

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SYSTÈME NEOVASC
REDUCER****Système de réduction du sinus coronaire****Inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 juillet 2021**

Faisant suite à l'examen du 8 juin 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 22 juin 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 20 juillet 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 juillet 2021.

Demandeur : NEOVASC, INC. (Canada)**Fabricant** : NEOVASC, INC. (Canada)

Référence proposée par le demandeur : RED-001

L'essentiel**Indication
revendiquée :**

Angine de poitrine stable réfractaire de classe 3 ou 4 selon la Société canadienne de cardiologie, malgré un traitement pharmacologique bien conduit, chez des patients contre-indiqués ou à haut risque de revascularisation par pontage aortocoronarien ou par intervention coronarienne percutanée.

Service attendu (SA)**Insuffisant****Données analysées :****→ Recommandations**

- Recommandations conjointes de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) et de la Canadian Pain Society (CPS) sur les options de traitement de l'angine de poitrine réfractaire, juillet 2011.
- Recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sur la prise en charge de l'angor stable, avril 2018.
- Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur le diagnostic et le traitement des syndromes coronariens chroniques, 2019.
- Document de support décisionnel sur l'implantation d'une endoprothèse de réduction du sinus coronaire par voie veineuse transcutanée publié par l'Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) en juillet 2020.

- Décisions de la Food and Drug Administration (FDA) d'octobre 2018 et d'octobre 2020.

→ **Études cliniques**

- Étude COSIRA, internationale, contrôlée, randomisée, multicentrique, de phase II, réalisée en double aveugle, incluant 104 patients, avec un suivi à 6 mois.
- Étude REDUCE, observationnelle, multicentrique, non comparative, avec collecte rétrospective des données, conduite en vie réelle chez 141 patients, avec un suivi médian de 14 mois.
- Étude REDUCER-I, en cours, observationnelle, multicentrique, non comparative, avec collecte prospective et rétrospective des données : rapport intermédiaire portant sur 260 patients avec un suivi pouvant aller jusqu'à 5 ans.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte associé	6
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	22
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	24
Annexes	25

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

La référence proposée par le demandeur est la référence RED-001.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le SYSTÈME NEOVASC REDUCER est fourni sous la forme d'un kit comprenant :

- un cathéter à ballonnet sur lequel est prémontée l'endoprothèse REDUCER,
- un cathéter-guide droit de 9F (référence 598-943p),
- une valve hémostatique rotative de 9F (raccord en Y) (MEDEX Inc., référence MX336LBP1).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée et contre-indications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Angine de poitrine stable réfractaire de classe 3 ou 4 selon la Société canadienne de cardiologie, malgré un traitement pharmacologique bien conduit, chez des patients contre-indiqués ou à haut risque de revascularisation par pontage aortocoronarien ou par intervention coronarienne percutanée. »

Contre-indications:

- « Syndrome coronarien aigu récent (dans les 3 mois)
- Revascularisation récente par intervention coronarienne percutanée (ICP) (au cours des 6 derniers mois) via un stent ou un pontage aortocoronaire
- ICP récente (dans les 30 jours) infructueuse
- Angor instable (angor de novo, angor accéléré ou angor de décubitus avec changements de l'ECG) au cours des 30 derniers jours
- Insuffisance cardiaque congestive (ICC) décompensée ou hospitalisation due à une ICC au cours des 3 derniers mois
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %
- Pression auriculaire droite moyenne supérieure à 15 mmHg
- Anomalie de l'anatomie du sinus coronaire (p. ex., tortuosité, branche aberrante, veine cave supérieure [VCS] gauche persistante) visible à l'angiogramme
- Diamètre du sinus coronaire supérieur à 13 mm ou inférieur à 9,5 mm au site d'implantation prévu, tel que mesuré par angiogramme
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère indiquée par un volume expiratoire maximal par seconde inférieur à 55 % de la valeur prévue
- Valvulopathie sévère
- Électrode de stimulateur cardiaque dans le sinus coronaire
- Remplacement ou réparation de la valve tricuspide

- Insuffisance rénale chronique (créatininémie >2 mg/dl) et/ou patient sous hémodialyse chronique
- Patient moribond ou atteint de comorbidités entraînant une espérance de vie inférieure à un an
- Réaction grave connue aux médicaments requis par la procédure
- Allergie connue à l'acier inoxydable ou au nickel
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des patients ayant reçu un REDUCER au cours des 8 semaines précédentes »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'absence d'alternative thérapeutique.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau II (importante).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du SYSTÈME NEOVASC REDUCER.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par GMED (0459), France.

3.2 Description

Le SYSTÈME NEOVASC REDUCER se compose de l'endoprothèse REDUCER prémontée sur un cathéter à ballonnet fabriqué en PEBA (polyéther bloc amide).

L'endoprothèse REDUCER est constituée d'un treillis tubulaire en acier inoxydable chirurgical 316L, découpé au laser selon un modèle géométrique pré-spécifié, avec des entretoises longitudinales souples et sans point de soudure. Les surfaces internes et externes de l'endoprothèse sont lisses. Le diamètre extérieur nominal de l'endoprothèse REDUCER prémontée est de 2,45 mm.

Le profil final de l'endoprothèse varie en fonction de la pression de gonflage du ballonnet de déploiement semi-compliant, lequel présente une forme de sablier. Les parties proximale et distale du ballonnet ont un diamètre différent pour épouser l'anatomie conique spécifique du sinus coronaire. Le cathéter à ballonnet comporte deux lumières distinctes : la première sert à l'avancement et au retrait du fil-guide et la deuxième sert au gonflage et au dégonflage du ballonnet.

Compatibilité IRM

La notice indique qu'il ne faut pas effectuer d'examen par IRM chez un patient ayant reçu un REDUCER au cours des 8 semaines précédentes.

Au-delà de 8 semaines après l'intervention, « des tests non cliniques ont démontré que le dispositif REDUCER était compatible IRM sous conditions. Un patient équipé d'un REDUCER peut subir un examen par IRM en toute sécurité dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla et 3,0 Tesla uniquement.
- Champ magnétique à gradient spatial de 1 000 Gauss/cm (extrapolé) maximum.
- Débit d'absorption spécifique (DAS) moyen maximum pour le corps entier indiqué par le système RM de 2,0 W/kg pendant 15 minutes d'examen (par séquence d'impulsions) lors du fonctionnement normal du système RM. »

Informations sur les artéfacts

Selon la notice, « lors de tests non cliniques, l'artéfact à l'image provoqué par le dispositif REDUCER s'étend à environ 5 mm du dispositif lors d'une imagerie à séquence d'impulsions en écho de gradient à l'aide d'un système RM de 3 Tesla. La lumière n'a pas pu être visualisée à l'aide de ces séquences d'impulsions. »

3.3 Fonctions assurées

Le SYSTÈME NEOVASC REDUCER a pour objectif d'implanter, par cathétérisme du cœur droit, via la veine jugulaire interne droite ou gauche, une endoprothèse au sein du sinus coronaire.

Le maillage de l'endoprothèse, en forme de sablier, a pour but de rétrécir le sinus coronaire pour entraîner une augmentation de la pression dans le système veineux coronarien et redistribuer le flux sanguin des régions sous-épicaudiques les moins ischémiques vers les régions sous-endocardiques les plus ischémiques, conduisant à un soulagement des symptômes et à une amélioration de la sévérité de l'angor.

Selon le demandeur, l'effet débute quand les tissus du patient ont totalement recouvert le maillage du dispositif et que le rétrécissement du sinus coronaire a eu lieu. Cela peut prendre 4 à 6 semaines.

3.4 Acte associé

Aucun acte spécifique n'est décrit dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, 02/01/2021). L'évaluation de l'acte d'implantation est faite conjointement à celle du SYSTÈME NEOVASC REDUCER.

Cet acte associé est spécifique de l'utilisation du SYSTÈME NEOVASC REDUCER.

L'intitulé de l'acte proposé est le suivant : « Réduction intraluminaire du sinus coronaire par pose d'endoprothèse, avec angiographie du sinus coronaire, par voie veineuse transcutanée ».

Il existe trois actes sur la CCAM qui pourraient s'en approcher :

DDAF008	Dilatation intraluminaire d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DASF074	Fermeture de l'appendice atrial (auricule) gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage échographie-doppler par voie trans-œsophagienne
DASF005	Fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée

Ces actes diffèrent cependant de l'acte d'implantation du dispositif REDUCER par leur localisation anatomique, leur voie d'abord, leur mode d'action ou leur indication.

Description du plateau technique et de l'environnement nécessaire

Cet acte doit être effectué dans une salle d'angiographie/de radioscopie. La préparation du patient et les précautions de stérilité doivent être conformes au protocole standard d'intervention coronarienne percutanée (ICP) tel que mentionné dans la notice d'utilisation.

Une angiographie du sinus coronaire en oblique antérieure gauche (OAG) à 30 degrés doit être utilisée pour planifier et réaliser l'implantation du REDUCER.

L'acte d'implantation peut se faire selon 2 techniques (A ou B) décrites ci-après, en fonction des préférences du médecin. La technique B (technique mère-enfant) est recommandée en cas de difficulté anatomique, car elle assure un soutien accru lors de la mise en place du cathéter-guide à l'emplacement désiré dans le sinus coronaire.

Formation

L'implantation de REDUCER doit être effectuée par un cardiologue interventionnel dans un établissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie selon les décrets n°2009-409¹ et n° 2009-410², du 14 avril 2009 relatifs aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie³.

L'implanteur doit avoir été spécifiquement formé à la technique de pose.

Matériel nécessaire

- Le SYSTÈME NEOVASC REDUCER est nécessaire à la réalisation de l'acte.
- Les composants suivants peuvent être utilisés avec le SYSTÈME NEOVASC REDUCER :
 - Cathéter-guide SC 9F (Boston Scientific Acuity Pro, Réf. 8104/8105/8106/8107/8112/8113/8114/8115),
 - Valve hémostatique rotative 9F (raccord en Y) à valve d'étanchéité Tuohy-Borst de gros calibre avec adaptateur rotatif et orifice latéral.
- Le matériel suivant est requis mais n'est pas inclus dans l'emballage du SYSTÈME NEOVASC REDUCER et ne fait pas l'objet de la demande de prise en charge :

Quantité	Matériel
-	Sérum physiologique hépariné normal stérile, selon le protocole standard, utilisé comme solution de rinçage
1	Fil-guide standard à pointe en J de 0,035" x 175 cm – TOUJOURS utiliser un fil-guide avec une pointe souple, car un fil-guide rigide peut provoquer une dissection ou une perforation du sinus coronaire.
1	Cathéter de diagnostic de 6 F
1	Gaine d'introduction 9F (ou plus grande), DI minimum de 0,118"
-	Seringues de 10 cc pour rinçage
1	Dispositif de gonflage Indeflator avec manomètre (0-20 atm minimum)
2	Robinets à trois voies
-	Dilution à 20 % : 80 % en volume de produit de contraste et de sérum physiologique normal.

¹ 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. Journal officiel;16 avril 2009.

² 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.

³ 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. <http://www.sante.gouv.fr/circulaire-nonodhos-o4-2009-279.html>

Description du geste technique

L'accès au sinus coronaire s'effectue par voie veineuse transcutanée. Un guidage par angiographie doit être réalisé au cours de la procédure. La totalité de la procédure peut être réalisée par un seul médecin. Les principales étapes de la procédure sont les suivantes :

- Préparation du patient (10 minutes)
- Anesthésie locale de la veine jugulaire
- Préparation du SYSTÈME NEOVASC REDUCER
- Mise en place du REDUCER
- Déploiement du REDUCER

La procédure dure approximativement 30 à 60 minutes.

Sous anesthésie locale et guidage par échographie, un introducteur de 9 F (ou plus grand) est placé dans la veine jugulaire interne. Le diamètre du sinus coronaire à l'emplacement d'implantation prévu pour l'extrémité proximale du REDUCER est quantifié au moyen d'une angiographie du sinus coronaire. L'emplacement idéal d'implantation du REDUCER se trouve généralement en amont de la courbe vers le haut du sinus coronaire, à 2-4 cm en aval de l'orifice de l'oreillette droite. L'utilisation des repères osseux permet d'identifier le placement exact du REDUCER.

Conformément au protocole standard, de l'héparine est administrée par voie intraveineuse.

Technique A : L'ensemble SYSTÈME NEOVASC REDUCER/cathéter-guide est placé sur la portion proximale (rigide) du fil-guide à pointe en J tout en maintenant la position distale du fil. Quand le REDUCER se trouve à l'emplacement voulu, le cathéter-guide est retiré partiellement afin d'exposer le REDUCER.

Technique B : Un cathéter de diagnostic 6 F est introduit complètement dans le cathéter-guide de 9F pour que la partie distale du cathéter de diagnostic le plus long émerge de la pointe du cathéter-guide le plus court : c'est la technique mère-enfant. Le cathéter-guide est avancé dans le sinus coronaire en dépassant le site d'implantation prévu, pour que la pointe du cathéter-guide se trouve en aval du site d'implantation prévu. Le cathéter de diagnostic est ensuite retiré. Le SYSTÈME NEOVASC REDUCER est avancé jusqu'au site d'implantation, à travers le cathéter-guide avant que celui-ci soit partiellement retiré.

Le REDUCER est déployé au diamètre désiré en gonflant le cathéter à ballonnet à la pression appropriée. L'expansion et le surdimensionnement appropriés du REDUCER sont vérifiés en injectant 5 ml de solution de contraste.

Après le déploiement du REDUCER, le ballonnet est dégonflé lentement avant d'être retiré dans le cathéter-guide. Le bon positionnement de l'endoprothèse REDUCER est confirmé par angiographie post-déploiement.

Examen associé à la procédure

La procédure d'implantation du REDUCER s'associe à la réalisation d'une angiographie du sinus coronaire en oblique antérieure gauche (OAG) à 30 degrés pour planifier, réaliser et contrôler la bonne implantation du REDUCER.

Modalités de suivi des patients

L'acte est réalisé en hospitalisation complète d'un jour.

Le patient doit être revu en consultation de suivi 1 mois et 6 mois après l'intervention.

Aucune rééducation spécifique n'est à prévoir.

Pour les patients traités par REDUCER et non traités par anticoagulant oral, un double traitement antiplaquettaire est recommandé pendant 6 mois.

Pour les patients traités par REDUCER et sous anticoagulant oral pour d'autres motifs, un traitement antiplaquettaire simple (aspirine, clopidogrel ou ticagrelor) est recommandé pendant 6 mois, s'il est toléré par le patient.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

➔ Recommandations

En juillet 2011, la Canadian Cardiovascular Society et la Canadian Pain Society ont publié des recommandations conjointes sur les options de traitement de l'angine de poitrine réfractaire⁴.

Elles listent le réducteur de sinus coronaire parmi 3 nouveaux traitements émergents pour le traitement de l'angor réfractaire mais notent qu'aucune recommandation n'avait pu être élaborée car les données associées à ces traitements émergents demeuraient limitées et ne satisfaisaient pas leurs critères d'inclusion pour la revue de la littérature.

En avril 2018, le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) a publié des recommandations sur la prise en charge de l'angor stable⁵.

Dans le paragraphe sur la prise en charge de l'angor stable réfractaire, il est noté que les données sont insuffisantes pour encourager l'utilisation de REDUCER dans le soulagement des douleurs d'angor.

En 2019, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) a publié des recommandations sur le diagnostic et le traitement des syndromes coronariens chroniques⁶.

Les recommandations pour les options de traitement de l'angor réfractaire stipulent qu'un dispositif de réduction du sinus coronaire peut être considéré pour améliorer les symptômes de l'angine de poitrine débilante réfractaire aux stratégies médicales optimales et de revascularisation (grade de recommandation II b [l'utilité / efficacité ne sont pas bien établies par les données / opinions] ; niveau de preuve B [données provenant d'un seul essai clinique randomisé ou de grandes études non randomisées]).

Elles mentionnent que l'expérience rapportée sur l'ensemble des nouvelles options thérapeutiques (dont la réduction du sinus coronaire) demeure limitée, tant en ce qui concerne le nombre de patients traités que la durée de suivi des patients. De plus grands essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour définir le rôle de chaque modalité de traitement pour chaque catégorie de patients, pour diminuer les taux de patients non-répondeurs au traitement et assurer le bénéfice au-delà de l'éventuel effet placebo.

⁴ McGillion M. et al. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. Can J Cardiol. 2012 ; 28(2 Suppl) : S20-41.

⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. A national clinical guideline SIGN 151 Edinburgh: SIGN; 2018. <https://www.sign.ac.uk/media/1088/sign151.pdf> [consulté le 15/05/2021]

⁶ Knuuti J, Winjs W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 ; 41(3) : 407-77.

Ces recommandations s'appuient sur les résultats de l'étude contrôlée randomisée COSIRA⁷ (voir étude 1 ci-dessous).

En juillet 2020, l'Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) a publié un document de support décisionnel sur l'implantation d'une endoprothèse de réduction du sinus coronaire par voie veineuse transcutanée⁸.

Ce document a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de REDUCER en comparaison à une intervention placebo chez des patients souffrant d'angor réfractaire, en vue d'établir des recommandations pour le remboursement de ce dispositif médical par le système de santé autrichien.

Les auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature jusqu'au 13 décembre 2019, incluant uniquement des publications de langue anglaise ou allemande dans les 4 bases de données suivantes : Medline via Ovid, Embase, The Cochrane Library, CRD (DARE, NHS-EED, HTA). Le modèle EUnetHTA d'évaluation rapide d'efficacité relative a principalement été utilisé pour sélectionner les éléments d'évaluation pertinents.

Sur les 363 occurrences trouvées,

- 1 étude a été retenue pour l'évaluation de l'efficacité clinique (COSIRA⁷, N=104)
- 7 études ont été retenues pour l'évaluation de la sécurité (N=348 patients au total pour le groupe REDUCER et N=52 pour le groupe contrôle) :
 - 1 ECR (COSIRA⁷)
 - 4 séries de cas prospectives (Tzanis et al. 2019⁹ [N=19], Ponticelli et al. 2019¹⁰ [N=50], Konigstein et al. 2014¹¹ [N=23] et Banai et al. 2007¹² [N=15])
 - 2 registres « prospectifs » (Konigstein et al. 2018¹³ [N=48] et l'étude REDUCE¹⁴ [N=141, voir étude 2 ci-dessous]).

Les conclusions de ce rapport sont que « le remboursement du SYSTÈME NEOVASC REDUCER n'est pas recommandé à l'heure actuelle. Même si les données cliniques actuelles indiquent que la réduction du sinus coronaire est potentiellement plus efficace qu'une intervention placebo (en termes de classe d'angor CCS et de score de qualité de vie SAQ) chez les patients souffrant d'angor réfractaire et qui n'ont pas d'autre option thérapeutique, le manque de validité interne des études compromet les résultats partiellement positifs. Pour une adoption généralisée en pratique clinique, de plus larges ECRs pouvant potentiellement influencer la taille de l'effet sont nécessaires. »

⁷ Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-27.

⁸ Stanak M, Rothschedl E. Percutaneous Transvascular Implantation of a Coronary Sinus Reducing Stent. Decision Support Document No. 121; 2020. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. https://eprints.aihta.at/1256/1/DSD_121.pdf [Consulté le 06/05/2021]

⁹ Tzanis G, Palmisano A, Gallone G, Ponticelli F, Baldetti L, Esposito A, et al. The impact of the coronary sinus reducer upon left ventricular function in patients with refractory angina pectoris. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 Aug 02.

¹⁰ Ponticelli F, Tzanis G, Gallone G, Baldetti L, Mangieri A, Colombo A, et al. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2019;292:87-90.

¹¹ Konigstein M, Meyten N, Verheye S, Schwartz M, Banai S. Transcatheter treatment for refractory angina with the Coronary Sinus Reducer. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1158-64.

¹² Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, Medina A, Sievert H, Seth A, et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1783-9.

¹³ Konigstein M, Bazan S, Revivo M, Banai S. Coronary Sinus Reducer implantation improves symptoms, ischaemia and physical capacity in patients with refractory angina unsuitable for myocardial revascularisation: a single-centre experience. *EuroIntervention*. 2018;14(4):e452-e8.

¹⁴ Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, Rosseel L, Ruparel N, Gallone G et al. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry - REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018 ; 269:40-44.

En octobre 2018, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé au **SYSTÈME NEOVASC REDUCER** l'appellation de « **Breakthrough Device** »¹⁵ (programme offrant un accès au marché accéléré pour les dispositifs permettant potentiellement un traitement ou un diagnostic plus efficace des maladies mortelles ou irréversiblement débilantes).

Plus récemment, en octobre 2020, la FDA n'a pas approuvé la demande de mise sur le marché du dispositif aux États-Unis. Le panel s'est prononcé positivement sur la sécurité du dispositif mais a voté « non » pour son efficacité et son profil bénéfice-risque. Les données cliniques évaluées provenaient principalement des études COSIRA⁷ et REDUCER-I¹⁶ (voir étude 3 ci-dessous).^{17,18}

→ Études cliniques

La demande repose sur :

- 2 études publiées,
- le rapport intermédiaire d'une étude en cours de réalisation.

Étude 1 : Verheye et al., 2015 - Étude COSIRA^{7,19} (voir aussi résumé tabulé en Annexe)

Il s'agit d'une étude internationale multicentrique (11 centres) de phase II, contrôlée, randomisée, réalisée en double aveugle comparant l'implantation du REDUCER et une procédure sham chez 104 patients souffrant d'angor de classe III ou IV sur l'échelle de la Canadian Cardiovascular Society (CCS), présentant une ischémie du myocarde, non-éligibles à une revascularisation coronaire, avec un suivi de 6 mois.

L'étude renseigne le calcul du nombre de sujets nécessaires (N=124), basé sur l'hypothèse que 40% des participants du groupe REDUCER auraient une amélioration de 2 classes d'angor CCS ou plus en comparaison avec 15 % des participants du groupe contrôle. Un taux de 10% de sortie d'étude ou de perdus de vue a été supposé en raison des incertitudes sur l'implantabilité du dispositif chez tous les patients. Le sponsor a décidé d'arrêter l'inclusion à 104 patients compte tenu du temps trop long mis pour inclure les patients dans l'étude et du taux de perdus de vue et d'abandon inférieur à ce qui était attendu, sans connaître les données finales. Concernant la randomisation, bien que des enveloppes scellées aient été utilisées, celles-ci étaient numérotées et opaques et la randomisation était centralisée. Seulement le médecin pratiquant l'implantation était au courant du traitement attribué. Les investigateurs responsables de l'évaluation de la classe d'angor CCS pendant le suivi, le personnel de laboratoire, les biostatisticiens analysant les données et les membres du comité des événements cliniques ignoraient si le patient avait été traité par REDUCER.

Les résultats sur le critère principal sont rapportés sur la population ITT. Il n'a pas été observé de différences entre les groupes pour les valeurs de base.

Critères d'inclusion : patients âgés de 18 ans et plus, souffrant d'un angor sévère de classe CCS 3 ou 4, malgré une thérapie médicamenteuse suivie durant 30 jours minimum avant l'inclusion, avec une ischémie du myocarde réversible, une fraction d'éjection ventriculaire gauche >25% et non éligibles à une revascularisation coronaire.

¹⁵ <https://www.fda.gov/medical-devices/how-study-and-market-your-device/breakthrough-devices-program> [consulté le 26/04/2021]

¹⁶ Neovasc. Reducer-I: An Observational Study of the Neovasc Reducer System (022-REDUCLN001). 2020 Annual Progress Report. 2020.

¹⁷ FDA. Brief Summary Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee October 27, 2020. Neovasc Reducer System. <https://www.fda.gov/media/143392/download> [Consulté le 16/04/2021]

¹⁸ Medranda GA, Torguson R, Waksman R. Overview of the virtual 2020 FDA's circulatory system devices advisory panel on Neovasc reducer system. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;1–7

¹⁹ Jolicœur EM, Banai S, Henry TD, Schwartz M, Doucet S, White C J et al. A phase II, sham-controlled, double-blinded study testing the safety and efficacy of the coronary sinus reducer in patients with refractory angina: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013 ; 14:46.

Critère de jugement principal : proportion de patients présentant une amélioration de la sévérité de leur angor de 2 classes CCS ou plus, 6 mois après la procédure.

Critères de jugement secondaires : proportion de patients présentant une amélioration de la sévérité de leur angor d'une classe CCS ou plus, 6 mois après la procédure ; qualité de vie associée à l'angor mesurée grâce au questionnaire Seattle Angina (SAQ) ; épreuve d'effort évaluée par un test de stress limité par les symptômes ; évaluation de la cinétique myocardique avec le Wall Motion Score Index (WMSI) au début de l'étude et à 6 mois ; succès technique et procédural et effets indésirables.

Résultats

Nombre d'inclusions prévues au protocole : 124

	REDUCER	CONTRÔLE
Nombre de patients inclus	52	52
Nombre d'implantations réussies	50 (96%)	-

L'implantation a échoué chez 2 patients en raison d'une valve veineuse ne pouvant être traversée dans le sinus coronaire avec le SYSTÈME NEOVASC REDUCER.

– Critère principal :

	REDUCER	Contrôle	p
% patients avec une amélioration de classe CCS ≥ 2 à 6 mois	35% (18/52)	15% (8)	0,02

Différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

– Changement moyen de classe CCS 6 mois après la procédure :

	REDUCER (N=52)	Contrôle (N=52)
Classe CCS avant procédure	3,2 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,3
Classe CCS à 6 mois	2,1 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 0,9

Différence de réduction moyenne de classe CCS à 6 mois statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe contrôle (p=0,001).

Il a été observé sur les critères secondaires (analyses exploratoires) :

- Une plus grande proportion de patients présentant une amélioration de leur angor d'au moins 1 classe CCS 6 mois après la procédure dans le groupe REDUCER versus groupe contrôle (71 % [N=52] vs 42 % [N=52]).
- Une amélioration de la qualité de vie mesurée avec le SAQ plus importante dans le groupe REDUCER à 6 mois (+17,6 points [N=51] vs +7,6 points [N=48]).
- Aucune différence entre les groupes pour l'amélioration de la durée moyenne d'exercice et pour le changement moyen du score WMSI évaluant la contraction myocardique par échocardiographie de stress sous Dobutamine, entre les valeurs de base et les valeurs à 6 mois.

Principales limites :

- Les effectifs sont limités.
- Le suivi est de 6 mois maximum.
- La randomisation a été faite par enveloppes scellées (elle est toutefois centralisée).
- Aucun critère de sécurité, ni critère objectif ne fait partie des critères de jugement principaux alors que les résultats montrent un effet placebo important.

Par ailleurs les résultats sur les critères secondaires montrent une discordance entre les critères de jugement subjectifs avec une différence en faveur du groupe REDUCER et les critères objectifs pour lesquels aucune différence n'est observée entre les groupes à 6 mois.

- Les inclusions sont relativement anciennes (période 2010-2013) et le contexte clinique est modifié du fait de l'évolution des indications de la revascularisation.
- Les analyses relatives aux critères de jugement secondaires n'ont pas été réalisées chez la totalité des 104 patients inclus sans que les raisons en soient précisées.

Étude 2 : Giannini et al., 2018¹⁴- Étude REDUCE

L'étude REDUCE est une étude observationnelle, multicentrique (3 centres en Italie, Israël et Belgique), non comparative, conduite en vie réelle chez 141 patients consécutifs (âge moyen 69 ans, 52% d'hommes) souffrant d'angor stable de classe CCS 2 à 4 (moyenne 3.0 ± 0.5), malgré une thérapie médicamenteuse optimale (moyenne de $2,33 \pm 0,97$ médicaments anti-ischémiques par patient), non éligibles à une revascularisation coronaire percutanée ou chirurgicale, et traités par implantation de REDUCER. Les implantations ont eu lieu de septembre 2010 à avril 2017. Il n'est pas clairement indiqué s'il s'agit d'un registre avec inclusion rétrospective ou prospective (le paragraphe « Limites » de la publication mentionne son caractère rétrospectif).

L'objectif de ce registre était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de REDUCER en vie réelle.

Suivi : durée médiane de 14 mois, (6 - 70 mois) pour 139 patients ayant reçu le REDUCER (2 patients n'ont pu recevoir le REDUCER en raison d'une anatomie du sinus coronaire défavorable).

Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement principaux			
EFFICACITE : Réduction des symptômes d'angor évalués avec la classification CCS et le SAQ, 14 mois après implantation (durée médiane)			
	Valeur de base	14 mois (N=139/141)	p
Classe CCS moyenne	3,05 ± 0,53	1,63 ± 0,98	<0,001
81% (113) des patients ont eu une amélioration de leur angor d'au moins 1 classe CCS et 45% (63) d'au moins 2 classes CCS.			
SAQ (points/100)	Valeur de base	14 mois (N=83/141)	p
Limitation physique	43,9 ± 17,6	62,2 ± 20,7	< 0,001
Stabilité de l'angor	36,9 ± 20,4	66,6 ± 27,0	< 0,001
Fréquence de l'angor	45,6 ± 22,1	66,74 ± 20,8	< 0,001
Satisfaction du traitement	51,9 ± 22,0	68,4 ± 17,6	< 0,001
Qualité de vie	26,6 ± 16,5	52,2 ± 19,9	< 0,001
SECURITE : taux de succès de la mise en place et du déploiement de REDUCER au site d'implantation prévu en l'absence de tout évènement indésirable lié au dispositif avant la sortie de l'hôpital et pendant le suivi			
Taux de succès procédural : 98,6% (139/141)			
Critères de jugement secondaires			
	Valeur de base	14 mois	
Nombre moyen de médicaments anti-ischémiques prescrits par patient (N non renseigné)	2,37 ± 0,97	2,17 ± 0,95	
Test de résistance à l'effort évaluée avec un tapis de marche (N=51) – Réalisé « quand cela était possible »			
Durée totale d'exercice	375 ± 169 secondes	388 ± 224 secondes	
Angor limitant l'effort au pic de stress – % patients	62% (32/51)	36% (18/51)	
Test de marche de 6 minutes (N=55) – Réalisé « quand cela était possible »			
Distance de marche parcourue	307,5 ± 129,0 mètres	386,9 ± 99,9 mètres	
Scintigraphie du myocarde (N=37) – Choix de réaliser le test laissé à l'initiative du médecin			
Taux d'ischémie	88%	80%	
Étendue de l'ischémie (échelle de 0 à 3 allant de « pas d'ischémie » à « ischémie sévère »)	Médiane=2 (IQR 1-2,5) (ischémie moyenne)	Médiane = 1 (IQR 1-2) (petite ischémie)	
Échographie de stress sous Dobutamine (N=42) – Choix de réaliser le test laissé à l'initiative du médecin			
Taux d'ischémie induite	81%	43%	
WMSI au repos	1,34 ± 0,42	1,31 ± 0,40	
WMSI sous stress	1,46 ± 0,40	1,46 ± 0,28	
FEVG sous stress	50,7 ± 10,4%	55,5 ± 11,8 %	
IQR, « écart interquartile » ; WMSI, Wall Motion Score Index ; FEVG, fraction d'éjection Ventriculaire Gauche			

Principales limites :

- Caractère parcellaire des résultats :
 - Pour le critère de jugement principal évalué avec le SAQ, les résultats pour seulement 83 patients sont fournis et les raisons n'ont pas été explicitées.
 - Il y a aussi beaucoup de données manquantes au niveau des résultats des critères de jugement secondaires.
- Il n'y a pas de comparateur.
- Le caractère rétrospectif du recueil de données.
- Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé.
- 13% (19/141) de patients souffrant d'angor de classe CCS 2 ont aussi été inclus.
- 11% des patients ont nécessité une revascularisation après implantation d'un REDUCER en dépit du fait qu'ils avaient préalablement été jugés non éligibles à une revascularisation coronaire. Les raisons de ces interventions additionnelles étaient des syndromes coronariens aigus ou une progression de la coronaropathie avec de nouvelles lésions traitables.
- Les patients non inclus et les motifs de refus ne sont pas renseignés.

Rapport intermédiaire de l'étude de suivi REDUCER-I¹⁶

Il s'agit des résultats intermédiaires d'une étude en cours, observationnelle, post-commercialisation, à trois bras, multicentrique et internationale (Europe), portant sur 400 patients (âge moyen 68 ans, 79% d'hommes) souffrant d'angor stable de classe CCS 2 à 4 malgré un traitement médicamenteux optimal, non éligibles à une revascularisation coronaire et implantés par le système REDUCER.

L'objectif de cette étude est de recueillir des résultats à long terme sur la sécurité et l'efficacité du SYSTÈME NEOVASC REDUCER.

Les inclusions sont en cours depuis le 14 mars 2016. L'étude est prévue pour un suivi de 5 ans et prévoit une fin des inclusions en 2022. L'analyse intermédiaire concerne 260 patients inclus dans 20 des 24 centres cliniques actifs. L'étude est supervisée par un comité de surveillance indépendant. Ses résultats intermédiaires à 2 ans (111 / 228 patients inclus) sont publiés²⁰.

La population de l'étude comprend 3 bras :

- Bras 1 : patients inclus « de novo » avant implantation (N=210), recueil prospectif de données, inclusion toujours en cours. Il s'agit de patients souffrant de maladie coronarienne symptomatique avec un angor réfractaire de classe CCS 2 à 4, en dépit d'un traitement médical optimal, avec une ischémie myocardique réversible prouvée par un test clinique réalisé dans les 6 mois précédant le consentement, pour lesquels un traitement par revascularisation est limité ou impossible et avec une FEVG $\geq$ 30%.
- Bras 2 : patients de l'étude COSIRA (N=11 sur les 50 patients de l'étude traités par REDUCER) ayant donné leur consentement pour l'étude REDUCER-I. Ce bras inclut à la fois un recueil prospectif et un recueil rétrospectif de données. L'inclusion de patients est terminée pour ce bras.
- Bras 3 : patients implantés avant l'étude REDUCER-I (N=39), éligibles, et ayant donné leur consentement pour participer à l'étude REDUCER-I. Ce bras inclut à la fois un recueil prospectif et un recueil rétrospectif de données. L'inclusion est terminée pour ce bras.

Les modalités de constitution de la cohorte ne sont pas détaillées.

²⁰ Verheye S, Agostoni P, Giannini F, Hill JM, Jensen C, Lindsay S *et al.* Coronary sinus narrowing for the treatment of refractory angina A multi-center prospective open-label clinical study (The REDUCER-I study). *EuroIntervention*. 2020 : EIJ-D-20-00873.

À date du rapport intermédiaire, 74% de patients étaient actifs (193/260) et 67 patients étaient sortis de l'étude pour les raisons suivantes :

- 26 patients avaient terminé les 5 ans de suivi.
- 14 patients n'étaient pas éligibles aux critères de l'étude (8 patients non éligibles avant procédure, 3 patients sortis à cause de critères angiographiques, 1 sinus coronaire non accessible pendant la procédure et 2 patients du bras 3 avaient donné leur consentement mais ne remplissaient pas les critères d'inclusion).
- 16 patients étaient décédés (aucun décès lié au dispositif ou à la procédure).
- 5 patients avaient retiré leur consentement après la procédure pour raisons personnelles non liées au dispositif ou à la procédure.
- 5 patients étaient sortis de l'étude pour d'autres raisons (1 déménagement à l'étranger, 1 dissection du sinus coronaire avant introduction du REDUCER, 3 patients exclus après l'implantation pour ne pas avoir effectué les évaluations nécessaires avant la procédure).
- 1 perdu de vue.

Données disponibles à date du rapport intermédiaire

Visites de suivi	Bras 1 (N)	Bras 2 (N)	Bras 3 (N)	TOTAL
Avant la procédure	210	11	39	260
Après la procédure	201	11	39	251
30 jours (suivi téléphonique)	187	11	30	228
6 mois	167	11	38	216
1 an	133	8	35	176
2 ans	91	8	33	132
3 ans	43	7	32	82
4 ans	9	10	30	49
5 ans	NR	11	15	26

Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement principaux		
EFFICACITE		
% de patients avec une amélioration des symptômes d'angor définie par une réduction de classe d'angor CCS à 6 mois en comparaison aux valeurs de base (N=198)		
Dégradation par rapport aux valeurs de base	2% (4/198)	
Pas de changement	28% (55/198)	
Amélioration ≥ 1 classe CCS	70% (139/198)	
Amélioration ≥ 2 classes CCS	24% (48/198)	
Amélioration ≥ 3 classes CCS	1% (2/198)	
Changement moyen de classe d'angor CCS entre les valeurs de base et le suivi à 6 mois (tous bras confondus)		
	Valeurs de base	6 mois
Classe CCS moyenne	2,8 ± 0,6 (N=238)	1,8 ± 0,7 (N=200)
Changement moyen de classe CCS	-	-0,9 ± 0,8 (N=198)

SECURITE

Taux d'occurrence d'événements indésirables graves (EIG) péri-procéduraux liés au dispositif et/ou à la procédure jusqu'à 30 jours après l'implantation*

Événements indésirables	Patients avec EIG lié à la procédure n/N (%)	Patients avec EIG lié au dispositif n/N (%)
Total**	3/250 (1,2%)	3/250 (1,2%)
Angor comme effet secondaire	2/250 (0,8%)	2/250 (0,8%)
Tamponnade cardiaque	1/250 (0,4%)	1/250 (0,4%)
Infarctus du myocarde	1/250 (0,4%)	1/250 (0,4%)

Événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) ≤ 30 jours

Événement indésirable	Nombre d'événements N	Nombre de patients n/N (%)	Patients avec MACE lié à la procédure n/N (%)	Patients avec MACE lié au dispositif n/N (%)
Décès cardiaque	0	0	0	0
Accident vasculaire cérébral majeur	0	0	0	0
Infarctus du myocarde	5	4/250 (1,6%)	1/250 (0,4 %)	1/250 (0,4 %)
Total	5	4/250 (1,6%)	1/250 (0,4 %)	1/250 (0,4 %)

* EIG péri procéduraux liés à la procédure et /ou au dispositif définis par un critère composite intégrant le décès, l'infarctus du myocarde, la tamponnade cardiaque, la re-dilatation de REDUCER, les arythmies engageant le pronostic vital et l'insuffisance respiratoire.

**Un événement indésirable peut être jugé comme appartenant à plus d'une catégorie d'événements.

Critères de jugement secondaires

EFFICACITE

% de patients avec une amélioration des symptômes d'angor définie par une réduction de classe d'angor CCS à 1 an et annuellement jusqu'à 5 ans après l'implantation en comparaison aux valeurs de base

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Dégradation par rapport aux valeurs de base	2% (3/158)	2% (2/116)	0% (0/68)	5% (2/39)	0% (0/21)
Pas de changement	24% (38/158)	19% (22/116)	29% (20/68)	18% (7/39)	19% (4/21)
Amélioration ≥ 1 classe CCS	74% (117/158)	79% (92/116)	71% (48/68)	77% (30/39)	81% (17/21)
Amélioration ≥ 2 classes CCS	27% (43/158)	28% (33/116)	34% (23/68)	38% (15/39)	38% (8/21)
Amélioration ≥ 3 classes CCS	<1% (1/158)	0% (0/116)	0% (0/68)	0% (0/39)	0 % (0/21)

Changement moyen de classe d'angor CCS entre les valeurs de base et les suivis entre 1 et 5 ans

Classe CCS	Valeurs de base	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Classe CCS moyenne (N)	2,8 ± 0,6 (238)	1,7 ± 0,7 (163)	1,8 ± 0,7 (124)	1,8 ± 0,7 (76)	1,8 ± 0,8 (46)	1,8 ± 0,9 (25)
Changement moyen de classe	-	-1,0 ± 0,8 (158)	-1,1 ± 0,7 (116)	-1,0 ± 0,8 (68)	-1,3 ± 0,7 (39)	-1,2 ± 0,7 (21)

CCS (valeur de base vs suivi)						
-------------------------------	--	--	--	--	--	--

SECURITE

Événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) > 30 jours et jusqu'à 5 ans						
MACE	30 jours – 6 mois	6 – 12 mois	1 – 2 ans	2 – 3 ans	3 – 4 ans	4 – 5 ans
TOTAL (patients)	2% (6/250)	3% (7/250)	4% (11/250)	3% (7/250)	0%	<1% (2/250)
Événements	5 IM, 1 AVC grave	4 décès d'origine cardiaque, 4 IM	1 décès d'origine cardiaque, 4 AVC graves, 6 IM	2 décès d'origine cardiaque, 6 IM	-	2 IM

Aucun événement indésirable cardiaque majeur lié à la procédure ou au dispositif n'a été rapporté entre 30 jours et 5 ans de suivi.

Des mesures observationnelles complémentaires évaluées uniquement pour le bras 1 incluaient le périmètre de marche, la qualité de vie mesurée avec le SAQ et l'EQ-5D-5L, l'état de santé évalué à l'EQ-VAS, le nombre de visites aux urgences à 12 mois pour épisodes d'angor, la tolérance à l'effort et le nombre d'antiangineux utilisés.

Principales limites :

- C'est une étude observationnelle, en cours.
- Il n'y a pas de comparateur.
- Les données ont en partie été recueillies rétrospectivement.
- Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé, aucune hypothèse a priori n'ayant été définie.
- L'étude inclut des patients avec des classes CCS d'angor 1 (N=2) et 2 (N=69) qui ne correspondent pas à l'indication de traitement revendiquée par le demandeur.
- Les patients de l'étude COSIRA constituant le bras 2 sont seulement au nombre de 11 sur 50 ayant reçu le REDUCER. Ce qui augmente le risque de biais de sélection.
- La méthode de constitution de la cohorte en général n'est pas détaillée. Les patients non inclus et les motifs de refus ne sont pas renseignés.
- Il y a beaucoup de données manquantes et notamment chez les patients des bras 2 et 3 liées à la collecte rétrospective et liées à l'épidémie de COVID-19. Des visites ont dû être reprogrammées par téléphone ou ont été manquées.
- Un maximum de 40 sites cliniques était prévu, 25 étaient actifs (74% de patients actifs ([193/260]) à date du rapport intermédiaire dont 1 qui a fermé à cause du faible nombre d'inclusions.

4.1.1.1 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude 1 : Verheye et al., 2015^{7,19} - Étude COSIRA

	Groupe REDUCER (N=50)	Groupe contrôle (N=54)
Événements indésirables graves ≤30 jours post-implantation	– Infarctus du myocarde (n=1) – Angor instable (n=1) – Poussée de maladie de Crohn (n=1)	– Angor instable (n=1) – Douleur épigastrique (n=1)
Événements indésirables graves ≤6 mois post-implantation	– Infarctus du myocarde (n=1) – Infarctus du myocarde aigu (n=1) – Angor instable (n=1) – Angor stable (n=1)	– Décès (insuffisance multisystémique) (n=1) – Douleur de poitrine atypique (n=6) – Angor stable (n=5) – Angor instable (n = 4)

	– Poussée de maladie de Crohn (n=1) – Douleur de poitrine atypique (n=1) – Insuffisance cardiaque décompensée (n=1) – Saignement gastrointestinal (n=1) – Blessure (n=1) – BPCO (n=1)	– Syndrome coronarien aigu (n = 2) – Infarctus du myocarde (n = 1) – Arythmie (n = 1) – Œdème pulmonaire (n = 1) – BPCO (n = 1) – Douleur épigastrique (n=1) – Toux (n = 1)
TOTAL	Au total 10 évènements indésirables graves chez 6 patients	Au total 24 évènements indésirables graves chez 11 patients

Étude 2 : Giannini et al., 2018¹⁴ - Étude REDUCE

Complications périprocédurales	Évènements indésirables rapportés pendant la période de suivi
Le REDUCER n'a pu être implanté chez 2 patients (1,4%) en raison d'une anatomie du sinus coronaire défavorable.	Pendant le suivi médian de 14 mois : 14 décès (10%) ont été rapporté incluant 4 causes cardiovasculaires (2 infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque à un stade avancé et un angor réfractaire causant une anorexie et un décubitus).
– Migration d'endoprothèse (1) (celle-ci a été rattrapée et un nouveau dispositif a été implanté sur un site plus éloigné) – Fibrillation auriculaire rapide avec cardioversion spontanée en rythme sinusal consécutive (1) – Déplacement de sonde de pacemaker située dans l'oreillette droite (implanté moins de 3 mois auparavant) pendant l'implantation (1) – Saignement au site de ponction 10 jours après l'implantation (le patient prenait des anticoagulants oraux en relais avec une héparine de bas poids moléculaire) (1)	Pendant les 12 mois suivant l'implantation : – 17% (23) des patients ont été hospitalisés à cause d'un angor récurrent – 19% (26) ont eu au moins une angiographie coronarienne – 11% (15) des patients ont eu une autre intervention de revascularisation coronarienne à cause d'une lésion coronarienne « de novo » (3 patients ont eu une intervention coronarienne percutanée à cause d'un syndrome coronarien aigu et 12 patients à cause d'une progression des symptômes d'angor supposés secondaires à une progression « de novo » de la maladie coronarienne sous-jacente au niveau des artères coronaires natives).

Aucun évènement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif n'a été rapporté.

Rapport intermédiaire de l'étude de suivi REDUCER-I¹⁶

Les événements indésirables survenus dans cette étude, relevant des critères de jugement principaux et secondaires, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Les événements indésirables **ne relevant pas des critères de jugement principaux ou secondaires** sont les suivants :

Décès	– 13 décès non liés à la procédure ou au dispositif – 3 décès en attente d'expertise par le Comité des événements cliniques
Évènements indésirables graves liés à la procédure	– Tachycardie (1) – Large trou dans la veine fémorale droite (1) – Saignement au point de ponction (1) – Lésion du sinus coronaire (1) – Évènement hémorragique (1)
Évènement indésirable grave lié au dispositif REDUCER	– Aucun
Évènements indésirables non graves liés à la procédure et/ou au dispositif REDUCER	– Complication au site d'accès (7) – Évènement hémorragique (7) – Arythmie (3) – Problème de positionnement du dispositif (2) – Complication vasculaire (2) – Dysphasie (1) – Angor (1) – Vision trouble (1) – Évènement hémorragique mineur (1) – Malaise vasovagal (1)

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériοvigilance transmises par le demandeur rapportent 10 évènements de matériοvigilance en Europe et dans le monde au 24 juin 2020, depuis la commercialisation en 2016 du SYSTÈME NEOVASC REDUCER (1 détachement du ballon/retrait difficile, 1 erreur d'étiquetage sur la date d'expiration, 2 perforations du sinus coronaire, 1 éclatement du ballon, 3 migrations du REDUCER, 1 embolisation durant le retrait du ballon et 1 déplacement du REDUCER lors du retrait du ballon). Aucune donnée de matériοvigilance concernant la France n'a été transmise, le SYSTÈME NEOVASC REDUCER étant commercialisé en France depuis décembre 2020.

4.1.1.2 Bilan des données

Au total, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, les conclusions du document de support décisionnel de l'AIHTA, la décision de la FDA, une étude contrôlée randomisée, une étude observationnelle en vie réelle et un rapport intermédiaire d'une étude observationnelle post-commercialisation en cours ont été retenus :

- **L'ESC positionne le SYSTÈME NEOVASC REDUCER en recommandation de grade IIb-B, sur la base des résultats de l'étude COSIRA et conclut à la nécessité de mise en œuvre d'études complémentaires contrôlées randomisées portant sur des effectifs plus importants et une durée de suivi plus longue pour définir le rôle du traitement pour chaque catégorie de patients, pour diminuer les taux de patients non-répondeurs au traitement et assurer le bénéfice au-delà de l'éventuel effet placebo.**
- **L'AIHTA ne recommande pas le remboursement du SYSTÈME NEOVASC REDUCER à l'heure actuelle sur la base des résultats de 7 études (incluant COSIRA pour l'efficacité et la sécurité, et REDUCE pour la sécurité uniquement).**
- **La FDA n'a pas approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché du dispositif aux États-Unis, sur la base des résultats des études COSIRA et REDUCER-I.**
- **L'étude COSIRA (N=104) est une étude internationale dont les inclusions ont eu lieu entre 2010 et 2013. Elle compare l'implantation du REDUCER à une procédure placebo chez des patients souffrant d'angor réfractaire de classe CCS 3 ou 4 et d'une ischémie myocardique réversible, pour lesquels la revascularisation n'était pas envisageable. Les résultats sur le critère de jugement principal montrent que la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 2 classes d'angor CCS est significativement plus importante dans le groupe REDUCER que dans le groupe contrôle, 6 mois après l'intervention (35% versus 15%, $p=0,02$), avec un fort effet placebo. D'autre part, à titre exploratoire en l'absence de calcul de puissance, on peut noter la tendance à une amélioration plus importante de la qualité de vie mesurée avec le SAQ chez les patients traités avec le dispositif REDUCER. Au niveau des critères secondaires objectifs, les résultats ne montrent aucune différence entre les groupes pour l'amélioration de la durée moyenne d'exercice ni pour le changement moyen du score WMSI évaluant la contraction myocardique par échocardiographie de stress sous Dobutamine, entre les valeurs de base et les valeurs à 6 mois.**
- **Les 2 autres études observationnelles réalisées principalement en Europe (registres REDUCE [N=141] et REDUCER-I [N=260]) sont présentées à titre exploratoire en l'absence de groupe contrôle d'une part, mais également du fait du caractère parcellaire des données et du manque d'informations sur la constitution des cohortes ne permettant pas d'exclure un biais de sélection. Le suivi est de 14 mois (médiane) pour le registre REDUCE et de 5 ans maximum pour REDUCER-I.**

En matière de sécurité, l'étude COSIRA ne met pas en évidence plus d'événements indésirables graves dans le groupe REDUCER que dans le groupe placebo pendant les 6 mois de suivi. L'implantation a échoué chez 2 patients en raison d'une valve veineuse ne pouvant être traversée dans le sinus coronaire avec le SYSTÈME NEOVASC REDUCER. Dans l'étude REDUCE, aucun événement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif n'a été rapporté et l'implantation a échoué chez 2 patients en raison d'une anatomie du sinus coronaire défavorable. Dans l'étude REDUCER-I, on recense 1% (3/250) de patients avec un événement indésirable grave lié à la procédure et/ou au dispositif (angor, tamponnade cardiaque et infarctus du myocarde) et 0,4 % (1/250) de patients avec un MACE lié à la procédure et/ou au dispositif (infarctus du myocarde) dans les 30 jours suivant l'intervention. Entre 30 jours et 5 ans de suivi, aucun MACE lié à la procédure ou au dispositif n'a été rapporté à ce jour. Une implantation a échoué pour cause de sinus coronaire non accessible. Les événements de matériovigilance relatifs au dispositif font état principalement de migrations, perforations du sinus coronaire, de difficultés lors du retrait du ballon et d'un éclatement du ballon.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

➔ Angor stable

Selon les recommandations de l'ESC de 2019^{6,21}, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiquées chez le patient coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences de crises angineuses.

Il repose en première intention sur les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou les inhibiteurs calciques non bradycardisants (incluant l'amlodipine et la nifédipine). Les inhibiteurs calciques non bradycardisants peuvent être associés aux bêtabloquants. Le choix du médicament doit se faire selon les caractéristiques et comorbidités du patient (hypertension artérielle, fraction d'éjection ventriculaire gauche, fréquence cardiaque...). Les nitrates à action prolongée (nicorandil) sont utilisés en seconde intention lorsqu'un traitement initial par bêtabloquant et/ou antagoniste calcique est contre-indiqué, mal toléré ou inadéquat pour contrôler l'angor.

La revascularisation par angioplastie et/ou pontage aorto-coronarien est une alternative chez les patients résistant au traitement médicamenteux.

➔ Angor stable réfractaire

Dans les recommandations de l'ESC de 2019⁶, l'angor stable réfractaire est défini comme suit :

« L'angor réfractaire fait référence à des symptômes longs (≥ 3 mois) causés par une ischémie réversible avérée en présence d'une maladie coronarienne obstructive, qui ne peut être contrôlée par des médicaments de seconde ou troisième intention, par un pontage coronarien ou une angioplastie. »

Dans ces situations, les différentes recommandations professionnelles^{Erreur ! Signet non défini.,6,22} mentionnent différentes techniques en développement parmi lesquelles la contrepulsion externe exaltée (traitement qui consiste à gonfler et à dégonfler séquentiellement des brassards compressibles placés

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant AMLODIPINE CEVIDRA 1 mg/mL et 2 mg/mL, solution buvable. 19 février 2020.

²² Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas P et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012;126:e354–e471.

autour des mollets et des cuisses afin de renvoyer le sang vers le cœur en début de diastole et de permettre aux vaisseaux sanguins de revenir à leur état normal en fin de diastole), la stimulation de la moelle épinière par un dispositif médical implantable, la revascularisation transmyocardique et la réduction du sinus coronaire comme pouvant être envisagées pour améliorer les symptômes d'angor stable réfractaire.

Les recommandations professionnelles les plus récentes sont celles de l'ESC qui recommande depuis 2019 que les patients avec un angor réfractaire soient suivis au sein de centres spécialisés dans le traitement de l'angor, par des équipes pluridisciplinaires ayant une expertise dans la sélection de l'approche thérapeutique la plus adaptée aux besoins du patient, établie sur la base d'un diagnostic précis des mécanismes à l'origine du syndrome de douleur. Une fois les options thérapeutiques anti-ischémiques conventionnelles épuisées (par une augmentation du flux sanguin et/ou par la réduction de la consommation en oxygène), de nouvelles options thérapeutiques peuvent être proposées. Parmi ces options, l'ESC cite la contrepulsion externe exaltée, la stimulation de la moelle épinière et la réduction du sinus coronaire comme pouvant être considérées pour améliorer les symptômes d'angor stable réfractaire. L'ESC souligne toutefois que le nombre de nouvelles options thérapeutiques est en augmentation mais avec un niveau de preuves justifiant leur efficacité et leur sécurité variable, qualifié de « non-existant » à « prometteur ».

Aucune nouvelle option thérapeutique pour l'angor stable réfractaire non revascularisable n'est mentionnée dans les recommandations du NICE de 2011 (mises à jour en 2016) sur la prise en charge de l'angor stable²³ ou dans le guide du parcours de soins publié par la HAS sur la maladie coronarienne stable en 2016 (la publication d'un nouveau guide du parcours de soins sur le syndrome coronarien chronique étant prévue courant 2021)^{24,25}.

Le SYSTÈME NEOVASC REDUCER pourrait constituer une alternative pour les patients ayant un angor stable réfractaire de classe CCS 3 ou 4, pour lesquels il n'y a plus d'option thérapeutique possible. Toutefois, les données disponibles sont encore limitées et ne permettent pas d'objectiver son efficacité. Dès lors, la place dans la stratégie du SYSTÈME NEOVASC REDUCER ne peut être déterminée.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission considère qu'au vu des données disponibles encore limitées, l'intérêt du SYSTÈME NEOVASC REDUCER ne peut être établi dans les indications revendiquées. Les données disponibles rapportent un effet favorable du traitement par le SYSTÈME NEOVASC REDUCER sur l'amélioration des symptômes d'angor à court terme. Toutefois, des données complémentaires restent nécessaires pour démontrer son efficacité sur des critères objectifs d'amélioration de l'ischémie myocardique, par exemple sur la durée d'exercice ou sur les tests de provocation d'ischémie (échographie ou IRM de stress).

²³ NICE clinical guideline ; Stable angina : management. 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> [consulté le 01/04/2021]

²⁴ HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide_mcs_web_2014-09-09_21-25-19_719.pdf [consulté le 16/03/2021]

²⁵ HAS. Parcours Syndrome coronarien chronique. Note de cadrage. Version du 6 février 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/note_de_cadrage_scc.pdf [consulté le 11/06/2021]

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'angor stable est l'expression d'une cardiopathie ischémique ou maladie coronarienne stable. Il s'agit d'une affection fréquente pouvant mettre en jeu le pronostic vital^{21,24}.

La gravité de l'angor stable est très variable selon les facteurs associés de risque cardiovasculaire. Les facteurs de mauvais pronostic sont les suivants : l'âge ; le diabète ; l'hypertension artérielle ; le tabagisme ; une hypercholestérolémie (non traitée ou élevée malgré le traitement) ; l'insuffisance rénale chronique ; une maladie vasculaire périphérique ; des antécédents de syndrome coronarien aigu ; des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque ; les circonstances d'apparition, l'apparition récente ou progressive ; la sévérité de l'angor, notamment s'il ne répond pas au traitement, ou s'il apparaît pour un faible niveau d'effort (notion de « seuil ischémique » bas).²⁶

Sa sévérité est définie selon la classification de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)²⁶ :

- Classe I : l'activité physique ordinaire (marcher ou monter des escaliers) ne provoque pas d'angor. L'angor apparaît à l'occasion d'un effort important, rapide ou prolongé, au travail ou pendant les loisirs.
- Classe II : légère limitation de l'activité ordinaire : marcher ou monter des escaliers rapidement, marcher en côte, marcher ou monter des escaliers après un repas, au froid ou dans le vent, ou pendant un stress émotionnel ou au cours des premières heures suivant le réveil. Marcher plus de 100 à 200 mètres en terrain plat et monter plus d'un étage à un rythme normal et dans des conditions normales.
- Classe III : limitation marquée de l'activité physique ordinaire : marcher 100 à 200 mètres en terrain plat et monter un étage dans des conditions normales et à un rythme normal.
- Classe IV : impossibilité d'effectuer toute activité physique sans ressentir de gêne. L'angor peut être présent au repos.

L'incidence de l'angor stable réfractaire est en augmentation avec l'existence croissante de maladies coronariennes à des stades avancés, de comorbidités multiples et avec l'avancée en âge de la population. La qualité de vie des patients avec un angor stable réfractaire est mauvaise, avec de nombreuses hospitalisations et un niveau élevé de consommation de ressources de santé⁶.

L'angor stable réfractaire est une affection grave susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie coronarienne est l'une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation. En 2017, 9 millions de personnes sont décédées d'une cardiopathie ischémique dans le monde²⁷.

²⁶ HAS. Révision de catégories homogènes de produit. Endoprothèses (stents) coronaires. Rapport d'évaluation technologique. Mai 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 07/04/2021]

²⁷ Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus 2020 ; 12(7): e9349. DOI 10.7759/cureus.934

En France, elle représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016²⁸, avec un taux de 38 décès pour 100 000 habitants rapporté par l'OCDE en 2017 (en diminution de 85% par rapport à l'année 2000)²⁹.

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. 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 maladie²⁴.

La maladie coronarienne stable étant polymorphe, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études, en fonction de la définition qui a été utilisée.

Dans les études épidémiologiques, le diagnostic d'angor stable repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. La prévalence de l'angor augmente avec l'âge dans les 2 sexes, de 5-7 % chez les femmes âgées de 45-64 ans à 10-12 % chez les femmes âgées de 65-84, et de 4-7 % chez les hommes âgés 45-64 ans à 12-14 % chez les hommes âgés de 65-84 ans. L'amélioration de la sensibilité des outils diagnostiques a pu contribuer à l'augmentation de la prévalence des coronaropathies diagnostiquées.²⁴

Il n'existe pas d'estimation précise de la prévalence de l'angor stable réfractaire en raison de la difficulté à définir les contre-indications à la revascularisation, de l'utilisation de stratégies thérapeutiques variées pour contrôler les symptômes et du peu d'études disponibles. Des données suédoises ont montré que 5 à 15 % des patients ayant eu une coronarographie souffraient probablement d'angor réfractaire, correspondant à environ 2000 nouveaux cas par an en Suède et 30 000 à 50 000 nouveaux cas par an en Europe.^{30,31}

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, le SYSTÈME NEOVASC REDUCER répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique du SYSTÈME NEOVASC REDUCER ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription du SYSTÈME NEOVASC REDUCER sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁸ Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Grégoire Rey. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(29-30):576-84. http://beh.santepublique-france.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html

²⁹ Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/20bcabf4-fr/index.html?itemId=/content/component/20bcabf4-fr> [consulté le 07/04/2021]

³⁰ Mannheimer C. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J. 2002 ; 23(5) : 355-70.

³¹ Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A *et al.* Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Jan 13;13(1):1-19.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude COSIRA ^{7,19} Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. N Engl J Med 2015;372:519-27.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, randomisée, de phase II, en double aveugle, contrôlée par placebo.
Date et durée de l'étude	Patients inclus d'avril 2010 à avril 2013
Objectif de l'étude	Évaluer si l'implantation de REDUCER peut améliorer efficacement les symptômes d'angor chez des patients souffrant de maladie coronarienne obstructive associée à une ischémie myocardique réversible et qui ne sont pas éligibles à la revascularisation.
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Age $\geq$ 18 ans – Angor de classe CCS 3 ou 4 malgré un traitement médicamenteux suivi durant 30 jours au minimum avant l'inclusion – Ischémie du myocarde réversible – Fraction d'éjection ventriculaire gauche $>25\%$ – Patients non éligibles à une revascularisation coronaire. Principaux critères de non-inclusion : – Patients ayant eu une revascularisation au cours des 6 mois précédant l'inclusion – Patients ayant présenté un récent syndrome coronarien aigu ($\leq$ 3 mois) – Patients avec une électrode de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur implantable positionnée dans le cœur droit.
Cadre et lieu de l'étude	11 centres dans les pays suivants : Belgique, Pays Bas, Royaume-Uni, Scandinavie, Canada.
Produits étudiés	SYSTÈME NEOVASC REDUCER
Critère de jugement principal	Proportion de patients présentant une amélioration de la sévérité de leur angor de 2 classes CCS ou plus, 6 mois après la procédure.
Critères de jugement secondaires	– Proportion de patients présentant une amélioration de la sévérité de leur angor d'1 classe CCS ou plus, 6 mois après la procédure. – Qualité de vie associée à l'angor mesurée grâce au questionnaire Seattle Angina (SAQ) – Épreuve d'effort évaluée par un test de stress limité par les symptômes – Évaluation de la cinétique myocardique avec le Wall Motion Score Index (WMSI), au début de l'étude et à 6 mois – Succès technique et procédural – Événements indésirables.
Taille de l'échantillon	En émettant l'hypothèse que 40% des patients du groupe SYSTÈME NEOVASC REDUCER et que 15% des patients du groupe placebo auraient eu une amélioration de 2 classes CCS au moins, il a été estimé que l'échantillon devait être de 62 patients par groupe (124 au total) pour atteindre une puissance d'au moins 80%, avec un risque alpha de 5%, en tenant compte d'un taux de sortie d'étude de 10%. Le sponsor a décidé d'interrompre l'inclusion après que 104 patients aient été randomisés car la période d'inclusion a été plus longue que prévue et le taux de sortie d'étude a été plus bas qu'attendu.
Méthode de randomisation	– Randomisation centralisée selon un ratio 1 : 1 entre les 2 groupes, sur la base d'une séquence aléatoire générée par ordinateur. Des enveloppes scellées, numérotées et opaques ont été utilisées. Il n'est pas noté que celles-ci aient été ouvertes de façon séquentielle. – Tous les patients sont restés naïfs de leur groupe d'attribution durant les 6 mois de l'étude, de même que le personnel du laboratoire, les investigateurs responsables de l'évaluation de la classe d'angor CCS pendant le suivi, les biostatisticiens en charge de l'analyse des données et les membres du comité des événements cliniques. Seulement les médecins pratiquant la procédure ont eu connaissance de l'allocation des traitements. – L'étude était supervisée par un centre coordinateur indépendant, un comité de pilotage, un comité des événements cliniques, et un conseil de surveillance des données et de la sécurité indépendant.

Méthode d'analyse des résultats	- Données sur l'efficacité : analyse en ITT (intention de traiter). - Données sur la sécurité : analyse en fonction de la procédure reçue. Variables continues : différences de moyennes entre groupes comparées avec test t de Student apparié. Variables catégorielles : proportions comparées avec test Chi2 de Pearson ou test exact de Fisher. Variables continues des critères secondaires : analyse de covariance pour comparer la différence de changement entre le début de l'étude et le suivi à 6 mois entre les groupes, après ajustement des différences de base. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Aucun ajustement de l'erreur de type I pour les comparaisons multiples n'a été prévu. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide d'IBM SPSS version 21. Des analyses intermédiaires prévues au protocole ont eu lieu quand 30 patients ont terminé 30 jours de suivi et quand 50 % de la cohorte originale a complété 6 mois de suivi. Les données ont été fournies au conseil de surveillance des données et de la sécurité par la CRO.
---------------------------------	--

Résultats			
Nombre de sujets analysés	104 patients ont été randomisés et analysés. L'implantation a échoué chez 2 patients en raison d'une valve veineuse ne pouvant être traversée dans le sinus coronaire avec le SYSTÈME NEOVASC REDUCER.		
Durée du suivi	6 mois Les résultats détaillés de l'évaluation des différents critères de jugement secondaires rapportés dans une annexe à la publication indiquent que les analyses n'ont pas été réalisées chez la totalité des 104 patients sans toutefois en préciser les raisons.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients	Groupe REDUCER (N=52)	Groupe contrôle (N=52)
	Age moyen (années)	69,6 ± 8,7	66,0 ± 9,8
	Genre - Masculin	44 (85%)	40 (77%)
	Antécédent d'infarctus du myocarde	27 (52%)	30 (58%)
	Antécédent de PAC	42 (81%)	38 (73%)
	Antécédents d'ICP	36 (69%)	40 (77%)
	Hypercholestérolémie	50 (96%)	46 (88%)
	Diabète Type I	21 (40%)	25 (48%)
	Hypertension	42 (81%)	41 (79%)
	Tabagisme, présent ou passé	27 (52%)	31 (60%)
	Classe CCS d'angor III	42 (81%)	45 (87%)
	Classe CCS d'angor IV	10 (19%)	7 (13%)
	FEVG (%)	53,5 ± 1 0,2	54.8 ± 1 1,9
	Traitement antiangineux		
	Bêtabloquant	40 (77%)	40 (77%)
	Inhibiteur calcique	29 (56%)	26 (50%)
	Nitrates	29 (56%)	32 (62%)
	Nicorandil	7 (13%)	6 (12%)
	Ivabradine	4 (8%)	5 (10%)
	Nombre de traitements antiangineux		
	0	3 (6%)	4 (8%)
	1	10 (19%)	10 (19%)
	2	23 (44%)	18 (35%)
	3	12 (23%)	18 (35%)

>3 4 (8%) 2 (4%)

Pas de différence significative entre les groupes pour les valeurs de base.

Valeurs $\pm$: moyenne $\pm$ écart-type. PAC, pontage aorto-coronarien. ICP, intervention coronarienne percutanée. FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Proportion de patients avec amélioration de 2 classes CCS ou plus, à 6 mois

	REDUCER	Contrôle	p
% patients avec amélioration de classe CCS $\geq$ 2	35% (18/52)	15% (8/52)	0,02

Changement moyen de classe CCS 6 mois après la procédure

	REDUCER (N=52)	Contrôle (N=52)
Classe CCS avant procédure	3,2 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,3
Classe CCS à 6 mois	2,1 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 0,9

Différence de réduction moyenne de classe CCS à 6 mois statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe contrôle ($p=0,001$).

Classe d'angor CCS 6 mois après la procédure (% patients, n/N)

	CCS I	CCS II	CCS III	CCS IV
REDUCER	31% (16/52)	35% (18/52)	25% (13/52)	10% (5/52)
Contrôle	13% (7/52)	21% (11/52)	52% (27/52)	13% (7/52)

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Proportion de patients avec amélioration d'1 classe CCS ou plus, à 6 mois

	REDUCER	Contrôle	p
% patients avec amélioration de classe CCS $\geq$ 1	71% (37/52)	42% (22/52)	0,003

Qualité de vie associée à l'angor mesurée grâce au questionnaire Seattle Angina (SAQ)*

	REDUCER (N=51)	Contrôle (N=48)	p
Changement de score SAQ à 6 mois vs valeur basale	+17,6 points	+7,6 points	0,048

*SAQ : questionnaire comprenant 19 items mesurant 5 domaines d'états de santé liés à la maladie coronarienne (stabilité de l'angor, fréquence de l'angor, limitation physique, satisfaction vis-à-vis du traitement et qualité de vie). Les scores de chaque domaine vont de 0 à 100, les scores les plus hauts indiquant moins de symptômes et un meilleur état de santé. Il n'y a pas de score global.

Épreuve d'effort évaluée par un test de stress limité par les symptômes

	REDUCER (N=42)	Contrôle (N=48)	p
Changement durée totale d'exercice moyenne à 6 mois versus valeur basale	+59 s (+13%)	+4 s (+1%)	0,07

Cinétique myocardique (évaluée par échocardiographie de stress sous Dobutamine)

	REDUCER (N=48)	Contrôle (N=44)	p
Changement WMSI à 6 mois versus valeur basale	-14%	-8%	0,20
Changement WMSI modifié de l'artère coronaire gauche à 6 mois versus valeur basale	-13%	-3%	0,06

WMSI (Wall Motion Score Index) : score semi-quantitatif consistant en l'addition de cotations établies pour chacun des 16 segments du ventricule gauche (VG), la segmentation du VG étant basée sur 5 incidences échocardiographiques. La somme des grades donnés à chaque segment (1 : contraction normale ; 2 : contraction hypokinétique ; 3 : contraction akinétique ; 4 : contraction dyskinétique ; 5 : anévrysmale) est divisée par le nombre de segments pour donner le WMSI, ce qui permet une évaluation globale de la contraction myocardique.

	Succès procédural : 96% (50/52)	
Effets indésirables	Les événements indésirables graves suivants (définis par le décès, l'infarctus du myocarde, la redilatation d'un dispositif qui aurait échoué, les arythmies graves et l'insuffisance respiratoire) sont survenus dans les 30 jours suivant l'implantation :	
	Groupe REDUCER (N=50)	Groupe Contrôle (N=54)
	– Infarctus du myocarde (n=1) – Angor instable (n=1) – Poussée de maladie de Crohn (n=1)	– Angor instable (n=1) – Douleur épigastrique (n=1)
	Les événements indésirables graves suivants sont survenus au cours des 6 mois de suivi (il y a quelques incohérences entre les données fournies dans la publication et les données fournies en Annexe) :	
	Groupe REDUCER (N=50)	Groupe contrôle (N=54)
	– Infarctus du myocarde (n=1) – Infarctus du myocarde aigu (n=1) – Angor instable (n=1) – Angor stable (n=1) – Poussée de maladie de Crohn (n=1) – Douleur de poitrine atypique (n=1) – Insuffisance cardiaque décompensée (n=1) – Saignement gastrointestinal (n=1) – Blessure (n=1) – BPCO (n=1) –	– Décès (insuffisance multisystémique) (n=1) – Douleur de poitrine atypique (n=6) – Angor stable (n=5) – Angor instable (n=4) – Syndrome coronarien aigu (n=2) – Infarctus du myocarde (n=1) – Arythmie (n=1) – Œdème pulmonaire (= 1) – BPCO (n=1) – Douleur épigastrique (n=1) – Toux (n = 1)
Commentaires	Étude financée par Neovasc.	