AVIS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

RESTORE DEB

Ballon coronaire actif à libération de paclitaxel

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 novembre 2023

Faisant suite à l'examen du 24 octobre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 novembre 2023.

Demandeur : Cardionovum GMBH (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le chapitre 1.2.

L'essentiel

Indications revendiquées	– « Traitement de la **première resténose clinique intra-stent nu** (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère) ; – Traitement de la **première resténose clinique intra-stent actif** (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère). »
Service attendu (SA)	**Insuffisant**

Données analysées	**Données non spécifiques** – Deux recommandations professionnelles, européenne de l'ESC/EACTS publiée en 2019 et américaine de l'AHA/ACC/SCAI publiée en 2022. – Le consensus d'experts internationaux publié en 2020 sur le traitement par ballons actifs dans la maladie coronarienne. **Données spécifiques** – Etude RESTORE ISR, multicentrique (Chine) contrôlée randomisées comparant RESTORE DEB à SEQUENT PLEASE et dont les résultats à 9, 12 et à 24 mois sont respectivement publiés par Chen Y et al. 2018 et par Cai X et al. 2023.

Sommaire

1. Objet de la demande 3
1.1 Qualification de la demande 3
1.2 Modèles et références 3
1.3 Conditionnement 3
1.4 Revendications du demandeur 3

2. Historique du remboursement 4

3. Caractéristiques du produit 4
3.1 Marquage CE 4
3.2 Description 4
3.3 Fonctions assurées 4
3.4 Actes associés 5

4. Service attendu (SA) 5
4.1 Intérêt du produit 5
4.2 Intérêt de santé publique 15
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA) 16

Annexes 17

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

RESTORE DEB est disponible en 28 modèles de ballon (7 types de diamètre et 4 types de longueur).

Ce ballon est compatible avec un cathéter de longueur utile de 140 cm et avec un fil-guide de 0,036 mm (0,014'').

Longueur du ballon	Diamètre du ballon						
	2,00mm	2,25mm	2,50mm	2,75mm	3,00mm	3,50mm	4,00mm
15 mm	R2,00-15	R2,25-15	R2,50-15	R2,75-15	R3,00-15	R3,50-15	R4,00-15
20 mm	R2,00-20	R2,25-20	R2,50-20	R2,75-20	R3,00-20	R3,50-20	R4,00-20
25 mm	R2,00-25	R2,25-25	R2,50-25	R2,75-25	R3,00-25	R3,50-25	R4,00-25
30 mm	R2,00-30	R2,25-30	R2,50-30	R2,75-30	R3,00-30	R3,50-30	R4,00-30

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est les autres ballons coronaires à élution de paclitaxel inscrits à la LPPR.

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur ne revendique aucune Amélioration du Service Attendu (ASA de niveau V) par rapport aux autres ballons coronaires à élution de paclitaxel inscrits à la LPPR.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de RESTORE DEB.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par Polskie Centrum Badan I Certyfikacji S.A. ou PCBC (n°1434), Pologne.

3.2 Description

Le système RESTORE DEB est un cathéter de dilatation à ballonnet à libération de paclitaxel pour angioplastie coronaire transluminale percutanée.

Il se compose des éléments suivants :

- un ballon de dilatation en nylon disponible en 7 diamètres et 4 longueurs (voir paragraphe 1.2), serti sur le cathéter, qui comprend :
  - une matrice neutre biodégradable à base de sel d'amonium ou SAFEPAX[1] associée à une solution aqueuse de gomme-laque SSB AQUAGOLD à la concentration de 3,0µg/mm2 qui recouvre le ballon ;
  - Le paclitaxel, le principe actif, est libéré à la concentration de 3,0 µg/mm2 par la matrice.
- un cathéter d'insertion à échange rapide à double lumière muni de deux marqueurs radio-opaques (proximal et distal), de longueur utile de 140 cm et avec une lumière de guide de 25cm de long compatible avec un fil-guide de 0,036 mm (0,014'').

3.3 Fonctions assurées

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

[1] Le revêtement SAFEPAX® permet de minimiser les risques de micro-embolisation en enrobant le ballon de paclitaxel d'une manière homogène et amorphe, contrairement aux autres ballons coronaires qui présentent un revêtement cristallin.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM –version 72, 01/04/2023[2]), les actes associés à l'insertion d'un ballon actif sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

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

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

Les données non spécifiques s'appuient sur :

- Deux recommandations professionnelles, européenne de l'ESC/EACTS publiée en 2019 et américaine de l'AHA/ACC/SCAI publiée en 2022 sont retenues et décrites en suivant.
- Les recommandations de la Société italienne de cardiologie interventionnelle[3] et le consensus d'experts sur le traitement par ballons actifs (DCB) dans la maladie coronarienne (Asie pacifique de 2021[4]) ne sont pas retenus au motif qu'ils ne décrivent pas la mise en place d'une revue systématique de la littérature ayant permis la sélection des études analysées et qu'elles

[2]Assurance maladie. CCAM version 72. https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/version-actuelle/index.php

[3] Cortese B. Berti S, Biondi-Zoccai G, Colombo A, Limbruno U, Francesco B et al. Drug-coated balloon treatment of coronary artery disease: a position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 2014 ; 83(3) : 427-35.

[4] Her A-Y, Shin E-S, Bang LH, Nuruddin AA, Tang Q, Hsieh I-C et al. Drug-coated balloon treatment in coronary artery disease: Recommendations from an Asia-Pacific Consensus Group. Cardiol J. 2021; 28(1): 136-49.

prennent en compte des études concernant principalement des resténoses intra-stents actifs également décrites dans les recommandations européennes.

- Le consensus d'experts américains publié en 2020 sur le traitement par ballons actifs dans la maladie coronarienne est retenu et décrit en suivant.

Recommandation professionnelle européenne de l'ESC/EACTS 2018 (Neuman et al. 2019)[5]

L'European Society of Cardiology (ESC) en association avec l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) a publié en 2019 une recommandation sur la revascularisation myocardique.

Comme dans les recommandations publiées en 2014, les ballons actifs et les stents actifs, sont recommandés pour le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif (Recommandation de Classe I, niveau de preuve A).

L'argumentaire soutenant ces recommandations est le suivant :

- « *Pour la resténose intra-stent nu, les ballons actifs ont prouvé leur supériorité par rapport au ballon nu et sont comparables aux stents actifs de première génération*.
- *Pour la resténose intra-stent actif, les ballons actifs ont également prouvé leur supériorité et sont également comparables aux stents actifs de première génération* ».

Recommandation professionnelle américaine de ACC/AHA/SCAI 2021 (Lawton et al. 2022)[6]

L'American College of Cardiology (ACC) en association avec l'American Heart Association (AHA) et la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) ont publié en 2022 une recommandation sur la revascularisation des artères coronaires.

Une recommandation (Classe I, niveau de preuve A) est formulée uniquement pour les stents actifs concernant les patients avec une resténose intra-stent clinique et ayant une intervention coronaire percutanée programmée : « *un stent actif doit être envisagé si les facteurs anatomiques sont adéquats et que le patient peut suivre une bithérapie antiagrégante plaquettaire* ».

L'argumentaire soutenant cette recommandation est le suivant :

- « *Comparé aux autres thérapies (angioplastie par ballon standard, ballon actif, ballon coupant (« cutting ») ou incisant (« scoring »), brachythérapie ou curithérapie vasculaire, techniques atheroablative et pontage aorto-coronarien), les stents actifs semblent apporter le plus de bénéfices.*
- *Cependant, le type de resténose intra-stent (c'est-à-dire focale ou diffuse) peut également affecter la décision de traiter avec une modalité plutôt qu'une autre et, par conséquent, le traitement de la resténose intra-stent doit être individualisé*.
- *Chez les patients avec une resténose intra-stent, les études ont montré que le traitement avec un stent actif rapportait des taux plus bas de resténose du vaisseau cible lors du suivi que celle avec une angioplastie par stents nus ou ballons*.
- *Les méta-analyses en réseau comparant des options de traitements variés ont montré que l'angioplastie avec un stent actif était associée avec des taux de resténose et revascularisation du vaisseau cible plus bas*. »

[5] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40(2) : 87-165.

[6] Lawton JS, Tamis-Holland J, Bangalore S, Bates E, Beckie T, Bischoff J et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guidelines for coronary artery revascularization. J Am Coll Cardiol. 2022; 79, 2 : e 2 1 – e 1 2 9.

Consensus d'experts internationaux « International DCB consensus group » publié par Jegger et al. 2020[7]

Il s'agit de recommandations émanant d'un groupe d'experts dont la méthodologie n'est pas détaillée. Néanmoins, un paragraphe aborde les risques de décès lié au paclitaxel au travers d'une méta-analyse publiée en 2020[8] dans laquelle aucune augmentation du taux de décès chez des patients traités par un ballon actif pour resténose intra-stent coronaire n'était rapportée.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve spécifiques s'appuient sur l'étude RESTORE ISR, multicentrique (Chine), contrôlée randomisées comparant RESTORE DEB à SEQUENT PLEASE et dont les résultats à 9, 12 et à 24 mois sont respectivement publiés par Chen Y et al. 2018 et par Cai X et al. 2023.

Etude RESTORE ISR publiés par Chen Y et al. en 2018[9] **(résultats à 9 mois et 1an) et Cai et al. en 2023**[10] **(résultats à 2 ans)**

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude multicentrique menée dans 12 centres en Chine, contrôlée, randomisée, de non-infériorité dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité clinique du ballon coronaire actif RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE chez 240 patients avec une resténose intra-stent à la suite d'un traitement par stent coronaire suivis jusqu'à 24 mois.

Le critère de jugement principal (CJP) était la perte tardive ou « late loss » (LL) intra-segmentaire évaluée à 9 mois.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient l'évaluation des taux de succès (dispositif, lésion et procédure), de la resténose binaire à 9 mois (>50% de diamètre de sténose), des décès toutes causes, des infarctus du myocarde, du taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF), et critère composite orienté patient (POCE).

La taille de l'échantillon reposait sur une valeur de LL intra segmentaire attendue de 0,46±0,48 mm dans les deux groupes, une marge de non-infériorité justifiée de 0,195 mm, un risque alpha unilatéral de 2,5% et un taux d'attrition de 20% au suivi angiographique. Sur cette base, 240 patients étaient jugés nécessaires pour démontrer la non-infériorité de RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE avec une puissance de 80%.

Les critères cliniques étaient adjudiqués par un CEC à l'aveugle du critère principal et les analyses angiographiques étaient centralisées.

Toutes les analyses statistiques étaient effectuées en intention de traiter et une analyse de sensibilité était prévue sur la population en fonction de la nature du traitement qu'ils avaient effectivement reçu, même s'il ne s'agissait pas du traitement alloué par la randomisation ou « as treated / ATS ».

[7] Jeger R.V. et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: Third Report of the International DCB Consensus Group. JACC Cardiovasc Interv. 2020; 13(12) : 1391-402.

[8] Sheller B, Vudakanovic D, Jeger R et al. Survival after coronary revascularisation with placlitaxel coated balloons. J am Coll Cardiol. 2020; 75 :1027-1028.

[9] Chen Y, Gao L, Qin Q, Chen S, Zhang J, Chen H, et al. Comparison of 2 Different Drug-Coated Balloons in In-Stent Restenosis: The RESTORE ISR China Randomized Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018; 11(23) : 2368-77.

[10] Cai X, Zhou S, Cai X, Gao L., Tian F, Jing J, Chen Y. Comparing the efficacy and safety of two different drug-coated balloons in in-stent restenosis: Two-year clinical outcomes of the RESTORE ISR China randomized trial. Journal of Cardiology.2023 ; 81 76–82.

- **Résultats**

Entre mai 2016 et juillet 2017, 242[11] patients ont été randomisés correspondant à 262 lésions avec :

- 240 patients dans la population ITT : 120 dans le groupe RESTORE DEB et 120 pour SEQUENT PLEASE.
- 240 patients dans la population ATS : 121 dans le groupe RESTORE DEB et 119 pour SEQUENT PLEASE.

Les caractéristiques cliniques, de lésions et de procédures étaient globalement comparables dans les 2 groupes dans les populations en ITT et ATS.

Les patients, majoritairement des hommes, étaient âgés de 63,6 ± 8,7 en moyenne dans le bras RESTORE DEB et de 63,9 ± 9,3 en moyenne dans le bras SEQUENT PLEASE. 38,3% des patients avaient un diabète dans les 2 groupes et l'IMC était de 25,7±3,0 dans le groupe RESTORE DEB et de 26,1 ± 3,4 dans le groupe SEQUENT PLEASE. 89 (74,2%) patients avaient un angor instable dans le groupe RESTORE DEB et 94 (78,3%) dans le groupe SEQUENT PLEASE.

Concernant la localisation des lésions, on observe une différence significative pour l'artère coronaire descendante antérieure gauche avec un taux 37% dans le groupe RESTORE DEB et de 52,3% dans le groupe SEQUENT PLEASE, p=0,02. Les lésions concernaient principalement des resténoses intra-stent actif dans les 2 bras, avec un taux supérieur à 97%.

En termes de procédures, le diamètre et la longueur moyenne du ballon utilisé était respectivement de 2,96±0,41m et de 21,3± 5,3mm dans le bras RESTORE DEB, et de 2,91±0,37mm et 21,1±5,3mm dans le bras SEQUENT PLEASE.

En termes de caractéristiques angiographiques en pré et post procédures, tous les critères analysés étaient comparables sauf le diamètre de la sténose (%) en post procédure au niveau dispositif et segment qui était plus élevé dans le bras RESTORE DEB : respectivement de 21,5±11,1mm et de 22,3±13,3mm et de 18,9±8,9mm et de 16,8±11,7mm dans le bras SEQUENT PLEASE (p=0,04 et p<0,001).

En termes de procédure, tous les patients ont été prédilatés et aucune post-dilatation, ni pose de stent n'a été utilisée dans les 2 groupes de traitements.

A 9 mois, le suivi angiographique était disponible pour 88,3% des patients dans le groupe RESTORE DEB et 85% des patients dans le groupe SEQUENT PLEASE. Les raisons de sorties d'étude pour ce suivi, correspondant à l'analyse du CJP, ne sont pas renseignées.

A 12 mois et à 24 mois, les taux de suivi cliniques étaient respectivement de plus de 99% et plus de 94% dans les 2 groupes.

- **Critère de jugement principal (CJP)**

Analyse en ITT** à 9 mois	RESTORE DEB n = 106/L=114	SEQUENT PLEASE n = 102/L=112	Différence [IC97,5%]	Pnon-inf
LL in segment (par patient)	0,38 ± 0,50	0,35 ± 0,47	0,03 [-0,10 ;0,17]	0,02
LL in segment (par lésion) *	0,41 ± 0,05	0,37 ± 0,06	0,03 [-0,10 ;0,17]	0,02

Analyse ATS*** à 9 mois	RESTORE DEB n = 107/L= 115	SEQUENT PLEASE n = 101/L=111	Différence [IC97,5%]	Pnon-inf
LL in segment (par patient)	0,38 ± 0,50	0,35 ± 0,48	0,03 [-0,11 ;0,16]	0,01

[11] 2 patients ont retiré leur consentement après randomisation

LL in segment (par lésion) *	0,40 ± 0,05	0,38 ± 0,06	0,03 [-0,11 ;0,17]	0,02

*un modèle d'équation d'estimation généralisée a été utilisé au niveau lésion pour prendre en compte l'effet cluster
** ITT modifiée
*** ATS modifiée

A noter que l'analyse du CPJ est réalisée sur une population ITT et ATS modifiée prenant en compte uniquement les patients du suivi angiographique avec :

- ITT modifiée : au total 208 patients (106 dans le groupe RESTORE DEB au lieu de 120 et 102 dans le groupe SEQUENT PLEASE au lieu de 120).
- ATS modifiée : au total 208 patients (107 dans le groupe RESTORE DEB au lieu de 121 et 101 dans le groupe SEQUENT PLEASE au lieu de 119).

– Critères de jugement secondaires cliniques

Critères de succès	RESTORE DEB n = 120/L=130	SEQUENT PLEASE n = 120/L=132	p
Succès du dispositif	130 (100%)	130 (98,5)	NS
Succès de lésion	130 (100%)	131 (99,2%)	NS
Succès de procédure	118 (98,3%)	119 (99,2%)	NS

Critères cliniques (Analyse en ITT)	RESTORE DEB n = 120 /L	SEQUENT PLEASE n = 120 /L	p
Décès toutes causes			
À 1 an (± 30 jours)	0 (0%)	0 (0%)	NA
A 2 ans	0 (0%)	1 (0,9 %)	NS
Infarctus du myocarde			
À 1 an (± 30 jours)	3/120 (2,5%)	4/119 (3,4%)	NS
A 2 ans	4/115 (3,5%)	4/113 (3,5%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible (TVR)			
À 1 an (± 30 jours)	28/120 (23,3%)	15/119 (12,6%)	0,03
A 2 ans	31/115 (27,0%)	17/113 (15,0%)	0,04
Revascularisation de la lésion cible (TLR)			
À 1 an (± 30 jours)	16/120 (13,3%)*	14/119 (11,8%)	NS
A 2 ans	17/115 (14,8%)	16/113 (14,2%)	NS
Échec de revascularisation de la lésion cible (TLF)			
À 1 an (± 30 jours)	16/120 (13,3%)	15/119 (12,6%)	NS
A 2 ans	17 (14,8%)	17 (15,0%)	NS
Critère composite orienté patient (POCE)			
À 1 an (± 30 jours)	35/120 (29,2%)	23/119 (19,3%)	NS
A 2 ans	36/115 (31,3%)	27/113 (23,9%)	NS
Thrombose de stent			
À 1 an (± 30 jours)	0 (0%)	1/120 (0,8%)	NS
A 2 ans	NR	NR	NA

* : publication à 2 ans, bras RESTORE DEB : 12,3% (n=16)

À 1 mois, aucun décès toute cause, ni thrombose de stent n'était rapporté et tous les autres critères cliniques étaient inférieurs à 1% sauf le POCE dans le groupe RESTORE DEB (1,7%).

Conclusion/Limites

A 9 mois, cette étude contrôlée randomisée concernant des patients avec une resténose intra-stent actif (>97%), rapporte la non-infériorité de RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE sur une population en ITT modifiée (0,38 ± 0,50 mm vs 0,35 ± 0,47 mm) et une population ATS modifiée (0,38 ± 0,50 mm vs 0,35 ± 0,48) avec un $p_{\text{non-infériorité}}$ *statistiquement significatif (0,02).*

A noter qu'initialement, les 2 groupes étaient comparables sauf concernant la localisation des lésions moins fréquente dans l'artère coronaire descendante antérieure gauche *pour le groupe RESTORE DEB et un diamètre de sténose (%) plus élevée pour RESTORE DEB.*

A 12 mois comme à 24 mois, aucun décès toute cause n'est rapporté dans la population en ITT. Sur les autres critères cliniques, les valeurs sont comparables sauf pour le TVR et le POCE qui sont supérieures pour RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE. Aucune thrombose de stent n'est rapportée dans le groupe RESTORE DEB et une seule dans le groupe SEQUENT PLEASE, à 2 ans ce taux n'a pas été évalué.

Au total, une discordance est observée entre le CPJ angiographique et 2 critères secondaires cliniques.

Les limites sont les suivantes :

- *Le CJP était un critère angiographique évalué à 9 mois.*
- *Concernant l'analyse du CJP en non-infériorité :*
  - *L'analyse sur une population en ITT est annoncée comme l'analyse principale pour conclure à la non-infériorité alors que dans les études de non-infériorité, l'analyse sur une population en per-protocole (PP) est à privilégier sachant qu'il est surtout nécessaire d'avoir une démonstration faite à la fois sur la population en ITT et en PP.*
  - *L'analyse sur la population en per-protocole n'était pas fournie. Seule une analyse d'une population ATS, incluant les patients en fonction de la nature du traitement qu'ils ont effectivement reçu, même s'il ne s'agit pas du traitement alloué par la randomisation, a été réalisée.*
  - *Les populations ITT, comme la population ATS analysées pour le CJP ne portent pas sur l'ensemble des patients, mais sur les patients du suivi angiographique. Cette analyse du CJP qui porte uniquement sur le suivi angiographique n'était pas annoncée pour l'analyse de ce critère et 20% de sortie d'étude avait été prévu pour anticiper les pertes sur le suivi angiographique.*
  - *Les raisons de sorties d'études concernant l'analyse du CJP à 9 mois ne sont pas renseignées.*
- *Autres limites :*
  - *L'évaluation des critères cliniques a été réalisée en ouvert et le CEC n'était à l'aveugle que pour le CJP.*
  - *La majorité des lésions traitées étaient pour des resténoses cliniques intra-stent actif alors que dans l'indication revendiquée le traitement de la resténose intra-stent nu est aussi revendiquée.*
  - *L'analyse de régression de COX avec les HR et IC95% annoncée dans l'analyse statistique n'est pas rapportée.*

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude RESTORE ISR relevant de critère de jugement secondaire sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent dans le monde incluant Europe, aucun événement de matériovigilance entre 2019 et jusqu'au 1er juillet 2023.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 2 recommandations professionnelles européennes de 2018 et américaine de 2021 sur la revascularisation myocardique/des artères coronaires ont été fournies ainsi que les résultats jusqu'à 2 ans de suivi d'une seule étude multicentrique contrôlée randomisée comparant RESTORE DEB à SEQUENT PLEASE en termes de critère angiographique à 9 mois.

L'étude RESTORE ISR rapporte la non-infériorité de RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE sur le critère angiographique évalué à 9 mois pour des lésions en majorité de resténose clinique intra-stent actif. Néanmoins ces résultats ne sont pas interprétables compte tenu des limites identifiées sur l'analyse du CJP et de la discordance entre le CJP angiographique et les critères secondaires cliniques. Les valeurs relatives aux critères, TVR et POCE à 1 et 2 ans sont supérieures dans le bras RESTORE DEB par rapport au bras SEQUENT PLEASE.

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 béta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- **Le traitement médicamenteux symptomatique :**

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

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

- **Les procédures de revascularisation :**
  - *La thrombolyse :*

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

  - *L'angioplastie coronaire :*

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

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016[12].

  - *Le pontage aorto-coronarien :*

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

Maladie coronarienne stable

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

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

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera, par exemple, préférée chez le patient

[12] Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2638674/fr/angioplastie-immediate-ou-dissociee-de-l-acte-de-coronarographie-diagnostique-dans-la-maladie-coronaire-stable [consulté le 24/10/2023]

à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndrome coronaire aigu (SCA)

– SCA ST+

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

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

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

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

– SCA non ST+

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

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

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

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

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

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

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

Place des stents et des ballons actifs dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre ≥ 2,25 mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).[13]

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

- **les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre ≥ 2,25 mm** lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- **la sténose du tronc commun gauche non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- **la sténose de greffons veineux** lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- **l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives** (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention.
- **la resténose intra-stent clinique** (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.
    - **En cas de 1ère resténose**, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation[14].

[13] Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine: HAS 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 24/10/2023]

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

- **En cas de resténoses itératives**, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées : en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées[14]

Les recommandations européennes en vigueur de 2018 relatives à la revascularisation myocardique positionnent les ballons coronaires actifs en cas de première resténose clinique intra-stent nu et actif. Néanmoins, au vu des données cliniques fournies et des limites identifiées qui ne permettent pas d'en interpréter les résultats, la Commission considère que l'intérêt du ballon coronaire actif à libération de paclitaxel, RESTORE DEB dans la stratégie de prise en charge de traitement de la première resténose intra-stent nu et intra-stent actif ne peut être déterminé.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles et des limites identifiées dans l'étude pivot fournie, la Commission considère qu'aucune conclusion ne peut être portée sur l'intérêt du ballon RESTORE DEB. Par conséquent, l'intérêt du ballon coronaire actif à libération de paclitaxel, RESTORE DEB ne peut être déterminé dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et actif.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

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 monde[15]

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016[16], 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)[17].

La maladie coronarienne est la 3ème ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec plus d'1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13[18].

[15] 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.

[16] 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 Epidémiol Hebd. 2019;(29-30):576-84. http://beh.santepublique-france.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html

[17] 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 07/09/2022]

[18] 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 07/09/2022]

En 2014, 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[19,20].

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire ont reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58 % des cas[21].

4.2.3 Impact

RESTORE DEB répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique du ballon coronaire RESTORE DEB ne pouvant être établi, son intérêt thérapeutique 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 de RESTORE DEB sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

[19]Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux d'hospitalisation en soin** de courte durée MCO pour CPI et IDM selon l'âge et le sexe, en 2014. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/donnees/#tabs [consulté le 04/03/2021].

[20] L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [consulté le 07/09/2022]

[21] Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016- 08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_d onnees_du_sniiram.pdf [consulté le 07/09/2022]

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	**Étude RESTORE ISR** **Chen Y, Gao L, Qin Q, Chen S, Zhang J, Chen H, et al. Comparison of 2 Different Drug-Coated Balloons in In-Stent Restenosis: The RESTORE ISR China Randomized Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018; 11(23) : 2368-77.** **Cai X, Zhou S, Cai X, Gao L., Tian F, Jing J, Chen Y. Comparing the efficacy and safety of two different drug-coated balloons in in-stent restenosis: Two-year clinical outcomes of the RESTORE ISR China randomized trial. Journal of Cardiology.2023 ; 81 76–82.**
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, contrôlée randomisée de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Entre mai 2016 et juillet 2017.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité clinique du ballon coronaire actif RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE chez 240 patients avec une resténose intra-stent à la suite d'un traitement par stent coronaire.
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Présence d'une resténose coronaire de type de lésion (Mehran) de classe I à III ; – Diamètre de référence de 2,5 à 4,0 mm. La resténose est définie comme un diamètre de sténose d'au moins 70% sur une évaluation visuelle ou un diamètre de sténose d'au moins 50% sur une évaluation visuelle avec une ischémie myocardiale intra stent et / ou <5mm en dehors du stent documentée. Principaux critères de non-inclusion – Infarctus du myocarde ≤ 7 jours avant la procédure ; – Plus de 3 lésions nécessitant une intervention coronaire percutanée dans la même artère ; – Bifurcation avec diamètre de branche latérale de 2,5 mm ; – Thrombus important dans le vaisseau cible ; – Insuffisance cardiaque chronique sévère de classe NYHA IV ; – Cardiopathie valvulaire sévère ; – Accident vasculaire cérébral dans les 6 mois avant l'intervention ; – Insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min).
Cadre et lieu de l'étude	12 centres en Chine
Produits étudiés	– RESTORE DEB : ballon coronaire actif à élution de paclitaxel à la concentration de de 3µg/mm2 avec du sel d'ammonium comme excipient. – SEQUENT PLEASE : ballon coronaire actif à élution de paclitaxel à la concentration de 3µg/mm2 avec de l'iopromide comme excipient hydrophile. Pre dilatation obligatoire à la discrétion du site
Critère de jugement principal	Perte tardive intra-segmentaire ou in-segment (late loss/LL) évaluée à 9 mois.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	L'ensemble des critère secondaires de l'étude sont les suivants : – Succès du dispositif, lésion et procédure : définition n'étaient pas renseignées. – Décès toutes causes – Infarctus du myocarde (MI) et (TV-MI) : infarctus du myocarde du vaisseau cible – Revascularisation du vaisseau cible (TVR) : était défini comme n'importe quelle revascularisation de la lésion cible ou du segment de l'artère coronaire epicardiale comprenant la lésion cible ou des vaisseaux proximaux complémentaires. – Revascularisation de la lésion cible (TLR) défini par toute revascularisation de la lésion cible qui intervenait dans les 30 jours ou plus avec la procédure index et qui était guidée par des symptômes cliniques (présence de symptômes ischémiques/ et/ou ischémie fonctionnelle positive)

	– TLR ischémia driven : revascularisation de la lésion cible guidée par ischémie. La revascularisation sans aucun symptômes ischémiques était aussi considérée ou une ischémie fonctionnelle positive pour un diamètre de sténose > 70% était aussi considérée comme étant guidée cliniquement. – Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) comprenant les décès cardiaques ; les infarctus du myocarde du vaisseau cible et les revascularisations de la lésion cliniquement indiquées mesuré à 1, 6, 9 , 12 et 24 mois. – Critère composite orienté patient (POCE) comprenant tous les décès ; tous les infarctus du myocarde et toutes les revascularisations. – Critères angiographiques (incluant dispositif et segment) à 9 mois : resténose binaire mois (>50% de diamètre de sténose), diamètre minimal de lumière (MLD), diamètre de sténose (DS, %), perte de lumière tardive, (LLL) (définie par MLD post-procedure - MLD au suivi).
Taille de l'échantillon	Les hypothèses du calcul du nombre de sujets sont les suivantes pour démontrer la non-infériorité de RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE avec une puissance de 80% : – Perte tardive intra-segmentaire moyenne assumée de 0,46 ± 0,48 mm pour les 2 bras. – Marge de non-infériorité à 0,195 mm. Cette marge est similaire à celle de l'étude SPIRIT III22 et elle est même plus étroite que celle de l'étude PEPCAD[22]. – Alpha unilatéral de 2,5%. – Taux d'attrition de 20% au suivi angiographique. Au total, **240 sujets** doivent être randomisés permet de démontrer la non-infériorité de RESTORE DEB par rapport à SEQUENT PLEASE.
Méthode de randomisation	Centralisée par ordinateur (Interactive Web Response System), taille des blocs de randomisation de 4, réalisée selon un ratio 1 :1 et mise en œuvre après une prédilatation réussie de la lésion de resténose intra stent. Stratification sur la localisation de la lésion et la présence ou l'absence de diabète mellitus Il n'est pas précisé si cette étude est réalisée en insu (simple ou double).
Méthode d'analyse des résultats	Population analysée : – « En intention de traiter » ou ITT. – « Ensemble des sujets traités » ou AST : défini comme étant les sujets ayant reçu les dispositifs de l'étude au niveau des lésions cibles. Sur cette population, une analyse de sensibilité était prévue. Variables et tests réalisés : – Variables continues sous forme de moyenne ± écart type avec des tests t de Student utilisés pour les comparer. – Variables catégorielles sous forme d'effectifs et de pourcentages avec des tests du χ^2 ou des tests exacts de Fisher utilisés pour les comparer. – IC95% de la différence entre les 2 bras calculée selon l'approximation normale pour les variables continues et la méthode de Wald pour les variables binaires. – Analyse du LL in-segment à 9 mois au niveau patient et lésion. – Estimations de Kaplan-Meier : Courbes de temps jusqu'au premier évènement et comparaison par tests du log rank. – Régression de Cox utilisée pour déterminer les Hazard ratio et les intervalles de confiance à 95%sur l'«ensemble des sujets traités ». – Toutes les analyses ont été effectuées en situation bilatérale avec un niveau de risque de 0,05. – Version SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) Comités : CEC : comité indépendant composé de cardiologues interventionnels en charge de l'adjudication des événements cliniques. Ce comité était en aveugle des résultats principaux de l'étude.

[22] Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. J Am Coll Cardiol Intv 2014;7:204–11.

Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. JAMA 2008; 299:1903–13.

	Analyse angiographique centralisée : Maastricht, Pays bas.
Résultats	
Nombre de sujets analysés	**Patients randomisés** : 242 (2 retraits de consentement après randomisation) – RESTORE DEB : 120 patients ; – SEQUENT PLEASE : 120 patients avec 1 cross over vers Restore DCB (n=1) **A 30 jours** : – RESTORE DEB : 120 patients (100%) – SEQUENT PLEASE : 120 patients (100%) **A 9 mois de suivi angiographique :** – RESTORE DEB : 106 patients (88,3%) – SEQUENT PLEASE : 102 patients (85%) Les raisons de sorties d'étude pour ce suivi ne sont pas renseignées. **A 1 an de suivi :** – RESTORE DEB : 120 patients (100%) – SEQUENT PLEASE : 119 patients (99,2%) **A 2 ans de suivi :** – RESTORE DEB : 115 patients (95,8%) – SEQUENT PLEASE : 113 patients (94,2%) **Analyse :** Population en intention de traiter ou ITT (n = 240) : – RESTORE DEB : 120 patients (100%) – SEQUENT PLEASE : 120 patients (100%) Population « ensemble des sujets traités » ou « as treated /AS » (n=240) : – RESTORE DEB : 121 patients ; – SEQUENT PLEASE : 119 patients.
Durée du suivi	30 jours, 3 mois, 9 mois, 12 mois et 24 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les 2 groupes étaient comparables en termes de caractéristiques cliniques, de lésion (sauf pour l'artère coronaire descendante gauche) et de procédure (sauf pour le diamètre de sténose)

Caractéristiques	RESTORE DEB n= 120	SEQUENT PLEASE n = 120	p
Âge (années)	63,6 ± 8,7	63,9 ± 9,3	NS
Sexe masculin	93 (77,5%)	90 (75,0%)	NS
IMC, kg/m2	25,7 ± 3,0	26,1 ± 3,4	NS
Diabète mellitus	46 (38,3%)	46 (38,3%)	NS
– traité par insuline	– 22 (18,3%)	– 20 (16,7%)	– NS
Hypertension	76 (63,3%)	85 (70,8%)	NS
Hyperlipidémie	52 (43,3%)	49 (40,8%)	NS
Antécédent de tabac	29 (24,2%)	34 (28,3%)	NS
Antécédent d'infarctus	51 (42,5%)	48 (40,0%)	NS
Pontage aorto-coronarien	1 (0,8%)	1 (0,8%)	NS

Antécédent familial de maladie coronarienne	29 (24,2%)	22 (18,3%)	NS
Antécédent d'AVC	21 (17,5%)	14 (11,7%)	NS
BPCO	3 (2,5%)	1 (0,8%)	NS
Angine instable	89 (74,2%)	94 (78,3%)	NS
FEVG	60,5 ± 8,8 (111 pts*)	60,9 ± 7,8 (91 pts*)	NS
Maladie multi vasculaire	21 (17,5%)	28 (23,3%)	NS

Abréviations : FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, pts : patient

* : nombre de patients chez lesquels les variables continues ont été calculées

Caractéristiques de lésions	**RESTORE DEB L= 130**	**SEQUENTPLEASE L = 132**	**p**
Localisation des lésions			
– Artère coronaire descendante antérieure gauche	– 49 (37,7%)	– 69 (52,3%)	– 0,02
– Branche diagonale	– 4 (3,1%)	– 3 (2,3%)	– NS
– Artère coronaire circonflexe gauche	– 20 (15,4%)	– 18 (13,6%)	– NS
– Branche marginale obtuse/ramus	– 1 (0,8%)	– 2 (1,5%)	– NS
– Artère coronaire droite	– 50 (38,5%)	– 39 (29,5%)	– NS
– Artère descendante postérieure/postéro-latérale.	– 6 (4,6%)	– 1 (0,8%)	– NS
Nombre de lésions non-cibles			
– 1	– 20 (16,7%)	– 32 (26,7%)	– NS
– 2	– 3 (2,5%)	– 3 (2,5%)	– NS
– 3	– 0 (0%)	– 0,8 (1%)	– NS
Types de lésion (Mehran)			
– I	– 77 (59,2%)	– 80 (60,6%)	– NS
– II	– 40 (30,8%)	– 36 (27,3%)	– NS
– III	– 13 (10,0%)	– 16 (12,1%)	– NS
– IV	– 0 (0%)	– 0 (0%)	– NA
Type resténose			
– Resténose intra stent nu	– 3 (2,3%)	– 1 (0,8%)	– NS
– Resténose intra stent actif	– 127 (97,7%)	– 131 (99,2%)	– NS

Caractéristiques de la procédure	**RESTORE DEB L=130 lésions**	**SEQUENT PLEASEL= 132 lésions**	**p**
Approche transradiale	109 (90,8%)	108 (90,0%)	NS
Pré-dilatation	130 (100%)	132 (100%)	NA
Cathéter de scoring	32 (24,6%)	38 (28,8 %)	NS
Cathéter de coupe	33 (25,4%)	33 (25,0%)	NS
Cathéter de scoring/coupe	65 (50,0%)	71 (53,8%)	NS
Nombre de ballons	1,08 ± 0,28	1,10 ± 0,30	NS
Diamètre moyen du ballon, mm	2,96 ± 0,41	2,91 ± 0,37	NS
Longueur moyenne du ballon, mm	21,3 ± 5,3	21,1 ± 5,3	NS

Pression maximale, atm	11,3 ± 3,6	10,7 ± 3,1	NS
Durée de gonflement, s	56,2 ± 14,5	55,3 ± 13,4	NS
Complications procédurales	0 (0%)	0 (0%)	NA
Grade TIMI post-procédural			
– II	– 0 (0%)	– 0,8 (1%)	– NS
– III	– 130 (100%)	– 131 (99,2%)	– NS

Abréviations : L= lésions

Caractéristiques angiographiques	**RESTORE DEB n = 120/L=130**	**SEQUENT PLEASE n = 120/L=132**	**p**
Pré-procédure	120 pts (130 L)	120 pts (130 L)	NA
– Diamètre du vaisseau de référence, mm	– 2,79 ± 0,57	– 2,71 ± 0,52	– NS
– Diamètre luminal minimal, mm	– 0,91 ± 0,31	– 0,90 ± 0,33	– NS
– Diamètre de la sténose	– 67,2 ± 9,4	– 66,7 ± 10,5	– NS
– Longueur de la lésion	– 16,5 ± 6,5	– 16,2 ± 6,0	– NS
Post-procédure	120 pts (130 L)	120 pts (130 L)	NA
Diamètre luminal minimal, mm			
– Dispositif	– 2,17 ± 0,38	– 2,17 ± 0,34	– NS
– Segment	– 2,02 ± 0,39	– 2,03 ± 0,34	– NS
Diamètre de la sténose, %			
– Dispositif	– 21,5 ± 11,1	– 18,9 ± 8,9	– 0,04
– Segment	– 22,3 ± 13,3	– 16,8 ± 11,7	– <0,001
Gain de lumière post-procédure, mm			
– Dispositif	– 1,26 ± 0,41	– 1,27 ± 0,36	– NS
– Segment	– 1,11 ± 0,4	– 1,13 ± 0,35	– NS

Résultats inhérents au critère de jugement principal

ITT**	**RESTORE DEB n = 106/L=114**	**SEQUENT PLEASE n = 102/L=112**	**Différence [IC97,5%]**	**Pnon-inf**
LL in segment (par patient)	0,38 ± 0,50	0,35 ± 0,47	0,03 [-0,10 ;0,17]	0,02
LL in segment (par lésion)*	0,41 ± 0,05	0,37 ± 0,06	0,03 [-0,10 ;0,17]	0,02

ATS ***	**RESTORE DEB n = 107/L= 115**	**SEQUENT PLEASE n = 101/L=111**	**Différence [IC97,5%]**	**Pnon-inf**
LL in segment (par patient)	0,38 ± 0,50	0,35 ± 0,48	0,03 [-0,11 ;0,16]	0,01
LL in segment (par lésion)*	0,40 ± 0,05	0,38 ± 0,06	0,03 [-0,11 ;0,17]	0,02

*un modèle d'équation d'estimation généralisée a été utilisé au niveau lésion pour prendre en compte l'effet cluster

** ITT modifiée ne prenant pas en compte l'ensemble des patients randomisés mais seulement : 106 patients dans le groupe RESTORE DEB au lieu de 120 et 102 patients dans le groupe SEQUENT PLEASE au lieu de 120.

*** ATS modifiée ne prenant pas en compte l'ensemble des patients traités mais seulement: 107 patients dans le groupe RESTORE DEB au lieu de 121 et 101 patients dans le groupe SEQUENT PLEASE au lieu de 119.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Critères de succès	RESTORE DEB n = 120/L=130	SEQUENT PLEASE n = 120/L=132	p
Succès du dispositif	130 (100%)	130 (98,5)	0,50
Succès de lésion	130 (100%)	131 (99,2%)	NS
Succès de procédure	118 (98,3%)	119 (99,2%)	NS

Critères cliniques (Analyse en ITT)	RESTORE DEB n = 120 /L	SEQUENT PLEASE n = 120 /L	p
Décès toutes causes			
À 1 mois (± 7 jours)	0 (0%)	0 (0%)	NA
À 1 an (± 30 jours)	0 (0%)	0 (0%)	NA
A 2 ans	0 (0%)	1 (0,9 %)	NS
Décès cardiaques			
À 1 mois (± 7 jours)	0 (0%)	0 (0%)	NA
À 1 an (± 30 jours)	0 (0%)	0 (0%)	NA
A 2 ans	NR	NR	NA
Infarctus du myocarde du vaisseau cible (TV-MI)			
À 1 mois (± 7 jours)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	NS
À 1 an (± 30 jours)	1/120 (0,8%)	3/119 (2,5%)	NS
A 2 ans	NR	NR	NA
Infarctus du myocarde (tous) ou MI			
À 1 mois (± 7 jours)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	NS
À 1 an (± 30 jours)	3/120 (2,5%)	4/119 (3,4%)	NS
A 2 ans	4/115 (3,5%)	4/113 (3,5%)	NS
Revascularisation (toute)			
À 1 mois (± 7 jours)	0,8 (1%)	0 (0%)	NS
À 1 an (± 30 jours)	35/120 (29,2%)	22/119 (18,5%)	0,05
A 2 ans	17/115 (14,8%)	17/113 (15,0%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible (TVR)			
À 1 mois (± 7 jours)	0,8 (1%)	0 (0%)	NS
À 1 an (± 30 jours)	28/120 (23,3%)	15/119 (12,6%)	0,03
A 2 ans	31/115 (27,0%)	17/113 (15,0%)	0,04
Revascularisation de la lésion cible (TLR)			
À 1 mois (± 7 jours)	0 (0%)	0 (0%)	NA
À 1 an (± 30 jours)	16/120 (13,3%)	14/119 (11,8%)	NS
A 2 ans	17/115 (14,8%)	16/113 (14,2%)	NS
Échec de revascularisation de la lésion cible (TLF)			
À 1 mois (± 7 jours)	1/120 (0,8%)	1/120 (0,8%)	NS
À 1 an (± 30 jours)	16/120 (13,3%) *	15/119 (12,6%)	NS

A 2 ans	17 (14,8%)	17 (15,0%)	NS
Critère composite orienté patient (POCE)			
À 1 mois (± 7 jours)	2/120 (1,7%)	1/120 (0,8%)	NS
À 1 an (± 30 jours)	35/120 (29,2%)	23/119 (19,3%)	NS
A 2 ans	36/115 (31,3%)	27/113 (23,9%)	NS
Thrombose de stent			
À 1 mois (± 7 jours)	0 (0)	0 (0)	NA.
À 1 an (± 30 jours)	0 (0)	1/120 (0,8)	NS
A 2 ans	NR	NR	

* : publication à 2 ans, bras RESTORE DEB : 12,3% (n=16)

Critères angiographiques A 9 mois de suivi*	**RESTORE DEB n=114**	**SEQUENT PLEASE n=112**	**p**
Diamètre luminal minimal (MLD), mm			
Dispositif	1,70 ± 0,69	1,76 ± 0,59	NS
Segment	1,64 ± 0,69	1,71 ± 0,58	NS
Diamètre de la sténose DS, %			
Dispositif	39,5 ± 21,9	34,5 ± 20,4	NS
Segment	38,9 ± 21,8	34,5 ± 21,1	NS
Perte de lumière tardive intra-segmentaire (LLL), mm			
Dispositif	0,48 ± 0,56	0,42 ± 0,49	NS
Segment	0,39 ± 0,52	0,35 ± 0,48	NS
Gain de lumière			
Dispositif	0,77 ± 0,63	0,85 ± 0,60	NS
Segment	0,70 ± 0,63	0,80 ± 0,58	NS
Resténose binaire			
Dispositif	28 (24,6%)	21 (18,8%)	NS
Segment	28 (24,6%)	21 (18,8%)	NS

Analyses ATS et ITT des critères secondaires

Il est indiqué dans l'article que les résultats sur la population en ITT étaient cohérents avec ceux de l'analyse ATS.

Analyses de Kaplan Meier

A 1 an, sur la population en ITT, les analyses de Kaplan-Meier ne rapporte aucune différence entre RESTORE DEB et SEQUENT PLEASE sur taux cumulés de TLF, décès cardiaques, d'infarctus du myocarde du vaisseau cible, et de la revascularisation. Ces analyses sont confirmées sur la population « ATS ».

A 2 ans, sur la population en ITT, les analyses de Kaplan-Meier ne rapporte aucune différence entre RESTORE DEB et SEQUENT PLEASE sur taux cumulés de décès toute causes, TV-MI, de TLF, TLR et de POCE.

Effets indésirables	Voir critères de jugement secondaires

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – novembre 2023