

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SHOCKWAVE REDUCER**

Système de réduction du sinus coronaire

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 24 septembre 2024

Faisant suite à l'examen du 9 juillet 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 23 juillet 2024.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 24 septembre 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 24 septembre 2024.

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](#).

L'essentiel**Indications
revendiquées**

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

Service attendu (SA)

Insuffisant

Données analysées**Données non spécifiques**

- Les recommandations américaines de AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA de 2023 portant sur la prise en charge du syndrome coronaire chronique.
- L'actualisation de 2022 du document de support décisionnel de l'AITHA sur l'implantation d'une endoprothèse de réduction du sinus coronaire par voie veineuse transcutanée.

Données spécifiques

- Le registre REDUCER-I, non publié, observationnel, non comparatif, avec les résultats intermédiaires sur 382 patients par rapport aux 400 patients attendus, suivis jusqu'à 5 ans.
- Le registre FRANCE REDUCER, non publié, avec des résultats intermédiaires issus de données à collecte rétrospective de patients ayant bénéficié du dispositif SHOCKWAVE REDUCER inclus dans l'entrepôt des données de santé Angor (EDS Angor).

- En complément, l'étude **ORBITA-COSMIC** multicentrique (6 centres au Royaume-Uni) contrôlée randomisée en double aveugle dont l'objectif était de déterminer si SHOCKWAVE REDUCER réduit l'ischémie myocardique évaluée par IRM cardiaque de stress comparé au placebo, chez 50 patients suivis 6 mois a été ajoutée.

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	6
3.3	Fonctions assurées	6
3.4	Actes associés	6
4.	Service attendu (SA)	7
4.1	Intérêt du produit	7
4.2	Intérêt de santé publique	23
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	25
	Annexes	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

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

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le système SHOCKWAVE REDUCER est fourni sous la forme d'un kit comprenant un emballage stérile pour chaque composant :

- Le dispositif SHOCKWAVE REDUCER prémonté sur un cathéter à ballonnet,
- Avec les accessoires suivants :
 - un cathéter-guide droit de 9F,
 - une valve hémostatique rotative de 9F (raccord en Y).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

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

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est « *l'absence de comparateur pertinent* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique « *une Amélioration du service attendu (ASA) de niveau II (importante) par rapport à l'absence de comparateur pertinent* ».

2. Historique du remboursement

Le dispositif SYSTEME NEOVASC REDUCER a été évalué pour la première fois par la Commission en date du **20/07/2021**¹ pour une demande d'inscription sur la LPPR. La Commission avait émis un **avis insuffisant** car elle avait considéré qu'au vu des données disponibles encore limitées, l'intérêt du SYSTÈME NEOVASC REDUCER ne pouvait être établi dans les indications revendiquées. Les données disponibles rapportaient un effet favorable du traitement par le SYSTEME NEOVASC REDUCER sur l'amélioration des symptômes d'angor à court terme. Toutefois, des données complémentaires restaient nécessaires pour démontrer son efficacité sur des critères objectifs d'amélioration de l'ischémie myocardique, par exemple sur la durée d'exercice ou sur les tests de provocation d'ischémie (échographie ou IRM de stress).

En 2021, la Commission a examiné à nouveau le SYSTEME NEOVASC REDUCER dans le cadre d'une demande de prise en charge transitoire au titre de l'article L.165-1-5 du code de la sécurité sociale (CSS). Un **avis favorable** en date du **30/11/2021**² a été octroyé par la CNEDiMTS concernant l'éligibilité du système de réduction du sinus coronaire, le SYSTEME NEOVASC REDUCER, au regard des critères d'éligibilité prévu du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du CSS en vigueur au moment de cet examen. Dans le cadre de cet avis, la CNEDiMTS a recommandé que l'implantation du SYSTÈME NEOVASC REDUCER soit réalisée uniquement par des équipes spécialisées dans la prise en charge des pathologies coronaires une fois effectuée la validation de l'inaccessibilité à la revascularisation par une équipe médico-chirurgicale pluridisciplinaire incluant au minimum le cardiologue interventionnel, le chirurgien cardiaque et l'anesthésiste. Sa prise en charge transitoire par l'Assurance Maladie en application de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale, fait suite à l'arrêté³ du **07/03/2022**⁴ (Journal officiel du 10/03/2022).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par GMED SAS (n°0459), France.

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE ou directive 90/385/CEE (notification GMED SAS (n°0459), France) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745

¹ Avis de la Commission du 20/07/2021, relatif au SYSTEME NEOVASC REDUCER, système de réduction du sinus coronaire; 2021. [\[Lien\]](#) [consulté le 20/12/2023].

² Avis de la Commission du 30/11/2021, relatif au SYSTEME NEOVASC REDUCER, système de réduction du sinus coronaire; 2021. [\[Lien\]](#) [consulté le 20/12/2023].

³ Arrêté du 14 décembre 2022 relatif à la prise en charge transitoire de certains produits et prestations en application de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/12/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/10/2022]

⁴ Arrêté du 7 mars 2022 relatif à la prise en charge transitoire du système de réduction du sinus coronaire SYSTÈME NEOVASC REDUCER, publié au Journal Officiel le 10 mars 2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [\[Lien\]](#) [consulté le 20/12/2023].

3.2 Description

Le SHOCKWAVE REDUCER se compose du dispositif d'implantation aussi appelé dispositif prémonté sur un cathéter à ballonnet. Le terme SHOCKWAVE REDUCER peut également être utilisé pour ne désigner que le dispositif implantable.

- **Le dispositif implantable** est constitué :
 - d'un treillis tubulaire en acier inoxydable chirurgical 316L, découpé au laser selon un modèle géométrique pré-spécifié.
 - Les surfaces internes et externes du dispositif sont lisses.
 - Le diamètre extérieur nominal du SHOCKWAVE REDUCER prémontée est de 2,45 mm,.
 - Le profil définitif du SHOCKWAVE REDUCER dépend de la fonction de la pression de gonflage du ballonnet de déploiement semi-compliant
- **Le cathéter à ballonnet coaxial ou over the wire**, en PEBAX (polyéther en bloc d'amide) est un cathéter sur fil muni d'un ballonnet de déploiement unique en forme de sablier avec :
 - un diamètre différent des parties proximale et distale du ballonnet pour épouser l'anatomie conique spécifique du sinus coronaire.
 - deux lumières distinctes pour le cathéter :
 - la première sert à l'avancement et au retrait du fil-guide (0,035") (0,889 mm) et
 - la deuxième sert au gonflage et au dégonflage du ballonnet.
 - 2 repères radio-opaques situées sous le ballonnet, marquent l'emplacement du REDUCER serti sur le ballonnet de déploiement. Un 3ème repère, situé sur le corps à proximité immédiate du ballonnet, aide l'opérateur à déterminer à quel moment la partie du cathéter contenant le ballonnet est entièrement sortie de l'extrémité du cathéter de guidage.

3.3 Fonctions assurées

Le SHOCKWAVE REDUCER a pour objectif d'être implanté dans le sinus coronaire, par cathétérisme du cœur droit, via la veine jugulaire interne droite ou gauche.

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

3.4 Actes associés

L'acte de « *Réduction intraluminale du diamètre du sinus coronaire par pose d'endoprothèse avec angiographie, par voie veineuse transcutanée* », associé au code « DZBF800-01 » comme décrit dans le tableau ci-dessous est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux descriptive à usage PMSI.

Code	Libellé de l'acte
DZBF800-01	Réduction intraluminale du diamètre du sinus coronaire par pose d'endoprothèse avec angiographie, par voie veineuse 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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 20/07/2021, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant pour la demande d'inscription du SYSTEME NEOVASC REDUCER, sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques (Recommandations) :

- **Recommandations de la CCS&CPS** (Canadian Cardiovascular Society & Canadian Pain Society) sur les options de traitement de l'angine de poitrine réfractaire, juillet 2011.
- **Recommandations du SIGN** (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) sur la prise en charge de l'angor stable, avril 2018.
- **Recommandations de l'ESC 2019** (la Société Européenne de Cardiologie) sur le diagnostic et le traitement des syndromes coronariens chroniques, publiées en 2020.
- **Document de support décisionnel de l'AIHTA** (Austrian Institute for Health Technology Assessment) sur l'implantation d'une endoprothèse de réduction du sinus coronaire par voie veineuse transcutanée, juillet 2020 sur la base d'une revue systématique de la littérature jusqu'au 13 décembre 2019, dont les études analysées étaient :
 - Pour l'évaluation de l'efficacité clinique : 1 ECR (COSIRA, N=104)
 - Pour l'évaluation de la sécurité : 7 études ont été retenues (N=348 patients au total pour le groupe REDUCER et N=52 pour le groupe contrôle) :
 - 1 ECR (COSIRA, N=104)
 - 4 séries de cas prospectives (Tzanis et al ; 2019 [N=19], Ponticelli et al. 2019 [N=50], Konigstein et al. 2014 [N=23] et Banai et al ; 2007 [N=15])
 - 2 registres « prospectifs » (Konigstein et al ; 2018 [N=48] et l'étude REDUCE [N=141]).
- **Décisions de la FDA** (Food and Drug Administration) sur un accès au marché accéléré de NEOVASC REDUCER octobre 2018 et sur la demande de mise sur le marché de ce dispositif principalement sur les études COSIRA et REDUCER I octobre 2020.

Données spécifiques (Études cliniques) :

- **COSIRA** (Verheye S et al ; 2015), internationale, contrôlée, randomisée, multicentrique, de phase II, réalisée en double aveugle, incluant 104 patients, avec un suivi à 6 mois.
- **REDUCE** (Giannini F et al ; 2018), observationnelle, multicentrique, non comparative, avec collecte rétrospective des données, conduite en vie réelle chez 141 patients, avec un suivi médian de 14 mois.
- **REDUCER-I** (rapport d'étude intermédiaire de 2020), en cours, observationnelle, multicentrique, non comparative, avec collecte prospective et rétrospective des données : rapport intermédiaire portant sur 260 patients avec un suivi pouvant aller jusqu'à 5 ans.

Dans son avis du 30/11/2021, la commission s'est prononcée pour un avis favorable concernant l'éligibilité du système de réduction du sinus coronaire, SYSTEME NEOVASC REDUCER, au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du CSS, sur la base des données spécifique analysées dans l'avis du 20/07/2021 à savoir les études **COSIRA**, **REDUCE** et **REDUCER-I**.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Aucune nouvelle donnée non spécifique n'a été fournie par le demandeur.

En complément, les nouvelles recommandations américaines de 2023 prises en compte au paragraphe [4.1.2](#) place dans la stratégie thérapeutique et une actualisation de 2022 du document de support décisionnel de l'AITHA de 2020 ont été ajoutées.

Recommandations américaines de l'AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA⁵ de 2023 portant sur la prise en charge du syndrome coronaire chronique ne positionne pas SHOCKWAVE REDUCER pour l'angor stable réfractaire sans autre option de traitement (uniquement la contre pulsation, grade 2b,B), il est juste indiqué que « *chez les patients avec un angor réfractaire, des recherches sont nécessaires pour évaluer l'utilité de l'occlusion du sinus coronaire et du traitement SHOCKWAVE* ».

Actualisation 2022 du document de support décisionnel de l'AITHA (Austrian Institute for Health Technology Assessment) de 2020 sur l'implantation d'une endoprothèse de réduction du sinus coronaire par voie veineuse transcutanée :

Les conclusions de 2020 restent inchangées à savoir que « le remboursement du SYSTÈME NEOVASC REDUCER n'est pas recommandé en l'absence de nouvelles preuves basées sur des données comparatives ».

Seules 3 nouvelles études observationnelles simples bras ont été incluses dans cette nouvelle analyse (D'Amico et al ; 2021 ; Verheye et al ; 2020 [REDUCER-I sur 180 patients du bras 1 et 48 du bras 2] et Koningstein et al ; 2021).

Il est cependant indiqué que « 5 études sont en cours, dont 3 avaient déjà été identifiées ans le précédent rapport (REDUCER-I, NCT01566175 et CROSSROAD, détaillée au paragraphe [au paragraphe 4.1.1.3](#)), ORBITA-COSMIC détaillé [au paragraphe 4.1.1.3](#) et COSIRA-II détaillée au paragraphe [4.1.1.6 études en cours](#). »

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur les nouvelles données suivantes fournies par la firme :

– **Deux études cliniques à collecte prospective :**

- **L'étude CROSSROAD** (Mrak M et al., en 2023⁶) contrôlée, randomisée en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'implantation d'un réducteur de sinus coronaire par rapport à une procédure simulée ou sham sur la capacité d'effort mesurée par la consommation maximale d'oxygène (VO₂) pendant une épreuve d'effort cardio-pulmonaire à 6 mois. Cette étude dont l'objectif n'était pas clinique n'est pas retenue en raison de son caractère monocentrique, de son faible nombre de patients randomisés (n=25) dont le score CCS à l'inclusion ne concernait que les classes 2 et 3 alors que l'indication revendiquée concerne les classes 3 à 4 et dont le suivi était limité à 6 mois.
- **Le registre REDUCER-I**, non publié, observationnel, non comparatif avec des résultats intermédiaires sur 382 patients par rapport aux 400 patients attendus, suivis jusqu'à 5 ans

⁵ Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease. A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2023; 82, 9, 833 – 955.

⁶ Mrak M. et al. Effect of Coronary Sinus Reducer Implantation on Aerobic Exercise Capacity in Refractory Angina Patients-A CROSSROAD Study. PMID: 37367400. J Cardiovasc Dev Dis. 2023

dont 260 avaient précédemment été analysés dans les avis du 20/07/2021 et 30/11/2021. Ce registre est retenu et décrit en suivant.

– **Une étude clinique à collecte rétrospective :**

- **Le registre FRANCE REDUCER**, non publié⁷, concernant des résultats intermédiaires issus de données à collecte rétrospective de patients ayant bénéficié du dispositif SHOCKWAVE REDUCER inclus dans l'entrepôt des données de santé Angor (EDS Angor). Les résultats des 122 patients inclus entre le 01/06/2022 et le 21/03/2023, en termes de caractéristiques cliniques, de procédures et de complications à l'inclusion sont analysés. Seules les complications sont décrites au paragraphe 4.1.1.4 [effets indésirables](#).

En complément, l'étude **ORBITA-COSMIC** multicentrique (6 centres au Royaume Uni), contrôlée randomisée en double aveugle dont l'objectif était de déterminer si SHOCKWAVE REDUCER réduit l'ischémie myocardique, évaluée par IRM cardiaque de stress, comparé au placebo chez 50 patients suivis 6 mois, a été ajoutée.

Étude 1 : REDUCER-I (protocole⁸ et rapport intermédiaire 2023⁹)

Il s'agit des résultats intermédiaires de 2023 portant sur 382 patients d'une étude en cours depuis 2016. Les résultats intermédiaires de 2020 portant sur 260 patients avec un suivi pouvant aller jusqu'à 5 ans ont précédemment été analysés dans les avis du 20/07/2021¹ et du 30/11/2021². Les résultats intermédiaires à 2 ans¹⁰ (111/228 patients) ont déjà été publiés.

Pour rappel, il s'agit d'une étude observationnelle, post commercialisation multicentrique (40 centres en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suisse, Espagne, et Angleterre), non comparative, à 3 bras avec collecte prospective et rétrospective de données. Son objectif est de recueillir des résultats à long terme (5 ans) sur la sécurité et l'efficacité du SYSTÈME NEOVASC REDUCER chez 400 patients souffrant d'angor stable de classe CCS¹¹ 2 à 4 malgré un traitement médicamenteux optimal, non éligibles à une revascularisation coronaire.

Le critère principal d'efficacité est :

- Le pourcentage de patients avec une amélioration des symptômes d'angor défini par une réduction de classe d'angor CCS à 6 mois en comparaison aux valeurs de base.

Les critères principaux de sécurité sont :

- Le taux d'occurrence d'événements indésirables graves (EIG) péri-procéduraux liés au dispositif et/ou à la procédure jusqu'à 30 jours après l'implantation est un critère composite intégrant le décès, l'infarctus du myocarde, la tamponnade cardiaque, la re-dilatation de REDUCER, les arythmies engageant le pronostic vital et l'insuffisance respiratoire.
- Les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) ≤ 30 jours.

⁷ Protocole Entrepôt de données de la société française de cardiologie (Angor) signé et Rapport d'étude SFC – Etude France REDUCER (V1 du 26/04/2023) signé.

⁸ Protocole d'étude de REDUCER-I : An Observational Study of the Neovasc Reducer System (022-REDUCLN001). Version 13/05/2021 (daté et signé).

⁹ Rapport d'étude de REDUCER-I (022-REDUCLN001). 2023 Annual Progress Report. 26/05/2023 (daté et signé).

¹⁰ Verheye S, Agostoni P, Giannini F, Hill JM, Jensen C, Lindsay S et al. Coronary sinus narrowing for the treatment of refractory angina A multi-center prospective open-label clinical study (The REDUCER-I study). EuroIntervention. 2020 : EIJ-D-20-00873.

¹¹ HAS. Révision de catégories homogènes de produit. Endoprothèses (stents) coronaires. Rapport d'évaluation technologique. Mai 2018. [\[Lien\]](#) [consulté le 18/03/2024] : Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society (CCS) grading of angina pectoris revisited 30 years later. Can J Cardiol 2002;18:371-9 : échelle de mesure de la sévérité de l'angor en terme d'activité physique (Classe I à IV plus grande sévérité)

En termes d'échantillon, il était prévu d'inclure jusqu'à 400 sujets issus de 40 centres au total, mais la taille de l'échantillon ne reposait sur aucune hypothèse en lien avec les 3 critères d'évaluation énoncés comme principaux.

Par ailleurs, des mesures observationnelles complémentaires évaluées uniquement pour le bras 1 incluaient le périmètre de marche, la qualité de vie mesurée avec le SAQ et l'EQ-5D-5L, l'état de santé évalué à l'EQ-VAS, le nombre de visites aux urgences à 12 mois pour épisodes d'angor, la tolérance à l'effort et le nombre d'antiangineux utilisés. S'agissant de résultats observationnels avec de nombreuses données manquantes et évalués que dans le bras 1, comme dans les avis précédents, ceux-ci n'ont pas été rapportés ici.

– Résultats du rapport d'étude 2023

Les résultats intermédiaires au 31 janvier 2023 concernent au total, 382 sujets inclus dans 23 des 40 centres dont un patient en France (76% de données monitorées) dans les 3 bras de l'étude :

- **Bras 1**¹² : 332 (86,9%) patients,
- **Bras 2**¹³ : 11 (2,9%) patients (*inclusions terminées*),
- **Bras 3**¹⁴ : 39 (10,2%) patients (*inclusions terminées*).

Sur les 382 patients inclus :

- 207 (54,2%) sont toujours en cours de suivi ;
- 175 sont sortis de l'étude dont 95/382 (24,8%) ont terminé le suivi à 5 ans et 27 sont décédés (aucun décès n'étant lié ni au dispositif ni à la procédure).

53 /382 (13,87%) patients sont sortis d'étude dont les raisons sont les suivantes :

- 19 non éligibles aux critères de l'étude : 10 exclusions lors de la visite d'inclusion, 2 exclusions de patients du bras 3 ayant donné leur consentement mais qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 4 exclusions angiographiques (2 sinus coronaire trop petit et 2 tortuosités), 3 exclusions en raison d'un sinus coronaire non accessibles pendant la procédure.
- 17 retraits de consentement dont 14 après la procédure,
- 2 sorties d'étude par l'investigateur,
- 7 perdus de vue,
- 8 pour autres raisons (du bras 1 uniquement) :
 - 3 pour échecs de procédures :
 - 1 migration de REDUCER dans l'artère pulmonaire après la procédure, avec EI pour déficience du dispositif rapporté,
 - 1 dissection du sinus coronaire avant implantation du REDUCER, avec EI pour blessure de la veine rapporté,
 - 1 non-implantation du REDUCER sans nouvelle tentative.
 - 3 pour raisons non clinique : 1 sujet ayant quitté le pays, 2 sujets pour absence de réalisation des examens de la visite de baseline,
 - 1 pour raisons cliniques : comorbidités non liées.

¹² **Bras 1** : patients inclus « de novo » avant implantation, recueil prospectif de données, inclusion toujours en cours. Il s'agit de patients souffrant de maladie coronarienne symptomatique avec un angor réfractaire de classe CCS 2 à 4, en dépit d'un traitement médical optimal, avec une ischémie myocardique réversible prouvée par un test clinique réalisé dans les 6 mois précédant le consentement, pour lesquels un traitement par revascularisation est limité ou impossible et avec une FEVG $\geq$ 30%.

¹³ **Bras 2** : patients de l'étude COSIRA ayant donné leur consentement pour l'étude REDUCER-I. Ce bras inclut à la fois un recueil prospectif et un recueil rétrospectif de données.

¹⁴ **Bras 3** : patients implantés avant l'étude REDUCER-I éligibles, et ayant donné leur consentement pour participer à l'étude REDUCER-I. Ce bras inclut à la fois un recueil prospectif et un recueil rétrospectif de données.

- 1 pour absence de réalisation de la visite de baseline avec dysphagie (EI) pendant la procédure.

Données disponibles à la date du rapport intermédiaire du 26/05/2023

Visites de suivi	Bras 1	Bras 2	Bras 3	Total
Inclusion	332* (100%)**	11***	39***	382
Procédure	319 (99,7%)	11	37	367
30 jours (suivi téléphonique)	300 (99,3%)	11	28	339
6 mois	263 (97,4%)	11	37	311
1 an	231 (95,9%)	8	35	274
2 ans	188 (96,9%)	8	33	229
3 ans	137 (93,8%)	7	32	176
4 ans	91 (96,8%)	10	32	133
5 ans	55 (98,2%)	11	31	97 ^μ

* : visites réalisées/terminées

** : nombre de visite dans la base de données / nombre de visites attendues dans l'intervalle de temps.

*** : Il est possible que certains sujets du bras 2 (COSIRA) et du bras 3 (marquage CE) n'aient pas eu de visites à tous les intervalles d'évaluation entre la fin de l'étude COSIRA ou après l'implantation du marquage CE et de leur inclusion dans REDUCER-I. Par conséquent, les données rétrospectives ne sont pas disponibles à toutes les évaluations.

μ : 2 sujets ont terminé leur visite de suivi après 5 ans mais n'ont pas quitté l'étude.

SUCCES TECHNIQUE (Bras I) :

Sur les 318 sujets du bras I avec une procédure d'implantation, 306 (96,2%) ont été implantés avec SHOCKWAVE REDUCER dont 6 patients après échec initial. Sur les 12 échecs de procédures ayant entraîné l'exclusion des patients de l'étude, les raisons d'exclusion étaient l'anatomie tortueuse du sinus coronaire, des problèmes de taille de sinus coronaire ou des dissections.

A noter : concernant la différence entre le nombre d'échec rapportées en page 16 du rapport d'étude « technical success » décrit ci-dessus et ceux en page 12 du « résumé de sortie d'étude », la firme explique que dans la partie « résumé de sortie d'étude », les 5 échecs manquants viennent de « 3 sujets oubliés par inadvertance à la page 12 du « résumé de sortie d'étude » et 2 sujets avec une saisie incomplète des données au moment de l'analyse du rapport. »

EFFICACITE (Critères de jugement principal/CPJ)

Un comité de surveillance indépendant (au moins 2 cardiologues et 1 cardiologue interventionnel) avait la charge de l'adjudication des événements en lien avec les critères d'évaluation définis.

% de patients avec une amélioration des symptômes d'angor défini par une réduction de classe d'angor CCS À 6 mois / aux valeurs de base	Rapport 2020 (N=198)	Rapport 2023 (N=297)
Dégradation par rapport aux valeurs de base	4/198 (2%)	8/297 (2,7%)
Pas de changement	55/198 (28%)	88/297 (29,6%)
Amélioration ≥ 1 classe CCS	139/198 (70%)	201/297 (67,7%)
Amélioration ≥ 2 classes CCS	48/198 (24%)	67/297 (22,6%)
Amélioration ≥ 3 classes CCS	2/198 (1%)	3/297 (1,0%)

Changement moyen de CCS entre les valeurs de base et le suivi à 6 mois (tous bras confondus) (N=NR)*		
Rapport 2020	Valeurs de base	6 mois
	2,8 ± 0,6 (N=238)	1,8 ± 0,7 (N=200)
		-0,9 ± 0,8 (N=198)

Rapport 2023	Valeurs de base	6 mois
Classe CCS moyenne	2,8 ± 0,6 (N=355)	1,9 ± 0,8 (299)
Changement moyen de classe CCS	-	-0,9 ± 0,8 (297)

* : le critère changement moyen de CCS est rapporté ici avec le CJP efficacité même s'il n'est pas décrit comme un CPJ dans le protocole.

A Noter : que dans le rapport 2020 comme en 2023, les dénominateurs ne correspondent à tous les sujets en raison de données manquantes ou de saisie incomplète dans le cahier d'observation (CRF) au moment des rapports d'étude.

SECURITE (Critères de jugement principal/CPJ)

191(57,2%) AE sur les 334 ont été adjudiqués (27 sont en attente d'adjudication) et considérés comme liés aux critères d'évaluation avec :

- 158 SAE dont 3 liés au DM et 1 à la procédure (en 2020, 91 SAE dont 3 liés au DM et 3 procédures avec des différences liées aux réadjudication du CEC comme décrits en légende des tableaux ci-dessous).
- 33 AE avec aucun lié au DM ou procédure

Dans le rapport 2023, 370 ont été pris en compte pour ce critère contre 250 lors du précédent rapport, soit 120 sujets supplémentaires.

EIG péri-procéduraux liés au dispositif et/ou à la procédure jusqu'à 30 jours après l'implantation				
Événements indésirables n/N (%)	Patient avec EIG lié à la procédure		Patient avec EIG lié au dispositif	
	Rapport 2020	Rapport 2023	Rapport 2020	Rapport 2023
Angor comme effet secondaire ¹	2/250 (0,8%)	0/370(0,0%)	2/250 (0,8%)	0/370(0,0%)
Tamponnade cardiaque	1/250 (0,4%)	1/370(0,3%)	1/250 (0,4%)	1/370(0,3%)
Décès	0 (0,0%)	0/370(0,0%)	0 (0,0%)	0/370(0,0%)
Infarctus du myocarde ¹	1/250 (0,4%)	0/370 (0,0%)	1/250 (0,4%)	2/370(0,5%)
AVC	0 (0,0%)	0/370(0,0%)	0 (0,0%)	0/370(0,0%)
Total**	3/250 (1,2%)	1/370 (0,3%)	3/250 (1,2%)	3/370 (0,8%)

Événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) ≤ 30 jours								
	Evénements		Patients		MACE lié à la procédure (Patients)		MACE lié au dispositif (Patients)	
	2020	2023	2020	2023	2020	2023	2020	2023
Décès cardiaque	0/5	0/6	0/250	0/370 (0%)	0	0/370 (0%)	0	0/370 (0%)
AVC majeur	0/5	0	0/250	0/370 (0%)	0	0/370 (0%)	0	0/370 (0%)
IDM ²	5/5	6/6	4/250 (1,6%)	5/370 (1,4%)	1/250 (0,4 %)	0/370 (0%)	1/250 (0,4 %)	2/370 (0,5%)
Total	5/5	6/6	4/250 (1,6%)	5/370 (1,4%)	1/250 (0,4 %)	0/370 (0%)	1/250 (0,4 %)	2/370 (0,5%)

Valeurs en n/N (%) et EIG : événement indésirable grave

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

A Noter :

¹ **EIG à 30 jours en termes d'angor et d'IDM** : la firme indique que « les différences observées pour angor et IDM entre 2020 et 2023 sont dues à une réadjudication du CEC » :

- Angor du patient 119-017 : considéré possiblement lié au dispositif et à la procédure en 2020 a été requalifié en 2024 en absence d'angor considéré non lié au DM ni à la procédure (pour une raison de temporalité initialement).
- Angor + IDM du patient 122-007 : considéré comme possiblement liés à la procédure (relation inconnue) et au DM (relation inconnue) en 2020 a été requalifié en 2023 en IDM uniquement lié au dispositif.

² **MACE ≤ 30 jours en termes d'IDM liés à la procédure** : la firme indique que : « les différences observées sont due à une réadjudication du CEC ».

IDM du patient 122-007 : idem ci-dessus.

EFFICACITE (Critères de jugement secondaires)

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

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Dégradation/aux valeurs de base					
Rapport 2020	3/158 (2%)	2/116 (2%)	0/68 (0%)	2/39 (5%)	0/21 (0%)
Rapport 2023	5/258 (1,9%)	3/210 (1,4%)	3/158 (1,9%)	4/121 (3,3%)	1/88 (1,1%)
Pas de changement					
Rapport 2020	38/158 (24%)	22/116 (19%)	20/68 (29%)	7/39 (18%)	4/21 (19%)
Rapport 2023	72/258 (27,9%)	39/210 (18,6%)	34/158 (21,5%)	26/121 (21,5%)	20/88(22,7%)
Amélioration ≥ 1 classe CCS					
Rapport 2020	117/158 (74%)	92/116 (79%)	48/68 (71%)	30/39 (77%)	17/21 (81%)
Rapport 2023	181/258 (70,2%)	168/210 (80,0%)	121/158 (76,6%)	91/121 (75,2%)	67/88 (76,1%)
Amélioration ≥ 2 classes CCS					
Rapport 2020	43/158 (27%)	33/116 (28%)	23/68 (34%)	15/39 (38%)	8/21 (38%)
Rapport 2023	65/258 (25,2%)	61/210 (29,0%)	49/158 (31,0%)	37/121 (30,6%)	30/88 (34,1%)
Amélioration ≥ 3 classes CCS					
Rapport 2020	1/158 (<1%)	0/116 (0%)	0/68 (0%)	0/39 (0%)	0/21 (0 %)
Rapport 2023	4/258 (1,6%)	4/210 (1,9%)	0/158 (0,0%)	0/121 (0,0%)	0/88 (0,0%)

Changement moyen de CCS entre les valeurs de base et les suivis entre 1 et 5 ans (moyenne ±écart type)

Classe CCS	Valeurs de base	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Classe CCS moyenne (N)						
Rapport 2020	2,8 ± 0,6 (238)	1.7 ± 0.7 (163)	1.8 ± 0.7 (124)	1.8 ± 0.7 (76)	1.8 ± 0.8 (46)	1.8 ± 0.9 (25)
Rapport 2023	2,8 ± 0,6 (355)	1,8 ± 0,8 (263)	1,7 ± 0,7 (218)	1,7 ± 0,7 (166)	1,8 ± 0,8 (128)	1,7 ± 0,8 (95)
Changement moyen de classe CCS*						
Rapport 2020	NA	-1,0 ± 0,8 (158)	-1,1 ± 0,7 (116)	-1,0 ± 0,8 (68)	-1,3 ± 0,7 (39)	-1,2 ± 0,7 (21)
Rapport 2023	NA	-0,9 ±0,8(258)	-1,1 ±0,8(210)	-1,1±0,8(158)	-1,0 ±0,8(121)	-1,1±0,8 (88)

*valeur de base vs suivi

A Noter : que dans le rapport 2020 comme en 2023, les dénominateurs ne correspondent à tous les sujets en raison de données manquantes ou de saisie incomplète dans le cahier d'observation (CRF) au moment des rapports d'étude.

SECURITE (Critères de jugement secondaires)

MACE (n/N (%)) (patients)						
	30j-6mois	6-12mois	12-24 mois	24-36 mois	36-48mois	48-60mois
Décès cardiaque	2/370 (0,5%)	4/370 (1,1%)	5/370 (1,4%)	3/370 (0,8%)	1/370 (0,3%)	0/370 (0,0%)
AVC majeur	2/370 (0,5%)	0/370 (0,0%)	3/370 (0,8%)	0/370 (0,0%)	0/370 (0,0%)	0/370 (0,0%)
IDM	7/370 (1,9%)	4/370 (1,1%)	12/370 (3,2%)	9/370 (2,4%)	4/370 (1,1%)	7/370 (1,9%)
Total rapport 2020	6/250 (2%)	7/250 (3%)	11/250 (4%)	7/250 (3%)	0%	2/250 (<1%)
Total rapport 2023	11/370 (3,0%)	8/370 (2,2%)	20/370 (5,4%)	11/370 (3,0%)	5/370 (1,4%)	7/370 (1,9%)

En 2020, à 30j-6mois : 5 IM, 1 AVC grave ; 6 - 12 mois : 4 décès d'origine cardiaque, 4 IM ; 1 - 2 ans : 1 décès d'origine cardiaque, 4 AVC graves, 6 IM, 2 - 3 ans : 2 décès d'origine cardiaque, 6 IDM ; 3 - 4 ans : aucun événement et 4 – 5 ans : 2 IDM.

Dans le rapport de 2023 comme dans le précédent rapport de 2020, aucun évènement indésirable cardiaque majeur n'a été rapporté comme relié à la procédure entre 30 jours et 5 ans de suivi.

Conclusions / commentaires :

Les résultats du registre multicentrique européen REDUCER I de 2023, concernant 382 inclus (260 dans le rapport 2020) sur les 400 patients attendus dont 54% sont encore actifs (207/382). En synthèse, les résultats sont les suivants par rapport à 2020 :

Le taux de succès de procédure dans le bras I (uniquement rapporté dans ce bras) est de 96,2% (306/318) car 12 patients étaient en échec de procédure ayant entraîné leur exclusion de l'étude avec notamment une migration du dispositif et 1 dissection du sinus coronaire avant implantation du REDUCER.

En termes d'efficacité :

- Sur le CJP à 6 mois sur 297/382, les résultats comme ceux du changement moyen de classe CCS à 6 mois sont proches de ceux observés en 2020.
- Les variations observées en termes de changement moyen de classe CCS au-delà de 6 mois, sont proches de celles précédemment évaluées.

En termes de sécurité :

- Sur les CPJ jusqu'à 30 jours, analysés sur 370 patients :
 - Le taux de patients avec un EIG lié à la procédure est de 0,3% (1/370) et d'EIG lié au DM est de 0,8% (3/370) avec 2 infarctus et 1 tamponnade.
 - Le taux de patients avec un MACE lié au DM est de 2/370 (0,5 %) avec uniquement des infarctus et aucun MACE n'est lié à la procédure.
 - Par rapport à 2020 suite à une réadjudication du CEC, concernant d'une part, 1 angor et d'autre part 1 angor + 1 infarctus, seul 1 infarctus reste considéré comme lié au dispositif.
- Comme dans le précédent rapport de 2020, aucun évènement indésirable cardiaque majeur n'a été rapporté comme lié à la procédure entre 30 jours et 5 ans de suivi.

Commentaires sur le rapport de 2023 :

- *Sur les 28 sites activés, seulement 23 sites sont réellement actifs, avec à ce stade, 7 sites fermés. Le site ayant inclus le plus est Middelheim en Belgique avec 62 patients soit 16,2%.*
- *L'étude inclut des patients avec des classes CCS d'angor 1 (N=2/382) et 2 (N=103/382) qui ne correspondent pas à l'indication de traitement revendiquée par le demandeur (classes CCS d'angor 3 et 4).*
- *14% (53/382) des patients sont sortis d'étude (hors décès et patients ayant fini l'étude)*
- *Les analyses sur le CPJ d'efficacité n'ont pas été effectuées en ITT car seulement 297 patients ont été pris en compte sur les 311 disponibles à 6 mois. Il est indiqué dans le rapport d'étude comme en 2020, qu'à la date de l'analyse, des données étaient manquantes ou non saisies (voir dénominateur).*
- *Les données à moyen et long terme pour l'efficacité ne sont disponibles que pour 53% des patients (158/297) à 3 ans, 41% (121/297) à 4 ans et 30% (88/297) à 5 ans.*
- *Des incohérences dans le rapport ont été soulevées concernant le résumé des sorties d'étude et les échecs de procédure mais la firme a précisé que dans la partie résumé, 3 sujets ont été « oubliés par inadvertance » et que 2 sujets n'avaient pas de données complètes au moment de l'analyse. Le nombre d'échecs de procédure restant inchangés (n=12).*

Etude 2 : ORBITA-COSMIC ; Foley JM et al ; 2024¹⁵, Numéro d'enregistrement Clinical Trial : NCT04892537

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

Cette étude, multicentrique (6 centres au Royaume-Uni) contrôlée randomisée, réalisée en double aveugle, dont l'objectif était de déterminer si SHOCKWAVE REDUCER réduit l'ischémie myocardique évaluée par IRM cardiaque de stress, comparé au placebo, chez 50 patients avec angine de poitrine de classe CCS II-IV sous traitement médicamenteux optimal et sans aucune autre option de traitement.

Les critères de jugement principaux analysés en ITT par une méthode bayésienne étaient :

- Le débit sanguin myocardique à 6 mois de suivi dans les segments désignés comme ischémiques par IRM cardiaque de stress à l'adénosine à l'inclusion (excluant les segments infarctés transmuraux).
- Le critère de jugement principal d'évaluation des symptômes était le nombre d'épisodes quotidiens d'angine de poitrine rapporté par le patient dans une application spécifique « ORBITA-app » de la pré-randomisation jusqu'à 6 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Les critères d'évaluation de la perfusion myocardique évalués par IRM sont les suivants : débit sanguin myocardique d'effort dans les segments non ischémiques et débit global d'effort, réserve de perfusion myocardique dans les segments ischémiques et non ischémiques et réserve globale, réserve et débit en excluant les segments inférieur et inféro-septal, réserve et débit du rapport endocardique/épicardique, déformation myocardique et cicatrices myocardiques.
- Les critères d'évaluation des symptômes sont les suivants : score CCS, score de symptôme de l'angine¹⁶, SAQ¹⁸ (angine, limitation physique, qualité de vie, satisfaction du traitement, stabilité de l'angine), EQ-5D-5L, EQ VAS, le questionnaire de qualité de vie de MacNew Heart Institute¹⁷ et un exercice d'effort sur tapis roulant.

La taille de l'échantillon a été calculée pour détecter sur le CJP, une différence entre les groupes sur le débit sanguin myocardique à l'IRM cardiaque de stress à 6 mois. Sur la base d'une approche fréquentiste, il a été estimé et justifié à partir de 2 études mais qui étaient observationnelles, que pour une différence pour la perfusion dans les segments ischémiques de 17 % (la moitié de la taille de l'effet publié) dans le bras REDUCER entre l'inclusion et le suivi et un écart type de reproductibilité pour le débit ischémique d'effort de 17 %, 50 sujets étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 90 % avec un risque alpha de 5 %, (prenant en compte 10% de sortie d'étude et de cross over).

– Résultats :

Entre mai 2021 et juin 2023, sur les 209 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude, seulement 51 patients ont pu être randomisés : 25 dans le groupe SHOCKWAVE REDUCER et 26 dans le groupe placebo. En raison d'une sortie d'étude (embolisation du dispositif dans le groupe REDUCER) après l'implantation, la population en ITT analysée était de :

- 24 dans le groupe SHOCKWAVE REDUCER ou RSC (Reducer de sinus coronaire).

¹⁵ Foley JM, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader FA, Chotai S, Pathimagaraj RH. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2024 ; Lancet 2024; 403: 1543–53.

¹⁶ Score de l'angine de poitrine : score quotidien incluant les épisodes d'angine, les unités standardisées de traitement angineux était décrit dans les annexes.

¹⁷ Auto-questionnaire de MacNew : outil neurocomportemental qui comprend 27 items répartis en trois dimensions : émotionnelle, physique et sociale. Chaque élément est évalué sur une échelle de Likert en 7 points allant de « 1 = mauvaise QDV » à « 7 = bonne QDV ». Le score global est le score moyen des 27 items, c'est-à-dire que le score de chaque participant est additionné et divisé par le nombre total d'items.

- 26 dans le groupe placebo.

Les patients analysés, principalement des hommes (86%), avec un âge médian de 67 ans (IQR 61–74) étaient pour la majorité, soit 94% (n=48) dans les 2 groupes, en classe CCS III ou IV. La durée du suivi médian était 184 jours (IQR 177–196).

Les examens d'imagerie à la sélection et au suivi étaient disponibles pour les 50 patients inclus dans l'analyse en ITT mais en raison de problèmes techniques, 2 examens IRM de la sélection n'ont pas pu être analysés pour le débit sanguin myocardique.

– Critères de jugement principaux

Débit sanguin myocardique de stress	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)
Segment ischémique (ml/min per g)	0,06 (-0,09 ; 0,20)	78,8%

Valeurs en différence (Intervalle de crédibilité à 95%) et en pourcentage.

Abréviations : RSC : système de réduction du sinus coronaire.

Symptômes	OR* (RSC vs placebo)	Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)
A 2 jour de suivi	1,01 (0,80–1,28)	53,1%
A 70 jours de suivi	1,15 (1,00–1,30)	98,1%
A 180 jours de suivi	1,40 (1,08–1,83)	99,4%

Valeurs en Odd Ratio (Intervalle de crédibilité à 95%) ou pourcentage.

*OR quotidien de la transition vers une diminution du nombre d'épisodes quotidiens d'angine.

– Critères de jugements secondaires

En termes d'imagerie, aucune différence entre SHOCKWAVE REDUCER et le placebo n'a été rapporté sur les autres critères d'imagerie mise à part dans le segment ischémique, sur le rapport endocarde/épicarde du débit sanguin myocardique de stress qui s'est amélioré dans le groupe SHOCKWAVE REDUCER avec une différence de 0,09 ([95% CrI 0,00 - 0,17] ; Pr(Bénéfice)=98,2%) avec également une différence entre le segment ischémique et non ischémique de 0,10 ([95% CrI 0,02 - 0,19]; Pr(Bénéfice)=99,2%).

En termes de symptômes, le score SAQ de la fréquence de l'angor ainsi que le score de qualité de vie de MacNew Heart Disease¹⁷ ont été améliorés dans le groupe SHOCKWAVE REDUCER par rapport au placebo. Deux autres scores, sur la sévérité de l'angine (CCS) et sur la qualité de vie (EQ-5D-5L) ne présentent néanmoins aucun bénéfice.

– Complications

Sur les 50 patients suivis à court terme, même si aucun décès, ni infarctus du myocarde ni même de levée d'insu pour des symptômes d'angine intolérables n'ont été signalés, deux embolisations du dispositif et un problème de déploiement ont néanmoins été rapportées.

Conclusion/ commentaires

Cette étude contrôlée randomisée en double aveugle, de bonne qualité méthodologique, réalisée sur un petit effectif de patients (50 patients) avec un angine réfractaire (majoritairement de classe CCS III-IV) ne montre pas de différence sur le critère de jugement principal d'imagerie (débit sanguin myocardique en imagerie cardiaque de stress) à 6 mois de suivi entre SHOCKWAVE REDUCER et le placebo (0.06 mL/min per g [ICr_{95%} -0,09 - 0,20]; Pr(Bénéfice) 78,8%). Sur le critère de jugement principal en

lien avec les symptômes, on observe à 6 mois, une tendance vers une diminution du nombre d'épisode d'angine (OR 1,40 [IC_{95%} 1,08 - 1,83]; Pr(Bénéfice) 99·4%).

L'étude ne permet néanmoins pas de conclure sur l'efficacité de SHOCKWAVE REDUCER par rapport au placebo sur le critère de jugement principal clinique car la taille de l'échantillon est basée uniquement sur le critère d'imagerie. De plus, le critère clinique repose uniquement sur des auto-enregistrements des épisodes angineux par le patient. Comme les autres études randomisées sur ce dispositif, la durée de suivi est courte. De plus, la randomisation n'était pas stratifiée notamment pas sur les traitements antiangineux qui étaient laissés à la discrétion du médecin, néanmoins, le nombre de traitements à l'inclusion est proche dans chaque bras (4,0 (3,0-4,0) pour SHOCKWAVE REDUCER et 3,0 (3,0-4,0) pour le placebo).

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Etude 1 : REDUCER-I⁹ (rapport intermédiaire de 2023)

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

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

	Events n/N % (%)	Sujets n/N (%)
Décès	NA	28 décès : – 27 décès non liés à la procédure ou au dispositif – 1 décès en attente d'expertise par le CEC
EIG liés à la procédure	7 patients /EIG – 1 œdème pulmonaire (lié au SHOCKWAVE REDUCER) – 1 tachycardie – 1 lésion de la veine fémoral droite – 1 saignements au site de ponction – 1 lésion du sinus coronaire – 1 saignement	
EI non graves liés à la procédure et/ou au dispositif REDUCER	32/334 EI – 16/334 (4,8%) complication au site d'accès – 3/334 (0,9%) arythmie/troubles de la conduction – 3/334 (0,9%) événement neurologique – 2/334 (0,6%) dissection – 2/334 (0,6%) angor/douleur de poitrine – 2/334 (0,6%) déplacement du lieu de déploiement – 1/334 (0,3%) placement ectopique – 1/334 (0,3%) embolisation – 1/334 (0,3%) perforation – 1/334 (0,3%) infection	32/370 patients – 16/370 (4,3%) complication au site d'accès – 3/370 (0,8%) arythmie/troubles de la conduction – 3/370 (0,8%) événement neurologique – 2/370 (0,5%) dissection – 2/370 (0,5%) angor/douleur de poitrine – 2/370 (0,5%) déplacement du lieu de déploiement – 1/370 (0,3%) placement ectopique – 1/370 (0,3%) embolisation – 1/370 (0,3%) perforation – 1/370 (0,3%) infection

* : adjudiqués par un comité indépendant des événement clinique (CEC)
EIG : événement indésirable grave
EI : événement indésirable

Etude 2 : Registre FRANCE REDUCER (rapport intermédiaire)

Complications de la procédure à l'inclusion	n/N (%)
Au moins une complication procédurale	<11/122 (< 1%)
Décès pendant la procédure	<11/120 (< 1%)

Dissection pendant la procédure	<11/121 (< 1%)
Perforation pendant la procédure	<11/120 (< 1%)
Tamponnade pendant la procédure	<11/120 (< 1%)
Complications vasculaires pendant la procédure	<11/120 (< 1%)
Hématome jugulaire pendant la procédure	<11/120 (< 1%)
Transfusion pendant la procédure	<11/120 (< 1%)

Conclusion EI : dans le registre REDUCER I, concernant les autres événements indésirables graves ne relevant pas de critères de jugement principaux et secondaires, un décès est en attente de son imputabilité et un œdème a été considéré comme lié au SHOCKWAVE REDUCER. Dans le registre FRANCE REDUCER, les événements procéduraux rapportés sont tous inférieurs à 1% mais des données sont manquantes et il n'y a pas eu d'adjudication.

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent dans le monde (Europe exclue), entre 2019 et 2023, aucun événement indésirable.

En Europe (France exclue), sur la même période, l'incidence d'événements indésirables cumulées est de 0,27% avec comme principaux événements rapportés : 4 migrations du dispositif, 2 perforations du sinus coronaire. En France, aucun événement n'a non plus été signalé.

4.1.1.5 Revendication d'impacts organisationnels

Concernant les revendications d'impact organisationnel basées sur 2 macro-critères (1 et 2) et 2 micro-critères (1.2 et 2.5) détaillés en suivant s'appuie sur **le bras I du rapport de 2023 de REDUCER-I⁹** décrit au paragraphe [4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques](#).

Macro-critère 1 : Impacts de la technologie de santé sur le processus de soins

- **Micro-critère 1.2** : Modifie le rythme des processus de soins, pour les patients et pour les professionnels de santé, notamment en service d'urgences.

- Sur la base d'une prolongation du temps d'attente entre les prises en charge pour de potentielles récurrences de crises d'angor, illustré par une diminution de la fréquence des crises d'angor après implantation du dispositif évaluée sur le questionnaire SAQ¹⁸ (score et pourcentage de la différence par rapport à l'inclusion, données appariées) :

	Inclusion	A 6 mois	A 12 mois	A 36 mois	48 mois	60 mois
score	51,2±27,5 (314)	70,6±28,5 (258)	70,9±28,7 (228)	72,5±28,1 (130)	69,3±31,1 (88)	70,2±30,2 (55)
% Δ		61,2±123,7 (250)	63,5±135,4 (220)	79,8±151,3 (126)	77,0±158,7 (87)	95,2±160,5 (54)

- Sur la base d'une réduction du nombre de passages en service médical d'urgences avec dans l'étude REDUCER-I : nombre de visite passant de 34,3% (79/230) à l'inclusion à 12,2% (28/230) à 12 mois après l'implantation du SHOCKWAVE REDUCER, sur des données appariées.

¹⁸ SAQ (Seattle Angina questionnaire) : auto-questionnaire qualité de vie associée à l'angor mesurée grâce au questionnaire Seattle Angina (SAQ) sur 19-item évaluant 5 dimensions de la maladie coronaire : limitation physique, la stabilité de l'angine, la fréquence de l'angine, la satisfaction du traitement et la perception de la maladie. Le score va de 0 (le meilleur) à 100 (le plus mauvais). Une variation du score de 10 de n'importe quelle sous-échelle est considéré comme cliniquement important.

- La firme ajoute que « *De facto, les patients traités par le SCHOCKWAVE REDUCER voient également naturellement leur nombre de visites de suivi, d'angiogrammes coronaires ou encore d'interventions coronariennes évitables, réduit. Il en est de même pour le nombre réduit de passages dans des environnements à risque d'infection élevé, dont les services d'urgence font partie (indicateur apparenté au Critère 1.6 intitulé « Modification de la qualité et de la sécurité de l'environnement ou du contexte dans lequel se déroule le processus de soins »).*

Macro-critère 2 : Impacts de la technologie de santé sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins

– Micro-critère 2.5 :

- Améliore les limitations physiques liées à l'angor** évaluées sur le questionnaire SAQ (scores et variation du pourcentage par rapport à l'inclusion, données appariées) :

	Inclusion	A 6 mois	12 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Score	52,6±24,8 (301)	66,3±25,9 (233)	66,9±27,0 (204)	65,6±24,9 (116)	65,4±25,0 (76)	56,2±25,9 (44)
% Δ		36,6±103,0 (228)	35,4±71,3 (200)	46,2±172,4 (116)	53,4±200,7 (76)	22,3±80,5 (44)

- Améliore la mobilité des patients** (à voyager ou à se déplacer, à poursuivre leurs activités ou à garder des relations sociales) évaluées sur le questionnaire EQ-5D-5L¹⁹ (scores et variation du pourcentage par rapport à l'inclusion, données appariées) :

	Inclusion	A 6 mois	12 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Score	96/311 (30,9%)	95/225 (42,2%)	73/225 (32,4%)	57/127 (44,9%)	39/87 (44,8%)	17/53 (32,1%)
% Δ		35,1%	30,2%	35,6%	56,1%	42%

- Augmente la capacité des patients à réaliser les activités courantes** (incluant travail, études, tâches ménagères, activités sociales et familiales et loisirs) évaluées sur le questionnaire EQ-5D-5L (scores et variation de pourcentage par rapport à l'inclusion, données appariées) :

	Inclusion	A 6 mois	12 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Score	86/311 (27,7%)	113/255 (44,3%)	101/225 (44,9%)	55/127 (43,3%)	36/87 (41,4%)	17/53 (32,1%)
% Δ		54,9%	60,4%	71,8%	157,1%	328%

Commentaires : L'étude REDUCER-I observationnelle non comparative en cours sur laquelle s'appuie le demandeur montre une tendance à l'amélioration concernant les micro-critères 1.2 et 2.5 néanmoins elle repose sur des données à moyen et long terme partiellement disponibles, de nombreuses données manquantes, dont les résultats étaient associés à des écarts-types importants ne permettant pas à ce stade de démontrer un impact organisationnel. De plus, cette étude inclut des patients avec

¹⁹ EQ-5D (Euro-QOL) : échelle de qualité de vie européenne constituée de 2 parties : une échelle visuelle analogique, EQ-5D VAS, graduée de 0 à 100 (0 = pire état possible ; 100 = meilleur état) et un questionnaire, EQ-5D, intégrant 3 à 5 domaines (la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, la douleur/gêne et l'anxiété/dépression) avec un score résumé sous forme de 5 chiffres consécutifs tel que :

EQ-5D-5L (version à 5 niveaux) : la réponse se fait sur des échelles en 5 points (1 : pas de problème ; 2 : problèmes légers ; 3 : problèmes modérés).

des classes CCS d'angor 1 et 2 qui ne correspondent pas à l'indication de traitement revendiquée par le demandeur.

4.1.1.6 Etude en cours

La firme a également identifié sur ClinicalTrials.gov, les 3 études randomisées suivantes en cours de réalisation :

1. **COSIRA-II** «*Efficacy of the COronary Sinus Reducer in Patients With Refractory Angina II*». (NCT05102019) : Résultats attendus pour juin 2024 mais toujours en cours.

Type d'étude : Etude IDE (Investigational device exemption) ayant obtenu l'approbation de la FDA multicentrique contrôlée randomisée (ratio 1 :1) en double aveugle (procédure sham) sur 380 patients.

Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité de REDUCER pour traiter les patients avec un angor réfractaire suivis 5 ans.

Critère de jugement principal d'efficacité : changement de la durée totale de l'exercice pour le test de tolérance modifié de Bruce.

Critère de jugement principal de sécurité : critère composite incluant décès, infarctus du myocarde, intervention percutanée ou de chirurgie pour épanchement péricardique, embolisation du dispositif, et score de saignement BARC entre 3 et 5.

2. **COSIMA** «*COronary Sinus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina*». (NCT04606459) : Résultats attendus pour octobre 2024.

Type d'étude : étude monocentrique contrôlée randomisée en groupe parallèle sur 144 patients.

Objectif principal : évaluer l'efficacité chez des patients avec un syndrome coronaire chronique réfractaire (Classe CCS III et IV) après implantation de REDUCER suivi d'un traitement médical optimal par rapport à ceux traités uniquement par un traitement médical optimal.

Critère de jugement : Changement sur l'échelle CCS d'au moins 2 classes à 6 mois.

3. **REMEDY-PILOT** «*Coronary Sinus Reducer Implantation in Patients With Ischaemia and Non-obstructed Coronary Arteries (INOCA) and Coronary Microvascular Dysfunction (CMD)*». (NCT05492110) : Résultats attendus pour avril 2025.

Type d'étude : Etude pilote (monocentrique, Londres) contrôlée randomisée en double aveugle (procédure sham) sur 54 patients.

Objectif : démontrer la faisabilité et l'efficacité de REDUCER pour le traitement de patient avec une ischémie et artères coronaire non obstruées et une dysfonction microvasculaire coronaire et au travers d'une sous étude d'évaluer les réponses physiologiques de microcirculation coronaire responsables des changements de perfusion du myocarde à 6 mois de suivi.

Critère de jugement principal : changement de perfusion myocardique quantitative entre baseline et 6 mois post procédure évaluée par IRM cardiaque.

4.1.1.7 Bilan des données

Par rapport aux précédentes évaluations, la nouvelle recommandation professionnelle américaine de 2023 sur l'angor réfractaire ne positionne pas le système de réduction de sinus coronaire, SHOCKWAVE REDUCER, contrairement à la recommandation européenne de 2019 [recommandation de grade IIb-B]. Les conclusions de l'AITHA (Autriche), actualisées en 2022, restent inchangées, à savoir que le remboursement de ce système n'est pas recommandé à l'heure actuelle en l'absence de nouvelles études comparatives.

Concernant les données spécifiques, la nouvelle étude contrôlée randomisée publiée en avril 2024 a été identifiée en complément. Cette étude ne rapporte pas de différence sur le critère de jugement principal en termes de débit sanguin myocardique à 6 mois entre SHOCKWAVE REDUCER et le placebo. Une réduction du nombre d'épisodes douloureux a été rapportée mais ce critère est à valeur exploratoire.

Un nouveau rapport intermédiaire du registre REDUCER-I est fourni dont les résultats sur le CJP d'efficacité sont proches de ceux précédemment analysés en 2021 et ceux sur les 2 CPJ de sécurité à court terme, sont plus faibles à la suite de la réadjudication. Cependant, la population analysée est moins sévère que celle revendiquée avec de nombreuses données manquantes et une proportion de patients à moyen et long terme encore limitée par rapport au nombre total de patients inclus dans l'étude.

Comme en 2021, les signalements de matériovigilance sont de même nature que précédemment.

En ce qui concerne les revendications d'impact organisationnel, SHOCKWAVE REDUCER pourrait diminuer le nombre de passage en service d'urgence et aurait un potentiel impact sur la qualité de vie des patients et de l'entourage. Néanmoins, les données issues du rapport REDUCER-I de 2023, sont à prendre avec précaution compte tenu des remarques précédemment énoncées sur ce registre.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

➔ Syndrome coronarien chronique ou SCC (anciennement angor stable)

Selon les dernières recommandations de la HAS²⁰ sur le syndrome coronaire chronique (anciennement angor stable) reposant sur les recommandations de l'ESC 2019²¹, outre les mesures de prévention secondaire (recommandations de mode de vie basée sur le sevrage tabagique, l'alimentation, l'activité physique...) qui sont indiquées chez le patient coronarien, **le traitement symptomatique** du SCC a pour objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récives de crises angineuses chez des patients considérés à très haut risque de récive d'évènement cardiovasculaire.

Traitement symptomatique du SCC :

- Les traitements médicamenteux à visée ischémiques :
 - en première ligne, un bêtabloquant et/ou un antagoniste calcique sont indiqués afin de contrôler la fréquence cardiaque et les symptômes.
Les antagonistes calciques sont recommandés si les bêtabloquants ne sont pas suffisamment efficaces ou sont mal tolérés (antagonistes calciques non dihydropyridines (diltiazem, vérapamil) à la place des bêtabloquants- antagonistes calciques dihydropyridines en plus ou à la place des bêtabloquants). Quand les symptômes angineux ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante avec une monothérapie par un bêtabloquant ou un antagoniste calcique, il est recommandé d'associer un bêtabloquant et un antagoniste calcique dihydropyridine.
 - en seconde intention, il est recommandé d'ajouter un nitré d'action longue ou du nicorandil, selon la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la tolérance.

²⁰ HAS (Haute Autorité de Santé). Syndrome coronarien chronique - Guide du parcours de soins. 2021. [\[lien\]](#) [consulté le 18/03/2024].

²¹ Knuuti J, Winjs W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 ; 41(3) : 407-77.

- Les traitements médicamenteux de prévention secondaires du SCC comporte une association d'antithrombotique, d'hypolipémiants, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2).
- La revascularisation myocardique : la revascularisation par angioplastie et/ou pontage aorto-coronarien est une alternative chez les patients résistant au traitement médicamenteux ou chez les patients avec un risque élevé d'événements graves. Dans les recommandations de l'ESC et l'EACTS de 2018 concernant la revascularisation myocardique, la décision de revascularisation coronarienne est fondée sur la présence d'une sténose coronaire significative, sur le niveau d'ischémie myocardique en rapport, et sur le bénéfice attendu en termes de pronostic ou d'amélioration des symptômes.

→ L'angor stable réfractaire

Dans les recommandations de l'ESC 2019²¹, l'angor réfractaire est défini comme suit : « L'angor réfractaire fait référence à des symptômes longs (≥ 3 mois) causés par une ischémie réversible avérée en présence d'une maladie coronarienne obstructive, qui ne peut être contrôlée par des médicaments de seconde ou troisième intention, par un pontage coronarien ou une angioplastie. »

Pour soulager les symptômes de l'angor réfractaire :

- Les recommandations européennes les plus récentes sont celles de l'ESC 2019²¹, qui considère que la **contrepulsion externe** (traitement qui consiste à gonfler et à dégonfler séquentiellement des brassards compressibles placés autour des mollets et des cuisses afin de renvoyer le sang vers le cœur en début de diastole et de permettre aux vaisseaux sanguins de revenir à leur état normal en fin de diastole), **la stimulation de la moelle épinière par un dispositif médical implantable**, mais également **la réduction du sinus coronaire** comme pouvant être envisagées pour améliorer les symptômes d'angor stable réfractaire. [Classe IIb, niveau B]. Néanmoins, selon l'ESC, ces techniques doivent être mise en œuvre, qu'une fois les options thérapeutiques anti-ischémiques conventionnelles épuisées (par une augmentation du flux sanguin et/ou par la réduction de la consommation en oxygène), de nouvelles options thérapeutiques peuvent être proposées. L'ESC souligne toutefois que le nombre de nouvelles options thérapeutiques est en augmentation mais avec un niveau de preuves justifiant leur efficacité et leur sécurité variable, qualifié de « non-existant » à « prometteur ».
- Les recommandations américaines de l'AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023⁵, quant à elles, considèrent uniquement la **contrepulsion externe** comme pouvant être envisagée chez les patients avec un angor réfractaire sans aucune autre option de traitement pour soulager les symptômes [Classe IIb, niveau B].
- Aucune nouvelle option thérapeutique pour l'angor réfractaire non revascularisable n'est mentionnée dans les recommandations du NICE de 2011 (mises à jour en 2016)²² ou dans le guide du parcours de soins publié en 2021 par la HAS²⁰ concernant toutes les 2, le syndrome coronarien chronique.

En termes d'encadrement de suivi : l'ESC 2019 recommande également que les patients avec un angor réfractaire soient suivis au sein de centres spécialisés dans le traitement de l'angor, par des équipes pluridisciplinaires ayant une expertise dans la sélection de l'approche thérapeutique la plus adaptée aux besoins du patient, établie sur la base d'un diagnostic précis des mécanismes à l'origine du syndrome de douleur.

²² NICE clinical guideline; stable angina : management. 2011 Update 25 August 2016. [\[Lien\]](#) [consulté le 18/03/2024].

Au total, le SHOCKWAVE REDUCER se positionne comme une option envisageable au même titre que d'autres techniques, dans les recommandations de la SFC de 2019 mais avec un grade et un niveau de preuve modéré.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Lors de l'évaluation pour sa prise en charge transitoire, la Commission avait estimé que le dispositif SHOCKWAVE REDUCER était susceptible d'apporter une amélioration significative de l'état de santé des patients. Au vu des données nouvelles disponibles, la Commission considère que l'intérêt thérapeutique de ce dispositif n'est pas confirmé notamment sur la base de la nouvelle étude contrôlée randomisée analysée sur des données d'ischémie myocardique telles qu'attendues par la Commission en 2021.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le syndrome coronarien chronique est l'expression d'une cardiopathie ischémique ou maladie coronarienne stable. Il s'agit d'une affection fréquente pouvant mettre en jeu le pronostic vital²⁰.

La gravité du syndrome coronarien chronique est très variable selon les facteurs associés de risque cardiovasculaire.

Les facteurs de mauvais pronostic sont les suivants : l'âge ; le diabète ; l'hypertension artérielle ; le tabagisme ; une hypercholestérolémie (non traitée ou élevée malgré le traitement) ; l'insuffisance rénale chronique ; une maladie vasculaire périphérique ; des antécédents de syndrome coronarien aigu ; des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque ; les circonstances d'apparition, l'apparition récente ou progressive ; la sévérité de l'angor, notamment s'il ne répond pas au traitement, ou s'il apparaît pour un faible niveau d'effort (notion de « seuil ischémique » bas)¹¹.

Sa sévérité est définie selon la classification de la **Canadian Cardiovascular Society (CCS)**¹¹:

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

L'incidence de l'angor réfractaire est en augmentation avec l'existence croissante de maladies coronariennes à des stades avancés, de comorbidités multiples et avec l'avancée en âge de la population. La qualité de vie des patients avec un syndrome coronarien chronique réfractaire est mauvaise, avec de nombreuses hospitalisations et un niveau élevé de consommation de ressources de santé²¹

L'angor stable réfractaire dont l'incidence augmente affecte la qualité de vie des patients et peut mettre en jeu leur pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le syndrome coronaire chronique 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 monde²³.

En France, elle représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016²⁴, 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)²⁵.

Cette maladie coronaire chronique est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie²⁰.

Le syndrome coronaire chronique étant polymorphe, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études, en fonction de la définition qui a été utilisée notamment pour ce syndrome pour lequel son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique²⁰. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas²⁶.

Il n'existe pas d'estimation précise de la prévalence de l'angor stable réfractaire en raison de la difficulté à définir les contre-indications à la revascularisation, de l'utilisation de stratégies thérapeutiques variées pour contrôler les symptômes et du peu d'études disponibles. Des données suédoises ont montré que 5 à 15 % des patients ayant eu une coronarographie souffraient probablement d'angor réfractaire, correspondant à environ 2000 nouveaux cas par an en Suède et 30 000 à 50 000 nouveaux cas par an en Europe^{27,28}.

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, le dispositif SHOCKWAVE REDUCER pourrait répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

²³ Khan M, Hashim M, Mustafa H, *et al.* Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020 ; 12(7): e9349. DOI 10.7759/cureus.934

²⁴ Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Grégoire Rey. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(29-30):576-84. http://beh.santepublique-france.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html

²⁵ 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 26/06/2024]

²⁶ 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. [lien] [consulté le 23/04/2024]

²⁷ Mannheimer C. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002 ; 23(5) : 355-70.

²⁸ Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A *et al.* Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Jan 13;13(1):1-19.

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

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Etude ORBITA-COSMIC (Numéro clinical trial : NCT04892537) Foley JM, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader FA, Chotai S, Pathimagaraj RH. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2024 ; Lancet 2024; 403: 1543–53 et ses annexes.
Type de l'étude	Etude multicentrique britannique contrôlée randomisée, double aveugle versus placebo initiée par des investigateurs dont le promoteur était le Imperial College London.
Date et durée de l'étude	Entre le 26 mai 2021 et le 28 juin 2023.
Objectif de l'étude	Déterminer si SHOCKWAVE REDUCER réduit l'ischémie myocardique évaluée par une IRM cardiaque de stress comparé au placebo.
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - angine de poitrine de classe CCS II-IV sous traitement médicamenteux optimal, - maladie coronaire épicaudique, - preuve d'ischémie évaluée par quantification de la perfusion myocardique en IRM ou IRM cardiaque de stress. - aucune autre option de traitement anti-angineux (tels que des médicaments, intervention coronarienne percutanée ou pontage aorto-coronarien). La gravité de la maladie coronarienne a été définie à l'aide du score Jeopardy de la British Cardiovascular Intervention Society. Principaux critères de non-inclusion : Age < 18 ans, grossesse, syndrome coronarien aigu récent (< 3 mois) ou revascularisation (< 6 semaines), stimulateur cardiaque ou défibrillateur dans le cœur droit, insuffisance systolique sévère du ventricule gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <25%), une indication de traitement par resynchronisation cardiaque, pression auriculaire droite de 15 mm Hg ou plus, espérance de vie de moins de 1 an, insuffisance rénale sévère, contre-indication à la résonance magnétique cardiaque ou à l'adénosine, ischémie isolée de la paroi inférieure.
Cadre et lieu de l'étude	6 hôpitaux au Royaume-Uni: Hammersmith Hospital (Imperial College Healthcare NHS Trust), Essex Cardiothoracic Centre (Mid and South Essex NHS Foundation Trust), Royal Bournemouth Hospital (University Hospitals of Dorset NHS Foundation Trust), St George's Hospital (St George's University Hospitals NHS Foundation Trust), Royal Free Hospital (Royal Free London NHS Foundation Trust), Royal Brompton Hospital Guys and St Thomas's NHS Foundation Trust .
Produits étudiés	NEOVASC REDUCER ou RSC (Reducteur de sinus coronaire dans les tableaux de ce résumé) : de la société Shockwave medical, Santa Clara, CA, USA utilisant un catheter guide de 9Fr et le système NEOVASC REDUCER. (<i>Dans l'article : CSR : CORONARY SINUS REDUCER</i>) Placebo : les patients étaient maintenus sédatisés sur une table dans le laboratoire de cathétérisation cardiaque environ 15 min sans autre intervention correspondant au temps d'implantation du RSC. (Voir protocole d'aveugle ci-dessous). La bithérapie antiplaquettaire et les inhibiteurs de la pompe à protons pouvaient être initiés ou continués. Aucun changement de traitement angineux n'était autorisé pendant l'étude.
Critère de jugement principal	2 critères de jugement principaux sont décrits : CPJ d'imagerie : Débit sanguin myocardique à 6 mois de suivi dans les segments désignés comme ischémiques par IRM cardiaque de stress à la sélection (excluant les segments infarctés transparaioi).

	Méthode : Le débit sanguin myocardique était mesuré à la sélection et à 6 mois pendant le stress à l'adénosine et au repos. Les patients sans ischémie ou avec ischémie uniquement dans la paroi inférieure étaient exclus. 3 cardiologues, experts en résonance magnétique cardiaque, à l'aveugle des données cliniques, du groupe d'assignation, du moment de l'imagerie et de leurs avis respectifs ont effectué un double rapport indépendant de tous les examens d'IRM. CPJ symptômes : nombre d'épisodes quotidiens d'angine de poitrine enregistrés sur l'application dédiée « ORBITA-app ». Le nombre d'épisodes angineux était enregistré quotidiennement par l'intermédiaire d'une application complétée par le participant avant la randomisation, et jusqu'à la levée de l'aveugle (26 semaines, 6 mois après).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères secondaires étaient mesurés à la pré-randomisation et à 6 mois de suivi. Critère d'évaluation de la perfusion myocardique évalué par IRM au repos et à l'effort dans les segments ischémiques / non ischémiques : — Réserve de perfusion myocardique, — Débit sanguin myocardique dans les segments non ischémiques à l'effort et global et dans les segments ischémiques au repos, — Débit sanguin myocardique et réserve de perfusion myocardique en excluant les segments inférieur et inféro-septal, — Rapport endocardique vers épicaudique du débit sanguin myocardique et de la réserve de perfusion myocardique, — Déformation myocardique, — Cicatrices myocardiques. Critères d'évaluation des symptômes : — Classe CCS évaluée par les investigateurs. — Scores évalués par le patient lui-même : • Score des symptômes de l'angine de poitrine, • SAQ¹⁸ : fréquence de l'angine, limitation physique de l'angine, qualité de vie, satisfaction du traitement, stabilité de l'angine. • EQ-5D-5L¹⁹ incluant EQ-5D-5L VAS, • Qualité de vie en lien avec l'angine évaluée par le questionnaire de santé de MacNew¹⁷, — Exercice d'effort sur tapis roulant. Évaluation de la physiologie coronarienne : dans un petit sous-groupe de 15 patients avant la randomisation et après 6 mois de suivi. Les résultats de ce groupe n'est pas rapporté dans la publication.
Taille de l'échantillon	Basée sur le CPJ d'imagerie à savoir la recherche d'une différence entre les groupes pour le débit sanguin myocardique à l'IRM de stress, à 6 mois. Réalisé pour simplifier, selon une approche fréquentiste, en raison de l'approximation de la performance du modèle bayésien. Les hypothèses de calcul reposent sur : 1 les résultats d'une étude simple bras en ouvert avec le dispositif rapportant : — une différence par rapport à l'inclusion sur la perfusion globale de 8% ; — une différence de 35% de la perfusion dans les segments ischémiques²⁹. 2 une déviation standard sur le débit sanguin de stress de 17%³⁰. En estimant que le changement dans les segments ischémiques est de 17 % (la moitié de la taille de l'effet publié en aveugle) avec un écart type de reproductibilité de 17 %, et afin d'obtenir une puissance de 90 % avec un niveau de risque alpha de 5 %, 44 participants

²⁹ Giannini F, Palmisano A, Baldetti L, et al. Patterns of regional myocardial perfusion following coronary sinus reducer implantation: insights by stress cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009148

³⁰ Brown LAE, Onciul SC, Broadbent DA, et al. Fully automated, inline quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance: repeatability of measurements in healthy subjects. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; 20: 48.

	étaient nécessaires (50 pour tenir compte, d'un taux de perdu de vu et de cross over de 10%). A noter : Dans le protocole initial, la réserve de perfusion myocardique était basée sur le rapport entre le débit sanguin myocardique à l'effort et au repos. Néanmoins, avant le verrouillage final des données, il a été décidé qu'il était préférable de se baser sur des valeurs absolues avec de meilleures propriétés statistiques que sur un rapport de débits. Par conséquent, le CPJ a été modifié, passant du rapport débit sanguin myocardique à l'effort par rapport au repos, en débit sanguin myocardique à l'effort uniquement.
Méthode de randomisation et aveugle	Randomisation (réalisée chez les patients avec symptômes uniquement) : — Selon un ratio (1 :1) entre RSC et placebo. — Plateforme de randomisation centralisée « on line » (Randi, Application open source pour la randomisation dans les essais cliniques). — Blocs de randomisation variables (4 au minimum et de 12 au maximum) — Sans stratification. Protocole d'aveugle lors de la procédure invasive et du suivi : La procédure réalisée dans le laboratoire de cathétérisme cardiaque, comprenait un drapage stérile (afin de cacher l'écran de l'opérateur), une anesthésie locale, l'implantation sous guidage échographique d'un cathéter guide de 9 Fr droit. La pression auriculaire droite était mesurée et, un cathétérisme du sinus coronaire était obtenu avec un cathéter de diagnostic. Pendant la procédure, tous les patients étaient sédatisés 15 minutes, durée de l'intervention et un casque audio permettait de minimiser les différences de bruit de la procédure. Toutes les évaluations au cours de la période de suivi ont été effectuées par l'équipe en aveugle. Les patients, le personnel hors personnel du laboratoire de cathétérisme, l'équipe soignante, et les équipes de recherche n'ont pas été informés de l'affectation groupe d'étude ni les statisticiens, jusqu'au verrouillage des données. L'indice d'insu pour les patients, le personnel présent lors de la randomisation et au suivi a été calculé à l'aide de méthodes publiée³¹
Méthode d'analyse des résultats	Analyses selon un modèle ordinal bayésien en Intention de traiter (patients randomisés ayant réalisé l'IRM de stress à la sélection et aux suivis sans levée d'insu). L'évaluation des 2 CPJ était centralisée. Analyses de l'IRM cardiaque Le modèle d'analyse a été construit de manière à inclure : 1. La débit sanguin myocardique à l'effort de suivi pour chaque segment individuel (à l'exclusion des segments infarctus transmuraux) comme variable dépendante. 2. Le débit sanguin myocardique basal pour chaque segment individuel (à l'exclusion des segments infarctés) comme variable indépendante. 3. Le bras de traitement. 4. Une variable indicatrice pour savoir si chaque segment a été désigné comme ischémique au départ par un consensus d'experts, en aveugle du scanner de suivi. Cette variable pourra interagir avec le bras de traitement. À partir de ce modèle, la fonction de densité a posteriori pour l'effet du traitement (log OR) sera fournie, ainsi que la distribution cumulative a posteriori. Les résultats sont en : — Probabilités particulières des intervalles OR, ainsi que les intervalles de crédibilité bayésiens bilatéraux à 95% associés (CrI), construits à partir de l'intervalle de densité postérieure le plus élevé, — Probabilité de bénéfice (Pr(Benefit)) ou d'interaction (Pr(Interaction)). Les critères secondaires sur les segments non ischémiques seront calculés sur le même modèle. Analyses des symptômes — OR quotidien de la transition vers une diminution du nombre d'épisodes quotidiens d'angine de poitrine analysé à l'aide d'un modèle ordinal de Markov longitudinal de premier ordre dans le cadre d'une méthode bayésienne. Les OR ont été

³¹ Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. Control Clin Trials 2004; 25: 143–56

construits de telle sorte qu'un OR supérieur à 1 reflète une réduction du nombre d'épisodes d'angine.

- Les autres critères d'évaluation des symptômes, un modèle bayésien ordinal étaient construits avec la valeur de suivi conditionnée par la valeur de sélection et le bras de traitement.

Analyses réalisées avec le logiciel R, avec le package rmsb pour la modélisation bayésienne et le package BI pour l'index d'aveugle.

Analyse intermédiaire : prévue sur les événements indésirables graves et non sur les données d'efficacité.

Comité de suivi :

- Steering committee : pour surveiller le déroulement de l'étude
- Comité de surveillance et de sécurité des données (Data Safety and Monitoring Board /**DSMB**) : ce comité indépendant de sécurité avait en charge de revoir tous les événements indésirables et avait autorité pour terminer l'étude prématurément en cas de problèmes de sécurité.

Résultats

Nombre de sujets analysés

Entre mai 2021 et juin 2023 :

- 447** sélectionnés.
- 209** répondaient aux critères d'inclusion :
 - 148 ont été exclus (38 sur décision du patient, 29 ischémie isolée au niveau de la paroi inférieure, 21 stimulateurs cardiaques ou fibrillateurs, 10 contre-indications à l'IRM ou l'adénosine, 9 revascularisations ou infarctus, 9 insuffisances cardiaques sévères, 7 fraction d'éjection ventriculaire gauche <25%, 25 avec une raison de ne pas être sélectionnés).
- 61** ont été revus par l'équipe multidisciplinaire de l'étude :
 - 10 sorties d'étude : 7 pour angioplastie, 2 pour traitement antiangineux et 1 retrait.
- 51 randomisés** : 25 dans le groupe RSC (et 26 dans le groupe placebo).
 - 1 embolisation du dispositif avec levée de l'insu.
 - 1 embolisation du dispositif
 - 1 échec d'implantation
- 50 analysés en ITT** :
 - 24 dans le groupe RSC dont 22 patients implantés avec RSC.
 - 26 dans le groupe placebo

Durée du suivi

Évaluation à l'inclusion, avant la randomisation pendant l'évaluation de la physiologie coronarienne et au suivi.

Phase de pré-randomisation de 2 semaines pour documenter les symptômes de l'angine sur l'application smartphone et sa sévérité, et test sur tapis roulant.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Durée de suivi médiane de : 184 jours (IQR 177-196).

Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion sont les suivantes

Caractéristiques	RSC group (n=25)	Placebo group (n=26)
Age médian (année)	72 (63–74)	67 (61–72)
Homme	21 (84%)	23 (88%)
Hypertension	17 (68%)	23 (88%)
Diabète non insulino-dépendant	13 (52%)	17 (65%)
Diabète insulino dépendant	2 (8%)	2 (8%)
Hyperlipidémie	16 (64%)	18 (69%)
Antécédents de pontage	21 (84%)	23 (88%)

Antécédents d'angioplastie	14 (56%)	14 (54%)																		
Fumeur	2 (8%)	2 (8%)																		
LEVF (fraction d'éjection ventriculaire gauche)																				
– Normale (≥55%)	– 19 (76%)	– 23 (88%)																		
– Moyenne (45–54%)	– 4 (16%)	– 0																		
– Modérée (35–44%)	– 2 (8%)	– 3 (12%)																		
Classe CCS																				
– II	– 2 (8%)	– 1 (4%)																		
– III	– 19 (76%)	– 17 (65%)																		
– V	– 4 (16%)	– 8 (31%)																		
Durée médiane de angine (mois)	60,0 (22,0-96,0)	36,0 (18,0-60,0)																		
Nombre de traitements anti-angineux	4,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)																		
Valeur en médiane (IQR, intervalle interquartile) ou n(%)																				
Caractéristiques de procédures :																				
- IRM d'inclusion et de suivi disponibles pour les 50 patients de l'analyse en ITT mais avec 2 IRM d'inclusion non analysées pour le débit sanguin myocardique en raison de problèmes techniques (uniquement analyse qualitative). - Nombre de segments ischémiques à la sélection : 454/800 (57%) - Débit sanguin myocardique de stress médian dans les segments ischémiques : 1,08 mL/min per g (IQR 0,77-1,41). - Débit sanguin myocardique de stress global à la sélection : 1,33 mL/min per g (IQR 1,03-1,51) - Réserve de perfusion myocardique : 1,76 (IQR 1,52-2,10). - Nombre de segments avec cicatrice : 176/800 (22%) - Aucun patient n'avait d'infarctus transmural - Fraction d'éjection ventriculaire médiane : 62,0% (IQR 57,0-67,0)																				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table> <tr> <th>Débit sanguin myocardique de stress</th><th>Différence à 6 mois (RSC vs placebo)</th><th>Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)</th></tr> <tr> <td>Segment ischémique (ml/min per g)</td><td>0,06 (-0,09 ; 0,20)</td><td>78,8%</td></tr> </table> Valeurs sont des différences (95% intervalle de crédibilité à 95%) et pourcentage RSC=réducteur de sinus coronaire. <table> <tr> <th>Symptômes</th><th>OR (RSC vs placebo)</th><th>Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)</th></tr> <tr> <td>A 2 jour de suivi</td><td>1,01 (0,80-1,28)</td><td>53,1%</td></tr> <tr> <td>A 70 jours de suivi</td><td>1,15 (1,00-1,30)</td><td>98,1%</td></tr> <tr> <td>A 180 jours de suivi</td><td>1,40 (1,08-1,83)</td><td>99,4%</td></tr> </table> Valeurs en OR quotidien de la transition vers une diminution des épisodes angineux quotidien (intervalle de crédibilité à 95 %) ou des pourcentages. Les résultats sont rapportés à la fois pour le début de la période de suivi (jour 2), jour 70, et à la fin (jour 182).		Débit sanguin myocardique de stress	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)	Segment ischémique (ml/min per g)	0,06 (-0,09 ; 0,20)	78,8%	Symptômes	OR (RSC vs placebo)	Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)	A 2 jour de suivi	1,01 (0,80-1,28)	53,1%	A 70 jours de suivi	1,15 (1,00-1,30)	98,1%	A 180 jours de suivi	1,40 (1,08-1,83)	99,4%
Débit sanguin myocardique de stress	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)																		
Segment ischémique (ml/min per g)	0,06 (-0,09 ; 0,20)	78,8%																		
Symptômes	OR (RSC vs placebo)	Probabilité du bénéfice (RSC vs placebo)																		
A 2 jour de suivi	1,01 (0,80-1,28)	53,1%																		
A 70 jours de suivi	1,15 (1,00-1,30)	98,1%																		
A 180 jours de suivi	1,40 (1,08-1,83)	99,4%																		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Perfusion quantitative, débit sanguin myocardique de stress <table> <tr> <th>Débit sanguin myocardique, stress quantitatif, ml/min per g</th><th>Différence à 6 mois (RSC vs placebo)</th><th>Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo*</th></tr> <tr> <td>Segment non ischémique (ml/min per g)</td><td>-0,00 (-0,14 - 0,13)</td><td>48,7%</td></tr> <tr> <td>Différence avec le segment ischémique</td><td>0,06 (-0,03 - 0,15)</td><td>90,8%</td></tr> </table> Perfusion quantitative (Critère d'imagerie secondaire) <table> <tr> <th></th><th>Différence à 6 mois (RSC vs placebo)</th><th>Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo</th></tr> </table>		Débit sanguin myocardique, stress quantitatif, ml/min per g	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo*	Segment non ischémique (ml/min per g)	-0,00 (-0,14 - 0,13)	48,7%	Différence avec le segment ischémique	0,06 (-0,03 - 0,15)	90,8%		Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo						
Débit sanguin myocardique, stress quantitatif, ml/min per g	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo*																		
Segment non ischémique (ml/min per g)	-0,00 (-0,14 - 0,13)	48,7%																		
Différence avec le segment ischémique	0,06 (-0,03 - 0,15)	90,8%																		
	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo																		

Débit sanguin myocardique de repos (ml/min per g)		
Segment ischéémique	0,01 (-0,05 - 0,07)	58,0%
Segment non ischéémique	-0,01 (-0,07 - 0,05)	33,6%
Différence**	0,02 (-0,01 à 0,05)	89,0%
Réserve de perfusion myocardique (ml/min per g)		
Segment ischéémique	0,06 (-0,17 - 0,27)	69,1%
Segment non ischéémique	0,06 (-0,15 - 0,27)	72,7%
Différence**	-0,01 (-0,13 - 0,12)	44,1%
Perfusion quantitative, segments inférieur et inféro-septal exclus		
	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo
Débit sanguin myocardique de stress (ml/min per g)		
Segment ischéémique	0,08 (-0,07 - 0,24)	85,6%
Segment non ischéémique	-0,00 (-0,14 - 0,13)	47,6%
Différence**	0,09 (-0,03 - 0,19)	93,9%
Débit sanguin myocardique de repos (ml/min per g)		
Segment ischéémique	0,02 (-0,05 - 0,09)	71,2%
Segment non ischéémique	-0,01 (-0,07 - 0,05)	31,9%
Différence**	0,03 (-0,01 - 0,07)	94,4%
Réserve de perfusion myocardique (ml/min per g)		
Segment ischéémique	0,07 (-0,15 - 0,30)	74,4%
Segment non ischéémique	0,05 (-0,16 - 0,25)	67,3%
Différence**	0,03 (-0,12 - 0,18)	63,7%
Perfusion quantitative, rapport endocarde / épocarde		
	Différence à 6 mois (RSC vs placebo)	Probabilité* du bénéfice du RSC vs placebo
Débit sanguin myocardique de stress		
Segment ischéémique	0,09 (0,00 - 0,17)	98,2%
Segment non ischéémique	-0,02 (-0,10 - 0,07)	35,1%
Différence**	0,10 (0,02 - 0,19)	99,2%
Débit sanguin myocardique de repos		
Segment ischéémique	0,03 (-0,04 - 0,10)	81,6%
Segment non ischéémique	0,10 (0,03 - 0,17)	99,7%
Différence**	-0,07 (-0,13 - -0,01)	1,8%
Perfusion de réserve		
Segment ischéémique	0,07 (-0,11 - 0,24)	77,2%
Segment non ischéémique	-0,13 (-0,33 - 0,06)	8,3%
Différence**	0,20 (0,02 - 0,37)	98,9%

Valeurs en différences (95% intervalle de crédibilité à 95%) et pourcentage
RSC=Réducteur de sinus coronaire.

*Les différences entre les segments ischéémiques et non ischéémiques sont indiquées avec une probabilité d'interaction associée (Pr(Interaction)).

** il s'agit de la différence entre ischémique et non ischémique

	Score incrémental	Score à 6-mois	Bénéfice baseline - suivi	Pr (RSC vs placebo) bénéfice
SAQ angina frequency (baseline median 40,0)				
RSC n=24	22,7 (10,6 - 34,6)	62,7 (50,6 - 74,6)	16,0 (5,1 - 27,3)	99,7%
Placebo n=26	6,5 (-3,5 - 16,6)	46,5 (36,5 - 56,6)		
SAQ physical limitation (baseline median 44,4)				
RSC n=24	10,2 (-0,3 - 21,1)	54,6 (44,1 - 65,5)	4,9 (-5,3 - 15,0)	83,3%
Placebo n=26	5,3 (-3,0 - 13,8)	45,2 (33,1 - 57,4)		
SAQ angina stability (baseline median 25,0)				
RSC n=24	29,4 (15,4 - 43,2)	54,4 (40,4 - 68,2)	9,2 (-7,0 - 24,7)	86,8%
Placebo n=26	20,2 (8,1 - 32,4)	45,2 (33,1 - 57,4)		
SAQ quality of life (baseline median 33,3)				
RCS n=24	14,1 (2,1 - 26,2)	47,4 (35,5 - 59,6)	6,1 (-6,1 - 18,5)	83,5%
Placebo n=26	7,9 (-1,4 - 18,0)	41,2 (31,9 - 51,4)		
SAQ treatment satisfaction (baseline median 75,0)				
RCS n=24	0,6 (-10,3 - 10,1)	75,6 (64,7 - 85,1)	5,7 (-4,2 - 16,2)	86,8%
Placebo n=26	-5,0 (-16,7 - 5,0)	69,9 (58,4 - 80,0)		
Canadian Cardiovascular Society class ou CCS class (baseline median 3,0)				
RCS n=24	-0,8 (-1,1 - -0,4)	2,3 (1,9 - 2,6)	-0,3 (-0,7 - 0,1)	92,3%
Placebo n=26	-0,4 (-0,8 - -0,1)	2,6 (2,2 - 2,9)		
EQ-5D-5L index value (baseline median 0,6)				
RCS n=24	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,6 (0,5 - 0,7)	-0,0 (-0,1 - 0,1)	42,0%
Placebo n=26	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,6 (0,5 - 0,7)		
EuroQoL visual analogue scale (baseline median 55,0)				
RCS n=24	4,4 (-4,1 - 12,4)	59,4 (51,0 - 67,4)	73, (-2,0 - 17,2)	93,3%
Placebo n=26	-3,1 (-12,5 - 5,8)	52,0 (42,5 - 60,8)		
MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life questionnaire (baseline median 3,8)				

RCS n=24	0,5 (-0,0 - 1,0)	4,3 (3,8 - 4,8)	0,6 (0,2 - 1,1)	99,4%
Placebo n=26	-0,1 (-0,6 - 0,3)	3,7 (3,3 - 4,1)		
Exercice d'effort sur tapis roulant (baseline median 366,8)				
RCS n=24	61,4 (-18,1 - 141,8)	428,2 (348,6 - 508,6)	40,7 (-36,1- 120,2)	84,8%
Placebo n=26	20,4 (-58,6 -104,3)	387,1 (308,2 - 471,1)		
Les données sont des valeurs de score (intervalle de crédibilité à 95 %) et des pourcentages. L'exercice sur tapis roulant est présenté pour les patients qui avaient à la fois des scores d'inclusion et de suivi.				
Traitement angineux : sur les 8732 patients jours au suivi, 8 changements de traitement anti-angineux ont été rapportés (4 dans le groupe RSC et 4 dans le groupe placebo).				
Index d'aveugle (BI) : Evaluation après la randomisation :				
- BI pour les patients était de 0 dans le groupe RSC (aucun patient capable de deviner son groupe de traitement) et de -0,04 (IC95% -0,11 à 0,04) dans le groupe placebo (seulement 1 patient a essayé de deviner mais c'est trompé). - BI pour l'équipes médicale était de 0 dans les 2 groupes (aucun membre capable de deviner le traitement).				

Effets indésirables	Événement indésirables	RSC n= 25	Placebo n=26
	Décès	0	0
	Infarctus du myocarde	0	0
	AVC	0	0
	Hémorragies	0	
	Embolisation du DM	2 (8%)	0
	Incapacité de déploiement	1 (4%)	0