

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 mai 2021

Faisant suite à l'examen du 30/03/2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 13/04/2021.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 25/05/2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 25/05/2021.

CONCLUSIONS

SEQUENT PLEASE NEO, ballon actif à libération de paclitaxel

Demandeur : B. BRAUN MEDICAL FRANCE (France)

Fabricant : B. BRAUN MELSUNGEN AG (Allemagne)

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

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 dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et actif - Insuffisant dans : - Traitement des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire, - Traitement des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence $\geq 2\text{mm}$ et $< 3\text{mm}$.
Comparateur retenu :	Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de SEQUENT PLEASE NEO (15/04/2023)

Données
analysées :

Données spécifiques

Par rapport à l'avis de la Commission du 28/06/2016, aucune donnée spécifique de SEQUENT PLEASE NEO n'a été transmise.

Nouvelles données non spécifiques

- **Recommandations ESC/EACTS** : L'*European Society of Cardiology* (ESC) a publié en 2019 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment dans le cas des resténoses intra-stent nu et actif.

- **l'étude DARE** : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport au groupe des stents actifs : le stent à élution d'éverolimus XIENCE PRIME ou XIENCE EXPEDITION dans le traitement de la resténose intra-stent nu et actif sur le critère angiographique du diamètre de lumière minimal intra-segment à 6 mois. 278 patients ont été inclus dont 137 patients dans le groupe SEQUENT PLEASE et 141 patients dans le groupe des stents actifs.

- **l'étude RIBS V suivi à 3 ans** : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en ouvert déjà analysée dans l'avis de SEQUENT PLEASE du 28/06/2016 avec un suivi à 1 an. Seuls les résultats avec un suivi à 3 ans sont des nouvelles données.

- **l'étude RESTORE** : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de supériorité en ouvert qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport au stent actif XIENCE dans le traitement de la resténose intra-stent des stents actifs. Le critère de jugement principal était le critère angiographique de la perte de lumière tardive intra-segment à 9 mois. 172 patients ont été inclus dont 86 patients dans le groupe SEQUENT PLEASE et 86 patients dans le groupe du stent actif XIENCE.

- **l'étude RIBS IV suivi à 3 ans** : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée déjà analysée dans l'avis de SEQUENT PLEASE du 28/06/2016 avec un suivi à 1 an. Seuls les résultats avec un suivi à 3 ans sont des nouvelles données.

- **l'étude DEBUT** : il s'agissait d'une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité en simple aveugle (patients en aveugle du traitement) qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport à une intervention coronarienne percutanée utilisant les stents nus (INTEGRITY ou OMEGA) pour les lésions d'artère coronaire *de novo* d'athérosclérose chez les patients à risque hémorragique. Le critère de jugement principal était les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) à 9 mois composés des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal ou revascularisation de la lésion cible avec ischémie. 220 patients ont été inclus dont 102 patients dans le groupe SEQUENT PLEASE et 106 patients dans le groupe des stents nus.

- **l'étude BASKET-SMALL 2** : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport au groupe des stents actifs (le stent à élution d'éverolimus XIENCE et le stent à élution de paclitaxel TAXUS ELEMENT) sur le critère des événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) composés des décès cardiaques,

	infarctus du myocarde non fatal et de la revascularisation du vaisseau cible après 12 mois. 883 patients ont été inclus dont 382 patients dans le groupe SEQUENT PLEASE et 376 patients au groupe des stents actifs. Les deux publications avec un suivi à 1 et 3 ans sont des nouvelles données. - l'étude Zeymer et al., 2013 : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, internationale qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'angioplastie avec le ballon actif de paclitaxel SEQUENT PLEASE dans de petits vaisseaux avec une intention de traiter les lésions sans implanter de stent supplémentaire. Le critère de jugement principal est la revascularisation de la lésion cible (TLR) à 9 mois cliniquement documentée consistant à une intervention coronarienne percutanée ou à un pontage aorto-coronarien. Un total de 447 patients dont 420 patients avec le ballon actif de paclitaxel SEQUENT PLEASE seul et 27 patients avec le ballon de paclitaxel SEQUENT PLEASE puis l'implantation d'un stent nu. - l'étude Rosenberg et al., 2018 : il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, internationale, observationnelle qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la stratégie du ballon actif (au paclitaxel SEQUENT PLEASE) dans une population de patients « tout venant ». Un total de 1 025 patients dont 686/1 025 des patients avaient eu une intervention coronaire percutanée pour traiter des lésions <i>de novo</i>, 231/1 025 une resténose intra-stent actif et 108/1 025 une resténose intra-stent nu.
--	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Le choix de la taille du ballonnet actif, repose sur plusieurs critères : – Le ratio diamètre de SEQUENT PLEASE NEO/diamètre du vaisseau doit être de 0,8 à 1,0 – La longueur de SEQUENT PLEASE NEO 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 NEO doit être respecté. Une prédilatation au ballon nu est recommandée pour les lésions complexes qui incluent la resténose intra-stent. SEQUENT PLEASE NEO 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 %. La notice d'utilisation spécifique de SEQUENT PLEASE NEO stipule que la durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée est la suivante : – Si SEQUENT PLEASE NEO utilisé seul ainsi que pour le traitement d'une resténose intra-stent après implantation d'un stent métallique nu : 1 mois – En association avec un stent métallique nu : 6 à 12 mois – En cas de resténose intra-stent après implantation d'un stent à élution médicamenteuse (DES) :

	• En cas de resténose intra-stent après une période de 12 mois après implantation d'un DES : 1 mois • En cas de resténose intra-stent durant les 12 premiers mois suivant l'implantation d'un DES : 1 mois plus la durée restante de traitement antiagrégant plaquettaire double (DAPT) définie par la date d'implantation du DES. La Commission souligne que, selon les dernières recommandations de l'ESC/EACTS dans l'indication du traitement de la resténose, la durée de bithérapie antiplaquettaire est de 6 mois pouvant être diminuée à 1-3 mois en cas de risque hémorragique élevé. 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 NEO peut être associé à un stent nu, en cas de dissection notamment.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au total, entre 2 520 et 4 540 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE NEO dans le cas d'une resténose intra-stent nu ou actif.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) :

- Réévaluation de la population cible faisant suite à la saisine du Ministère des solidarités et de la santé dans le cadre du réexamen des demandes d'inscription sur la LPP des ballons actifs à élution de paclitaxel dont SEQUENT PLEASE NEO fait partie,
- Demande de modification des indications cf. indications revendiquées.

01.1. MODELES ET REFERENCES

SEQUENT PLEASE NEO diamètre en mm X longueur en mm			
5023200	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 10	5023234	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 25
5023201	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 10	5023236	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 25
5023202	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 10	5023237	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 25
5023203	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 10	5023240	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 30
5023204	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 10	5023241	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 30
5023206	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 10	5023242	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 30
5023207	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 10	5023243	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 30
5023210	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 15	5023244	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 30
5023211	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 15	5023246	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 30
5023212	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 15	5023247	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 30
5023213	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 15	5023250	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 35
5023214	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 15	5023251	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 35
5023216	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 15	5023252	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 35
5023217	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 15	5023253	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 35
5023220	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 20	5023254	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 35
5023221	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 20	5023256	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 35
5023222	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 20	5023257	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 35
5023223	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 20	5023260	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 40
5023224	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 20	5023261	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 40
5023226	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 20	5023262	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 40
5023227	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 20	5023263	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 40
5023230	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 25	5023264	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 40
5023231	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 25	5023266	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 40
5023232	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 25	5023267	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 40
5023233	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 25		

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur concernent celles retenues dans l'avis relatif à SEQUENT PLEASE NEO du 28/06/2016, à savoir :

- 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).

et deux nouvelles indications supplémentaires :

- Traitement des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire,
- Traitement des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence $\geq 2\text{mm}$ et $<3\text{ mm}$.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Le comparateur revendiqué par le demandeur est les stents coronaires nus (BMS) dans l'indication suivante : Traitement des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.

Et le comparateur revendiqué par le demandeur est les stents coronaires actifs (à libération de principe actif) pour 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),
- Traitement des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence $\geq 2\text{mm}$ et $<3\text{ mm}$.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

SEQUENT PLEASE NEO a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 27/03/2020 (Journal officiel du 31/03/2020) : Ballon actif à élution de paclitaxel, coronaire, B BRAUN, SEQUENT PLEASE NEO (code LPP 5102722).

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 NEO 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 NEO est serti sur un cathéter d'insertion muni de deux marqueurs radio opaques.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

¹ Arrêté du 27/03/2020 relatif à l'inscription des ballons à élution de principe actif SEQUENT PLEASE et SEQUENT PLEASE NEO de la société B. BRAUN MEDICAL au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 31/03/2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 30/03/2021]

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité. Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, 02/01/2021), les actes associés à l'insertion d'un ballon actif sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2018	Nombre en 2019
DDAF001	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 058	3 065
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 434	1 531
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 664	13 651
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35 401	37 092
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	20 811	22 641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	106 908	110 747
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 783	1 977
DDAF010	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	7 999	8 601
Total		190 058	195 797

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 28/06/2016³, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour SEQUENT PLEASE NEO dans 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), avec une

²Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522416/> [consulté le 30/03/2021]

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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522354/> [consulté le 30/03/2021]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/> [consulté le 30/03/2021]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441892/> [consulté le 30/03/2021]

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

³ Avis de la Commission du 28/06/2016 relatif à SEQUENT PLEASE NEO, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2016.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5102_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_28_juin_2016_\(5102\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5102_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_28_juin_2016_(5102)_avis_caviarde.pdf)

ASA de niveau V par rapport aux stents actifs, sur la base des éléments analysés dans l'avis de SEQUENT PLEASE du 28/06/2016 :

- **Données non spécifiques**

Recommandations ESC 2014 (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 intra-stent nu et actif.

- **Données spécifiques**

Resténose intra-stent nu

- 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'éverolimus (XIENCE PRIME) par rapport à un ballon actif à libération de Paclitaxel (SEQUENT PLEASE) dans le traitement de la resténose intra-stent nu. Le critère de jugement principal était le diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois.

Resténose intra-stent actif

- 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'éverolimus (XIENCE PRIME) par rapport à un ballon actif à libération de Paclitaxel (SEQUENT PLEASE) dans le traitement de la resténose intra-stent actif. Le critère de jugement principal était le diamètre minimal luminal intra segment à 9 mois.

Aucune donnée spécifique concernant SEQUENT PLEASE NEO n'avait été transmise.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Recommandations ESC/EACTS 2018 (Neumann FJ *et al.*, 2019⁴)

L'*European Society of Cardiology* (ESC) a publié en 2019 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment pour les ballons actifs qui sont recommandés dans le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif (recommandation de classe I, niveau de preuve A).

En ce qui concerne l'utilisation de l'angioplastie avec ballon actif dans le cadre de la pathologie *de novo*, l'ESC/EACTS précise qu'un certain nombre de petits essais randomisés ont été rapportés avec des résultats quelque peu contradictoires. Pour l'ESC/EACTS, il n'y a pas de données convaincantes pour soutenir l'utilisation de l'angioplastie avec ballon actif dans cette indication.

Études cliniques

Les données sont spécifiques à SEQUENT PLEASE et concernent :

- l'indication de la resténose intra-stent :
 - nu ou actif : l'étude DARE⁵,
 - nu : l'étude RIBS V suivi à 3 ans⁶,
 - actif : les études RESTORE⁷ et RIBS IV suivi à 3 ans⁸,

⁴ Neumann FJ *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019, 40, 87–165.

⁵ Baan J *et al.* A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis. The DARE Trial. *JACC: Cardiovascular Interv.* 2018, 11, 3 : 275-283.

⁶ Alfonso F *et al.* Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis. 3-Year Follow-Up of the RIBS V Clinical Trial. *JACC : Cardiovascular Interventions*. 2016, 9, 12 : 1246-1255.

⁷ Wong YTA *et al.* Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial. *American Heart Journal*. 2018, 197 : 35-42.

⁸ Alfonso F *et al.* 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial. A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated with Drug-Eluting Stents. *JACC : Cardiovascular Interventions*. 2018, 11, 10 : 981-991.

- l'indication des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire : l'étude DEBUT⁹,
- l'indication des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence $\geq 2\text{mm}$ et $< 3\text{mm}$: l'étude BASKET-SMALL 2 (suivi à 1 an : Jeger *et al.*, 2018¹⁰ et suivi à 3 ans : Jeger *et al.*, 2020¹¹) et le registre de (Zeymer *et al.*, 2013¹²),
- le registre avec une population de patients « tout venant » (Rosenberg *et al.*, 2018¹³).

Toutes ces publications ont été fournies par le demandeur excepté celle de BASKET SMALL 2 avec le suivi à 3 ans (Jeger *et al.*, 2020).

- - **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).**

⁹ Rissanen TT *et al.* Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. The Lancet 2019.

¹⁰ Jeger RV *et al.* Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non inferiority trial. The Lancet. 2018.

¹¹ Jeger RV *et al.* Long-term efficacy and safety of drug-eluting stents for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2) : 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2020, 396 : 1504-1510.

¹² Zeymer U *et al.* Prospective « real world » registry for the use of the « PCB only » strategy in small vessel de novo lesions. Heart. 2013, 0 :1-6.

¹³ Rosenberg M *et al.* Prospective, large-scale multicenter trial for the use of drug-coated balloons in coronary lesions: The DCB-only All-Comers Registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2018. 1-8.

Indication	Etude	Patients	Critère de jugement	Résultats	Commentaires
Resténose intra-stent actif et nu	DARE (prosp., multic., rand., de non inf.)	- 137 avec SEQUENT PLEASE - 141 avec XIENCE PRIME ou XIENCE EXPEDITION	Principal : Diamètre de lumière minimal intra-segment à 6 mois	<u>En ITT :</u> - Groupe SEQUENT PLEASE (n=105) : $1,71 \pm 0,51$ mm - Groupe Stents actifs (n=115) : $1,74 \pm 0,61$ mm p non inf. <0,0001	- Critère angiographique et non un critère clinique - Résultat non confirmé sur la population en PP
Resténose intra-stent actif	RESTORE (prosp., multic., rand., en ouvert)	- 86 avec SEQUENT PLEASE - 86 avec XIENCE	Principal : Perte de lumière tardive intra-segment à 9 mois	<u>En ITT :</u> - Groupe SEQUENT PLEASE (n=38) : $0,15 \pm 0,49$ mm - Groupe Stent actif XIENCE (n=36) : $0,19 \pm 0,41$ mm p=NS	Pas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal entre SEQUENT PLEASE et XIENCE en ITT et en PP
	RIBS IV suivi à 3 ans (RIBS IV suivi à 1 an analysée en 2016)	- 154 avec SEQUENT PLEASE - 155 avec XIENCE PRIME	Évènements cliniques à 1, 2 et 3 ans (décès cardiaque, IM, TLR, TVR...)	Critères secondaires à valeur exploratoire	
Resténose intra-stent nu	RIBS V suivi à 3 ans (RIBS V suivi à 1 an analysée en 2016)	- 95 avec SEQUENT PLEASE - 94 avec XIENCE PRIME	Évènements cliniques à 1, 2 et 3 ans (décès cardiaque, IM, TLR, TVR...)	Critères secondaires à valeur exploratoire	

- **Traitement des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.**

Etude DEBUT

Il s'agissait d'une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité en simple aveugle (patients en aveugle du traitement) qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport à une intervention coronarienne percutanée utilisant les stents nus (INTEGRITY ou OMEGA) pour les lésions d'artère coronaire *de novo* d'athérosclérose chez les patients à risque hémorragique.

Le critère de jugement principal était les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) à 9 mois composés des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal ou revascularisation de la lésion cible avec ischémie.

220 patients ont été inclus dans 5 centres en Finlande. Les patients étaient randomisés (1:1) et étaient traités pour une intervention coronarienne percutanée soit avec le ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE soit avec un stent nu.

La taille de l'échantillon était estimée à 534 patients. Cette estimation a été déterminée sur la base d'un taux de MACE supposé de 7% pour le groupe du ballon actif et de 10% pour le groupe des stents nus à 9 mois.

La puissance de l'essai avait estimé la taille de l'échantillon à 534 patients pour montrer la non-infériorité du ballon actif par rapport aux stents nus ($\alpha=0,05$ et puissance de 80% pour une différence absolue de 3%). Le deuxième objectif de cette étude était de montrer la supériorité du ballon actif par rapport aux stents nus.

Les données ont été analysées en intention de traiter.

La marge de non-infériorité était fixée à 3% de différence en utilisant le test Z en unilatéral.

Résultats

L'inclusion des patients s'était terminée de manière prématurée à cause du recrutement lent. Entre le 22 mai 2013 et le 16 janvier 2017, 220 patients ont été inclus dont 208 patients ont été randomisés et 102 patients ont été assignés dans le groupe traité avec ballon actif et 106 patients dans le groupe des stents nus.

Critère de jugement principal

	Groupe SEQUENT PLEASE	Groupe Stents nus	RR (IC 95%)	p non inf.	p
MACE à 9 mois en ITT	1/102 (1%)	15/106 (14%)	0,07 (0,01 – 0,52)	<0,0001	0,00034
MACE à 9 mois en PP	1/97 (1%)	10/83 (12%)	0,09 (0,01-0,65)	<0,0001	0,0021

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

Commentaires :

- La taille de l'échantillon prévue initialement pour respecter la puissance de l'étude était fixée à 534 patients. Or, 220 patients ont été inclus dans cette étude pour 208 patients analysés en ITT à la suite d'un arrêt prématuré de la phase d'inclusion en raison de la lenteur du recrutement des patients.

- Le taux d'événements MACE à 9 mois dans le bras étudié avec SEQUENT PLEASE était plus faible (1%) que celui estimé (7%) lors de la formulation de l'hypothèse de cette étude.
- L'analyse des résultats sur la population en per protocole a été effectuée en post-hoc.
- Cette étude a été réalisée en simple aveugle (patients en aveugle du traitement), ce qui peut engendrer la survenue de biais avec un diagnostic de survenue des événements cliniques qui peut être influencé par la connaissance du traitement du patient. Il est mentionné que tous les critères ont été jugés par un « comité d'événements » indépendant sans précision d'une éventuelle analyse en aveugle du traitement alloué.

➤ **Traitement des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence ≥ 2 mm et < 3 mm.**

Étude BASKET-SMALL 2 suivi à 1 an

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport au groupe des stents actifs (le stent à élution d'éverolimus XIENCE et le stent à élution de paclitaxel TAXUS ELEMENT) sur le critère des événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) composés des décès cardiaques, infarctus du myocarde non fatal et de la revascularisation du vaisseau cible après 12 mois.

883 patients ont été inclus dans 14 centres avec des lésions *de novo* (< 3 mm de diamètre) dans des vaisseaux coronaires et une indication pour une intervention coronarienne percutanée. Les patients étaient randomisés (1:1) et étaient traités soit par angioplastie coronaire avec le ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE soit implantés après une pré-dilatation, avec le stent à élution d'éverolimus XIENCE ou à élution de paclitaxel TAXUS ELEMENT.

L'étude avait commencé avec le stent TAXUS ELEMENT comme comparateur et plus tard entre le 19 juin 2013 et le 24 janvier 2014, le comparateur était le stent XIENCE car TAXUS ELEMENT devenait indisponible. La taille d'échantillon a été augmentée pour prendre en considération la différence d'efficacité entre les deux stents actifs.

La taille de l'échantillon était estimée à 758 patients. Cette estimation a été effectuée après le changement du stent comparateur (entre le 19 juin 2013 et le 24 janvier 2014) et a été déterminée sur la base d'un taux de MACE supposé de 7% pour le ballon actif et de 10% pour les stents actifs avec une non-infériorité établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% en bilatéral de la différence du risque absolu était inférieure à 4% (marge de non-infériorité). Après l'inclusion de 75% des patients, une réévaluation en aveugle de la taille de l'échantillon a été effectuée qui a montré que l'essai pouvait être poursuivi sans augmentation de la taille de l'échantillon.

Résultats

Entre le 10 avril 2012 et le 1^{er} février 2017, 883 patients ont été inclus dont 758 (86%) patients ont été randomisés et 125 (14%) ont été inclus dans un registre séparé. 382 patients ont été assignés par randomisation dans le groupe traité avec le ballon actif et 376 patients au groupe des stents actifs.

Critère de jugement principal

	Groupe SEQUENT PLEASE	Groupe Stents actifs	Différence (IC 95%)	p non inf.
MACE à 12 mois en ITT	28/382 (7%)	28/376 (7%)	-0,0012 (-0,040 – 0,037)	0,0152
MACE à 12 mois en PP	28/370 (8%)	27/359 (8%)	0,0005 (-0,038 – 0,039)	0,0217

729/758 patients avaient des données complètes pour le critère de jugement principal.

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

Commentaires :

- Comparaison initiale entre les deux dispositifs (SEQUENT PLEASE et TAXUS ELEMENT) ayant le même principe actif (paclitaxel) puis changement de stent actif en cours d'étude. En effet, le premier stent actif utilisé, TAXUS ELEMENT, n'étant plus disponible, le stent actif XIENCE à base d'un autre principe actif éverolimus a été utilisé dans la suite de l'étude pour remplacer TAXUS ELEMENT.
- Changement de comparateur en cours de suivi qui a conduit à une réévaluation de la taille de l'échantillon et à une augmentation de celui-ci.
- Il n'y a pas eu de suivi angiographique au cours de l'étude ; il est donc possible que le nombre d'événements ait été sous-estimé.
- Cette étude a été réalisée en ouvert, ce qui a pu engendrer la survenue de biais avec un diagnostic de survenue des événements cliniques qui a pu être influencé par la connaissance du traitement du patient. Il est mentionné que tous les critères ont été jugés par un « comité d'événements » indépendant sans précision d'une éventuelle analyse en aveugle du traitement alloué.

Étude BASKET-SMALL 2 suivi à 3 ans

La publication de Jeger *et al.*, 2020 concerne l'étude précédente avec un suivi plus long de 3 ans.

Les données étaient disponibles pour 100% des patients de l'étude.

Était fournie l'évolution des résultats cliniques à 1, 2 et 3 ans (critères secondaires excepté MACE à 1 an). Seuls les résultats à 3 ans sont présentés ci-après.

	Groupe Stents actifs (n=376)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=382)	HR (IC 95%)
MACE	53 (15)	53 (15)	0,99 (0,68-1,45)
Décès cardiaque	13 (4)	17 (5)	1,29 (0,63-2,66)
Infarctus du myocarde non fatal	23 (6)	19 (6)	0,82 (0,45-1,51)
TVR	32 (9)	30 (9)	0,95 (0,58-1,56)
Hémorragie majeure	14 (4)	6 (2)	0,43 (0,17-1,13)
Bénéfice clinique net (défini par MACE et hémorragie majeure)	64 (18)	56 (16)	0,86 (0,60-1,24)
Thrombose de stent	6 (2)	2 (1)	0,33 (0,07-1,64)

Commentaires :

Les résultats à 1, 2 et 3 ans de cette étude (excepté MACE à 1 an) concernent des critères secondaires qui ont une valeur exploratoire étant donné que la puissance de l'étude n'a pas été déterminée pour détecter des différences sur ces critères cliniques.

Étude Zeymer *et al.*, 2013

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, internationale menée en Europe et en Asie (34 centres au total) qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de

l'angioplastie avec le ballon actif de paclitaxel SEQUENT PLEASE dans de petits vaisseaux avec une intention de traiter les lésions sans implanter de stent supplémentaire. Le critère de jugement principal est la revascularisation de la lésion cible (TLR) à 9 mois cliniquement documentée consistant à une intervention coronarienne percutanée ou à un pontage aorto-coronarien.

479 patients ont été inclus dans cette étude avec des lésions *de novo* de petits diamètres de référence ($\geq 2,0$ mm et $\leq 2,75$ mm).

Les données des patients étaient collectées entre juin 2011 et décembre 2012.

Résultats

Un total de 447 patients avec 471 lésions a été traité dont 420 patients (94%) avec le ballon actif de paclitaxel SEQUENT PLEASE seul et 27 patients (6%) avec le ballon de paclitaxel SEQUENT PLEASE puis l'implantation d'un stent nu.

Caractéristiques des patients

	Total des patients	Groupe SEQUENT PLEASE	Groupe SEQUENT PLEASE + stent nu	p
Nombre de patients (n)	447	420	27	-
Nombre de lésions (n)	471	438	33	-
Âges (années)	66,1 $\pm$ 10,9	66,3 $\pm$ 10,9	63,7 $\pm$ 11,1	NS
Homme	324 (72,5)	302 (71,9)	22 (81,5)	NS
Diabète	164 (36,7)	156 (37,1)	8 (29,6)	NS
Hypertension	360 (80,5)	342 (81,4)	18 (66,7)	NS
Hyperlipidémie	308 (68,9)	292 (69,5)	16 (59,3)	NS
Antécédent de tabagisme	169 (37,8)	160 (38,1)	9 (33,3)	NS
Insuffisance rénale	44 (9,8)	41 (9,8)	3 (11,1)	NS
ATCD de PCA	238 (53,2)	225 (53,6)	13 (48,1)	NS
ATCD de pontage coronarien	44 (9,8)	41 (9,8)	3 (11,1)	NS
Fibrillation auriculaire	41 (9,2)	39 (9,3)	2 (7,2)	NS
SCA	105 (23,5)	95 (22,6)	10 (37,0)	NS
STEMI	41 (9,2)	35 (8,3)	6 (22,2)	0,015
NSTEMI	64 (14,3)	60 (14,3)	4 (14,8)	NS

	Total des patients	SEQUENT PLEASE	SEQUENT PLEASE + stent nu	p
Nombre de lésions	471	438	33	-
Vaisseau cible				
IVA	193 (41,0)	180 (41,1)	13 (37,4)	NS
Artère circonflexe	126 (26,8)	116 (26,5)	10 (30,3)	
Artère coronaire droite	94 (20,0)	85 (19,4)	9 (27,3)	
Ramus	19 (4,0)	18 (4,1)	1 (3,0)	
Autre	39 (8,9)	39 (8,3)	0 (0,0)	
Occlusion totale	43 (9,1)	41 (9,4)	2 (6,1)	NS
Occlusion totale chronique	16 (3,4)	16 (3,7)	0 (0,0)	NS

Thrombus	15 (3,2)	15 (3,4)	0 (0,0)	NS
Coronaropathie diffuse	200 (57,5)	185 (42,2)	15 (45,5)	NS
Lésion calcifiée	112 (23,8)	106 (24,2)	6 (18,2)	NS
Greffons veineux	9 (1,9)	9 (2,1)	0 (0,0)	NS
Lésion ostiale	48 (10,2)	43 (9,8)	5 (15,2)	NS
Lésion de bifurcation	45 (9,6)	43 (9,8)	2 (6,1)	NS
Tortuosité sévère	45 (9,6)	40 (9,1)	5 (15,2)	NS
Lésion B2/C	182 (38,6)	162 (37,0)	20 (60,6)	0,007
Diamètre de référence (mm)	2,14 ± 0,35	2,13 ± 0,34	2,27 ± 0,45	NS
Longueur de la lésion	15,5 ± 7,0	15,14 ± 5,8	20,4 ± 15,8	NS
Degré de sténose (%)	85,3 ± 11,2	85,2 ± 11,4	86,6 ± 9,5	NS
Diamètre de pré-dilatation (mm)	2,02 ± 0,25	2,02 ± 0,26	2,03 ± 0,18	NS
Longueur de pré-dilatation (mm)	15,6 ± 4,5	15,6 ± 4,6	16,3 ± 3,8	NS
Pression de pré-dilatation (atm)	11,8 ± 3,1	11,8 ± 3,1	11,6 ± 3,2	NS
Nombre de SEQUENT PLEASE utilisés	478	444	34	
Diamètre du SEQUENT PLEASE (mm)	2,33 ± 0,31	2,38 ± 0,35	2,33 ± 0,30	NS
Longueur du SEQUENT PLEASE (mm)	19,2 ± 4,5	19,0 ± 4,4	20,7 ± 5,6	0,036
Pression d'inflation du SEQUENT PLEASE (atm)	11,0 ± 3,4	11,0 ± 3,5	10,2 ± 2,6	NS
Durée d'inflation du SEQUENT PLEASE (s)	48,5 ± 15,9	48,6 ± 16,1	48,2 ± 12,4	NS
Stent supplémentaire	34 (7,2)	0 (0,0)	34 (100)	-
Succès technique général par dispositif utilisé (n=478)	473 (99,0)	439 (98,9)	34 (100)	-

Critère de jugement principal

	Groupe SEQUENT PLEASE	Groupe SEQUENT PLEASE + stent nu
TLR à 9 mois	13/420 (3,6%)	1/27 (4%)

Commentaire :

Cette étude non comparative ne permet pas de montrer l'efficacité du traitement avec SEQUENT PLEASE par rapport à celui de référence.

➤ **Registre avec une population de patients « tout venant »**

Étude Rosenberg et al., 2018

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, internationale, observationnelle menée en Europe et en Malaisie (14 centres au total) qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la stratégie du ballon actif (au paclitaxel SEQUENT PLEASE) dans une population de patients « tout venant » avec des lésions coronaires avec une intention de traiter les lésions *de novo* et les resténoses intra-stent (25% maximum de la population étudiée). Le critère de jugement principal était le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) à 9 mois cliniquement documenté. Les critères secondaires étaient le taux de MACE à 9 mois, défini comme un critère composite de TLR, décès cardiaque, infarctus du myocarde (IM) et thrombose certaine.

1 025 patients ont été inclus dans cette étude.

Les données des patients étaient collectées entre février 2013 et octobre 2014.

Sur la base d'un taux d'inclusion estimé à 80 % dans l'indication des lésions *de novo*, un taux global de TLR de 6,0 % pour le groupe traité uniquement par ballon actif coronaire a été estimé et comparé à une valeur de 12 % dans la littérature. Le test Chi2 à un bras avec un niveau de signification unilatéral $\alpha = 0,025$ et une puissance de 80% avaient été déterminés pour rejeter l'hypothèse nulle (taux de TLR observé non inférieur au taux TLR de la littérature) avec une taille d'échantillon de 527. Avec un taux d'attrition de 20 %, 659 patients devaient être recrutés.

Résultats

Un total de 1 025 patients avec 1 085 lésions a été traité dont 686/1 025 (66,7%) des patients avaient eu une intervention coronaire percutanée pour traiter des lésions *de novo*, 231/1 025 (22,6%) une resténose intra-stent actif et 108/1 025 (10,5%) une resténose intra-stent nu.

Caractéristiques des patients

	Total des patients	Groupe Lésions <i>de novo</i>	Groupe Resténose intra-stent nu	Groupe Resténose intra-stent actif
Nombre de patients	1025	686 (66,9)	108 (10,5)	231 (22,6)
Nombre de lésions	1084	731	112	241
Age (années)	64,0 $\pm$ 11,2	63,5 $\pm$ 11,2	66,2 $\pm$ 11,4	64,4 $\pm$ 10,9
Homme	827 (80,7)	551 (80,3)	84 (77,8)	192 (83,1)
Diabète	454 (44,3)	303 (44,2)	40 (37,0)	111 (48,1)
Hypertension	786 (76,7)	517 (75,4)	83 (76,9)	186 (80,5)
Hyperlipidémie	759 (74,0)	504 (73,5)	85 (78,7)	170 (73,6)
Antécédents de tabagisme	437 (42,6)	275 (40,1)	57 (52,8)	105 (45,5)
Insuffisance rénale	32 (3,1)	18 (2,6)	2 (1,9)	12 (5,2)
Angor instable	312 (30,4)	205 (29,9)	34 (31,5)	73 (31,6)
Syndrome coronarien aigu	276 (26,9)	199 (29,0)	25 (23,1)	52 (22,5)
STEMI	115 (11,5)	90 (13,1)	7 (6,5)	18 (7,8)
NSTEMI	161 (15,7)	109 (15,9)	18 (16,7)	34 (14,7)

	Total des patients	Groupe Lésions <i>de novo</i>	Groupe Resténose intra-stent nu	Groupe Resténose intra-stent actif
Nombre de lésions	1084	731	112	241
Vaisseau cible				
IVA	446 (41,1)	299 (40,9)	47 (42,0)	100 (41,5)
CX	334 (30,8)	252 (34,5)	29 (25,9)	53 (22,0)
RCA	271 (25,0)	155 (21,2)	34 (30,4)	82 (34,0)
Greffons veineux	15 (1,4)	8 (1,1)	2 (1,8)	5 (2,1)
Inconnu	18 (1,7)	17 (2,3)	0 (0)	1 (0,4)
Occlusion totale	90 (8,3)	56 (7,7)	10 (8,9)	24 (10,0)
Occlusion totale chronique	42 (3,9)	23 (3,1)	7 (6,2)	12 (5,0)
Thrombus	34 (3,1)	21 (2,9)	4 (3,6)	9 (3,7)
Coronaropathie diffuse	469 (43,3)	330 (45,1)	41 (36,6)	98 (40,7)

Calcification	220 (20,3)	144 (19,7)	30 (26,8)	46 (19,1)
Greffons veineux	14 (1,3)	7 (1,0)	2 (1,8)	5 (2,1)
Lésion ostiale	185 (17,1)	143 (19,6)	9 (8,0)	33 (13,7)
Lésion de bifurcation	154 (14,2)	123 (16,8)	11 (9,8)	20 (8,3)
Tortuosité sévère	70 (6,5)	58 (7,9)	4 (3,6)	8 (3,3)
Lésion B2/C type AHA/ACC	515 (47,5)	340 (46,5)	56 (50,0)	119 (49,4)
Nombre de vaisseaux touchés				
Un	472 (43,5)	275 (37,6)	74 (66,1)	123 (51,0)
Deux	369 (34,0)	274 (37,5)	24 (21,4)	71 (29,5)
Trois	243 (22,4)	182 (24,9)	14 (12,5)	47 (19,5)
Diamètre de référence (mm)	2,61 ± 0,48	2,45 ± 0,41	2,95 ± 0,48	2,91 ± 0,48
Longueur de la lésion (mm)	18,0 ± 9,1	17,4 ± 8,6	18,2 ± 6,8	19,7 ± 11,2
Degré de sténose (%)	84,1 ± 12,4	84,7 ± 11,8	81,9 ± 14,0	83,4 ± 13,0

	Total des patients	Groupe Lésions <i>de novo</i>	Groupe Resténose intra-stent nu	Groupe Resténose intra-stent actif
Nombre de lésions	1 084	731 (67,3)	112 (10,3)	241 (22,2)
Nombre de ballons actifs utilisés	1 132	772	112	248
Prédilatation	1 056 (93,3)	721 (93,4)	104 (92,9)	231 (93,1)
Diamètre du dispositif de prédilatation (mm)	2,20 ± 0,43	2,19 ± 0,42	2,58 ± 0,49	2,52 ± 0,63
Longueur du dispositif de prédilatation (mm)	14,8 ± 4,2	14,6 ± 4,1	15,6 ± 4,3	15,4 ± 4,6
Pression de prédilatation (atm)	12,8 ± 4,1	11,6 ± 3,5	15,1 ± 4,5	15,1 ± 4,3
Diamètre du ballon actif (mm)	2,61 ± 0,47	2,47 ± 0,42	2,92 ± 0,43	2,93 ± 0,43
Longueur du ballon actif (mm)	20,9 ± 5,2	20,6 ± 4,9	21,6 ± 5,7	21,7 ± 5,8
Pression d'inflation du ballon actif (atm)	10,0 ± 3,4	9,2 ± 2,8	12,3 ± 3,7	11,2 ± 3,8
Durée d'inflation du ballon actif (s)	51,0 ± 16,4	50,9 ± 16,5	58,2 ± 6,6	54,2 ± 6,2
Stent supplémentaire	54 (4,9)	46 (6,0)	6 (5,4)	2 (0,8)
Succès technique total par lésion	1 077 (99,4)	725 (99,2)	112 (100,0)	240 (99,6)
PCI multi vaisseaux, lésions non ciblées	341 (31,5)	269 (36,8)	20 (17,9)	52 (21,6)

Les données à 9 mois étaient disponibles pour 915/1 025 (89,3%) des patients de l'étude.

Critère de jugement principal

	Total	Groupe Lésions <i>de novo</i>	Groupe Resténose intra-stent nu	Groupe Resténose intra-stent actif
TLR à 9 mois	29/1 025 (3,2%)	14/686 (2,3%)	3/108 (2,9%)	12/231 (5,8%)

Critère de jugement secondaire

	Total	Groupe Lésions de novo	Groupe Resténose intra-stent nu	Groupe Resténose intra-stent actif
MACE à 9 mois défini par :	62/1 025 (6,8%)	34/686 (5,6%)	8/108 (7,8%)	20/231 (9,6%)
TLR	29/1 025 (3,2%)	14/686 (2,3%)	3/108 (2,9%)	12/231 (5,8%)
Décès cardiaque	12/1 025 (1,3%)	6/686 (1,0%)	2/108 (1,9%)	4/231 (1,9%)
Infarctus du myocarde	31/1 025 (3,4%)	22/686 (3,6%)	4/108 (3,9%)	5/231 (2,4%)
Thrombose certaine	7/1 025 (0,8%)	3/686 (0,5%)	2/108 (1,9%)	2/231 (1,0%)

Commentaires :

Cette étude a inclus un total de 1 025 patients avec 1 085 lésions qui ont été traitées pour 686/1 025 (66,7%) des patients par une intervention coronaire percutanée pour traiter des lésions *de novo* dans des vaisseaux coronaires de taille comprise entre 2,0 et 4,0 mm et de longueur <25 mm.

Les patients dans chaque centre n'ont pas été inclus de manière consécutive dans l'étude étant donné que le choix d'inclure ou pas un patient était laissé à l'appréciation de l'investigateur. Les résultats à 9 mois font état d'un manque de données pour 10,7% des patients inclus. Ces deux éléments peuvent avoir engendrer un biais de sélection.

Ces résultats issus d'une étude non comparative ne permettent de positionner l'intérêt du ballon dans la prise en charge des lésions.

Au total, les résultats de cette étude sont exploratoires.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique à SEQUENT PLEASE NEO n'est fournie.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe 04.1.1.2.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au total 2 événements indésirables dans le monde sur la période de 2015 à 2019 incluse : un éclatement du ballon et un étiquetage non conforme. Un décès a été mentionné en 2016 ; selon le demandeur, l'ANSM avait conclu de la façon suivante dans son courrier adressé au client : « A l'issue de l'investigation, les données disponibles ne nous ont pas permis de déterminer la cause exacte de l'incident. »

Aucune donnée spécifique à SEQUENT PLEASE NEO n'a été fournie. Au total, par rapport à la précédente évaluation, huit nouvelles études cliniques relatives à SEQUENT PLEASE (version antérieure de SEQUENT PLEASE NEO) ont été fournies et comportent des limites méthodologiques. Par ailleurs, l'ESC/EACTS recommande l'utilisation des ballons actifs pour le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif. Concernant l'utilisation de l'angioplastie avec ballon actif dans le cadre de la pathologie de novo, l'ESC/EACTS précise qu'il n'y a pas de données convaincantes pour soutenir l'utilisation de l'angioplastie avec ballon actif dans cette indication. La pertinence clinique du traitement par angioplastie des lésions de novo

d'artères de petits diamètres n'est pas établie. De plus, selon les dernières recommandations publiées à l'ESC en 2019 et en 2020, la durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire est indépendante du type de stent considéré et est estimée selon le risque hémorragique du patient.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

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

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹⁴.

- **Le pontage aorto-coronarien :**

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

Maladie coronarienne stable

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

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

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndrome coronaire aigu (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

¹⁴Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2638674/fr/angioplastie-immEDIATE-ou-dissociee-de-l-acte-de-coronarographie-diagnostique-dans-la-maladie-coronaire-stable [consulté le 30/03/2021]

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

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

SCA non ST+

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

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

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique.

Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intra-stent, sténose de greffons veineux, surdilatation.

Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère

coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).¹⁵

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm 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 intra-stent 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.

Au vu des données, la Commission estime que :

- *le ballon actif SEQUENT PLEASE NEO a un intérêt dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif*
- *en revanche, les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt du ballon actif SEQUENT PLEASE NEO dans les traitements :*

- *des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire,*
- *et des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence ≥ 2 mm et < 3 mm.*

En effet, d'après les dernières recommandations publiées à l'ESC en 2019 et en 2020, la durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire est indépendante du type de stent considéré et est estimée selon le risque hémorragique du patient. Par ailleurs, la Commission estime que la pertinence clinique du traitement par angioplastie des lésions de novo d'artères de petits diamètres n'est pas établie.

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine: HAS 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 30/03/2021]

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de SEQUENT PLEASE NEO 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

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 décès¹⁶.

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 femmes¹⁷.

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^{18,19}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas²⁰.

¹⁶ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁷ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF 2016. [consulté le 30/03/2021]

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS 2014.

¹⁹ 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 Dicomà 2017. p. 97-108. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf> [consulté le 30/03/2021]

²⁰ 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. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 30/03/2021]

04.2.3. IMPACT

SEQUENT PLEASE NEO répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire, SEQUENT PLEASE NEO 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 de SEQUENT PLEASE NEO est :

- **Suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans 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).**
- **Insuffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :**
 - **Traitement des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire,**
 - **Traitement des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence ≥ 2 mm et < 3 mm.**

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 NEO/diamètre du vaisseau doit être de 0,8 à 1,0
- La longueur de SEQUENT PLEASE NEO 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 NEO doit être respecté.

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

SEQUENT PLEASE NEO 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 %.

La notice d'utilisation spécifique de SEQUENT PLEASE NEO stipule que la durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée est la suivante :

- Si SEQUENT PLEASE NEO utilisé seul ainsi que pour le traitement d'une resténose intra-stent après implantation d'un stent métallique nu : 1 mois
- En association avec un stent métallique nu : 6 à 12 mois
- En cas de resténose intra-stent après implantation d'un stent à élution médicamenteuse (DES) :
 - En cas de resténose intra-stent après une période de 12 mois après implantation d'un DES : 1 mois
 - En cas de resténose intra-stent durant les 12 premiers mois suivant l'implantation d'un DES : 1 mois plus la durée restante de traitement antiagrégant plaquettaire double (DAPT) définie par la date d'implantation du DES.

La Commission souligne que, selon les dernières recommandations de l'ESC/EACTS dans l'indication du traitement de la resténose, la durée de bithérapie antiplaquettaire est de 6 mois pouvant être diminuée à 1-3 mois en cas de risque hémorragique élevé.

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les stents actifs sont recommandés par l'ESC/EACTS dans le traitement de la resténose intra-stent nu et actif²¹.

Le comparateur retenu est « les stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP ».

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison de SEQUENT PLEASE NEO (ou SEQUENT PLEASE) avec les stents actifs sur un critère de jugement principal clinique dans le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de SEQUENT PLEASE NEO par rapport aux stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

²¹Neumann FJ *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019, 40, 87–165.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de SEQUENT PLEASE NEO (15/04/2023)

09 POPULATION CIBLE

Resténose intra-stent nu : En 2019, selon l'ATIH, 6 107 stents nus ou non actifs ont été implantés. Compte tenu du nombre moyen d'unités implantées de 1,25/patient, la population cible des patients recevant un stent nu ou non actif est estimée à 5 000 patients par an en 2019. Le taux de resténose intra-stent nu étant estimé à 10%, 500 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE NEO dans cette indication.

Resténose intra-stent actif : En 2019, selon l'ATIH, 309 223 stents actifs ont été implantés. Compte tenu du nombre moyen d'unités implantées de 1,53/patient, la population cible des stents actifs serait de de l'ordre de 202 000 patients par an en 2019. Le taux de resténose intra-stent actif a été décrit entre 1 et 2%²². Deux mille vingt à 4 040 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE NEO dans l'indication de la resténose intra-stent actif.

Au total, entre 2 520 et 4 540 patients par an pourraient être traités par SEQUENT PLEASE NEO dans le cas d'une resténose intra-stent nu ou actif.

²² Registre SCAAR

Référence	Etude DEBUT Rissanen TT et al. Drug-coated balloon for treatment of <i>de-novo</i> coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. The Lancet 2019.
Type de l'étude	Etude multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Du 22 mai 2013 au 16 janvier 2017
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité du ballon actif au paclitaxel SEQUENT PLEASE par rapport à une intervention coronarienne percutanée utilisant les stents nus (INTEGRITY ou OMEGA) pour les lésions d'artère coronaire <i>de novo</i> d'athérosclérose chez des patients à risque hémorragique
METHODE	
Critères de sélection	Les critères d'inclusion étaient les patients avec une lésion ischémique <i>de novo</i> dans une artère coronaire ou un greffon veineux pouvant être traité avec un ballon actif et présentant au moins un des facteurs de risques d'hémorragie suivants : - Prise d'anticoagulants oraux, - Age $\geq$ 80 ans, - Anémie ou thrombocytopénie diagnostiquée à moins de 6 mois avant l'intervention, - Cancer en cours, - Antécédent d'AVC ischémique ou d'hémorragie intracrânienne, - Insuffisance rénale sévère, - Insuffisance hépatique, - Chirurgie non cardiaque planifiée dans les 12 mois après l'intervention, - IMC $<$ 20kg/m², - Antécédent de mauvaise observance aux traitements, - Antécédent d'hémorragie importante. Les critères de non-inclusion étaient : - IM avec élévation du segment ST, - Choc cardiogénique ou réanimation, - Lésion de bifurcation nécessitant une technique avec implantation de deux stents, - Resténose intra-stent, - Diamètre de référence du vaisseau $<$ à 2,5 mm ou $>$ à 4,0 mm, - Espérance de vie inférieure à 1 an, - Lésion du tronc commun, - Occlusion totale chronique, - Dissection limitant le flux ou un « recoil » important ($>$30%) de la lésion cible après pré-dilatation
Cadre et lieu de l'étude	5 centres en Finlande
Produits étudiés	Le ballon coronaire actif SEQUENT PLEASE et les stents nus (INTEGRITY et OMEGA)
Critère de jugement principal	Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) à 9 mois de suivi défini comme un critère composite comprenant : - décès cardiovasculaires - infarctus du myocarde non fatal - revascularisation de la lésion cible avec ischémie
Critères de jugement secondaires	- revascularisation de la lésion cible à 9 et 36 mois - échec du traitement de la lésion cible - MACE à 36 mois

Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon était estimée à 534 patients. Cette estimation a été déterminée sur la base d'un taux de MACE supposé de 7% pour le groupe du ballon actif et de 10% pour le groupe des stents nus à 9 mois. La puissance de l'essai a estimé la taille de l'échantillon à 534 patients pour montrer la non-infériorité du ballon actif par rapport aux stents nus (alpha=0,05 et puissance de 80% pour une différence absolue de 3%). Le deuxième objectif de cette étude était de montrer la supériorité du ballon actif par rapport aux stents nus.																																													
Méthode de randomisation	Patients randomisés (1:1) en utilisant des séquences de randomisation générées par ordinateur. La randomisation a été effectuée par bloc de 20 patients sans stratification.																																													
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été effectuées en intention de traiter. Les variables binaires ont été exprimées sous forme de fréquences avec des pourcentages, et les IC à 95 % ont été déterminés selon la méthode du score de Wilson pour les pourcentages. Les différences de groupe ont été testées à l'aide du test χ^2 ou du test exact de Fisher (bilatéral). Les différences ont été exprimées sous forme de «risk ratio » avec des IC à 95 %. Le test de Mann-Whitney U a été utilisé pour les variables continues. Les différences de non-infériorité avec une marge de 3% ont été comparées par un test Z (unilatéral). La puissance observée pour la différence concernant le critère de jugement primaire a été calculée à l'aide du test exact de Fisher avec un α à 0,05. La méthode Kaplan-Meier et le test log rank ont été utilisés pour estimer et comparer les résultats de l'étude à 9 et 36 mois. Les odd ratios ajustés ont été calculés avec le modèle de régression logistique et les rapports de risque (hazard ratio =HR) avec le modèle de régression de Cox. Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives. Étant donné que certaines lésions ont été traitées au cours de l'intervention de référence par un dispositif autre que celui indiqué par le protocole, une analyse per protocole post hoc a été effectuée en excluant de l'analyse les patients qui n'avaient pas été traités avec le dispositif prévu lors de la randomisation.																																													
RESULTATS																																														
Nombre de sujets analysés	L'inclusion des patients s'est terminée de manière prématurée à cause du recrutement lent. 220 patients ont été inclus dont 208 patients ont été randomisés et 102 patients ont été assignés et analysés dans le groupe traité avec ballon actif en intention de traiter et 106 patients dans le groupe des stents nus. En per protocole, 180 patients ont été analysés : 97 patients dans le groupe traité avec ballon actif et 83 patients dans le groupe des stents nus.																																													
Durée du suivi	36 mois en moyenne pour le groupe traité avec ballon actif et 33 mois pour le groupe des stents nus.																																													
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>Groupe SEQUENT (n=102)</td><td>Groupe stents nus (n=106)</td></tr><tr><td colspan="3">Caractéristiques des patients</td></tr><tr><td>Age, années</td><td>77,6 (8,4)</td><td>76,2 (8,5)</td></tr><tr><td>Sexe</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Masculin</td><td>63 (62)</td><td>68 (64)</td></tr><tr><td> Féminin</td><td>39 (38)</td><td>38 (36)</td></tr><tr><td>Fumeur</td><td>34 (34)</td><td>36 (33)</td></tr><tr><td> Fumeur actuel</td><td>4 (4)</td><td>7 (7)</td></tr><tr><td> Ancien fumeur</td><td>30 (29)</td><td>29 (27)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>89 (87)</td><td>96 (91)</td></tr><tr><td>Hypercholestérolémie</td><td>80 (78)</td><td>89 (84)</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>27 (26)</td><td>52 (49)</td></tr><tr><td> Non insulino-dépendant</td><td>16 (16)</td><td>31 (29)</td></tr><tr><td> Insulinodépendant</td><td>9 (9)</td><td>18 (17)</td></tr><tr><td> Nouveau diagnostic</td><td>2 (2)</td><td>3 (3)</td></tr></table>		Groupe SEQUENT (n=102)	Groupe stents nus (n=106)	Caractéristiques des patients			Age, années	77,6 (8,4)	76,2 (8,5)	Sexe			Masculin	63 (62)	68 (64)	Féminin	39 (38)	38 (36)	Fumeur	34 (34)	36 (33)	Fumeur actuel	4 (4)	7 (7)	Ancien fumeur	30 (29)	29 (27)	Hypertension	89 (87)	96 (91)	Hypercholestérolémie	80 (78)	89 (84)	Diabète	27 (26)	52 (49)	Non insulino-dépendant	16 (16)	31 (29)	Insulinodépendant	9 (9)	18 (17)	Nouveau diagnostic	2 (2)	3 (3)
		Groupe SEQUENT (n=102)	Groupe stents nus (n=106)																																											
	Caractéristiques des patients																																													
	Age, années	77,6 (8,4)	76,2 (8,5)																																											
	Sexe																																													
	Masculin	63 (62)	68 (64)																																											
	Féminin	39 (38)	38 (36)																																											
	Fumeur	34 (34)	36 (33)																																											
	Fumeur actuel	4 (4)	7 (7)																																											
	Ancien fumeur	30 (29)	29 (27)																																											
	Hypertension	89 (87)	96 (91)																																											
	Hypercholestérolémie	80 (78)	89 (84)																																											
Diabète	27 (26)	52 (49)																																												
Non insulino-dépendant	16 (16)	31 (29)																																												
Insulinodépendant	9 (9)	18 (17)																																												
Nouveau diagnostic	2 (2)	3 (3)																																												

Antécédent d'IM	23 (23)	20 (19)
Syndrome coronarien aigu	47 (46)	49 (46)
Sévérité des symptômes *		
0	4 (4)	3 (3)
1	5 (5)	1 (1)
2	25 (25)	26 (25)
3	33 (32)	38 (36)
4	35 (34)	38 (36)
Hémoglobine, g/L	135 (17)	132 (16)
Créatinine, µmol/L	91 (29)	103 (79)
Critères d'inclusion		
Age ≥ 80 ans	54 (53)	53 (50)
Anémie ou thrombocytopénie	30 (29)	36 (34)
ATCD d'hémorragie intracrânienne ou d'AVC	11 (11)	12 (11)
Chirurgie planifiée	7 (7)	1 (1)
Insuffisance rénale sévère	3 (3)	8 (8)
Mauvaise observance de la bithérapie antiplaquettaire sur 12 mois	3 (3)	4 (4)
Cancer actif	2 (2)	1 (1)
ATCD d'hémorragie	1 (1)	3 (3)
Fragilité ou anorexie/dénutrition	1 (1)	1 (1)
Insuffisance hépatique sévère	0	0
Traitement anticoagulant	58 (57)	66 (62)
Warfarine		
Autre anticoagulant	54 (53) 4 (4)	64 (60) 2 (2)
Indication du traitement anticoagulant		
Fibrillation auriculaire	42 (41)	53 (50)
Prothèse valvulaire	4 (4)	5 (5)
Thromboembolie	7 (7)	5 (5)
Autre ou inconnu	5 (5)	3 (3)

	Groupe SEQUENT PLEASE (n=125)	Groupe Stents nus (n=118)	p
Vaisseau cible			NS
Artère descendante ant. gauche	50 (40)	45 (38)	
Branche diagonale	6 (5)	9 (8)	
Artère circonflexe gauche	22 (18)	20 (17)	
Branche marginale	10 (8)	9 (8)	
Artère coronaire droite	31 (25)	28 (24)	
Artère descente postérieure	1 (1)	0	
droite	1 (1)	3 (3)	
Artère latérale postérieure	4 (3)	4 (3)	
droite			
Greffons veineux			
Lésions de bifurcation	21 (17)	15 (13)	NS
Lésions calcifiées	13 (10)	13 (11)	NS
"cutting" balloon	11 (9)	8 (7)	NS
Athérectomie rotationnelle	6 (5)	4 (3)	NS
Diamètre moyen du dispositif, mm	3,0 (0,4)	3,1 (0,4)	NS

	Diamètres du dispositif (mm)	2,5 2,75 3,0 3,5 4,0	30 (23) 16 (12) 48 (37) 25 (19) 10 (8)	22 (18) 12 (10) 57 (46) 23 (18) 11 (9)	NS
	Pression d'inflation maximale, atm		9 (2)	16 (4)	< 0,0001
	Temps d'inflation, s		35,8 (10,4)	NR	NA
	Longueur moyenne du dispositif utilisé (mm)		19,6 (4,8)	16,2 (5,2)	< 0,0001
	Nombre de dispositifs utilisés par lésion	1 2 3	117 (94) 8 (6) 0	110 (93) 7 (6) 1 (1)	NS
75 (74 %) des 102 interventions dans le groupe traité avec SEQUENT PLEASE et 72 (68 %) des 106 interventions dans le groupe traité avec les stents nus ont été réalisées par voie artérielle radiale. Au total, 243 lésions ont été traitées chez 208 patients. L'échec de la procédure ne s'est produit chez aucun patient du groupe SEQUENT PLEASE et chez un patient (1 %) du groupe des stents nus. Trois lésions (2 %) chez deux patients ont nécessité un « bail-out stenting » (stent supplémentaire) dans le groupe SEQUENT PLEASE.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>Résultats à 9 mois en ITT, MACE</u>				
	n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=102)	Groupe Stents nus (n=106)	RR (IC 95%)	p non inf. p sup.
	MACE	1 (1)	15 (14)	0,07 (0,01 – 0,52)	<0,0001 0,00034
	Composé de :				
	TLR	0	6 (6)	0,08 (0,01 – 1,40)	<0,0001 0,015
	Décès cardiovasc.	1 (1)	6 (6)	0,17 (0,02 – 1,41)	0,00085 0,061
	IDM non fatal	0	6 (6)	0,08 (0,01 – 1,40)	<0,0001 0,015
	<u>Résultats à 9 mois en PP, MACE</u>				
	n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=97)	Groupe Stents nus (n=83)	RR (IC 95%)	p non inf. p sup.
	MACE	1 (1)	10 (12)	0,09 (0,01-0,65)	<0,0001 0,0021
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- revascularisation de la lésion cible à 9 et 36 mois A 9 mois, la revascularisation de la lésion cible concernait 6 patients (6%) dans le groupe des stents nus et aucun patient dans le groupe SEQUENT PLEASE - MACE à 36 mois - échec du traitement de la lésion cible (NR)				

Effets indésirables	Une partie des effets indésirables sont mentionnés ci-avant. 13/102 (13%) des patients traités avec le ballon actif ont eu un événement hémorragique comparé à 11/106 (10%) dans le groupe des stents nus. 2 thromboses certaines de stent dans le groupe avec les stents nus et aucune dans le groupe avec SEQUENT PLEASE.
----------------------------	--

NR : non renseigné

Référence	Etude BASKET-SMALL 2 (suivi à 1 an) Jeger RV et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2) : an open-label randomised non inferiority trial. The Lancet. 2018.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert
Date et durée de l'étude	Du 10 avril 2012 au 1 février 2017
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité de SEQUENT PLEASE <i>versus</i> des stents actifs (TAXUS ELEMENT et XIENCE) sur un critère principal clinique (MACE) à 12 mois de suivi
METHODE	
Critères de sélection	• <u>Critères d'inclusion</u> : patients avec une indication pour une intervention coronarienne percutanée due à un syndrome coronaire aigu ou une angine de poitrine chronique ou une ischémie cardiaque silencieuse et des lésions dans des artères coronaires natives avec un diamètre de 2 mm jusqu'à inférieur à 3 mm, détectées par angiographie. Seuls les patients avec des résultats angiographiques de la pré-dilatation de la lésion avec un ballon d'angioplastie satisfaisants étaient randomisés (pas de dissection supérieure aux grades C à F selon le National Heart, Lung and Blood Institute, pas de baisse du flux sanguin (thrombolyse dans l'IM avec un score ≤ 2) ou de taux de sténose résiduel $> 30\%$). • <u>Critères de non-inclusion</u> : patients avec des lésions d'au moins 3 mm de diamètre dans la même artère coronaire, une resténose intra stent, une espérance de vie inférieure à 12 mois, une grossesse, participant à une autre étude randomisée portant sur des interventions coronaires.
Cadre et lieu de l'étude	14 centres
Produits étudiés	Le ballon coronaire actif SEQUENT PLEASE et les stents actifs coronaires (TAXUS ELEMENT et XIENCE)
Critère de jugement principal	Événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) à 12 mois de suivi défini comme un critère composite comprenant : - décès cardiaque - infarctus du myocarde non fatal - revascularisation du vaisseau cible
Critères de jugement secondaires	- décès cardiaque - infarctus du myocarde non fatal - revascularisation du vaisseau cible - thrombose probable ou certaine - hémorragie majeure - bénéfice clinique net défini par le MACE et hémorragie majeure.
Taille de l'échantillon	Changement de stent actif au cours du suivi : TAXUS ELEMENT à base de paclitaxel était le premier stent actif à être utilisé pour être comparé au ballon actif à base de paclitaxel SEQUENT PLEASE puis étant indisponible, ce dernier a été remplacé par le stent XIENCE à base d'évérolimus. Ce changement de stent actif en cours de suivi a conduit à une réévaluation de la taille de l'échantillon et à son augmentation. Calcul du nombre de patients nécessaires basé sur un taux de MACE attendu de 7% pour SEQUENT PLEASE et de 10% pour les stents actifs. La non infériorité était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% relatif à la différence constatée entre les deux groupes était inférieure à 4%. Avec un taux maximum de perdus de vue de 5%, le nombre de patients nécessaires était de 758 patients pour 720 patients analysables.
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) effectuée avec l'aide d'un système interactif basé sur les réponses via internet pour assigner les patients dans chaque groupe : soit traités

	par angioplastie avec un ballon actif soit implantés avec un stent actif après réussite de la pré-dilatation.																																																																																																															
Méthode d'analyse des résultats	Pour tester la non infériorité, la différence absolu du risque concernant le critère MACE à 12 mois entre le groupe de patients traités avec ballon actif et ceux traités avec un stent actif et l'intervalle de confiance bilatéral à 95% a été analysée dans la population en per protocole en appliquant une modification de la méthode du score de Wilson. Le modèle de Kaplan-Meier et le modèle de régression de Cox ont été utilisés. Pour l'analyse de la population de patients en intention de traiter, il a été supposé aucun événement pour les patients perdus au cours du suivi.																																																																																																															
RESULTATS																																																																																																																
Nombre de sujets analysés	758 patients randomisés : 382 patients assignés au groupe traitement avec ballon actif (SEQUENT PLEASE) et 376 patients assignés au groupe traitement avec stents actifs A 12 mois, 370 patients avec SEQUENT PLEASE analysés (per protocole) et 359 analysés dans le groupe stents actifs soit 29 perdus de vue (729 patients analysés sur 758)																																																																																																															
Durée du suivi	12 mois																																																																																																															
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients																																																																																																															
	<table><tr><th>moyenne et (%) ou n (%)</th><th>Groupe SEQUENT PLEASE (n=382)</th><th>Groupe Stents actifs (n=376)</th></tr><tr><td>Age (années)</td><td>67,2 (10,3)</td><td>68,4 (10,3)</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>295 (77)</td><td>262 (70)</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>87(23)</td><td>114 (30)</td></tr><tr><td>IMC (moyenne et écart type)</td><td>28,4 (4,5)</td><td>28,2 (4,6)</td></tr><tr><td>Fumeur</td><td>82 (22)</td><td>72 (20)</td></tr><tr><td>Ancien fumeur</td><td>144 (39)</td><td>123 (34)</td></tr><tr><td>Non-fumeur</td><td>148 (40)</td><td>172 (47)</td></tr><tr><td>Hypercholestérolémie</td><td>262 (69)</td><td>259 (70)</td></tr><tr><td>Hypertension artérielle</td><td>324 (85)</td><td>332 (89)</td></tr><tr><td>ACTD de pathologie coronaire</td><td>150 (43)</td><td>128 (38)</td></tr><tr><td>Diabète insulino-dépendant</td><td>48 (13)</td><td>47(13)</td></tr><tr><td>Non insulino-dépendant</td><td>74 (19)</td><td>83 (22)</td></tr><tr><td>Non diabétiques</td><td>259 (68)</td><td>243 (65)</td></tr><tr><td>ACTD IM</td><td>160 (42)</td><td>133 (35)</td></tr><tr><td>ATCD de PCI</td><td>235 (62)</td><td>241 (64)</td></tr><tr><td>ATCD de CABG</td><td>37 (10)</td><td>34 (9)</td></tr><tr><td>AVC</td><td>16 (4)</td><td>23 (6)</td></tr><tr><td>Pas d'AVC</td><td>352 (92)</td><td>339 (90)</td></tr><tr><td>Attaque ischémique transitoire</td><td>13 (3)</td><td>14 (4)</td></tr><tr><td>AOMI</td><td>27 (7)</td><td>26 (7)</td></tr><tr><td>MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique</td><td>28 (7)</td><td>36 (9)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale</td><td>54 (14)</td><td>59 (16)</td></tr><tr><td>Symptômes à l'inclusion</td><td></td><td></td></tr><tr><td>STEMI</td><td>11 (3)</td><td>4 (1)</td></tr><tr><td>NSTEMI</td><td>53 (14)</td><td>56 (15)</td></tr><tr><td>Angine instable</td><td>48 (13)</td><td>42 (11)</td></tr><tr><td>Angine stable</td><td>270 (70)</td><td>274 (73)</td></tr><tr><td>Traitement anticoagulant oral</td><td>33 (9)</td><td>31 (8)</td></tr><tr><td>Fraction d'éjection % (écart interquartile)</td><td>60 % (50-60)</td><td>60 % (55-65)</td></tr><tr><td colspan="3">Données angiographiques</td></tr><tr><td>Vaisseau cible</td><td></td><td></td></tr><tr><td>LAD (= IVA)</td><td>128 (34)</td><td>116 (31)</td></tr><tr><td>Artère circonflexe</td><td>179 (47)</td><td>183 (49)</td></tr><tr><td>Artère coronaire droite</td><td>75 (20)</td><td>77 (20)</td></tr><tr><td>Pathologie multi vasculaire</td><td>313 (82)</td><td>285 (76)</td></tr><tr><td>Lésions de bifurcation</td><td>22 (6)</td><td>29 (8)</td></tr></table>	moyenne et (%) ou n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=382)	Groupe Stents actifs (n=376)	Age (années)	67,2 (10,3)	68,4 (10,3)	Hommes	295 (77)	262 (70)	Femmes	87(23)	114 (30)	IMC (moyenne et écart type)	28,4 (4,5)	28,2 (4,6)	Fumeur	82 (22)	72 (20)	Ancien fumeur	144 (39)	123 (34)	Non-fumeur	148 (40)	172 (47)	Hypercholestérolémie	262 (69)	259 (70)	Hypertension artérielle	324 (85)	332 (89)	ACTD de pathologie coronaire	150 (43)	128 (38)	Diabète insulino-dépendant	48 (13)	47(13)	Non insulino-dépendant	74 (19)	83 (22)	Non diabétiques	259 (68)	243 (65)	ACTD IM	160 (42)	133 (35)	ATCD de PCI	235 (62)	241 (64)	ATCD de CABG	37 (10)	34 (9)	AVC	16 (4)	23 (6)	Pas d'AVC	352 (92)	339 (90)	Attaque ischémique transitoire	13 (3)	14 (4)	AOMI	27 (7)	26 (7)	MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique	28 (7)	36 (9)	Insuffisance rénale	54 (14)	59 (16)	Symptômes à l'inclusion			STEMI	11 (3)	4 (1)	NSTEMI	53 (14)	56 (15)	Angine instable	48 (13)	42 (11)	Angine stable	270 (70)	274 (73)	Traitement anticoagulant oral	33 (9)	31 (8)	Fraction d'éjection % (écart interquartile)	60 % (50-60)	60 % (55-65)	Données angiographiques			Vaisseau cible			LAD (= IVA)	128 (34)	116 (31)	Artère circonflexe	179 (47)	183 (49)	Artère coronaire droite	75 (20)	77 (20)	Pathologie multi vasculaire	313 (82)	285 (76)	Lésions de bifurcation	22 (6)	29 (8)
	moyenne et (%) ou n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=382)	Groupe Stents actifs (n=376)																																																																																																													
	Age (années)	67,2 (10,3)	68,4 (10,3)																																																																																																													
	Hommes	295 (77)	262 (70)																																																																																																													
	Femmes	87(23)	114 (30)																																																																																																													
	IMC (moyenne et écart type)	28,4 (4,5)	28,2 (4,6)																																																																																																													
	Fumeur	82 (22)	72 (20)																																																																																																													
	Ancien fumeur	144 (39)	123 (34)																																																																																																													
	Non-fumeur	148 (40)	172 (47)																																																																																																													
	Hypercholestérolémie	262 (69)	259 (70)																																																																																																													
	Hypertension artérielle	324 (85)	332 (89)																																																																																																													
	ACTD de pathologie coronaire	150 (43)	128 (38)																																																																																																													
	Diabète insulino-dépendant	48 (13)	47(13)																																																																																																													
	Non insulino-dépendant	74 (19)	83 (22)																																																																																																													
	Non diabétiques	259 (68)	243 (65)																																																																																																													
	ACTD IM	160 (42)	133 (35)																																																																																																													
	ATCD de PCI	235 (62)	241 (64)																																																																																																													
	ATCD de CABG	37 (10)	34 (9)																																																																																																													
	AVC	16 (4)	23 (6)																																																																																																													
	Pas d'AVC	352 (92)	339 (90)																																																																																																													
	Attaque ischémique transitoire	13 (3)	14 (4)																																																																																																													
	AOMI	27 (7)	26 (7)																																																																																																													
	MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique	28 (7)	36 (9)																																																																																																													
	Insuffisance rénale	54 (14)	59 (16)																																																																																																													
	Symptômes à l'inclusion																																																																																																															
	STEMI	11 (3)	4 (1)																																																																																																													
	NSTEMI	53 (14)	56 (15)																																																																																																													
	Angine instable	48 (13)	42 (11)																																																																																																													
	Angine stable	270 (70)	274 (73)																																																																																																													
	Traitement anticoagulant oral	33 (9)	31 (8)																																																																																																													
	Fraction d'éjection % (écart interquartile)	60 % (50-60)	60 % (55-65)																																																																																																													
	Données angiographiques																																																																																																															
	Vaisseau cible																																																																																																															
	LAD (= IVA)	128 (34)	116 (31)																																																																																																													
	Artère circonflexe	179 (47)	183 (49)																																																																																																													
Artère coronaire droite	75 (20)	77 (20)																																																																																																														
Pathologie multi vasculaire	313 (82)	285 (76)																																																																																																														
Lésions de bifurcation	22 (6)	29 (8)																																																																																																														

	Critères liés à la procédure (données angiographiques)				
	Moyenne (Ecart type) ou n (%)		Groupe SEQUENT PLEASE	Groupe Stents actifs	
	Taux de succès de la procédure % (écart type)		96 (19)	98 (13)	
	Nbre de SEQUENT PLEASE ou de stents actifs posés		1,68 (0,82)	1.26 (0,55)	
	Longueur moyenne (en mm)		23,93 (11,74)	23,18 (12,85)	
	Diamètre (en mm)		2,75 (2,14)	2,57 (0,25)	
	Pression d'inflation (en atm)		11,06 (3,54)	13,58 (3,90)	
	Durée d'inflation (en s)		48,45 (28,24)	23,36 (18,92)	
	Ballon compliant pour la pre-dilatation		282 (73)	276 (74)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>Résultats à 12 mois en ITT, MACE</u>				
	n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=382)	Groupe Stents actifs (n=376)	Différence (IC 95%)	p
	MACE	28 (7)	28 (7)	-0,0012 (-0,040 – 0,037)	0,0152
	Composé de :				
	Décès cardiaque	12 (3,1)	5 (1,3)		
	IDM non fatal	NR (1,6)	NR (3,5)		
	TVR	NR (3,4)	NR (4,5)		
	<u>Résultats à 12 mois en PP, MACE</u>				
	n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=370)	Groupe Stents actifs (n=359)	Différence (IC 95%)	p
	MACE	28 (8)	27 (8)	0,0005 (-0,038 – 0,039)	0,0217
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Résultats à 12 mois en ITT</u>				
	n (%)	Groupe SEQUENT PLEASE (n=382)	Groupe Stents actifs (n=376)	HR (IC 95%)	p
	Décès cardiaque	12 (3,1)	5 (1,3)	2,33 (0,82 – 6,61)	NS
	IDM non fatal	NR (1,6)	NR (3,5)	0,46 (0,17-1,20)	NS
	TVR	NR (3,4)	NR (4,5)	0,75 (0,36-1,55)	NS
	Thrombose probable ou certaine	NR (0,79)	NR (1,60)	0,73 (0,16 – 3,26)	NR
	Hémorragie majeure	NR (1,1)	NR (2,4)	0,45 (0,14 – 1,46)	NR
	Bénéfice clinique net (défini par MACE et hémorragie majeure)	NR (7,9)	NR (9,6)	0,81 (0,50 – 1,32)	NR
Effets indésirables		Les effets indésirables sont mentionnés ci-avant.			
NR : non renseigné					