±11	64±12	0,04
	Femmes, n (%)	13 (14%)	12 (13%)	ns
	Diabète, n (%)	30 (32%)	19 (20%)	ns
	Fumeur, n (%)	56 (59%)	70 (75%)	0,02
	Angor, n (%)			ns
	instable	38 (40%)	42 (45%)	
	stable	43 (45%)	41 (44%)	
	silencieux	14 (15%)	11 (12%)	
	ATCD d'infarctus du myocarde, n (%)	57 (60%)	56 (60%)	ns
	ATCD de pontage, n (%)	4 (4%)	7 (7%)	ns
	Plus d'une intervention sur la lésion à traiter, n (%)	6 (6%)	2 (2%)	ns
	Fraction d'éjection ± ET	58 ± 13	59 ± 12	ns
	Lésion			
	Localisation, n (%)			ns
	artère inter-ventriculaire antérieure	35 (37%)	37 (39%)	
	Artère circonflexe	21 (22%)	22 (23%)	
	Artère coronaire droite	37 (39%)	32 (34%)	
	pontage (veine saphène)	2 (2%)	3 (3%)	
	Type de lésion (Mehran), n (%)			ns
	I	38 (40%)	34 (36%)	
	II	45 (47%)	42 (45%)	
	III-IV	12 (13%)	18 (19%)	
	Lésion B2-C, n (%)	48 (51%)	51 (54 %)	ns
	Résténose au bord du stent, n (%)	6 (6%)	7 (7%)	ns
	Diamètre du vaisseau (mm), ET	2,64 ± 0,6	2,64 ± 0,6	ns
	Diamètre minimal (mm) , ET	1,02 ± 0,4	0,93 ± 0,4	ns
	Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	61 ± 14	65 ± 13	ns
longueur de la lésion (mm), ET	13,7 ± 7	13,8 ± 6	ns	
Lésion diffuse >10 mm, n (%)	58 (62%)	66 (71%)	ns	
Cross over, n (%)	8 (8%)	0		
Résultats exprimés en moyenne, ET : écart type, n : nombre, ATCD : antécédent, ns : non statistiquement significatif.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal				
		SEQUENT PLEASE n=84	XIENCE PRIME n=86	p
	Diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois (mm), ET	2,01 ± 0,6	2,36 ± 0,6	<0,001
ET : écart type				

Résultats inhérents aux principaux critères de jugement secondaires	Résultats angiographiques à 9 mois de suivi				
		SEQUENT PLEASE	XIENCE PRIME	p	
		n=84	n=86		
	Intra-segment				
	Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET	2,70 ± 0,5	2,73 ± 0,5	ns	
	Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	25 ± 20	13 ± 17	<0,001	
	Resténose binaire, n (%)	8 (9,5%)	4 (4,7%)	ns	
	Perte de lumière tardive (mm) ± ET	0,14 ± 0,5	0,04 ± 0,5	ns	
	Index de perte	0,06 ± 0,6	0,002 ± 0,4	ns	
	Gain luminal net (mm) ± ET	0,99 ± 0,6	1,41 ± 0,6	<0,001	
	Intra lésion				
	Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET	2,70 ± 0,5	2,81 ± 0,5	ns	
	Diamètre luminal minimal (mm) ± ET	2,03 ± 0,6	2,44 ± 0,6	<0,001	
	Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	24 ± 20	13 ± 15	<0,001	
	Résultats exprimés en moyenne, n : nombre de patient, ET : écart type				
Effets indésirables	Evénements cliniques à 1 an de suivi				
		SEQUENT PLEASE	XIENCE PRIME	p	RR [IC 95%]
		n=95	n=94		
	Décès, n (%)	4 (4%)	0 (0%)	ns	-
	Décès de cause cardiaque, n (%)	1 (1%)	0 (0%)	ns	-
	Infarctus du myocarde, n (%)	3 (3%)	4 (4%)	ns	1,37 [0,31-6,11]
	Revascularisation de la lésion cible, n (%)	6 (6%)	1 (1%)	ns	0,16 [0,02-1,32]
	Revascularisation du vaisseau cible, n (%)	6 (6%)	2 (2%)	ns	0,32 [0,07 - 1,59]
	MAE, n (%)	11 (12%)	6 (6%)	ns	0,55 [0,20-1,49]
	MACE, n (%)	8 (8%)	6 (6%)	ns	0,76 [0,26-2,18]
	RR : risque, relatif, IC : intervalle de confiance, MAE : <i>Major Adverse Event</i> (décès + Infarctus du myocarde + Revascularisation du vaisseau cible), MACE : <i>Major Cardiac Adverse Event</i> (Décès cardiaque+ infarctus du myocarde + revascularisation du vaisseau cible)				
	Effets indésirables pendant l'hospitalisation:				
	- XIENCE : infarctus du myocarde n'entraînant pas de décès et ne nécessitant pas de ré-intervention sur le vaisseau cible (4 patients)				
	- SEQUENT PLEASE : 0				

Référence	Etude RIBS IV Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2015 Jul 7;66(1):23-33
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre janvier 2010 à août 2013
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité du stent actif XIENCE PRIME au ballon actif SEQUENT PLEASE dans le traitement de la resténose intrastent actif.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - resténose intrastent actif (diamètre de la sténose >50 %) - angor ou preuve objective d'ischémie Sont également inclus : - les patients ayant plus d'un épisode de resténose ou plus d'une couche de stent au niveau de la lésion à traiter - les patients avec une resténose distale impliquant le bord du stent Critères de non inclusion : - type de stent restenosé non identifiable - location du stent imprécise - diamètre de vaisseaux ≤2 mm - lésions très diffuses (longueur > 30 mm) - occlusion totale (TIMI= 0) - resténose intrastent précoce (< 1 mois) - infarctus du myocarde aigu - thrombus détecté à l'examen angiographique - patients souffrant de pathologies sévères (incluant hépatiques, rénales) - patients avec une espérance de vie <1 an - patients avec une pathologie vasculaire périphérique ou des difficultés anticipées au suivi angiographique - contre-indication à l'aspirine et au clopidogrel
Cadre et lieu de l'étude	23 centres en Espagne
Produits étudiés	Deux groupes de patients : - SEQUENT PLEASE (ballon actif à libération de Paclitaxel) - XIENCE PRIME (stent enrobé d'évérolimus) Cross-over possible en cas d'échec de la dilatation (sténose résiduelle >50 %) ou dissection résiduelle majeure (> type C). Clopidogrel (75 mg/j) : pendant 1 an pour le groupe XIENCE PRIME et 3 mois pour le groupe SEQUENT PLEASE
Critère de jugement principal	Diamètre luminal minimal intra-segment à 9 mois de suivi
Principaux critères de jugement secondaires	Critères angiographiques à 9 mois Événements cliniques à 1 an de suivi : - décès - décès de cause cardiaque - infarctus du myocarde - revascularisation de la lésion cible - revascularisation du vaisseau cible - MAE (Major Adverse Event)

Taille de l'échantillon	A partir de données cliniques publiées les auteurs ont pris comme hypothèses une perte de lumière de 0,40 mm et un diamètre luminal moyen de 1,80 ±0,6 mm pour SEQUENT PLEASE et une perte de lumière de 0,60 mm et un diamètre luminal moyen de 2,0 ±0,6 mm pour XIENCE. 142 patients par bras étaient nécessaires pour détecter une supériorité du XIENCE vs SEQUENT (puissance de 80%, erreur alpha = 5%). Pour tenir compte des perdus de vue 310 patients ont été calculés comme nécessaires																																																																																								
Méthode de randomisation	Randomisation informatique selon un code généré par ordinateur Randomisation stratifiée selon la longueur de la lésion (≤ 10 mm ou >10 mm) et la localisation de la lésion (intrastent versus extrémité du stent) Patients et investigateurs n'étaient pas en aveugle du traitement alloué Evaluation en aveugle des événements cliniques et des résultats angiographique																																																																																								
Méthode d'analyse des résultats	Etude de supériorité Données catégorielles (pourcentages) : test exact de Fisher ou chi2. Données continues (moyenne ± écart type ou par la médiane ou par écart interquartile) : test t de Student ou par le test de Mann Withney. Risques relatifs (hazard ratio) et intervalles de confiance (95%) : modèles de Cox et comparés avec le test de Wald. Une valeur du p <0,05 était considérée comme statistiquement significative.																																																																																								
RESULTATS																																																																																									
Nombre de sujets analysés	309 patients randomisés (groupe SEQUENT PLEASE : 154 patients et groupe XIENCE PRIME : 155 patients) 272 patients analysés pour les critères angiographiques à 9 mois 272 patients analysés pour les critères cliniques à 1 an																																																																																								
Durée du suivi	suivi angiographique : Durée moyenne = 247 jours suivi clinique : 1 an																																																																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>SEQUENT PLEASE (n=154)</th><th>XIENCE PRIME (n=155)</th><th>p</th></tr><tr><td colspan="4">Patients</td></tr><tr><td>Age ± ET</td><td>66±10</td><td>66±10</td><td>ns</td></tr><tr><td>Femmes, n (%)</td><td>27 (18%)</td><td>25 (16%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Diabète, n (%)</td><td>75 (49%)</td><td>66 (43%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Fumeur, n (%)</td><td>89 (58%)</td><td>87 (56%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Angor, n (%)</td><td></td><td></td><td>ns</td></tr><tr><td> instable</td><td>80 (52%)</td><td>79 (51%)</td><td></td></tr><tr><td> Stable/silencieux</td><td>74 (48%)</td><td>76 (49%)</td><td></td></tr><tr><td>ATCD d'infarctus du myocarde, n (%)</td><td>73 (47%)</td><td>77 (50%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>ATCD de pontage, n (%)</td><td>16 (10%)</td><td>17 (11%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Plus d'une intervention sur la lésion à traiter, n (%)</td><td>17 (12%)</td><td>18 (12%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Fraction d'éjection ± ET</td><td>58 ± 12</td><td>59 ± 11</td><td>ns</td></tr><tr><td colspan="4">Lésion</td></tr><tr><td>Localisation, n (%)</td><td></td><td></td><td>ns</td></tr><tr><td> artère inter-ventriculaire antérieure</td><td>77 (50%)</td><td>71 (46%)</td><td></td></tr><tr><td> artère circonflexe</td><td>27 (18%)</td><td>34 (22%)</td><td></td></tr><tr><td> artère coronaire droite</td><td>43 (28%)</td><td>45 (29%)</td><td></td></tr><tr><td> pontage (veine saphène)</td><td>7 (4%)</td><td>5 (3%)</td><td></td></tr><tr><td>Type de lésion (Mehran), n (%)</td><td></td><td></td><td>ns</td></tr><tr><td> I</td><td>97 (63%)</td><td>99 (64 %)</td><td></td></tr><tr><td> II</td><td>53 (34%)</td><td>44 (28 %) 12</td><td></td></tr></table>		SEQUENT PLEASE (n=154)	XIENCE PRIME (n=155)	p	Patients				Age ± ET	66±10	66±10	ns	Femmes, n (%)	27 (18%)	25 (16%)	ns	Diabète, n (%)	75 (49%)	66 (43%)	ns	Fumeur, n (%)	89 (58%)	87 (56%)	ns	Angor, n (%)			ns	instable	80 (52%)	79 (51%)		Stable/silencieux	74 (48%)	76 (49%)		ATCD d'infarctus du myocarde, n (%)	73 (47%)	77 (50%)	ns	ATCD de pontage, n (%)	16 (10%)	17 (11%)	ns	Plus d'une intervention sur la lésion à traiter, n (%)	17 (12%)	18 (12%)	ns	Fraction d'éjection ± ET	58 ± 12	59 ± 11	ns	Lésion				Localisation, n (%)			ns	artère inter-ventriculaire antérieure	77 (50%)	71 (46%)		artère circonflexe	27 (18%)	34 (22%)		artère coronaire droite	43 (28%)	45 (29%)		pontage (veine saphène)	7 (4%)	5 (3%)		Type de lésion (Mehran), n (%)			ns	I	97 (63%)	99 (64 %)		II	53 (34%)	44 (28 %) 12	
	SEQUENT PLEASE (n=154)	XIENCE PRIME (n=155)	p																																																																																						
Patients																																																																																									
Age ± ET	66±10	66±10	ns																																																																																						
Femmes, n (%)	27 (18%)	25 (16%)	ns																																																																																						
Diabète, n (%)	75 (49%)	66 (43%)	ns																																																																																						
Fumeur, n (%)	89 (58%)	87 (56%)	ns																																																																																						
Angor, n (%)			ns																																																																																						
instable	80 (52%)	79 (51%)																																																																																							
Stable/silencieux	74 (48%)	76 (49%)																																																																																							
ATCD d'infarctus du myocarde, n (%)	73 (47%)	77 (50%)	ns																																																																																						
ATCD de pontage, n (%)	16 (10%)	17 (11%)	ns																																																																																						
Plus d'une intervention sur la lésion à traiter, n (%)	17 (12%)	18 (12%)	ns																																																																																						
Fraction d'éjection ± ET	58 ± 12	59 ± 11	ns																																																																																						
Lésion																																																																																									
Localisation, n (%)			ns																																																																																						
artère inter-ventriculaire antérieure	77 (50%)	71 (46%)																																																																																							
artère circonflexe	27 (18%)	34 (22%)																																																																																							
artère coronaire droite	43 (28%)	45 (29%)																																																																																							
pontage (veine saphène)	7 (4%)	5 (3%)																																																																																							
Type de lésion (Mehran), n (%)			ns																																																																																						
I	97 (63%)	99 (64 %)																																																																																							
II	53 (34%)	44 (28 %) 12																																																																																							

	<table><tr><td>III-IV</td><td>4 (3%)</td><td>(8%)</td><td></td></tr><tr><td>Lésion B2-C, n (%)</td><td>69 (45%)</td><td>69 (45 %)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Type de stent actif, n (%)</td><td></td><td></td><td>ns</td></tr><tr><td>Limus</td><td>111 (72%)</td><td>113 (73%)</td><td></td></tr><tr><td>Paclitaxel</td><td>39 (25%)</td><td>37 (24%)</td><td></td></tr><tr><td>inconnu</td><td>4 (3%)</td><td>5 (3%)</td><td></td></tr><tr><td>Résténose au bord du stent, n (%)</td><td>36 (23%)</td><td>39 (2%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau (mm), ET</td><td>2,59 ± 0,5</td><td>2,67 ± 0,5</td><td>ns</td></tr><tr><td>Diamètre minimal (mm), ET</td><td>0,79 ± 0,4</td><td>0,75 ± 0,4</td><td>ns</td></tr><tr><td>Sténose (% du diamètre luminal) ± ET</td><td>69 ± 17</td><td>72 ± 15</td><td>ns</td></tr><tr><td>Longueur de la lésion (mm), ET</td><td>10,4 ± 5,6</td><td>10,7 ± 5,4</td><td>ns</td></tr><tr><td>Lésion diffuse >10 mm, n (%)</td><td>58 (38%)</td><td>64 (42%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Cross over, n (%)</td><td>5 (3%)</td><td>1 (0,6%)</td><td>ns</td></tr></table> Résultats exprimés en moyenne, ET : écart type, n : nombre , ATCD : antécédent	III-IV	4 (3%)	(8%)		Lésion B2-C, n (%)	69 (45%)	69 (45 %)	ns	Type de stent actif, n (%)			ns	Limus	111 (72%)	113 (73%)		Paclitaxel	39 (25%)	37 (24%)		inconnu	4 (3%)	5 (3%)		Résténose au bord du stent, n (%)	36 (23%)	39 (2%)	ns	Diamètre du vaisseau (mm), ET	2,59 ± 0,5	2,67 ± 0,5	ns	Diamètre minimal (mm), ET	0,79 ± 0,4	0,75 ± 0,4	ns	Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	69 ± 17	72 ± 15	ns	Longueur de la lésion (mm), ET	10,4 ± 5,6	10,7 ± 5,4	ns	Lésion diffuse >10 mm, n (%)	58 (38%)	64 (42%)	ns	Cross over, n (%)	5 (3%)	1 (0,6%)	ns
III-IV	4 (3%)	(8%)																																																			
Lésion B2-C, n (%)	69 (45%)	69 (45 %)	ns																																																		
Type de stent actif, n (%)			ns																																																		
Limus	111 (72%)	113 (73%)																																																			
Paclitaxel	39 (25%)	37 (24%)																																																			
inconnu	4 (3%)	5 (3%)																																																			
Résténose au bord du stent, n (%)	36 (23%)	39 (2%)	ns																																																		
Diamètre du vaisseau (mm), ET	2,59 ± 0,5	2,67 ± 0,5	ns																																																		
Diamètre minimal (mm), ET	0,79 ± 0,4	0,75 ± 0,4	ns																																																		
Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	69 ± 17	72 ± 15	ns																																																		
Longueur de la lésion (mm), ET	10,4 ± 5,6	10,7 ± 5,4	ns																																																		
Lésion diffuse >10 mm, n (%)	58 (38%)	64 (42%)	ns																																																		
Cross over, n (%)	5 (3%)	1 (0,6%)	ns																																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td></td><td>SEQUENT PLEASE n=139</td><td>XIENCE PRIME n=133</td><td>p</td></tr><tr><td>Diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois (mm), ET</td><td>1,80 ± 0,6</td><td>2,03 ± 0,7</td><td><0,01</td></tr></table> ET : écart type		SEQUENT PLEASE n=139	XIENCE PRIME n=133	p	Diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois (mm), ET	1,80 ± 0,6	2,03 ± 0,7	<0,01																																												
	SEQUENT PLEASE n=139	XIENCE PRIME n=133	p																																																		
Diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois (mm), ET	1,80 ± 0,6	2,03 ± 0,7	<0,01																																																		
Résultats inhérents aux principaux critères de jugement secondaires	Résultats angiographiques à 9 mois de suivi <table><tr><td></td><td>SEQUENT PLEASE n=139</td><td>XIENCE PRIME n=133</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="4">intra-segment</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET</td><td>2,60 ± 0,6</td><td>2,66 ± 0,6</td><td>ns</td></tr><tr><td>Sténose (% du diamètre luminal) ± ET</td><td>30 ± 22</td><td>23 ± 22</td><td>0,009</td></tr><tr><td>Resténose, n (%)</td><td>27 (19%)</td><td>15 (11%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Perte de lumière tardive (mm) ± ET</td><td>0,30 ± 0,6</td><td>0,18 ± 0,6</td><td>ns</td></tr><tr><td>Index de perte</td><td>0,22 ± 0,5</td><td>0,03 ± 0,6</td><td>0,03</td></tr><tr><td>Gain luminal net (mm) ± ET</td><td>1,01 ± 0,7</td><td>1,28 ± 0,7</td><td>0,002</td></tr><tr><td colspan="4">intra lésion</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET</td><td>2,67 ± 0,6</td><td>2,76 ± 0,5</td><td>ns</td></tr><tr><td>Diamètre luminal minimal (mm) ± ET</td><td>1,89 ± 0,7</td><td>2,20 ± 0,7</td><td><0,001</td></tr><tr><td>sténose (% du diamètre luminal) ± ET</td><td>28 ± 22</td><td>19 ± 23</td><td>0,001</td></tr></table> Résultats exprimés en moyenne, n : nombre de patient, ET : écart type		SEQUENT PLEASE n=139	XIENCE PRIME n=133	p	intra-segment				Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET	2,60 ± 0,6	2,66 ± 0,6	ns	Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	30 ± 22	23 ± 22	0,009	Resténose, n (%)	27 (19%)	15 (11%)	ns	Perte de lumière tardive (mm) ± ET	0,30 ± 0,6	0,18 ± 0,6	ns	Index de perte	0,22 ± 0,5	0,03 ± 0,6	0,03	Gain luminal net (mm) ± ET	1,01 ± 0,7	1,28 ± 0,7	0,002	intra lésion				Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET	2,67 ± 0,6	2,76 ± 0,5	ns	Diamètre luminal minimal (mm) ± ET	1,89 ± 0,7	2,20 ± 0,7	<0,001	sténose (% du diamètre luminal) ± ET	28 ± 22	19 ± 23	0,001				
	SEQUENT PLEASE n=139	XIENCE PRIME n=133	p																																																		
intra-segment																																																					
Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET	2,60 ± 0,6	2,66 ± 0,6	ns																																																		
Sténose (% du diamètre luminal) ± ET	30 ± 22	23 ± 22	0,009																																																		
Resténose, n (%)	27 (19%)	15 (11%)	ns																																																		
Perte de lumière tardive (mm) ± ET	0,30 ± 0,6	0,18 ± 0,6	ns																																																		
Index de perte	0,22 ± 0,5	0,03 ± 0,6	0,03																																																		
Gain luminal net (mm) ± ET	1,01 ± 0,7	1,28 ± 0,7	0,002																																																		
intra lésion																																																					
Diamètre du vaisseau de référence (mm) ± ET	2,67 ± 0,6	2,76 ± 0,5	ns																																																		
Diamètre luminal minimal (mm) ± ET	1,89 ± 0,7	2,20 ± 0,7	<0,001																																																		
sténose (% du diamètre luminal) ± ET	28 ± 22	19 ± 23	0,001																																																		

	Evénements cliniques à 1 an de suivi				
	SEQUENT PLEASE	XIENCE PRIME	p	RR	
	n=154	n=155			[IC 95%]
	Décès, n (%)	3 (1,9 %)	4 (2,6 %)	ns	1,32 [0,30-5,90]
	Décès de cause cardiaque, n (%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)	ns	0,99 [0,14-7,02]
	Infarctus du myocarde, n (%)	5 (3,2 %)	2 (1,3%)	ns	0,40 [0,08-2,04]
	Revascularisation de la lésion cible, n (%)	20 (13%)	7 (4,5%)	ns	0,33 [0,14-0,79]
	Revascularisation du vaisseau cible, n (%)	25 (16,2%)	13 (8,4%)	0,03	0,49 [0,25 - 0,97]
	MACE avec revascularisation de la lésion cible, n (%)	24 (16%)	10 (7%)	0,009	0,39 [0,19-0,83]
	MACE revascularisation du vaisseau cible, n (%)	28 (18%)	16 (10%)	0,042	0,58 [0,35-0,98]
	RR : risque, relatif, IC : intervalle de confiance, MACE : <i>Major Cardiac Adverse Event</i> (Décès cardiaque+ infarctus du myocarde + revascularisation de la lésion cible ou revascularisation du vaisseau cible)				
Effets indésirables	Effets indésirables pendant l'hospitalisation : - XIENCE : infarctus du myocarde (n=1), MACE (n=1) - SEQUENT PLEASE : décès (n=1), décès cardiaque (n=1), infarctus du myocarde (n=2), MACE (n=2)				