

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****C2 IVL CATHETER****Cathéter du système de lithotripsie
intravasculaire (ou IVL) coronaire****Inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 18 janvier 2022**

Faisant suite à l'examen du 2 novembre 2021, la CNEDIMTS a adopté un projet d'avis le 16 novembre 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 4 janvier 2022. La CNEDIMTS a adopté l'avis le 18 janvier 2022.

Demandeur : SHOCKWAVE MEDICAL FRANCE (France)**Fabricant** : SHOCKWAVE MEDICAL INC (États-Unis)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

Indication retenue	Traitement des lésions de novo d'artères coronaires natives de longueur inférieure à 40 mm située dans un vaisseau de diamètre compris entre 2,5 et 4,0 mm, avec des calcifications (évaluées par angiographie) et dont la pré-dilatation, par ballon non-compliant de taille adaptée à l'artère est insuffisante* pour la pose adéquate d'un stent coronaire sans malapposition ni sous-expansion. *Cette insuffisance est laissée à la discrétion du médecin et est estimée notamment au travers du flux coronaire antérograde (flux TIMI < 3), du degré de sténose résiduelle et de la persistance de l'empreinte sur le ballon.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Athérectomie rotationnelle
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : – Deux recommandations de pratique clinique : Européenne (2018) et Américaine (2011). Données spécifiques : – Quatre études cliniques mono-bras : – L'étude Disrupt CAD I publiée par Brinton et al.2019 ainsi que son protocole et son rapport d'étude portant sur seulement 60 patients mais dont le suivi était réalisé pendant 6 mois. – L'étude Disrupt CAD II publiée par Ali et al.2019 ainsi que son protocole et son rapport d'étude portant sur 120 patients suivis 1 mois et utilisant des données de vie réelle. – L'étude Disrupt CAD III publiée par Hill et al.2020 ainsi que son protocole et son rapport d'étude portant sur 384 patients suivi 1 mois. – Une revue de la littérature du NICE de 2020.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le système IVL coronaire doit être réalisée dans les établissements de santé titulaires d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie, conformément aux articles R6123-128 à R6123-133 et D6124-179 à D6124-185 du code de Santé Publique. Son utilisation est réservée aux médecins formés aux angiographies et aux interventions coronaires intravasculaires. Néanmoins, un accompagnement peut être assuré par la firme sur les 5 premiers cas.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Cf chapitre 7
Population cible	Au total, la population cible de C2 IVL CATHETER est au maximum de 3 000 patients par an sachant que contrairement à l'athérectomie rotationnelle, ce cathéter ne concerne que des lésions franchissables par ballon.

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	Actes associés	6
4.	Service attendu (SA)	8
4.1	Intérêt du produit	8
4.2	Intérêt de santé publique	25
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	26
5.	Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	26
5.1	Spécifications techniques minimales	26
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	26
6.	Amélioration du Service attendu (ASA)	27
6.1	Comparateur retenu	27
6.2	Niveau d'ASA	27
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	27
8.	Durée d'inscription proposée	28
9.	Population cible	28

.

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

Les références faisant l'objet de la demande sont les suivantes :

Référence	Diamètre du ballonnet de lithotripsie du cathéter	Longueur utile du ballonnet de lithotripsie du cathéter	Longueur utile de cathéter
C2IVL2512	2,5 mm	12 mm	138 cm
C2IVL3012	3,0 mm		
C2IVL3512	3,5 mm		
C2IVL4012	4,0 mm		

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile (faisceau d'électrons).

Le câble de connexion IVL et le générateur IVL non implantable non stérile sont conditionnés séparément du cathéter.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement, par lithotripsie intravasculaire de la médiacalcosse artérielle, responsable de lésions de novo d'artères coronaires natives, modérément à sévèrement calcifiées (score calcique CAC $\geq$ 1001) d'après angiographie, dont la pré-dilatation, par ballon non-compliant de taille adaptée à l'artère est insuffisante pour la pose adéquate d'un stent coronaire sans malapposition ni sous-expansion. Cette insuffisance est laissée à la discrétion du médecin et est estimée notamment au travers du flux coronaire antérograde (flux TIMI $<$ 3), du degré de sténose résiduelle et de la persistance de l'empreinte sur le ballon. »

¹ Score calcique défini sur la base de l'article suivant : <https://www.e-cordiam.fr/wp-content/uploads/2016/04/Article-Rosenbaum-Cordiam-n°11.pdf>

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué par le demandeur est le « manque de traitement ».

1.4.3 ASA revendiquée

Une amélioration du service attendu importante (ASA de niveau II) est revendiquée par rapport à un manque de traitement.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du C2 IVL CATHETER.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par le British Standard Institution (n°2797), Pays-bas.

3.2 Description

Le système de lithotripsie intravasculaire coronaire ou système IVL se compose des éléments suivants :

- **du C2 IVL CATHETER** à échange rapide (Rx) avec une longueur utile de 138 cm faisant l'objet de la demande comprenant :
- **un ballonnet de lithotripsie de dilatation à faible pression** dans sa partie distale avec des diamètres disponibles de 2,5 à 4 mm et une longueur utile de 12 mm ; Le gonflement à faible pression (4 atm) au niveau de la lésion coronaire cible est réalisée avec une solution de sérum physiologique et de produit de contraste à parts égales ;
- **les 2 émetteurs de lithotripsie** fixés sur le cathéter et positionnés sur la longueur utile du ballonnet qui permettent d'administrer la lithotripsie par l'émission localisée d'ondes sonores intermittentes;
- **une embase** (à son extrémité proximale) comprenant un port de gonflage et de dégonflage du ballonnet et un port pour le raccordement du câble de connexion.
- **du câble de connexion IVL** : reliant le cathéter IVL au générateur IVL et disposant d'une poignée utilisée pour activer la lithotripsie;
- **du générateur IVL** : fournissant l'énergie nécessaire à la lithotripsie.

Les autres éléments nécessaires au système qui ne sont pas fournis par firme sont :

- **un cathéter de guidage** 6F
- **un fil guide** 0,36 mm : de 190 à 300 cm de long (0,014 pouces)
- **un manchon stérile** : de 13x244cm (5 x 96 pouces) minimum

3.3 Fonctions assurées

Le système IVL coronaire a pour objectif de fragmenter, par l'émission d'ondes sonores intermittentes, les dépôts de calcium au sein de la lésion cible franchissable et de permettre ainsi la dilatation de la sténose coronaire avant l'implantation du stent.

C2 IVL CATHETER est conçu pour délivrer au maximum 80 impulsions de lithotripsie administrées par cycle de 10 impulsions continues à raison d'une impulsion par seconde. Une période de pause minimale de 10 secondes est requise entre chaque cycle².

3.4 Actes associés

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM associé à l'utilisation du système IVL coronaire faisant l'objet de la demande.

Libellé de l'acte proposé	Lithotripsie intravasculaire d'artère coronaire, par voie artérielle transcutanée.
Contexte de réalisation de l'acte	La technique de lithotripsie intravasculaire coronaire est réalisée consécutivement à une dilatation intraluminale du vaisseau coronaire par ballon non-compliant et précède la pose d'un stent coronaire.
Description de l'acte	La technique de lithotripsie intravasculaire coronaire est réalisée sans guidage (échographique, écho-Doppler, radioscopique...). Les différentes étapes de la procédure standardisées et détaillées dans la notice² d'utilisation du système IVL coronaire sont récapitulées en suivant : Préparation du site d'accès – Création d'une voie d'accès vasculaire et mise en place du fil-guide et du cathéter de guidage. – Sélection du C2 IVL CATHETER dont la taille de ballonnet de lithotripsie est identique à celle du vaisseau de référence. – Remplissage du ballonnet avec 10cm³ d'une solution à part égale de sérum physiologique et de produit de contraste. – Raccordement du connecteur du C2 IVL CATHETER au câble de connexion IVL préalablement inséré dans le manchon stérile et connexion de l'autre extrémité du câble au générateur IVL. Acheminement du cathéter au niveau du site de traitement – Placement du C2 IVL CATHETER en direction du site de traitement à l'aide du fil-guide et du cathéter de guidage. – Acheminement du ballonnet de lithotripsie du cathéter IVL jusqu'au site de traitement. – Positionnement du ballonnet de lithotripsie dans le site de traitement à l'aide des marqueurs radio-opaques. Traitement du site par lithotripsie intravasculaire – Enregistrement de la position du C2 IVL CATHETER sous contrôle radioscopique. – Gonflement du ballonnet de lithotripsie à 4 atm pour le traitement selon la taille de références du vaisseau et selon le « tableau de conformité du ballonnet du C2 IVL CATHETER » figurant dans la notice² (pression nominale et post intervention de 6 atm et pression de rupture nominale de 10 atm). – Réalisation des séquences d'impulsion en appuyant sur le bouton de commande du câble de connexion IVL selon le « tableau de séquences d'impulsion du système IVL coronaire figurant dans la notice². – Dégonflement du ballonnet. – Répétition possible des étapes ci-dessus jusqu'à placement du stent. Post- utilisation du dispositif – D'autres traitements peuvent être effectués si nécessaire (ex. utilisation d'un ballon) ; ceux-ci sont laissés à la discrétion du médecin. Si plusieurs gonflements sont nécessaires en raison d'une lésion plus longue que le ballonnet de lithotripsie, ce dernier doit chevaucher la lésion d'au moins 2 mm pour éviter tout échec géographique

² Notice d'utilisation CE du système de lithotripsie intravasculaire coronaire shockwave

	– Évaluation par coronarographie du résultat post-intervention – Retrait du C2 IVL CATHETER.
Durée	Durée d'une séquence de lithotripsie intravasculaire coronaire : entre 7 et 10 minutes selon le nombre de lésions à traiter : – 5 à 6 minutes de préparation du site d'accès. – 1 à 2 minutes d'acheminement du cathéter au niveau de la lésion cible franchissable. – 1 à 2 minutes de traitement de la lésion cible par lithotripsie intravasculaire associé au gonflement du ballonnet. Le traitement d'une lésion unique comme multiple ne nécessite qu'une séquence de lithotripsie (durée de 7 à 10 minutes). Pour les lésions multiples, le traitement peut s'échelonner sur plusieurs interventions, si l'angioplastie dans son ensemble le nécessite (pour des raisons non liées à la lithotripsie). Aucun intervalle de temps minimal n'est à prévoir entre la première et la seconde séquence de lithotripsie. Durée totale de la prise en charge incluant (pré-dilatation par ballon non compliant, lithotripsie intravasculaire et pose du stent) : non estimable selon le demandeur car elle dépend du nombre de lésions et d'artères coronaires à traiter. Pour aboutir au traitement complet, il n'est pas nécessaire de répéter l'acte de lithotripsie. Durée d'hospitalisation : laissée à la discrétion du médecin. Selon le demandeur, elle ne dépend pas des modalités de la lithotripsie intravasculaire. À noter que dans les études analysées pour ce dossier (Étude Disrupt CAD), cette durée était de 1 à 2 jours.
Type de prise en charge	Cet acte peut être réalisé en ambulatoire (sans y être dédié) et en situation d'urgence. Population concernée : adulte uniquement
Formation initiale Seuil d'activité	L'utilisation du système IVL coronaire est réservée aux médecins formés aux angiographies et aux interventions coronaires intravasculaires. Néanmoins, un accompagnement est assuré par la firme sur les 5 premiers cas.
À noter : Des conditions de réalisation similaires à la procédure d'angioplastie conventionnelle avec pose d'un stent coronaire pour : – Le plateau technique. – Le type d'anesthésie. – La voie d'administration. – Les gestes associés à la technique IVL coronaire en pré et post opératoire. – Le suivi en post opératoire. – Les autres actes associés.	

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Le dossier soumis par le demandeur apporte les publications suivantes :

Recommandations professionnelles

- **La recommandation européenne** de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et l'Association Européenne de Chirurgie Cardio-Thoracique (EACTS) de 2018³ sur la revascularisation myocardique.

Un paragraphe aborde la préparation des lésions. Sans qu'aucune recommandation formelle ne soit formulée, il est stipulé que : « La préparation de la lésion est essentielle au succès d'une intervention coronarienne percutanée. En complément d'une angioplastie par ballonnet (ballon standard ou non compliant), les **ballons coupants** (« cutting »), les **ballons incisants** (« scoring ») ou **l'athérectomie rotationnelle** peuvent être requises dans la préparation de lésions très sélectionnées, en particulier les lésions très calcifiées afin de les dilater avant l'implantation d'un stent. Cependant, les études cliniques ayant porté sur l'utilisation systématique de ces techniques complémentaires, telle que l'athérectomie rotationnelle, ont échoué à montrer clairement un bénéfice clinique. » [absence de gradation] ».

- **Les recommandations américaines** du Collège Américain de Cardiologie (ACCF), de l'Association Américaine du Cœur (AHA) et de la Société d'Angiographie et d'Interventions Cardiovasculaires (SCAI) de 2011⁴ sur les interventions coronariennes percutanées. Deux recommandations ont été formulées dont une concerne spécifiquement les lésions calcifiées : **L'athérectomie rotationnelle** : l'utilisation de l'athérectomie rotationnelle est jugée raisonnable pour les lésions fibreuses ou très calcifiées qui ne peuvent être franchies par un cathéter à ballonnet ou correctement dilatées avant l'implantation d'un stent [recommandation de classe IIa-C] ; l'athérectomie rotationnelle ne doit pas être réalisée en routine pour des lésions de novo ou des resténoses intra-stent [recommandation de classe III (= pas de bénéfice)-A].

Les mises à jour successives de ces recommandations de 2011 n'ont pas remis en cause ces conclusions relatives à l'athérectomie rotationnelle ni à l'angioplastie laser^{5,6}.

³ Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165 et Sousa-Uva M. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg. 2019 ; 55(1) : 4-90.

⁴ Levine G, Bates E, Blankenship J, Bailey S, Bittl J, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association task force on practice guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011;124(23):e574-651.

⁵ Levine G, Bates E, Blankenship J, Bailey S, Bittl J, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of the ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2016;67(10):1235-1250.

⁶ Levine G, Bates E, Bittl J, Brindis R, Fihn S, Fleisher L, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the

Aucune des 2 recommandations professionnelles ne positionne le traitement par la technique de lithotripsie intravasculaire coronaire.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve spécifiques fournis par le demandeur s'appuient sur :

- ➔ **4 études cliniques mono-bras** faisant partie du programme de développement clinique Disrupt CAD (Coronary Artery Disease) mené par le fabricant ont été fournies :
 - L'étude **Disrupt CAD I** publiée par Brinton et al.2019 ainsi que son protocole et son rapport d'étude portant sur seulement 60 patients mais dont le suivi était réalisé pendant 6 mois a été retenue car il s'agit de l'étude avec le suivi le plus long parmi les 4 études du programme Disrupt CAD. Cette étude est décrite en suivant.
 - L'étude **Disrupt CAD II** publiée par Ali et al.2019 ainsi que son protocole et son rapport d'étude portant sur 120 patients suivis 1 mois et utilisant des données de vie réelle est retenue et décrite en suivant.
 - L'étude **Disrupt CAD III** publiée par Hill et al.2020 ainsi que son protocole et son rapport d'étude portant sur 384 patients suivi 1 mois a été retenue et est décrite en suivant.
 - L'étude **Disrupt CAD IV** publié par Saito et al.2021¹⁷ ainsi que son protocole⁸ et son rapport d'étude⁹, prospective, multicentrique (8 centres au Japon). Cette étude mono-bras, compare de façon non randomisée une cohorte de 60 patients aux patients inclus dans l'étude CAD III sur la base d'un score de propension. Elle visait à évaluer en termes de non-infériorité la sécurité et l'efficacité du système IVL coronaire incluant le C2 IVL CATHETER sur les lésions de novo d'artères coronaires sténosées calcifiées avant la pose d'un stent à 30 jours de suivi. Cette étude n'a pas été retenue au motif que son schéma étude ne permet pas à la Commission de positionner la lithotripsie par rapport aux alternatives.
- ➔ **6 études observationnelles** ont également été fournies mais ne sont pas retenues car les études du programme Disrupt CAD sont de meilleurs niveaux de preuve et concernaient de plus grands effectifs.
 - L'étude **Wong et al.2019**¹⁰ visant à évaluer en vie réelle l'utilisation du système IVL coronaire. Cette publication n'a pas été retenue en raison de son faible effectif (26 patients), de sa durée de suivi courte (séjour à l'hôpital), de son caractère monocentrique et l'absence de critère d'inclusion définis.
 - L'étude **Askoy et al.2019**¹¹ visant à évaluer chez des patients tout venant le succès la stratégie et la sécurité de l'utilisation du système IVL coronaire. Cette étude n'est pas retenue en raison de son faible effectif de patients (n=22) analysés dans l'indication revendiquée c'est-à-dire appliquée à la suite d'un échec du ballon non-compliant).

management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non cardiac surgery. Circulation. 2016;134(10):e123-155.

⁷ Saito S, Seiji Y, Akihiko T, Atsuo N, Tomohiro K, Satoru O, et al. Intravascular Lithotripsy for Vessel Preparation in Severely Calcified Coronary Arteries Prior to Stent Placement-Primary Outcomes From the Japanese Disrupt CAD IV Study ». Circulation Journal. 2021 ; 85: 826-833.

⁸ Disrupt CAD IV JAPAN Clinical study protocol (N°CP 62611) du 19/06/2019

⁹ Disrupt CAD IV JAPAN 30-day clinical study report (CR 64077) du 09/12/2020

¹⁰ Wong B, El-Jack S, Newcombe R, Glenie T, Armstrong G, Khan A. Shockwave Intravascular Lithotripsy for Calcified Coronary Lesions: First Real-World Experience. Journal of Invasive Cardiology. 2019; 31: n° 3 46-48.

¹¹ Aksoy A, Salazar C, Becher MU, Tiyerili V, Weber M, Jansen F et al. Intravascular Lithotripsy in Calcified Coronary Lesions: A Prospective, Observational, Multicenter Registry. Circulation. Cardiovascular Interventions. 2019 ; 12 : e008154.

- L'étude de **Wong et al.2020**¹² visant à évaluer les résultats de l'utilisation du système IVL coronaire dans une série de 44 patients consécutifs inclus pour une angioplastie et suivis 1 an. Cette publication n'a pas été retenue au motif de son faible effectif (n=44), de son caractère monocentrique et de l'absence de critère d'inclusion définis.
- L'étude **Cosgrove et al.2020**¹³ visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du système IVL coronaire chez des patients consécutifs avec des calcifications sévères de l'artère principale gauche (ou équivalent). Cette publication n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif et de son faible effectif (N=31).
- L'étude **Cubero-Gallego et al.2020**¹⁴ visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du système IVL coronaire dans un registre de 57 patients consécutifs tout venant avec des lésions coronaires calcifiées. Cette publication n'a pas été retenue en raison de son suivi court (30 jours) et son faible effectif (n=57).
- L'étude **Aziz et al.2020**¹⁵ visant à rapporter l'expérience de l'utilisation du système IVL coronaire de 6 centres européens pratiquant des interventions coronariennes complexes à haut volume chez 120 patients en situation de vie réelle. Cette publication n'a pas été retenue en raison du caractère rétrospectif, de l'absence de critères d'inclusion définis, de la possibilité laissée aux investigateurs de réaliser d'une technique complémentaire de préparation de la lésion calcifiées (athérectomie et/ou ballons coupants ou incisants).

Étude Disrupt CAD I de Brinton et al. 2019¹⁶ (protocole¹⁷ et rapport étude¹⁸) ayant permis l'obtention du marquage CE (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02650128)

Il s'agit d'une étude pilote interventionnelle prospective multicentrique internationale (7 centres européens et australiens) mono-bras dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et les performances du système IVL coronaire incluant le C2 IVL CATHETER, pour traiter les lésions coronaires de novo calcifiée et avec sténose avant la pose d'un stent menée chez 60 patients suivis pendant 6 mois.

Les patients inclus avaient une maladie coronaire stable ou instable ou une ischémie silencieuse nécessitant une angioplastie avec une lésion de l'artère coronaire native dont le diamètre de sténose était $\geq 50\%$, avec des calcifications des 2 côtés du vaisseau (évalué par angiographie) et avec un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 4mm et une longueur ≤ 32 mm.

Les patients avec un antécédent de syndrome coronaire aigu dans le mois précédent la sélection et/ou une élévation des marqueurs cardiaques (Troponine et Créatine Kinase) au moment de la sélection ne pouvaient être inclus.

L'utilisation concomitante d'athérectomie, de ballons spécialisés ou de dispositif coronaire expérimental n'était pas non plus autorisée.

¹² Wong B. et al. Calcified Coronary Lesions Treated With Intravascular Lithotripsy: One-Year Outcomes. J Invasive Cardiol. 2020 ; 32 (7)

¹³ Cosgrove C.S. et al. Intravascular lithotripsy for lesion preparation in patients with calcific distal left main disease. EuroIntervention. 2020 ; 16(1) 76-9

¹⁴ Cubero-Gallego, H, Millán R, Fuertes M, Amat-Santos I, Quiroga X, Gómez-Lara et al. Coronary Lithoplasty for Calcified Lesions: Real-World Multicenter Registry ». Revista Espanola De Cardiologia (Rev Esp Cardiol). 2020 ; 73 (12) 1003-10

¹⁵ Aziz A. et al. Intravascular lithotripsy in calcified-coronary lesions: A real-world observational, European multicenter study. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 ;1-11

¹⁶ Brinton, Todd J., Ziad A. Ali, Jonathan M. Hill, Ian T. Meredith, Akiko Maehara, Uday Illindala, Alexandra Lansky, et al. « Feasibility of Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcified Coronary Stenoses ». Circulation, Research letter. 2019 ; 139 : 6: 834-36

¹⁷ Clinical protocol of « Prospective Multi-Center, Single Arm Study of the Shockwave Coronary Rx Lithoplasty® System in Coronary Arteries » (N° TD 0257 revision E) daté signé du 30/03/2016

¹⁸ Clinical study report for protocol TD 0257. Final Clinical Study Report for Protocol TD 0257 – Prospective Multi-Center, Single Arm Study of the Shockwave Medical Coronary Rx Lithoplasty System in Coronary Arteries – Post Market Clinical Follow-up (PMCF) (N° CR 61481) du 09/10/2017 (daté signé du 27/07/2021)

En termes de procédure de lithotripsie, il était précisé que la lésion cible pouvait être traitée directement par le cathéter IVL. En cas de lésion non franchissable par le cathéter IVL, un cathéter guide d'extension ou un cathéter buddy wire pouvait être utilisé. En cas de nouvel échec de franchissement, une pré-dilatation par un ballon d'angioplastie de 1,5 mm à la pression nominale pouvait être utilisé. Après la lithotripsie, si la sténose résiduelle était supérieure à 50%, une post-dilatation de la lésion par un ballon non compliant pouvait être effectuée avant la pose du stent. Le stent pouvait également être post-dilaté par un ballon d'angioplastie.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'évaluation de l'absence d'évènement indésirable cardiaque majeur (MACE) à 30 jours de suivi qui comportaient les décès cardiaques, les infarctus du myocarde, les revascularisations du vaisseau cible incluant les lésions cibles.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évaluation de la performance clinique définie par l'obtention d'une sténose résiduelle <50% après la pose d'un stent, sans MACE avant la sortie de l'hôpital.

Chaque sujet qui atteignait ces objectifs était considéré comme un succès clinique.

Les critères secondaires étaient le succès angiographique (défini comme la pose du stent réussi et une sténose résiduelle <50%, sans complications sévères angiographiques) et le taux de MACE à 6 mois.

La taille de l'échantillon, selon le protocole de l'étude CAD I¹⁷, était calculée à partir des résultats sur les critères de jugement principaux de l'étude ORBIT II¹⁹ identiques à ceux de l'étude CAD I. En assumant, un taux de survie sans MACE à 30 jours de 90% et un taux de performance de 89% avec des bornes inférieures de IC_{95%} respectivement supérieures à 80% et à 79% (c'est-à-dire pas moins de 10% des taux attendus), un total de 60 sujets devait être inclus (51 sujets évaluable). Pour ce calcul, la puissance attendue n'était pas précisée.

– Résultats

• Caractéristiques

Entre décembre 2015 et septembre 2016, 60 patients ont été inclus. A 6 mois, Il y avait un patient sorti d'étude qui n'avait pas été traité et 2 patients décédés, les 57 patients évaluable ont effectué la visite de 6 mois

Les patients analysés en ITT étaient majoritairement des hommes (80%) âgés en moyenne de 72 ans $\pm$ 9,6. Les caractéristiques cliniques des patients, de lésions et de procédure sont décrites en suivant :

Tableau 1 : caractéristiques cliniques

Clinique (ITT)	N=60
– Diabète mellitus	– 18 (30%)
– Hypertension	– 48 (80%)
– Hyperlipidémie	– 48 (80%)
– Antécédents Infarctus du myocarde	– 24 (40%)
– Antécédents de pontage	– 14 (23%)
– AVC/AIT	– 8 (13%)
– Insuffisance rénale	– 6 (10%)

¹⁹ Chambers JW, Feldman RL, Himmelstein SI, et al. Pivotal Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Orbital Atherectomy System in Treating De Novo, Severely Calcified Coronary Lesions (ORBIT II). J Am Coll Cardiol Interv 2014; 7:510–8

Tableau 2 : caractéristiques de lésions et de calcification

Lésion (ITT)	N=60
Type :	–
– Artère principale gauche	– 1 (2%)
– Artère antérieure descendante gauche	– 28 (47%)
– Artère circonflexe	– 8 (13%)
– Artère coronaire droite	– 23 (38%)
Diamètre du vaisseau de référence	– 3,0 ± 0,5
Longueur de lésion (mm)	– 20,3 ± 10,5
Calcification :	–
– Longueur (mm)	– 22,3 ± 12,5
– Sévère*	– 100 (60%)
– Concentrique	– 47 (78,3%)
– Excentrique	– 13 (21,7%)
– Branche latérale impliquée**	– 28 (17%)

*Dans le rapport d'étude, le taux de calcification sévère est de 80% (47/60).

**Dans le rapport d'étude, aucune information sur un branche latérale impliquée n'est retrouvée

Tableau 3 : caractéristiques de la procédure

Procédure (ITT)	N=60
– Temps de la procédure totale (min)	– 92 (70-109)
– Temps d'utilisation du dispositif (min)	– 8 (12-17)
– Temps de fluoroscopie (min)	– 27 (18- 41)
– Volume de contraste (cc)	– 258,1 ± 101,9
– Pré-dilatation IVL par ballon	– 22 (37%)
– Pré-dilatation IVL par ballon d'angioplastie de 1,5 mm	– 9 (15%)
– Post-dilatation IVL par ballon non compliant	– 52 (87%)
– Nombres de cathéter IVL	– 2 (1- 2)
– Nombre d'impulsions IVL	– 72 (40-120)
– Pression IVL (atm)	– 6 (6-6)
– Durée du séjour à l'hôpital (jours)	– 0,9 ± 0,5

Valeurs en n (%); médiane (intervalle interquartile) et moyenne ±ET

Atm : atmosphère, IVL : Lithotripsie intravasculaire.

• Critères de jugement principaux

Tableau 4 : Critères de jugements principaux de sécurité et d'efficacité

Critères de jugements principaux (ITT)	N=60	Borne inférieure unilatérale IC _{95%}
Absence de MACE à 30 jours (sécurité)	57 (95%)	88%
– MACE à 30 jours	– 3 (5%)	
– Décès cardiaque	– 0 (0%)	
– Infarctus du myocarde sans onde Q	– 3 (5%)	
– Infarctus du myocarde avec onde Q	– 0 (0%)	
– Revascularisation du vaisseau cible	– 0 (0%)	
Performance clinique (efficacité)	57 (95%)	88%

• Critères de jugement secondaires

Tableau 5 : critères de jugements secondaires

Critères de jugement secondaires (ITT)	N=60	Borne inférieure unilatérale IC _{95%}	(IC _{95%})
Absence de MACE à 6 mois	54 (91,5%)	83%	

– MACE à 6 mois	– 5 (8,5%)		
– Décès cardiaque	– 2 (3%)		
– Infarctus du myocarde sans onde Q ²⁰	– 3 (5%)		
– Infarctus du myocarde avec onde Q	– 0 (0%)		
– Revascularisation du vaisseau cible	– 0 (0%)		
Procédure			
– Succès angiographique ²¹	– 58 (96,7%)		– (88%, 100%)
– Succès du dispositif ²²	– 59 (98%)		
– Mise en place d'un stent	– 60 (100%)		
Complications angiographiques sévères finales*	0 (0%)		
Dysfonctionnement du dispositif**	13		

*Complication finales (post stent) : aucune dissection résiduelle sévères de type D à F ni de perforation, de fermeture brutale, de sous perfusion myocardique, de non-reperfusion myocardique. À noter pour les complications post IVL : 2 dissections sévères (D).

** Dysfonctionnement du dispositif : lié au cathéter de lithotripsie dont rupture du ballon/cathéter (n=11) et non franchissement de lésion (n=2)

Tableau 6 : résultats angiographiques avant et après la pose du stent

Résultats angiographiques	Avant procédure	Post stent (laboratoire central)
– Diamètre minimum de la lumière (mm)	– 0,9 (0,6 ; 1,1)	– 2,6 (2,3 ; 2,9)
– Diamètre de la sténose (%)	– 73 (59 ; 77)	– 12 (7 ; 21)
– Gain aigu (mm)	– NA	– 1,7 (1,3 ; 2,1)

NA : non applicable

Commentaires étude Disrupt CAD I :

Au total, l'étude Disrupt CAD I rapporte un taux d'absence de MACE à 30 jours (critère principal de sécurité) et un taux de performance clinique (critère principal d'efficacité) respectivement de 95% avec une borne inférieure d'IC_{95%} respectivement de 88% (bornes supérieures de l'IC_{95%} non rapportée).

À 30 jours, le taux de MACE de 5% (3/60) reposait sur 3 IDM sans onde Q et aucun décès cardiaque ni revascularisation du vaisseau cible. À 6 mois, le taux de MACE de 8,5% (5/60) reposait sur 2 décès cardiaques et 3 IDM sans onde Q (aucun IDM avec onde Q ni revascularisation du vaisseau cible). Le taux de thrombose de stent n'était pas rapporté.

Limites : Cette étude prospective pilote mono-bras non comparative était réalisée sur un petit effectif (n=60) avec un critère principal de sécurité évalué à court terme (30 jours).

De plus, les patients sélectionnés dans cette étude n'ont pas bénéficié d'une tentative de pré-dilatation par ballon non compliant de taille adaptée à l'artère avant l'utilisation du système IVL coronaire. De ce fait, les caractéristiques des patients inclus dans cette étude ne sont pas en adéquation avec l'indication revendiquée. La question de l'efficacité de la technique IVL se pose également, sachant que 87% des patients ont bénéficié d'une dilatation par un ballon non-compliant après l'administration de la lithotripsie.

²⁰ Taux de CK-MB 3 fois la limite supérieure de la normale de laboratoire avec ou sans nouvelle onde Q pathologique

²¹ Succès angiographique défini comme la pose du stent réussi et une sténose résiduelle $\leq 50\%$, sans complications sévères angiographiques

²² Succès du dispositif : capacité du cathéter IVL coronaire C2 à accéder à la lésion cible et à effectuer avec succès la lithotripsie intravasculaire

Étude Disrupt CAD II de Ali et al. 2019²³ (protocole²⁴ et rapport d'étude²⁵) (identifiant Clinical-Trials.gov : NCT03328949)

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique européenne (15 centres) mono-bras utilisant des données de vie réelle (post mise sur le marché) ayant pour objectif de confirmer l'efficacité clinique et la sécurité du système IVL coronaire incluant le C2 IVL CATHETER pour traiter des lésions de novo d'artères coronaires natives calcifiées avec une sténose, avant la pose d'un stent chez 120 patients suivi pendant 1 mois.

Cette étude a été mise en place à la suite de la commercialisation du système IVL coronaire en Europe.

Les patients inclus avaient une maladie coronaire stable ou instable ou une ischémie silencieuse nécessitant une angioplastie avec une lésion de l'artère coronaire native dont le diamètre de sténose était $\geq 50\%$ avec des calcifications des 2 côtés du vaisseau (évalué par angiographie)²⁶ et un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 4mm et une longueur ≤ 32 mm.

Les patients avec un antécédent de syndrome coronaire aigu dans le mois précédent la sélection et/ou des signes d'ischémie myocardique active²⁷ au moment de la sélection ne pouvaient être inclus. L'utilisation concomitante d'athérectomie, de ballons spécialisés ou de dispositif coronaire expérimental n'était pas non plus autorisée.

En termes de procédure de lithotripsie, il était précisé que la lésion cible pouvait être traitée directement par le cathéter IVL. En cas de lésion non franchissable par le cathéter IVL, une pré-dilatation pouvait être effectuée (ballon d'angioplastie de 1,5 mm; cathéter guide d'extension ou cathéter buddy wire). Après la lithotripsie, si la sténose résiduelle était supérieure à 50%, une post-dilatation de la lésion par un ballon non compliant pouvait être effectuée avant la pose du stent. Le stent pouvait également être post-dilaté par un ballon d'angioplastie.

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux d'événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) à l'hôpital composé des décès cardiaques, des infarctus du myocarde ou des revascularisations du vaisseau cible incluant les lésions cibles.

Les principaux critères de jugement secondaires incluaient : le taux de succès clinique (basée sur une sténose résiduelle $< 50\%$ après la pose d'un stent et l'absence de MACE à l'hôpital) ; le taux de succès angiographique (basé sur la pose du stent réussi, avec une sténose résiduelle $< 50\%$, sans complications angiographiques sévères²⁸) et le taux de décès cardiaques à 30 jours de suivi.

Pour répondre à l'objectif fixé, la taille de l'échantillon a été définie a priori, sur la base des résultats de l'étude Disrupt CAD I qui rapportait à 30 jours de suivi, un taux de survie sans MACE de 95% avec une borne inférieure de $IC_{95\%}$ de 88% et un taux de MACE à 30 jours de suivi de 5% avec une borne supérieure de $IC_{95\%}$ de 12% qualifiés de taux vrai car observés dans l'étude Disrupt CAD I. En utilisant une borne supérieure de $IC_{95\%}$ de 13% et un taux de MACE à 30 jours de suivi de 7,7%, le nombre total de patients à inclure dans l'étude Disrupt CAD II est estimé à 120. Pour ce calcul, la puissance attendue n'était pas précisée.

²³ Ali Z.A, Nef H, Escaned J, Werner N, Banning A, Hill JM et al. Safety and effectiveness of coronary Intravascular Lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses : the Disrupt CAD II Study. Circ Cardiovasc Interv. 2019, 12 (1-10).

²⁴ Clinical protocol of « Disrupt CAD II post marketing study » (N°CP 61774) du 19/10/2018. Daté et signé

²⁵ Clinical study report for protocol CP 61774. _Prospective Multi-Center, Single Arm Post-Market Study (PMS) of the Shockwave Medical, Inc. Coronary Lithoplasty® System in Coronary Arteries (N° CR 63193) du 16/12/2019. Daté et signé

²⁶ Calcifications sévères définies comme des calcifications à l'intérieur de la lésion des 2 côtés du vaisseau évalué par angiographie

²⁷ Ischémie active incluait un taux de troponine avec une élévation concomitante du taux de Créatine Kinase, une modification de l'ECG ischémique ou une douleur au niveau de la poitrine]

²⁸ Complications angiographiques sévères : telles que des dissections sévères limitant le flux artériel [type D-F], des perforations, des fermetures brutales, des phénomènes de perfusion lente ou de non-perfusion

Les taux de MACE étaient adjudiqués par un comité d'événement clinique (CEC) indépendant et les images OCT et l'angiographie coronaire était également analysée par un laboratoire indépendant (core laboratory).

– Résultats

• Caractéristiques

Entre mai 2018 et mars 2019, 120 patients ont été inclus (population ITT). Le taux de suivi à 30 jours était de 98,3% (N= 118) car un sujet était décédé avant 30 jours et un sujet était sorti d'étude.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (78%), âgés en moyenne de 72,1±9,8 ans. Les caractéristiques cliniques des patients, de lésions et de procédures sont décrites en suivant :

Tableau 7 : caractéristiques cliniques

Clinique (ITT)	N=120
– Diabète mellitus	– 38 (31,7%)
– Hypertension	– 96 (80,0%)
– Hyperlipidémie	– 86 (71,7%)
– Antécédents d'Infarctus du myocarde	– 31 (25,8%)
– Antécédents de pontage	– 8 (6,7%)
– Accident vasculaire cérébral	– 4 (3,3%)
– Insuffisance rénale	– 10 (8,3%)

Tableau 8 : caractéristiques de lésion et de calcification

Lésions (ITT)	N=120
– Type :	
– Artère principale gauche	– 1 (0,8%)
– Artère antérieure descendante gauche	– 75 (62,5%)
– Artère circonflexe	– 14 (11,7%)
– Artère coronaire droite	– 30 (25,0%)
– Diamètre du vaisseau de référence (mm)	– 3,0 ± 0,5
– Longueur de lésion (mm)	– 19,5 ± 9,8
– Calcification :	
– Longueur (mm)	– 25,7 ± 12,4
– Sévère ²⁹	– 113 (94,2%)
– Concentrique	– 86 (71,7%)
– Excentrique	– 34 (28,3%)
– Branche latérale impliquée	– 36 (30,0%)

Tableau 9 : caractéristiques de la procédure

Procédure (ITT)	N=120
– Temps de la procédure totale (min)	– 68,3 ± 34,2
– Temps d'utilisation du dispositif (min)	– 7,9 ± 5,2
– Temps de fluoroscopie (min)	– 18,0 ± 11,1
– Volume de contraste (mL)	– 181,9 ± 66,4
– Pré-dilatation IVL par ballon	– 50 (41,7%)
– Pré-dilatation IVL par ballon d'angioplastie de 1,5mm	– 46 (38,3%)
– Post-dilatation IVL par ballon non compliant	– 95 (79,2%)
– Temps d'inflation de l'IVL (seconde)	– 84,0 ± 59,7
– Nombres de cathéter IVL	– 1,2 ± 0,6

²⁹ Les calcifications étaient gradées en aucune, moyenne, modérée et sévère : sévère (était définie radioopacité sans mouvement cardiaques avant injection du produit de contraste impliquant les 2 côtés de la paroi de l'artère)

– Nombres d'impulsion IVL	– 70,7 ± 43,4
– Pression d'inflation maximale IVL (atm)	– 5,8 ± 0,7
– Nombre de stents utilisés	– 1,3 ± 0,6
– Durée de l'hospitalisation (jours)	– 1,6 ± 1,9

Valeurs en moyenne±ET et en n (%), IVL : intravasculaire lithotripsie, atm : atmosphère

• Critère de jugement principal

Tableau 10 : Critères de jugement principal

Critères de jugement principal (ITT)	N=120	Borne supérieure unilatérale IC _{95%}
MACE à l'hôpital	7/120 (5,8%)	10,7%
– Décès cardiaque	– 0/120 (0,0 %)	
– Infarctus du myocarde sans onde Q	– 7/120 (5,8%)	
– Infarctus du myocarde avec onde Q	– 0/120 (0,0%)	
– Revascularisation du vaisseau cible	– 0/120 (0,0%)	

• Critères de jugements secondaires

Tableau 11 : Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires (ITT)	N=120	Borne unilatérale supérieure de l'IC _{95%}
MACE à 30 jours*	9/119 (7,6 %)	12,8%
– Décès cardiaque	– 1/119 (0,8%)	
– Infarctus du myocarde sans onde Q	– 7/119 (5,9%)	
– Infarctus du myocarde avec onde Q ³⁰	– 1/119 (0,8%)	
– Revascularisation du vaisseau cible	– 1/119 (0,8%)	
Thrombose de stent (définie ou probable)	2/119 (1,7%)	
Procédure		
– Succès clinique ³¹	– 113/120 (94,2%)	
– Succès angiographique ³²	– 120/120 (100,0%)	
– Mise en place du stent	– 120/120 (100,0%)	
Complications angiographiques sévères finales**	0/120 (0,0%)	
Dysfonctionnement du dispositif***	19	

Valeurs en n ou n/N (%) ou moyenne±ET.

*Sur les 119 sujets avec des MACE évaluable à 30 jours (1 sujet sorti d'étude avant 30j), 2 patients avaient un ou plusieurs MACE après sortie de l'hôpital.

**Complications finales (post stent) : aucune dissection sévère (type D-F), perforation, fermeture brutale, perfusion lente, non-reperfusion post stent. À noter également aucune complication post IVL.

***Concernant le cathéter de lithotripsie (n=18) dont ruptures de ballon et le câble IVL (n=1).

Tableau 12 : résultats angiographiques avant et après la pose du stent

Résultats angiographiques	Pré procédure	Post stent (laboratoire central)
– Diamètre de la lumière minimal (mm)	– 1,2 ± 0,4	– 2,88 ± 0,47
– Sténose du diamètre résiduel (%)	– 60,0 ± 12,0	– 7,8 ± 7,1
– Gain aigu (mm)	– NA	– 1,67 ± 0,49

³⁰ IDM est défini comme CK-MB > 3 fois la borne limite supérieure de la normale avec ou sans onde Q pathologique. Un patient avait une valeur de CK-MB manquante à la sortie de l'hôpital, IDM sans onde Q a été adjudiqué sur d'autres marqueurs disponibles (CK et troponine)

³¹ Succès clinique défini comme un taux de sténose résiduel post stent <50% sans MACE à l'hôpital

³² Succès angiographique défini comme un taux de sténose résiduel post stent <50% sans complications angiographique sévère finale (post stent) : dissection sévère (Type D to F), perforation, fermeture brutale, sous perfusion myocardique et non reperfusion myocardique

Commentaires étude Disrupt CAD II :

Au total, l'étude Disrupt CAD II rapporte un taux MACE à l'hôpital (critère principal de sécurité) de 5,8% (7/120) avec une borne supérieure de son IC_{95%} de 10,7% (borne inférieure de l'IC_{95%} non rapportée).

À l'hôpital, le taux MACE reposait sur 7 IDM sans onde Q et aucun décès ni revascularisation du vaisseau cible. À 30 jours, le taux de MACE de 7,6% (9/119) reposait sur 7 IDM sans onde Q, 1 IDM avec onde Q, 1 décès cardiaque et 1 revascularisation du vaisseau cible. 2 thromboses de stent définies ou probables étaient rapportées.

Limites : Cette étude prospective mono-bras non comparative était réalisée à partir d'un petit effectif (n=120) avec un critère principal de sécurité évalué à très court terme (à l'hôpital). De plus, les patients sélectionnés dans cette étude n'ont pas bénéficié d'une tentative de pré-dilatation par ballon non compliant de taille adaptée à l'artère avant l'utilisation du système IVL coronaire. De ce fait, les caractéristiques des patients inclus dans cette étude ne sont pas en adéquation avec l'indication revendiquée. La question de l'efficacité de la technique IVL se pose également, sachant que 79% des patients ont bénéficié d'une dilatation par un ballon non-compliant après l'administration de la lithotripsie.

Étude Disrupt CAD III de Hill et Al.2020³³ (protocole^{34,35} et rapport d'étude³⁶) menée dans le cadre du processus Investigational Device Exemption ou IDE pour approbation FDA _ identifiant Clinical-Trials.gov : NCT03595176

Disrupt CAD III est une étude prospective multicentrique internationale (47 centres), mono-bras avec une comparaison externe des critères de jugements principaux à 2 objectifs de performance fixés a priori qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité du système IVL coronaire incluant le C2 IVL CATHETER pour traiter des lésions coronaires de novo calcifiées avec sténose avant la pose d'un stent de 392 patients suivis 30 jours (suivi maximum prévu de 24 mois).

Les patients inclus avaient avec une maladie coronaire stable instable ou une ischémie silencieuse nécessitant une angioplastie avec une lésion de l'artère coronaire native, calcifiées (évaluées par angiographie ou IVUS ou OCT)³⁷ dont le diamètre de sténose était $\geq 70\%$ et $< 100\%$ ou $\geq 50\%$ et $< 70\%$ ³⁸ et avec un diamètre de vaisseau cible compris entre 2,5 et 4,0 mm et une longueur < 40 mm.

Les patients avec un antécédent de syndrome coronaire aigu (STEMI ou NSTEMI) dans le mois précédant l'intervention avec élévation des CK-MB³⁹ et des caractéristiques de lésions complexes spécifiques⁴⁰ ne pouvaient être inclus. L'utilisation programmée de l'athérectomie, de ballons coupants ou incisants ou de tout autre dispositif autre que la lithotripsie n'était pas non plus autorisée.

En termes de procédure de lithotripsie, la lésion cible était traitée directement par le cathéter de lithotripsie. En cas de non-franchissement de la lésion par le cathéter IVL, un cathéter guide d'extension ou cathéter buddy wire pouvait être utilisé. En cas de nouvel échec de franchissement, une pré-

³³ Hill, J, Kereiakes D, Shlofmitz R, Klein A, Riley R, Price M, Herrman H. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology, journal pre-proof. Décembre 2020 ; 76 (n° 22): 2635-46

³⁴ Kereiakes D.J. et al. Evaluation of safety and efficacy of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses: Design and rationale for the Disrupt CAD III trial. Am Heart J. 2020; 225: 10-8

³⁵ Clinical protocol of Disrupt CAD III study (N°CP 61982) du 07/08/2019 daté et signé

³⁶ Clinical report of 30-day Disrupt CAD III study (N° CR 63837) du 17/11/2020. Daté et signé

³⁷ Preuve de calcification au site de la lésion par angiographie, ou par IVUS ou OCT

³⁸ Sténose $\geq 50\%$ and $< 70\%$ (évaluée visuellement) avec preuve d'ischémie après un test de stress positif ou une valeur de réserve de flux fractionnel ≤ 0.80 , ou un diamètre de lumière minimum ≤ 4.0 mm à l'OCT ou IVUS ou iFR < 0.90 ou IVUS

³⁹ CK-MB : taux supérieur à 1 fois la valeur normale supérieure du laboratoire

⁴⁰ Exclusion des vaisseaux extrêmement tortueux, des lésions de bifurcation avec une sténose de diamètre ostial $\geq 30\%$, des vaisseaux principaux gauches non protégés et des lésions cibles ostiales

dilatation par un ballon d'angioplastie de 1,5 ou 2 mm occasionnellement pouvait être effectuée. Après la lithotripsie, si la sténose résiduelle était supérieure ou égale à 50%, une post-dilatation de la lésion par ballon non compliant pouvait être effectuée avant la pose du stent. Après la pose du stent coronaire, une post dilatation avec un ballon non compliant à une pression d'inflation > 16mm devait obligatoirement être effectuée.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'évaluation des patients sans événement cardiaques majeurs (MACE) à 30 jours de la procédure d'intervention coronaire qui comportait les décès cardiaques, les infarctus du myocarde, les revascularisations du vaisseau cible incluant les lésions cibles.

→ Le critère de sécurité était considéré comme atteint si la borne inférieure de l'IC_{95%} était supérieure à l'**objectif de performance retenu de 84,4%** fixé à priori sur la base de l'étude Orbit II^{19,34,41} évaluant un système athérectomie orbitale (même méthodologie et mêmes critères de jugement que CADIII) et qui rapportait un taux de survie sans MACE de 89,6%.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évaluation du succès procédural défini comme l'obtention sténose résiduelle <50% après la pose du stent réalisé avec succès, sans MACE à l'hôpital.

→ Le critère d'efficacité était considéré comme atteint si la borne inférieure de l'IC_{95%} était supérieure à l'**objectif de performance retenu de 83,4%** fixé à priori sur la base de l'étude Orbit II et qui rapportait un taux de succès procédural de 88,9%.

Les taux de 84,4% et 83,4% étaient respectivement calculés sur la base de 100% de moins que 1,5 fois le taux de MACE de 10,4% observé dans Orbit II et de 100% de moins que 1,5 fois le taux de MACE de 11,1% observé dans l'étude Orbit II. 1,5 étant décrit comme le risque relatif issu de la guideline FDA sur les études de non-infériorité⁴² comme indiqué par les auteurs de la publication de Hill³³.

Les critères de jugement secondaires étaient le succès de franchissement du dispositif (pose du cathéter et administration de la lithotripsie sans complications angiographiques graves) ; le succès angiographique (pose du stent avec une sténose résiduelle <50% sans complication angiographiques sévères) ; le succès procédural (pose du stent avec une sténose résiduelle <50% et sans MACE à l'hôpital) ; les complications angiographiques ; les taux de MACE à 6, 12 et 24 mois ; les échecs de revascularisation de la lésion cible à 30 jours, 6, 12 et 24 mois et les thromboses.

La taille de l'échantillon globale de l'étude était basée uniquement sur le critère de jugement principal de sécurité. En assumant, un taux de patients sans MACE à 30 jours de 89,6% (résultat de l'étude Orbit II sur ce critère) et un taux d'attrition de 5%, le nombre de patients nécessaire était de 392 pour atteindre un objectif de performance de 84,4% avec un alpha de 5% et une puissance d'environ 90% en situation unilatérale. Ce qui correspondait à 372 sujets évaluable à 30 jours. L'étude était conçue pour atteindre une puissance d'au moins 81% sur les 2 critères.

Les résultats sur les critères de jugements principaux étaient analysés sur la base du test asymptotique de Wald unilatéral.

Aucune méthode d'imputation des données manquantes n'était prévue a priori mais une analyse de sensibilité était effectuée pour tester les résultats sur les critères de jugement principaux. Des analyses en sous-groupe exploratoires sur les critères de jugements principaux étaient également prévues (âge > 75 ans, antécédents de pontage, genre, centre, diamètre du vaisseau de référence > 2,25mm, longueur de lésions > 27mm, lésions de bifurcation, insuffisance rénale, diabète).

Les MACE étaient adjudiqués par un Comité d'événement clinique (CEC) indépendant, et toutes les images étaient également analysées par un laboratoire indépendant.

⁴¹ Généreux et al. 1 year results from the pivotal orbit II trial. Am J cardiol.2015; 115: 1685-90

⁴² Non inferiority trial to establish effectiveness. Guidance for industry 2016

- Résultats
 - Caractéristiques

431 patients ont été inclus entre janvier 2019 et mars 2020. Au total, 384 patients ont été analysés en intention de traiter pour les critères de jugement principaux et secondaires. Le taux de suivi à 30 jours était de 99,2% (381/384) (1 perdu de vue et 2 décès).

Le premier patient de chaque centre (n=47) n'a pas été inclus dans l'analyse des critères de jugement principaux.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (76,6%), âgés en moyenne de $71,2 \pm 8,6$ ans. Les caractéristiques cliniques des patients, de lésions et de la procédure sont décrites en suivant :

Tableau 13 : caractéristiques cliniques

Clinique (ITT)	N=384
– Diabète mellitus	– 154 (40,1%)
– Hypertension	– 342 (89,1%)
– Hyperlipidémie	– 342 (89,1%)
– Antécédents d'infarctus du myocarde	– 69 (18,0%)
– Antécédents de pontage	– 36 (9,4%)
– Antécédents de AVC/AIT	– 29 (7,6%)
– Insuffisance rénale (eGFR <60 ml/min/1,73m ²)	– 101 (26,4%)

Tableau 14 : caractéristiques de lésions et de calcification

Lésions (ITT)	N=384
– Type :	
– Artère principale gauche	– 1,6% (6/384)
– Artère antérieure descendante gauche	– 56,5% (217/384)
– Artère circonflexe	– 12,8% (49/384)
– Artère coronaire droite	– 56,5% (217/384)
– Diamètre du vaisseau de référence (mm)	– $3,03 \pm 0,47$
– Longueur de lésion (mm)	– $26,09 \pm 11,68$
– Calcification :	
– Longueur (mm)	– $47,85 \pm 18,81$
– Sévère ⁴³	– 100,0% (384/384)
– Concentrique	– NR
– Excentrique ⁴⁴	– 3,1% (12/384)
– Bifurcation/trifurcation	– 29,9% (115/384)

Tableau 15 : Caractéristiques de la procédure

Procédure (ITT)	N=384
– Nombre de sujet traités par IVL*	– 98,2% (377/384)
– Temps de la procédure (min)	– 53,0 (38,0-74,0)
– Temps de fluoroscopie (min)	– 15,0 (11,0-24,0)
– Volume de contraste (mL)	– $167,9 \pm 71,9$
– Pré-dilatation IVL par ballon angioplastie (1,5 mm à 2 mm)	– 212 (55,2%)
– Post-Dilatation IVL par ballon non compliant	– 78/377 (20,7%)
– Post-dilatation stent	– 377/381 (99%)
– Temps d'inflation IVL (sec)	– $102,0 \pm 60,0$
– Nombre de cathéter IVL par sujet	– $1,2 \pm 0,5$
– Nombre d'impulsions IVL	– $68,8 \pm 31,9$
– Durée d'hospitalisation, jours	– 1,0 (0,0-1,0)

Valeurs en moyenne $\pm$ ET ; médiane (intervalle inter quartile) et en n (%).

⁴³ Calcification sévère : définie comme des densités radio-opaques notées sans mouvement cardiaque impliquant généralement les deux côtés de la paroi artérielle.

⁴⁴ Excentrique est défini comme un vaisseau qui a les bords de la lumière compromis sur plus de 25%.

Abréviations : atm : atmosphère ; IVL : lithotripsie intravasculaire.

* n'inclus pas les cas d'échec de l'administration du dispositif (c'est-à-dire d'échec de franchissement du dispositif) où les sujets n'ont pas été traités par IVL.

• Critères de jugement principaux

Tableau 16 : critères de jugement principaux de sécurité et d'efficacité

Critères de jugements principaux (ITT)	N=384	Borne inférieure unilatérale de IC _{95%}	p
Absence de MACE⁴⁵ à 30 jours (sécurité)	92,2% (353/383*)	89,9% (vs 84,4%#)	<0,0001
– MACE** à 30 jours	– 30/383 (7,8%)	NR	NR
– Décès cardiaque à 30 jours	– 2/383 (0,5%)		
– Infarctus du myocarde	– 28 [§] /383 (7,3%)		
– sans onde Q	– 23/383 (6,0%)		
– avec onde Q	– 6/383 (1,6%)		
– Revascularisation du vaisseau cible	– 6/383 (1,6%)		
Succès procédural (efficacité)	92,4% (355/384)	90,2% (vs 83,4%#)	<0,0001
– MACE à l'hôpital	– 27/384 (7,0 %)	NR	NR
– Décès cardiaque	– 1/384 (0,3 %)		
– Infarctus du myocarde	– 26/384 (6,8%)		
– sans onde Q	– 22/384 (5,7%)		
– avec onde Q	– 4/384/384 (1,0%)		
– Revascularisation du vaisseau cible	– 2/384 (0,5%)		

* : 1 patient perdu de vue à J2 a été exclu de l'analyse du critère de sécurité en raison d'un suivi insuffisant <23 jours

** : un même patient pouvait avoir plusieurs critères du MACE

: Objectif de performance

§ : Le nombre total d'IDM (n=28) n'est rapporté que dans la publication

L'analyse de sensibilité sur les données manquantes rapportait que les objectifs restaient atteints pour les critères de jugement principaux de sécurité et d'efficacité même avec les données manquantes considérés en échec (6 cas pour l'analyse de sécurité et 5 cas pour l'analyse d'efficacité).

• Critères de jugement secondaires

Tableau 17 : critères de jugement secondaires

Critère de jugements secondaires (ITT)	N= 384
– Critères cliniques :	
– Décès toute cause à 30 j	– 2/384 (0,5%)
– Décès cardiaque	– 2/384 (0,5%)
– Décès non cardiaque	– 0, 0 (0,0%)
– Échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 30 j	– 29/384 (7,6%)
– Revascularisation (toute)	– 10/384 (2,6%)
– Thrombose de stent définie ou probable	– 3/384 (0,8%)
– Critère de procédure :	
– Succès de franchissement du dispositif ⁴⁶	– 368/384 (95,8%)
– Succès angiographique ⁴⁷	– 370/384 (96,4%)
– Succès procédural ⁴⁸	– 354/384 (92,2%)
– Mise en place d'un stent*	– 381/384 (99,2%)
– Complications angiographiques sévères finales (core lab)**	– 2/384 (0,5%)
– Dysfonctionnement du dispositif***	– 46/384 (12%)

⁴⁵ MACE : critère composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde ou revascularisation du vaisseau cible.

⁴⁶ Succès de franchissement du dispositif : pose du cathéter et administration de la lithotripsie sans complications angiographiques graves

⁴⁷ Succès angiographique : pose du stent avec sténose résiduelle <50% sans complication angiographiques sévères

⁴⁸ Succès procédural : pose du stent avec sténose résiduelle <50% et sans MACE à l'hôpital

*3 sujets n'ont pas reçu de stent : 2 sujets à cause d'un échec de franchissement du cathéter IVL donc sans traitement IVL et un sujet qui a reçu un traitement IVL mais pas de stent.

**Complications finales (post stent) : 1 patient avec 2 complications angiographiques ayant conduit au décès (1 dissection sévère de type F et 1 fermeture brutale) et 1 patient avec 1 perforation après pose du stent résolue. À noter : Complications post IVL : 9/341 (2,6%) : 7 dissections sévères et 2 perfusions lentes.

***Dysfonctionnement du dispositif : concernant le cathéter (N=46) dont 2 en lien avec un effet indésirable (2 dissection de artère coronaire suite à une rupture de ballon après dilatation IVL)

Tableau 18 : Résultats angiographique avant procédures et après pose du stent

Résultats angiographiques	Pre procédure	Finaux au niveau stent (core lab)*
– Diamètre minimal de lumière (mm)	– 1,06 ± 0,36	– 2,74 ± 0,43
– Sténose du diamètre résiduel (%)	– 65,1 ± 10,8	– 11,9 ± 7,1
– Gain aigu (mm)	– NA	– 1,68 ± 0,46

* 88.8% (341/384) des patients avaient des images post-IVL disponibles pour l'analyse

Commentaires étude Disrupt CAD III :

Au total, dans cette étude mono bras se comparant à des objectifs de performance, le résultat sur le critère de jugement principal de sécurité (taux de survie sans MACE à 30 jours) était de 92,2% avec une borne inférieure de l'IC_{95%} de 89,9% (objectif de performance de 84,4% ; p<0,0001) et le résultat sur le critère de jugement principal d'efficacité (taux de succès procédural) était de 92,4% avec une borne inférieure de l'IC_{95%} de 90,2 % (objectif de performance de 83,4% ; p<0,0001).

Les bornes supérieures de l'IC_{95%} des 2 critères de jugement principaux n'étaient pas rapportés.

À l'hôpital, le taux de MACE de 7% (27/384) reposait sur 26 IDM dont 22 sans onde Q, 2 revascularisations et 1 décès cardiaque. A 30 jours, le taux de MACE de 7,8% (30/383) reposait sur 23 IDM sans onde Q, 6 IDM avec onde Q, 6 revascularisations et 2 décès cardiaques. 3 thromboses de stent définies ou probables étaient rapportées

Limites : Il s'agit d'une étude mono-bras avec un suivi court et ayant fait appel à un bras comparateur historique basé sur l'étude Orbit II réalisée entre 2010 et 2012. Aucune méthode d'ajustement n'a été mise en œuvre pour réduire les biais de sélection inhérent à ce type d'étude. De plus, les patients sélectionnés dans cette étude n'ont pas bénéficié d'une tentative de pré-dilatation par ballon non compliant de taille adaptée à l'artère avant l'utilisation du système IVL coronaire. De ce fait les caractéristiques des patients inclus dans cette étude ne sont pas en adéquation avec l'indication revendiquée. La question de l'efficacité et de la tolérance de la technique IVL se pose également, compte tenu, de l'utilisation chez 20% des patients du ballon non-compliant à forte pression d'inflation (jusqu'à 35 atm) après l'administration de la lithotripsie (post-dilatation IVL) et de l'utilisation systématique d'un ballon non compliant à 16 atm (post-dilatation stent) pour apposer le stent chez tous les patients (99%).

➔ **Une revue relative à la procédure interventionnelle de lithotripsie intravasculaire pour les artères coronaires calcifiées pendant l'angioplastie effectuée par le NICE⁴⁹** publié en juin 2020 a été identifiée en complément

Le NICE a réalisé une revue rapide de littérature sur l'efficacité et la sécurité de la lithotripsie intravasculaire coronaire dans laquelle ont notamment été incluses les études Disrupt CAD I et CAD II ainsi que 3 autres séries de cas dont 2 rétrospectives.

⁴⁹ Interventional procedure overview of intravascular lithotripsy for calcified coronary arteries during percutaneous coronary intervention

Les conclusions étaient que :

- « Les preuves d'efficacité et de sécurité de la lithotripsie intravasculaire pour les artères coronaires calcifiées pendant une angioplastie sont limitées en qualité et quantité.
- Cette technique ne doit être réalisée que par des cardiologues interventionnels ayant reçu une formation spécifique à cette procédure.
- Les études sur cette technique devraient être contrôlées randomisées par rapport au traitement standard ou basées sur les données d'un registre. Les études devraient inclure des détails sur la sélection des patients, la taille et la forme de la lésion, le succès procédural et une évaluation à long terme incluant des études de survie ».

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent pour le C2 IVL CATHETER, 12 événements de matéiovigilance dans le monde pour la période entre 2017 (début de commercialisation) et 2020 (avec un seul événement (bas débit) en France où il est commercialisé depuis 2019). Les événements rapportés sont principalement des perforations (n=4) et des décès (n=3). Les autres événements sont 1 fibrillation atriale, 1 fibrillation ventriculaire, 1 trouble du rythme, 1 bas débit et 1 dissection.

4.1.1.4 Données manquantes

Au vu des données disponibles, la commission constate que les données sur les caractéristiques cliniques des patients bénéficiant de la technique de lithotripsie, avec le dispositif C2 IVL CATHETER en France, et leur devenir en vie réelle ainsi que sur les caractéristiques de cette procédure restent manquantes dans l'indication retenue par la CNEDiMTS.

Des données complémentaires sont indispensables pour apprécier l'efficacité et la sécurité de la technique IVL notamment en termes de sténose résiduelle après l'implantation du stent, de sécurité per et post procédure, ainsi que de maintien de la revascularisation artérielle à 1 an.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, les données analysées sont 2 recommandations professionnelles (Européenne et Américaine), et 3 études spécifiques mono-bras réalisées chez des patients avec une maladie coronaire candidats à une angioplastie et des lésions sévèrement calcifiées suivis au maximum 6 mois. En complément, une revue du NICE de 2020 sur la lithotripsie intravasculaire d'artères coronaire au cours de l'angioplastie a été identifiée.

Dans les recommandations professionnelles, la lithotripsie intravasculaire coronaire n'est pas positionnée comme technique de traitement des lésions calcifiées préalablement à la pose d'un stent.

Dans les trois études cliniques (CAD I, CAD II et III), les patients sélectionnés n'ont pas bénéficié d'une tentative de ballon non compliant de taille adaptée à l'artère avant l'utilisation du système IVL coronaire. Ces patients ne sont donc pas en adéquation avec l'indication revendiquée.

La question de l'efficacité et de la tolérance de la technique IVL se pose également, compte tenu, de l'utilisation possible dans ces études du ballon non-compliant à forte pression d'inflation (jusqu'à 35 atm) après la lithotripsie (post-dilatation IVL) et de l'utilisation systématique en plus dans CAD III d'un ballon non compliant à 16 atm (post-dilatation stent) pour apposer le stent chez tous les patients.

Compte tenu de ces éléments, la preuve de l'efficacité et de la sécurité du système IVL coronaire sur les lésions de sténose calcifiées résistante au ballon non compliant de taille adaptée à l'artère reste limitée.

Dans l'étude CAD III réalisée sur le plus grand effectif (n=384), le résultat sur le critère de jugement principal de sécurité (absence de MACE à 30 jours) était de 92,2% avec une borne inférieure de IC_{95%} de 89,9% (objectif de performance de 84,4% ; p<0,0001) et le résultat sur le critère de jugement principal d'efficacité (succès procédural) était de 92,4% avec une borne inférieure de l'IC_{95%} de 90,2 % (objectif de performance de à 83,4% ; p<0,0001). Néanmoins, il s'agit d'une étude mono bras avec un suivi court comme dans CAD I et II sans bras contrôle randomisé.

Le NICE qui a pris en compte dans son évaluation les études CAD I et CAD II rapporte que la mise en place d'étude contrôlée randomisée ou de registres est nécessaire pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la lithotripsie intravasculaire pour les artères coronaire calcifiées au cours de l'angioplastie. »

Les données de matériovigilance fournies ne rapportent pas de signal particulier.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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/re canalisation 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.

Dans le cas des lésions calcifiées sévères ou complexes non franchissables ou non correctement dilatées, les techniques d'athérectomie rotationnelles peuvent être proposées avant l'implantation d'un stent [recommandation Nord-américaine⁴]. L'athérectomie rotationnelle ou les ballons coupants (« cutting »), les ballons incisants (« scoring ») peuvent également être utilisés en complément d'une angioplastie par ballonnet (ballon standard ou non compliant), dans la préparation des lésions sévèrement calcifiées afin de les dilater, avant l'implantation d'un stent [Recommandations européenne³].

La technique de lithotripsie intravasculaire coronaire pourrait être considérée comme une nouvelle alternative de prise en charge des lésions calcifiées franchissables par ballon avant la pose d'un stent mais sa place dans la stratégie thérapeutique reste cependant à déterminer plus précisément.

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 2016⁵⁰.

- Le pontage aorto-coronarien :

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

Au vu des données disponibles et malgré les données manquantes, la Commission estime que le C2 IVL CATHETER peut avoir un intérêt dans : « Traitement des lésions de novo d'artères coronaires natives de longueur inférieure à 40 mm située dans un vaisseau de diamètre compris entre 2,5 et 4,0 mm, avec des calcifications (évaluées par angiographie) et dont la pré-dilatation, par ballon non-compliant de taille adaptée à l'artère est insuffisante pour la pose adéquate d'un stent coronaire sans malapposition ni sous-expansion.*

**Cette insuffisance est laissée à la discrétion du médecin et est estimée notamment au travers du flux coronaire antérograde (flux TIMI < 3), du degré de sténose résiduelle et de la persistance de l'empreinte sur le ballon».*

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au C2 IVL CATHETER.

⁵⁰Haute 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/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 03/11/2021]

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

Les lésions calcifiées modérées à sévères de patients traités par des stents actifs sont des facteurs de risque de décès, d'échec de revascularisation de la lésion/vaisseau cible et de thrombose de stent comme décrit dans de grandes cohortes de patients suivis à 1⁵¹, 2^{52,53} et 3^{54,55} ans.

4.2.2 Épidémiologie 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 décès⁵⁶.

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 femmes⁵⁷.

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^{58,59}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Cependant, en ce qui concerne les lésions calcifiées, il est estimé qu'environ 30% des

⁵¹ Généreux P. et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. J Am Coll Cardiol. 2014 ; 63(18) : 1845-54

⁵² Huisman J, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Two-year outcome after treatment of severely calcified lesions with newer-generation drug-eluting stents in acute coronary syndromes: a patient-level pooled analysis from TWENTE and DUTCH PEERS. J Cardiol 2017;69:660–5. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.06.010>; PMID: 27476343

⁵³ Généreux P, Redfors B, Witzensbichler B, et al. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. Int J Cardiol 2017;231:61–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.150>; PMID: 28040289.

⁵⁴ Giustino : Correlates and Impact of Coronary Artery Calcifications in Women Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent. JACC. 2016.

⁵⁵ Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Iqbal J, Valgimigli M, Windecker S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. Heart. 2014;200(15):1158-64

⁵⁶ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

⁵⁷ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF 2016. [consulté le 11/01/2021]. file:///C:/Downloads/SPF_tableau_infarctus_du_myocarde_taux-deces-CPI-SCA-IDM%20(1).pdf

⁵⁸ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

⁵⁹ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf [consulté le 07/01/2022]

patients ayant une angioplastie auraient des calcifications modérées à sévères^{51,55} dont 0,7⁵¹ à moins de 5%⁶⁰ bénéficieraient d'une technique d'athérectomie.

4.2.3 Impact

Le C2 IVL CATHETER répond à un besoin couvert par l'utilisation de l'athérectomie rotationnelle correspondant à un dispositif inscrit sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Malgré une alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie et de la sécurité d'utilisation dont bénéficie le système IVL coronaire, le dispositif a un intérêt de santé publique.

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 suffisant pour l'inscription du C2 IVL CATHETER sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : « Traitement des lésions de novo d'artères coronaires natives de longueur inférieure à 40 mm située dans un vaisseau de diamètre compris entre 2,5 et 4,0 mm, avec des calcifications (évaluées par angiographie) et dont la pré-dilatation, par ballon non-compliant de taille adaptée à l'artère est insuffisante* pour la pose adéquate d'un stent coronaire sans malapposition ni sous-expansion.

*Cette insuffisance est laissée à la discrétion du médecin et est estimée notamment au travers du flux coronaire antérograde (flux TIMI < 3), du degré de sténose résiduelle et de la persistance de l'empreinte sur le ballon ».

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La lithotripsie intravasculaire coronaire doit être réalisée dans les établissements de santé titulaires d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie, conformément aux articles R6123-128 à R6123-133 et D6124-179 à D6124-185 du code de Santé Publique.

⁶⁰ Arora S, Panaich S, Patel N, Savani C, Patel S, Thakkar B, et al. Coronary atherectomy in the United States (from a Nationwide inpatient sample). Am J Cardiol. 2016;117(4):555-62

Son utilisation doit être réservée aux médecins formés aux angiographies et aux interventions coronaires intravasculaires ayant bénéficié d'un accompagnement assuré par le fabricant pour les 5 premiers cas.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

L'utilisation du système d'athérectomie rotationnelle qui est indiquée dans la prise en charge des lésions calcifiées en échec de pré-dilatation par un ballon non compliant de taille adaptée à l'artère a été retenu par la Commission comme comparateur.

6.2 Niveau d'ASA

Les données apportées ne permettent pas de démontrer l'efficacité ni la sécurité de C2 IVL CATHETER dans l'indication revendiquée et leur niveau de preuve est limité. Toutefois, la Commission souligne la sécurité procédurale et la facilité d'utilisation du système IVL coronaire.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) de C2 IVL CATHETER par rapport au système d'athérectomie rotationnelle.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

« La Commission subordonne le renouvellement d'inscription de C2 IVL CATHETER à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique représentative de la pratique française dont l'objectif principal sera d'évaluer :

- Le taux de succès angiographique défini par une sténose résiduelle $\leq 30\%$ après implantation du stent.

Cette étude devra également permettre de documenter en objectifs secondaires :

- Les caractéristiques de la population et des lésions traitées par le cathéter C2 IVL CATHETER.
- Les caractéristiques procédurales telles que le taille et la pression de pré-dilatation du ballon non compliant appliqué préalablement à la mise en œuvre de la lithotripsie, le nombre de ballons utilisés avant la lithotripsie, la nécessité ou non de la réalisation d'une post dilatation pour la pose adéquate du stent.
- La sténose résiduelle après implantation du stent.
- La sécurité per et post procédure de la lithotripsie.
- Le suivi clinique à 1 an en termes d'événement indésirables tels que le taux de MACE et le taux de revascularisation.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue. Néanmoins, selon les données épidémiologiques disponibles (voir supra), il est estimé qu'environ 30% des patients ayant une angioplastie auraient des calcifications modérées à sévères dont 0,7 à moins de 5% bénéficieraient d'une technique d'athérectomie.

Le nombre d'actes d'angioplasties avec pose de stent en France peut être approché par les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)⁶¹. Les données rapportées sur les 5 dernières années sont décrites dans le tableau ci-après :

Tableau 19 : nombre d'acte d'angioplastie coronaire avec pose de stent par année entre 2016 et 2020

Libellé de l'acte	2016	2017	2018	2019	2020
DDAF003 - Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 350	1 449	1 434	1531	1560
DDAF004 - Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 371	12 300	12 664	13651	12 287
DDAF006 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	33 427	35 088	35 401	37 092	33 341
DDAF007 - Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	17 665	19 641	20 811	22 641	23 142
DDAF008 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	97 030	102 687	106 908	110 747	104 181
DDAF009 - Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 650	1 822	1 783	1977	2109
Total	162 493	171 165	179 001	187 639	176 620

Au titre de l'année 2019, la population cible de patients pouvant bénéficier d'une athérectomie rotationnelle est comprise dans une fourchette large entre 400 et 3 000. À titre informatif, en 2020, cette population est comprise entre 370 et 3 000 patients, cependant, compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, ces données de 2020 sont à prendre en compte avec précaution

La population rejointe, toutes indications confondues, peut être approchées par le nombre d'actes d'athérectomie rotationnelle en France à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les données rapportées sur les 5 dernières années sont décrites dans le tableau ci-après :

⁶¹ SCANSANTE MCO par diagnostic ou acte : <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes>

Tableau 20 : Nombre d'acte d'athérectomie rotationnelle par année entre 2016 et 2020

Libellé de l'acte	2016	2017	2018	2019	2020
DDFF001 - Athérectomie intraluminale d'artère coronaire par méthode rotatoire [rotationnelle], par voie artérielle transcutanée	2 930	3 242	3 465	3664	3282

A titre informatif, la population rejointe est de 3 664 en 2019 et de 3 282 en 2020. Cependant, compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, ces données de 2020 sont à prendre en compte avec précaution.

Au total, la population cible de C2 IVL CATHETER est au maximum de 3 000 patients par an sachant que contrairement à l'athérectomie rotationnelle, ce cathéter ne concerne que des lésions franchissables par ballon.