

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

AVIS DE LA CNEDiMTS  
02 mai 2017

Faisant suite à l'examen du 21/02/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07/03/2017  
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 02/05/2017.

**CONCLUSIONS**

**LUTONIX 035, ballon à élution de paclitaxel**

Demandeur : BARD France SAS (France)

Fabricant : Lutonix, Inc (États-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur à l'exception des références de diamètres supérieurs à 7 mm pour lesquelles la Commission a considéré qu'elles devaient être exclues de la procédure de remboursement.

Indications retenues :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur $\leq 18$ cm et $\geq 70$ % ou occlusion ( $\leq 10$ cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm))
Service Attendu (SA) :	<b>Suffisant</b> , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'intérêt thérapeutique du ballonnet à élution de paclitaxel LUTONIX 035 dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur <math>\leq 18</math> cm et <math>\geq 70</math> %) ou occlusion (<math>\leq 10</math> cm) de l'artère fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.</li> <li>- l'intérêt de santé publique du ballonnet à élution de paclitaxel LUTONIX 035 dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie</li> </ul>
Comparateur(s) retenu(s) :	Ballon nu
Amélioration du SA :	ASA IV
Type d'inscription :	Nom de marque

Durée d'inscription : 5 ans

Données analysées :	Quatre études spécifiques de LUTONIX 035 ont été fournies dans le dossier : <ul style="list-style-type: none"><li>- L'étude de faisabilité LEVANT 1 contrôlée randomisée, multicentrique, incluant 101 patients suivis à 24 mois,</li><li>- L'étude LEVANT 2 contrôlée randomisée, multicentrique, incluant 476 patients suivis à 12 mois,</li><li>- LEVANT 2 Continued Access Safety Registry registre simple bras permettant de suivre les patients inclus dans LEVANT 2 et introduisant de nouveaux sites investigateurs incluant 657 patients suivis à 12 mois,</li><li>- Le registre prospectif, multicentrique, simple bras, GLOBAL SFA registry incluant 691 patients avec un suivi moyen de <math>486,5 \pm 198,9</math> (691) jours</li></ul>
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Les modalités d'utilisation sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Il convient de faire avancer LUTONIX 035 jusqu'au site cible le plus rapidement possible (<math>\leq 30</math> secondes) et de le gonfler immédiatement à la pression appropriée afin d'assurer son apposition totale contre la paroi. Si le déploiement de LUTONIX prend plus de 3 minutes, le cathéter devra être remplacé par un nouveau dispositif.</li><li>- LUTONIX 035 doit être gonflé pendant au moins 2 minutes. Le ballonnet peut rester gonflé aussi longtemps que l'exige le protocole de soins pour assurer la réussite de l'angioplastie.</li><li>- Un même site précédemment dilaté avec LUTONIX 035 ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs LUTONIX 035. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet LUTONIX 035, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter d'endoprothèse à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet LUTONIX 035. L'utilisation d'une endoprothèse métallique nue est possible.</li><li>- S'il est nécessaire d'utiliser plusieurs ballonnets LUTONIX 035 pour traiter une lésion dans son intégralité, la taille des ballonnets LUTONIX 035 utilisés de manière séquentielle doit être réduite au maximum et les cathéters doivent être positionnés par angiographie de sorte que les repères des ballonnets placés consécutivement se chevauchent convenablement afin de couvrir la lésion et les marges du segment de pré-dilatation. Le ballonnet LUTONIX 035 doit dépasser d'au moins 5 mm en amont et en aval de la lésion et du segment lésé. Il est recommandé d'utiliser une règle radio-opaque pour s'assurer du bon positionnement du ballonnet LUTONIX 035.</li><li>- L'innocuité et l'efficacité du déploiement de plus de deux ballonnets LUTONIX 035 (d'une quantité maximum de revêtement de médicament d'environ 7,6 mg de paclitaxel) chez un patient n'ont pas été établies.</li><li>- Cependant, l'utilisation d'un ballonnet LUTONIX 035 est limitée à 2 au cours d'une même intervention.</li><li>- L'utilisation d'un ballonnet LUTONIX 035 nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu.</li></ul> <p>L'utilisation du ballonnet LUTONIX 035 est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties artérielles percutanées avec ou sans endoprothèse, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des</p>

	ballonnets à élution de principe actif.
Conditions du renouvellement :	<p>La CNEDiMITS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif LUTONIX 035 à la transmission :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des résultats à long terme des études LEVANT 2 et GLOBAL SFA registry.</li> <li>- des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche.</li> </ul> <p>Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.</p>
Population cible :	Entre 17 700 et 24 800

Avis 1 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE 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).

### 01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Le ballon à élution de principe actif existe avec une longueur utile de LUTONIX 035 de 75 cm, 100 cm ou 130 cm, des diamètres du ballon compris entre 4 et 12 mm et des longueurs comprises entre 20 et 150 mm.

Les modèles et référence retenus sont les suivants :

Références des cathéters de longueur 75 cm							
Diamètre	Longueur ballon						
	20	40	60	80	100	120	150
4	9020475 400020	902475 400040	9020475 400060	9020475 400080	9020475 400100	9020475 400120	9020475 400150
5	9020475 500020	902475 500040	9020475 500060	9020475 500080	9020475 500100	9020475 500120	9020475 500150
6	9020475 600020	902475 600040	9020475 600060	9020475 600080	9020475 600100	9020475 600120	9020475 600150
7	9020475 700020	902475 700040	9020475 700060				
8	9020475 800020	902475 800040	9020475 800060				
9	9020475 900020	902475 900040	9020475 900060				
10	9020475 100020	902475 100040	9020475 100060				
12	9020475 120020	902475 120040					
Références des cathéters de longueur 100 cm							
Diamètre	Longueur ballon						
	20	40	60	80	100	120	150
4	9020410 400020	9020410 400040	9020410 400060	9020410 400080	9020410 400100	9020410 400120	9020410 400150
5	9020410 500020	9020410 500040	9020410 500060	9020410 500080	9020410 500100	9020410 500120	9020410 500150
6	9020410 600020	9020410 600040	9020410 600060	9020410 600080	9020410 600100	9020410 600120	9020410 600150
7	9020410 700020	9020410 700040	9020410 700060				
8	9020410 800020	9020410 800040	9020410 800060				
9	9020410 900020	9020410 900040	9020410 900060				
10	9020410 100020	9020410 100040	9020410 100060				
12	9020410 120020	9020410 120040					
Références des cathéters de longueur 130 cm							
Diamètre	Longueur ballon						
	20	40	60	80	100	120	150
4	9020413 400020	9020413 400040	9020413 400060	9020413 400080	9020413 400100	9020413 400120	9020413 400150
5	9020413 500020	9020413 500040	9020413 500060	9020413 500080	9020413 500100	9020413 500120	9020413 500150
6	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	600020	600040	600060	600080	600100	600120	600150
7	9020413 700020	9020413 700040	9020413 700060				

## 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

## 01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes : « Le cathéter LUTONIX 035 est prévu pour une utilisation en cas d'angioplastie transluminale percutanée afin de dilater les lésions vasculaires sténotiques ou obstructives dans les membres inférieurs en vue d'améliorer la perfusion du membre et de réduire l'incidence de resténose. Il est prévu pour le traitement d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur  $\leq 18$  cm et  $\geq 70\%$  ou occlusion ( $\leq 10$  cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 mm et 7 mm. »

## 01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Le compareur revendiqué est le ballonnet nu.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du ballonnet à élution de principe actif LUTONIX 035.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par Polskie Centrum Badam I Certyfikacji S.A (n°1434)<sup>1</sup>, Pologne.

### 03.2. DESCRIPTION

Le système LUTONIX 035 se compose de trois éléments :

- Un excipient à base de polysorbate et de sorbitol ;
- Le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à l'excipient ;
- Un cathéter à ballonnet périphérique

LUTONIX 035 se compose d'un cathéter coaxial muni d'un ballonnet recouvert de paclitaxel fixé à son extrémité distale. Deux repères radio-opaques délimitent la longueur utile du ballonnet et se situent sous ses extrémités proximale et distale afin de faciliter sa visualisation fluoroscopique lors de son acheminement et de son positionnement.

LUTONIX 035 comporte un ballonnet semi-compliant, présentant une extrémité effilée. La partie proximale du cathéter comprend un embout Luer-Lock femelle destiné à gonfler et à dégonfler le ballonnet et un embout Luer-Lock femelle pour le guide.

Chaque produit est emballé avec un protecteur de ballonnet, placé sur ce dernier et un stylet dans la lumière du guide jetable à enlever avant d'utiliser le dispositif.

<sup>1</sup>Cet organisme a été dénotifié le 16 octobre 2016. Une procédure a été mise en place par l'ANSM pour les fabricants nationaux concernés par cette dénotification. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Denotification-ou-arret-d-activite-d-organismes-notifies-Point-d-information-actualise>

Le cathéter LUTONIX 035 fonctionne sur le principe d'une pressurisation hydraulique appliquée grâce à un ballonnet gonflable fixé à l'extrémité distale. Lorsqu'il est gonflé, le ballonnet s'élargit pour atteindre un diamètre et une longueur spécifiques, définis par le tableau de conformité figurant sur l'étiquette du produit.

Le revêtement de médicament est une formulation sans polymère composée de paclitaxel comme substance active et de polysorbate et de sorbitol, des substances inactives qui font office de vecteur de médicament. Le revêtement de paclitaxel est appliqué uniformément sur la longueur utile du ballonnet, à une concentration de surface de 2 µg/mm<sup>2</sup>.

La longueur utile de LUTONIX 035 est de 75 cm, 100 cm ou 130 cm. Les diamètres du ballon sont compris entre 4 et 12 mm et des longueurs comprises entre 20 et 150 mm.

Le cathéter LUTONIX 035 est compatible avec un guide de 0,89 mm (0,035 po).

### 03.3. FONCTIONS ASSURÉES

L'angioplastie périphérique repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. LUTONIX 035 est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.

LUTONIX 035 doit être gonflé pendant au moins 2 minutes. Le ballonnet peut rester gonflé aussi longtemps que l'exige le protocole de soins pour assurer la réussite de l'angioplastie.

### 03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 45, 28/12/2016), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminaire et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code Acte	Libellé
EEAF001	Dilatation intraluminaire de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF005	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminaire de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EPPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminaire de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminaire de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EPPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

## 04 SERVICE ATTENDU

### 04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

En 2014, le KCE a élaboré une recommandation sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs. Cette recommandation a été établie à partir d'une revue systématique de la littérature et l'avis d'expert. Les niveaux de preuve des études et la force des recommandations ont été évalués selon la méthodologie GRADE. Quatre études comparant les ballons nus aux ballons à élution de principe ont été retenues<sup>2, 3, 4, 5</sup>, 2 incluaient des patients ayant des lésions fémoro-popitées, une étude incluant des patients ayant des lésions fémoro-popitées au-dessus et en dessous du genou, une étude incluait des patients diabétiques au stade ischémie critique et ayant des lésions sous-popitées.

Les niveaux de preuves étaient considérés comme faibles ou très faible.

Pour les lésions fémoro-popitées :

- le taux de revascularisation de la lésion cible à 6, 12 18 et 24 mois était significativement inférieur chez les patients traités avec un ballon à élution de principe actif quel que soit le stade clinique:

TLR	Ballon à élution de principe actif	Ballon nu	RR
6 mois (1 étude)	3/45 (6.7%)	14/42 (33,3%)	0,42 (0.06 ; 0,65), p = 0,007
12 mois (1 étude)	5/48 (10.4%)	18/52 (34.6%)	RR 0.3 (0.12 to 0.75), p=0,01
18 mois et 24 mois (2 études)	13/93 (14%)	42/94 (44.7%)	RR 0.31 (0.18 to 0.54), p< 0,001

Aucune différence significative n'était mise en évidence pour la mortalité, le taux d'amputation.

Aucune conclusion n'avait été émise concernant la tolérance en raison du très faible niveau de preuve des données disponibles. Aucune donnée n'était disponible concernant la qualité de vie.

Le KCE<sup>6</sup> en 2014 recommandait pour les lésions fémoro-popitées qui doivent subir une revascularisation quel que soit le stade clinique l'utilisation d'un ballon à élution de principe actif ou d'une endoprothèse nue en première intention.

Trois métaanalyses sont fournies dans le dossier :

- La méta-analyse de Katsanos *et al.* par comparaison indirecte<sup>7</sup>. Cette méta-analyse en réseau de type « mixed treatment comparison » avait pour objectif d'effectuer une analyse quantitative et qualitative des données récentes concernant les différents

<sup>2</sup> Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderk A et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *Journal of Endovascular Therapy*. 2012; 19(5):571-580

<sup>3</sup> Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ducci K, Ventoruzzo G et al. Drug eluting balloon for below the knee angioplasty evaluation: The DEBATE BTK study. *European Heart Journal*. 2012; 33:245

<sup>4</sup> Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi JPet et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):689-699

<sup>5</sup> Werk M, Langer S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation*. 2008; 118(13):1358-1365

<sup>6</sup> Revascularisation en cas d'artériopathie périphérique du membre inférieur. Centre fédéral d'expertise de Soins et de Santé, 2014. [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_221Bs\\_revascularisation\\_Synthese\\_03.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_221Bs_revascularisation_Synthese_03.pdf)

<sup>7</sup> Katsanos K, Spiliopoulos S, Karunanithy N, Krokidis M, Sabharwal T, Taylor P. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg* 2014;59(4):1123-33.e8.

dispositifs de revascularisation endovasculaire des lésions fémoro-poplitées. Cette méta-analyse en réseau a inclus 16 essais contrôlés randomisés (2 532 patients) avec un suivi moyen de 22 mois (9 - 48 mois).

- Les résultats sont analysés selon une méthode bayésienne et sont issus de l'analyse de la « probabilité d'être le meilleur » qui n'est pas adaptée à la hiérarchisation des traitements par leur efficacité relative. La probabilité d'être le meilleur est ininterprétable en raison du chevauchement des distributions de probabilité et conduit à des résultats paradoxaux. L'hypothèse de transitivité n'a pas été testée et documentée (seule la cohérence est documentée).
- La métaanalyse de Cassese<sup>8</sup> et al avait pour objectif de mettre en évidence une diminution du taux de réintervention avec les ballons à élution de principe actif par rapport aux ballons nus. Quatre<sup>9, 10, 11, 12</sup> études comparatives (FemPac, LEVANT 1, PACIFIÉ, THUNDER) ont été incluses (433 patients avec un suivi moyen de 10,3 mois), dont 2 études retenues à partir d'une présentation orale. Ces études ayant été déjà retenues et prises en compte dans l'évaluation du KCE, cette méta analyse n'a pas été retenue.
- La métaanalyse de Fusaro<sup>13</sup> et al avait pour objectif d'une part de comparer les ballons à élution de principe actif et les endoprothèses nues aux ballons nus, d'autre part de faire une comparaison indirecte des ballons à élution de principe actif aux les endoprothèses nues. Les 5 études retenues étaient les études FemPac, LEVANT 1, PACIFIÉ, THUNDER et BIOLUX. Ces études ayant été déjà retenue et pris en compte dans l'évaluation du KCE, cette méta analyse n'a pas été retenue.

#### 04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Quatre études spécifiques de LUTONIX 035 ont été fournies dans le dossier :

- L'étude de faisabilité LEVANT<sup>14</sup> 1 contrôlée randomisée, multicentrique, incluant 101 patients suivis à 24 mois,
- L'étude LEVANT<sup>15</sup> 2 contrôlée randomisée, multicentrique, incluant 476 patients suivis à 12 mois,
- LEVANT 2 Continued Access Safety Registry registre simple bras permettant de suivre les patients inclus dans LEVANT 2 et introduisant de nouveaux sites investigateurs incluant 657 patients suivis à 12 mois,
- Le registre prospectif, multicentrique, simple bras, GLOBAL SFA registry incluant 691 patients avec un suivi moyen de 486,5 ± 198,9 (691) jours

8 Cassese S, Byrne RA, Ott I, Ndrepepa G, Nerad M, Kastrati A, Fusaro M. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Aug 1;5(4):582-9.

9 Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358:689-699

10 Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Rieke J. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation.* 2008;118:1358-1365.

11 Scheinert D. LEVANT I Trial 6-Month Results—A Comparison of the Moxy Drug Coated Balloon Catheter vs Standard PTA for Femoropopliteal Disease. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Congress, 2010 September, Washington, DC; 2010.* Oral presentation available at: [www.tctmd.com/show.aspx?id=102034](http://www.tctmd.com/show.aspx?id=102034). Accessed December 31, 2011.

12 Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Stiepani H, Schnorr B, Dietz U, Lopez Hanninen E. The PACIFIÉ trial. A randomized multicenter trial evaluating prevention of restenosis with paclitaxel-coated PTA balloon catheters in stenosis or occlusion of femoropopliteal arteries. *Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Congress, September 2011, Munich; 2011.* Oral presentation at: [www.esir.org/cslide/lbrary/esir/mylibrary/authors/W/M.+Werk](http://www.esir.org/cslide/lbrary/esir/mylibrary/authors/W/M.+Werk). Accessed December 31, 2011.

13 Fusaro M. et al. Paclitaxel-coated balloon or primary bare nitinol stent for revascularization of femoropopliteal artery: a meta-analysis of randomized trials versus uncoated balloon and an adjusted indirect comparison. *International Journal of Cardiology* 168 (2013):4002-4009.

14 Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Rieke J, Bosiers M, Tepe G, Naisbitt S, Rosenfield K. [The LEVANT I \(Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis\) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty.](#) *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jan;7(1):10-9.

15 Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Müller-Hülsbeck S, Nehler MR, Benenati JF, Scheinert D; LEVANT 2 Investigators. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):145-53.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles



● **L'étude LEVANT 1** contrôlée, randomisée, multicentrique (9 centres en Allemagne et Belgique) en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de paclitaxel LUTONIX 035 à un ballon nu chez des patients au stade de claudication intermittente ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 5) associée à une sténose > 70 % (*de novo* ou resténose) de longueur comprise entre 4 et 15 cm et de diamètre compris entre 4 et 6 mm au niveau de l'artère fémorale superficielle et de l'artère poplitée proximale.

Les patients étaient inclus après pré-dilatation de la lésion. En cas de sténose résiduelle < 70 % ou de lésion inappropriée à la mise en place d'une endoprothèse (évaluée par l'investigateur), les patients étaient randomisés dans le groupe ballon seul. En cas d'échec de la pré-dilatation les patients étaient randomisés dans le groupe endoprothèse avec post-dilatation avec un ballon.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive, définie comme la différence entre le plus petit diamètre de lumière après l'intervention et à 6 mois de suivi, mesuré par angiographie (évaluée par un corelab indépendant).

Aucune hypothèse a priori n'a été faite pour cette étude de faisabilité.

Entre juin 2009 et décembre 2009, 101 patients étaient inclus, 49 (âge moyen  $67 \pm 8$  ans, 34 (69 %) hommes) dans le groupe LUTONIX 035 et 52 (âge moyen  $70 \pm 10$  ans, 30 (58 %) hommes) dans le groupe ballon nu. Les caractéristiques des patients (décrites en annexe) ne différaient pas entre les 2 groupes.

Le taux de succès du dispositif<sup>16</sup> était de 27/49 (55 %) dans le groupe LUTONIX 035 et de 37/52 (71 %) dans le groupe ballon nu ( $p = \text{NS}$ ).

Au total 76 ballonnets à élution de principe actif ont été utilisés chez 49 patients.

Au total une endoprothèse était utilisée :

- chez 13 (27 %) patients dans le groupe LUTONIX 035 (12 après pré-dilatation et 1 après utilisation du ballon LUTONIX).
- chez 20 (38 %) patients dans le groupe ballon nu (14 après pré-dilatation et 6 après utilisation du ballon nu).

La différence n'était pas significative entre les 2 groupes. Le nombre de dissections nécessitant un traitement était significativement supérieur dans le groupe ballon nu (8/10 (80 %) *versus* 3/9 (33 %) dans le groupe LUTONIX 035,  $p = 0,04$ ), le nombre total de dissection ne différait pas entre les 2 groupes.

#### **Efficacité**

- La perte de lumière tardive (critère de jugement principal) à 6 mois était  $0,46 \pm 1,13$  mm dans le groupe LUTONIX 035 ( $n = 39/49$  (80 %)) et  $1,09 \pm 1,07$  mm dans le groupe ballon nu ( $n = 35/52$  (69 %)) ( $p = 0,016$ ). A 6 mois, 6 patients étaient décédés et 5 patients étaient sortis de l'étude. La différence entre la perte de lumière tardive à 6 mois chez les patients traités par endoprothèse n'était pas statistiquement significative ( $0,49 \pm 1,01$  mm dans le groupe LUTONIX 035 *versus*  $0,90 \pm 0,91$  mm,  $p = \text{NS}$ ), les faibles effectifs de cette analyse en sous-groupe sont à noter ( $n = 8$  dans le groupe LUTONIX 035 et  $n = 11$  dans le groupe endoprothèse).
- La perméabilité primaire<sup>17</sup> à 24 mois était de 57 % (24/42) dans le groupe LUTONIX 035 et de 40 % (11/43) dans le groupe ballon nu.

#### **Sécurité**

A 24 mois le nombre de patients décédés ( $n = 4$ ), amputés ( $n = 1$ ) ou ayant une thrombose de la lésion cible ( $n = 0$ ) était de 4/49 (8 %) dans le groupe LUTONIX 035 ; le nombre de patients décédés ( $n = 5$ ), amputés ( $n = 0$ ) ou ayant une thrombose de la lésion cible ( $n = 1$ ) était de 6/52 (12 %) dans le groupe ballon nu.

<sup>16</sup> Succès du dispositif était défini par le succès de la mise en place et du déploiement du premier dispositif inséré au niveau de la lésion cible ainsi que par le retrait réussi, avec obtention d'une sténose résiduelle finale de moins de 30% (détermination par angiographie quantitative).

<sup>17</sup> Perméabilité primaire du segment traité à 6, 12 et 24 mois était définie comme l'absence de revascularisation de la lésion cible (TLR) et l'absence de resténose de plus de 50% à 6 mois mesuré par angiographie ou ratio du pic de vélocité systolique (PSVR)  $\geq 2,5$  mesuré par échographie doppler à 12 mois et 24 mois.

Les principaux événements indésirables à 6, 12 et 24 mois sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Évènements indésirables rapportés dans l'étude LEVANT 1

Type d'EI	6 mois		12 mois		24 mois	
	LUTONIX N=49	Ballon nu N=52	LUTONIX N=49	Ballon nu N=52	LUTONIX N=49	Ballon nu N=52
El non grave	■	■	■	■	■	■
El grave	■	■	■	■	■	■
Thrombose	0	0	1	0	1	0
Amputation	1	0	1	0	1	0
Décès	1	3	3	4	4	5
Revascularisation de la lésion cible	6	10	13	14	15	20
Revascularisation du vaisseau cible	6	11	13	15	15	21

Les limites de l'étude LEVANT 1 reposent sur son design en simple aveugle avec un critère de jugement principal angiographique.

❶ L'étude pivotale LEVANT 2 est un essai contrôlé randomisé (randomisation 2.1) prospectif, multicentrique (54 centres en Europe et aux États-Unis) ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance ballonnet à élution de paclitaxel LUTONIX 035 à un ballon nu chez des patients au stade de la claudication intermittente ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4) associée à une sténose  $\geq 70\%$  (de novo ou resténose) de longueur  $\leq 15$  cm (jusqu'à 2 lésions), de diamètre compris entre 4 et 6 mm, au niveau de l'artère fémorale superficielle et de l'artère poplitée proximale.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Les patients étaient randomisés après succès de la prédilatation définie par une sténose résiduelle  $< 70\%$  ne nécessitant pas la pose d'une endoprothèse ou une dissection limitant le flux.

Une première phase de « roll-in » devait avoir été réalisée dans chaque centre. Au cours de cette phase l'investigateur ainsi que l'équipe réalisait un entraînement à l'utilisation du ballon sous l'égide d'un proctor. Ces patients étaient suivis séparément.

Tous les patients ainsi que le suivi médical étaient en aveugle. Le statut clinique des patients était réalisé avant l'évaluation angiographique de la perméabilité primaire. Un laboratoire indépendant analysait toutes les images angiographiques et échographiques. Les événements indésirables étaient adjudiqués par un comité d'évaluation clinique indépendant.

- Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 12 mois définie comme l'absence de revascularisation de la lésion cible (TLR) adjudiquée par un comité indépendant ou de resténose<sup>18</sup>.
- Le critère de jugement principal de sécurité composite associait l'absence de décès périopératoires toutes causes ( $\leq 30$  jours) et l'absence à 1 an des événements suivant : amputation du membre de référence (avant ou après le genou), revascularisation du membre et décès liés au membre de référence adjudiqués par un comité indépendant.

Entre juillet 2011 et juillet 2012, 543 patients ont été enrôlés dans 54 centres en Europe et aux États-Unis : 56 patients dans la phase de « roll-in », 476 randomisés (316 dans le groupe LUTONIX et 160 dans le groupe ballon nu) et 11 patients ayant après pré-dilatation une dissection limitant le flux ou une sténose résiduelle  $> 70\%$ .

Le suivi des patients à 12 mois au moment du gel des données est décrit dans le tableau 2.

<sup>18</sup> Resténose  $\geq 50\%$  définie par un pic systolique de vélocité (PSVR)  $\geq 2,5$  ou évaluée angiographiquement par un laboratoire indépendant.

Tableau 2 : Suivi réalisé chez les patients à 12 mois et 24 mois (étude LEVANT 2)

	12 mois		24 mois	
	LUTONIX (n = 316)	Ballon nu (n = 160)	LUTONIX (n = 316)	Ballon nu (n = 160)
<b>Patients éligibles</b>	290	146	143	76
Décès	■	■	■	■
Sorti d'essai	12	9	17	6
Perdus de vue	9	2	1	1
<b>Patients ayant effectué leur visite à 12 mois</b>	280/290 (96,6 %)	140/146 (95,9 %)	125/143 (87,4 %)	69/76 (90,8 %)

Les caractéristiques démographiques des patients, les comorbidités, et les caractéristiques des lésions sont comparables entre les 2 groupes. Les caractéristiques des patients et des lésions traitées sont décrites en annexe. Le nombre de ballon utilisés était significativement plus important dans le groupe LUTONIX 035 par rapport au groupe ballon nu ( $1,37 \pm 0,50$  versus  $1,13 \pm 0,35$   $p < 0,001$  ; 35,4 % des patients dans le groupe LUTONIX 035 ont nécessité 2 ballons et 11,3 % dans le groupe ballon nu (la longueur maximale du ballon LUTONIX 035 disponible dans l'étude était de 100 cm).

Le taux de succès de la procédure<sup>19</sup> était de 88,9 % (281/316) dans le groupe LUTONIX 035 et de 86,8 % (138/159) dans le groupe ballon nu ( $p = \text{NS}$ ).

#### Efficacité

Parmi les patients randomisés, 264/316 (83,5 %) patients du groupe LUTONIX 035 et 135/160 (84,4 %) patients du groupe contrôle étaient évaluables. Parmi les sujets manquants :

- 25 (7,9 %) dans le groupe LUTONIX 035 et 11 (6,9 %) dans le groupe ballon nu étaient décédés, ou sorti de l'étude ou perdus de vue sans antécédent d'échec de l'efficacité,
- 19 (6,0 %) dans le groupe LUTONIX 035 et 9 (5,6 %) dans le groupe ballon nu avaient un suivi clinique de 12 mois mais étaient non évaluable ou le doppler était manquant,
- 8 (2,5 %) dans le groupe LUTONIX 035 et 5 (3,1 %) dans le groupe ballon nu n'avaient pas effectués leur visite à 12 mois n'avaient pas d'antécédent d'échec de l'efficacité.

#### - Perméabilité primaire

Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal, analyse en intention de traiter ITT)

Variable	LUTONIX [IC 95 %]	Contrôle [IC 95 %]	Différence [IC 95 %]	p-value
<b>Perméabilité primaire (%)</b>	65,2 % (172/264) [59.4, 70.9]	52,6 % (71/135) [2.4, 22.8]	12,6 % [2.4, 22.8]	0,015

Les raisons de l'échec de l'efficacité sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Raisons de l'échec de la perméabilité primaire à 1 an

	LUTONIX	Contrôle	Différence
<b>TLR</b>	38.0 % (35/92*)	37.5 % (24/64)	0.5 %
<b>Resténose adjudiquée par le comité sans TLR</b>	62.0 % (57/92)	62.5 % (40/64)	-0.5 %

<sup>19</sup> Succès de la procédure définie comme l'obtention d'une sténose résiduelle  $\leq 30\%$  par une évaluation par un core lab indépendant sans événement indésirable grave au cours de la procédure

\*92 représente le nombre de patients ayant un échec de la perméabilité à 12 mois dans le groupe LUTONIX

L'estimation de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire à 1 an était de 73,4 % (77 patients avec un évènement, 60 censures et 179 patients à risque) dans le groupe LUTONIX 035 et de 56,7 % (64 patients avec un évènement, 27 censures et 69 patients à risque) dans le groupe ballon nu.

– Évolution des critères fonctionnels

A 12 mois l'amélioration du score de Rutherford, de l'index cheville-bras, du test de marche était améliorée de manière significative dans chaque groupe par rapport à l'inclusion. Une différence significative était mise en évidence entre les 2 groupes de traitement uniquement pour les scores de distance de marche.

**Sécurité**

Parmi les patients randomisés, 286/316 (90,5 %) patients du groupe LUTONIX 035 et 143/160 (89,4 %) patients du groupe ballon nu étaient évaluables. Parmi les sujets manquants :

- 23 (7,3 %) dans le groupe LUTONIX 035 et 13 (8,1 %) dans le groupe ballon nu étaient décédés, ou sorti de l'étude ou perdus de vue sans antécédent d'échec de l'efficacité,
- 7 (2,2 %) dans le groupe LUTONIX 035 et 4 (2,5 %) dans le groupe ballon nu n'avaient pas effectués leur visite à 12 mois mais n'avaient pas d'antécédent d'évènements indésirables ou preuve d'efficacité.

Tableau 5 : Critère de jugement principal de sécurité à 1 an (étude LEVANT 2)

Variable	LUTONIX	Ballon nu	Différence [95 % IC]	p-value*
<b>Critère composite primaire de sécurité à 12 mois - % (n)*</b>	<b>83.9 % (240/286)</b> [79.7, 88.2]	<b>79.0 % (113/143)</b> [72.3, 85.7]	<b>4.9 %</b> [-2.6, 12.3]	0,005
Mortalité peri-opératoire (< 30 jours)	0,0 % (0/308)	0,0 % (0/155)	0	-
Décès lié au membre à 12 mois	0,0 % (0/285)	0,0 % (0/140)	0	-
Amputation du membre <sup>§</sup> à 12 mois (%)	0,3 % (1/286)	0,0 % (0/140)	0,3 [-0,3 1,0]	-
Revascularisation du membre cible à 12 mois	15,4 % (44/285)	21,0 % (30/143)	-5,5 [-13,4 ; 2,3]	-

\*méthode de Farrington-Manning (non-infériorité, marge de non infériorité 5 %)

§ amputation majeure

L'estimation de Kaplan-Meier de la survie sans évènement associé au critère composite de sécurité à 1 an était de 86,7 % (39 patients avec un évènement, 66 censures et 211 patients à risque) dans le groupe LUTONIX 035 et de 81,5 % (27 patients avec un évènement, 35 censures et 98 patients à risque) dans le groupe ballon nu.

Les principaux critères secondaires d'efficacité sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Critères de jugement secondaires de sécurité à 12 mois (LEVANT 2)

All-ITT	LUTONIX	Ballon nu	Différence	p value*
TLR à 12 mois% (m/n)	12,3 % (35/285)	16,8 % (24/143)	-4,5 % [-11,7 – 2,7]	NS
TVR à 12 mois	13.3 % (38/285)	18.2% (26/143)	-4.8 % [-12,3 – 2,6]	NS
Décès*	██████████	██████████	██████████	██
Réintervention pour thrombose	1/285 (0,4 %)	1/140 (0,7 %)	-0,4 % [-1,9 – 1,2]	NS

\*les décès étaient considérés comme non liés au dispositif, à la procédure, ou au membre traité

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les événements indésirables ont été adjudiqués par un comité d'expert indépendant. A 12 mois le nombre d'événements indésirables graves était comparable entre les 2 groupes de traitement [REDACTED] dans le groupe LUTONIX 035 *versus* [REDACTED] dans le groupe ballon nu).

Le pourcentage d'événements indésirables graves probablement liés ou très probablement liés au dispositif au cours des 24 mois était [REDACTED] dans le groupe LUTONIX 035 et de [REDACTED] dans le groupe ballon nu (tableau 7).

Tableau 7 : Événements indésirables graves probablement ou très probablement liés au dispositif au cours du suivi (LEVANT 2)

Catégorie d'événements indésirables	Code événement	LUTONIX 035	Ballon nu
		(N=316) n (%)	(N=160) n (%)
Événements hémorragiques	Site d'accès : hémorragie au site d'accès nécessitant une transfusion	[REDACTED]	[REDACTED]
Événements angiographiques	Lésion/dissection du vaisseau cible avec le traitement étudié	[REDACTED]	[REDACTED]
	Lésion/dissection du vaisseau cible avec le post-traitement	[REDACTED]	[REDACTED]
	Embolisation distale avec le traitement étudié	[REDACTED]	[REDACTED]
	Embolisation distale avec le post-traitement	[REDACTED]	[REDACTED]
	Thrombose	[REDACTED]	[REDACTED]
Événements vasculaires	Resténose de la lésion étudiée	[REDACTED]	[REDACTED]
	Resténose du vaisseau non étudié	[REDACTED]	[REDACTED]
	Revascularisation clinique de la lésion cible	[REDACTED]	[REDACTED]
	Revascularisation secondaire de la lésion cible	[REDACTED]	[REDACTED]
	Revascularisation de l'extrémité non ciblée	[REDACTED]	[REDACTED]
	Douleur de l'extrémité cible	[REDACTED]	[REDACTED]
	Ulcère ischémique de l'extrémité cible	[REDACTED]	[REDACTED]
	Douleur bilatérale des extrémités inférieures	[REDACTED]	[REDACTED]
	Claudication	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Total</b>		[REDACTED]	[REDACTED]

L'étude LEVANT 2 est une étude de bonne qualité méthodologique, pour laquelle l'évaluation de l'efficacité est réalisée à partir d'un critère angiographique.

Les études LEVANT 1 et LEVANT 2 sont décrites dans les résumés tabulés en annexe.

③ **Le registre multicentrique** (63 centres aux États-Unis et en Europe) **LEVANT 2 Continued Access Safety Registry** avait notamment pour objectif de collecter les événements indésirables rares non prévus chez des patients traités par LUTONIX 035 et ayant lésions avec des caractéristiques angiographiques comparables à celles de l'étude LEVANT 2 ainsi que des critères de post et de pré-dilatation identiques. Les patients ne répondant pas à ces critères étaient considérés comme en échec et n'étaient pas inclus.

Le critère de jugement principal était le taux d'événements indésirables imprévus liés au dispositif ou au médicament à 60 mois.

Le nombre de sujet nécessaire était calculé pour détecter un taux d'événement indésirable rare de 1 %, la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95% étant de 1,8 %.

Avec risque de première espèce fixé à  $\alpha = 0,05$  et considérant un taux d'attrition de 15 % à 1 an, la taille d'échantillon requise est de 869 patients.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

En considérant les patients traités par LUTONIX 035 dans l'étude LEVANT 2 (soit 317 patients + 55 patients en « roll-ins ») et les 650 patients additionnels inclus dans le LEVANT 2 safety registry et le LEVANT 2 Continued Access Registry, des données de sécurité seront disponibles pour 1 022 patients traités par LUTONIX 035.

Entre juin 2012 et septembre 2013, 657 patients étaient traités par LUTONIX 035. Au moment du gel de la base :

- 649/657 (98,8 %) des patients, 55/56 (92,2 %) des patients de la phase de roll-in 313/316 (99,1 %) des patients randomisés dans le groupe LUTONIX 035 avaient terminé leur suivi à 1 mois.
- 497/657 (75,6 %) des patients, 46/56 (82,1 %) des patients de la phase de roll-in 280/316 (88,6 %) des patients randomisés dans le groupe LUTONIX 035 avaient terminé leur suivi à 1 mois.

Les caractéristiques des patients et des lésions traitées étaient comparables à ceux de l'étude LEVANT 2. Les caractéristiques des lésions et de la procédure sont décrites dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Caractéristiques des lésions et de la procédure**

Paramètres	Roll-in	LUTONIX 035 (LEVANT 2)	LUTONIX 035 (Registre LEVANT 2)	Total LUTONIX 035
<b>Nombre total de ballons utilisés, % (n/N)</b>				
1	60,7% (34/56)	63,9% (202/316)	64,4% (423/657)	64,0% (659/1029)
2	39,3% (22/56)	35,4% (112/316)	35,2% (231/657)	35,5% (365/1029)
3	0,0% (0/56)	0,6% (2/316)	0,5% (3/657)	0,5% (5/1029)
Pré-dilatation réalisée, % (n/N)	100,0% (56/56)	100% (316/316)	99,4% (641/645)	99,6% (1013/1017)
<b>Traitement de référence</b>				
% DS** post dilatation par LUTONIX* 035 Moyenne ± écart-type (n)	26,5 ± 10,9 (55)	23,4 ± 12,3 (316)	24,3 ± 12,3 (639)	24,1 ± 12,2 (1010)
Dissections traitées, % (n/N)\$	33,3% (6/18)	36,0% (45/125)	31,7% (85/268)	33,1% (136/411)
<b>Traitement additionnel de la lésion cible, % (n/N)</b>				
PTA, % (n/N)	28,6% (16/56)	21,5% (68/316)	21,6% (139/645)	21,9% (223/1017)
Stent, % (n/N)	1,8% (1/56)	2,5% (8/316)	6,4% (41/645)	4,9% (50/1017)
Durée de la procédure (min) Moyenne ± écart-type (n)	64,6 ± 31,4 (56)	57,6 ± 29,8 (316)	51,9 ± 24,8 (657)	54,3 ± 27,1 (1029)
<b>Caractéristique des lésions</b>				
<b>Nombre de lésions traitées</b>				
1	98,2 % (55/56)	98,1 % (310/316)	94,1 % (611/645)	96,0 % (976/1017)
2	1,8 % (1/56)	1,9 % (6/316)	5,3 % (64/645)	4,0 % (41/1017)
Longueur totale de la lésion (mm, core lab)	83,8 ± 48,0 (56)	62,7 ± 41,4 (315)	55,5 ± 40,3 (645)	68,8 ± 44,9 (1028)
% de sténose	83,1 ± 13,6 (56)	80,5 ± 14,8 (316)	82,5 ± 13,5 (645)	81,9 ± 14,0 (1016)

\*laboratoire indépendant

DS : degré de sténose

\$ sites investigateurs

Aucun évènement indésirable imprévu n'a été reporté à la date de gel de la base de données.

Le critère composite de sécurité, défini par l'absence de décès périopératoires toutes causes ( $\leq 30$  jours) et des évènements suivants : amputation du membre de référence, ré-intervention liée au membre de référence et décès lié au membre de référence) est décrit pour les différentes cohortes dans le tableau 9.

**Tableau 9 : critère composite de sécurité**

Visite de suivi	LEVANT 2 Roll-in % (n/N) IC à 95%	LEVANT 2 % (n/N) IC à 95%	LEVANT 2 Registry % (n/N) IC à 95%	Total % (n/N) IC à 95%
1 mois	100,0 % (54/54) (100,0 ; 100,0)	99,4% (306/308) (98,5 ; 100,0)	99,4% (643/647) (98,8 ; 100,0)	99,4% (1003/1009) (98,9 ; 99,9)
6 mois	96,1% (49/51) (90,8 ; 100,0)	92,0% (275/299) (88,9 ; 95,1)	98,0% (582/594) (96,8 ; 99,1)	96,0% (906/944) (94,7 ; 97,2)
12 mois	91,7% (44/48) (83,8 ; 99,5)	84,0% (241/287) (79,7 ; 88,2)	94,6% (423/447) (92,5 ; 96,7)	90,5% (708/782) (88,5 ; 92,6)

Les critères secondaires de sécurité sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : critère composite de sécurité

	Suivi	LEVANT 2 Roll-in % (n/N)	LEVANT 2 % (n/N)	LEVANT 2 Registry % (n/N)	Total % (n/N)
Décès	1 mois	0,0% (0/54)	0,0% (0/308)	0,2% (1/647)	0,1% (1/1009)
	6 mois				
	12 mois				
Survie sans amputation	1 mois	100,0% (54/54)	100,0% (308/308)	99,8% (646/647)	99,9% (1008/1009)
	6 mois	96,2% (51/53)	99,3% (298/300)	99,7% (630/632)	99,4% (979/985)
	12 mois	94,0% (47/50)	97,6% (284/291)	99,6% (498/500)	98,6% (829/841)
Total TVR	1 mois	0,0% (0/54)	0,3% (1/308)	0,5% (3/646)	0,4% (4/1008)
	6 mois	3,9% (2/51)	6,7% (20/298)	1,9% (11/593)	3,5% (33/942)
	12 mois	8,3% (4/48)	13,3% (38/286)	5,2% (23/446)	8,3% (65/780)
Ré-intervention pour thrombose	1 mois	0,0% (0/54)	0,3% (1/308)	0,0% (0/646)	0,1% (1/1008)
	6 mois	0,0% (0/51)	0,3% (1/298)	0,0% (0/630)	0,1% (1/979)
	12 mois	0,0% (0/48)	0,3% (1/286)	0,0% (0/498)	0,1% (1/832)
Complications vasculaires majeures	1 mois	3,7% (2/54)	4,2% (13/308)	1,2% (8/648)	2,3% (23/1010)
	6 mois	3,8% (2/52)	5,4% (16/298)	1,4% (9/632)	2,7% (27/982)
	12 mois	4,1% (2/49)	6,3% (18/286)	2,0% (10/501)	3,6% (30/836)

La perméabilité primaire est décrite dans le tableau 11.

Tableau 11 : Perméabilité primaire

Perméabilité primaire % (n/N) IC à 95%	LEVANT 2 Roll-in	LEVANT 2	LEVANT 2 Registry	Total
6 mois	77,1 % (37/48) (65,2 ; 89,0)	81,2 % (225/277) (76,6 ; 85,8%)	82,2 % (447/544) (79,0 ; 85,4)	81,6 % (709/869) (79,0 ; 84,2)
12 mois	69,6 % (32/46) (56,3 ; 82,9)	66,0 % (177/268) (60,4 ; 71,7)	62,1 % (233/375) (57,2 ; 67,0)	64,2 % (442/689) (60,6 ; 67,7)

④ Le registre prospectif, multicentrique post-commercialisation GLOBAL SFA registry avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de LUTONIX 035 dans les conditions de vie réelle. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hommes ou femmes non enceintes âgés de plus de 18 ans ;
- Patients de stade ≤ 4 selon la classification de Rutherford ;
- Lésions vasculaires sténotiques ou obstructives de l'artère fémoropoplitée ;
- Lésion(s) pouvant être traitée(s) par l'un des diamètres disponibles du dispositif LUTONIX 035 ;
- Au moins une artère native perméable jusqu'à la cheville (flux d'aval), avec absence de lésions significatives (sténose ≥ 50 % de sténose) confirmées par angiographie.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'absence de revascularisation de la lésion cible à 12 mois (TLR).

Le critère de jugement principal de sécurité était un critère composite, associant l'absence à 30 jours de revascularisation du vaisseau cible (TVR), d'amputation majeure du membre de référence, et de décès lié au dispositif ou à la procédure.

Entre décembre 2012 et juillet 2014, 691 patients (âge moyen 68,2 ± 9,86, 67,9 % d'homme) étaient inclus dans 38 centres (10 pays). Les données de suivi étaient disponibles pour 622/691 (90,0 %) patients à 12 mois et 262/691 (37,9 %) à 24 mois.

95,1 % (627/659) des patients avaient un score de Rutherford ≤ 3.

Les caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 12.

Tableau 12 : caractéristiques des lésions traitées (registre GLOBAL SFA)

Paramètres	N=691
<b>Nombre de lésions traitées</b>	
1	84,4 % (583/691)
2	13,9 % (96/691)
3	1,6 % (11/691)
4	0,1 % (1/691)
<b>Longueur totale de la lésion cible (mm)</b>	
Moyenne ± écart-type (n)	101,2±84,2 (685)
<b>Longueur totale de lésion traitée (mm)</b>	
Moyenne ± écart-type (n)	136,6± 89,7 (689)
<b>Sténose (%DS, reporté par les sites)</b>	
Moyenne ± écart-type (n)	90,0±11,0 (686)
<b>Occlusion totale, % (n/N)</b>	31,2% (214/686)
<b>Diamètre du vaisseau de référence (mm)</b>	
Moyenne ± écart-type (n)	5,2±0,67 (681)
<b>Calcification, % (n/N)</b>	50,2% (238/474)
<b>Type de lésion selon TASC II, % (n/N)</b>	
A	46,8% (231/494)
B	33,4% (165/494)
C	13,2% (65/494)
D	6,7% (33/494)

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques de la procédure (global SFA)

Paramètres	N=691
<b>Pré-dilatation, % (n/N)</b>	64,9 % (448/690)
<b>% DS post pré-dilatation</b>	
Moyenne±écart-type (n)	39,2±23,32 (425)
<b>Dissection en pré-dilatation, % (n/N)</b>	30,1 % (135/448)
<b>% DS post dilatation par DCB</b>	
Moyenne±écart-type (n)	17,8±20,51 (678)
<b>Dissection post traitement de référence</b>	38,0 % (262/689)
<b>Traitement additionnel de la lésion cible, % (n/N)</b>	23,8 % (164/690)
<b>%DS post traitement additionnel</b>	
Moyenne±écart-type (n)	14,6±18,69 (680)
<b>Dissection post traitement additionnel, % (n/N)</b>	18,4 % (127/690)

#### Efficacité

– Taux de revascularisation de la lésion cible (critère de jugement principal)

L'absence de revascularisation de la lésion cible à 12 mois était de 94,2 % (599/636) IC95 % [92,1 ; 95,9 %] (les données n'étaient pas disponibles pour 55 patients : 29 patients n'avaient pas effectué leur visite à 12 mois, 22 patients avaient terminé le suivi mais des informations étaient manquantes et 4 avaient arrêtés l'étude).

L'estimation de Kaplan Meier à 12 mois et 24 mois montre un taux de survie sans TLR de 94,5 % [IC à 95% : 92,5%-96,0%] à 12 mois et de 93,5 % [IC à 95 % : 91,0 %-95,3 %] à 24 mois.

– Succès procédural

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles



Le succès de la procédure, défini par une sténose résiduelle inférieure ou égale à 30% par évaluation visuelle en l'absence d'évènements indésirables majeurs, était de 87,0 % [IC à 95% : 84,3%-89,5%].

#### Sécurité

Le critère composite de sécurité à 12 mois était 99,7 % (678/680) des patients [IC à 95% : 98,9%-100,0%].

Le taux de survie sans évènements associés au critère composite de sécurité (estimation de Kaplan Meier) était de chez 93,0 % des patients à 12 mois [IC à 95 % : 90,7 %-94,7 %] et 91,9 % à 24 mois [IC à 95 % : 89,3 %-93,9 %].

Durant le suivi, [REDACTED] patients ont au moins rapporté un évènement indésirable grave. Aucun évènement indésirable imprévu n'est survenu. Le descriptif des évènements indésirables graves adjudiqués par le comité d'évènements cliniques est résumé dans le tableau 14 :

Tableau 14 : Évènements indésirables graves adjudiqués par le comité d'évènements cliniques (global SFA)

	N =688	IC à 95% (binomial exact)
Au moins 1 évènement indésirable graves	[REDACTED]	[REDACTED]
Au moins 1 évènement indésirable graves imprévu	[REDACTED]	[REDACTED]
Au moins 1 évènement indésirable graves lié à la procédure	[REDACTED]	[REDACTED]
Au moins 1 évènement indésirable graves lié au dispositif	[REDACTED]	[REDACTED]

Les résultats de ce registre sont intermédiaires : 622/691 (90,0 %) patients sont suivis à 12 mois et 262/691 (37,9 %) à 24 mois.

#### 04.1.1.3. MATÉRIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre juillet 2012 et avril 2015, [REDACTED] unités ont été vendues. Sur cette période, 137 signalements ([REDACTED]) ont été reportées. Parmi celles-ci, 8 ont été motivées par un évènement ayant nécessité une déclaration à la FDA sous la forme d'un MDR (Medical Device Report) et 31 ont fait l'objet d'un rapport de vigilance.

Tableau 6. Fréquence des signalements de 2012 au 14/04/2015 pour la zone monde.

Zone monde Description de la plainte	Total des plaintes
Cathéter coudé	1
Rupture	1
Problématique de déflation	20
Échec de repliement	1
Problématique d'inflation	5
Difficultés d'insertion	2
Entortillement	3
Fuite du ballon	1
Difficulté de positionnement	1
Difficulté de retrait	2
Résultat incorrect ou inadéquat	2
Rupture du matériau	6
Étirement	1
Composant manquant	1
Incapacité à faire avancer le dispositif	16
Échec de séparation	1
Détachement du dispositif ou d'un composant	5
Incompatibilité dispositif-dispositif	11

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Difficulté à faire avancer le dispositif	1
Difficulté d'ouverture et de retrait du packaging	21
Déformation du matériau	1
Problème inconnu	33
Matériau déchiré	2
Autre	1
<b>Total</b>	<b>137</b>

\* La zone Monde comprend l'Autriche, l'Australie, la Belgique, la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Israël, la Nouvelle Zélande, la Pologne, Singapour, la Suisse, le Royaume-Uni et les États-Unis.

68 signalements d'incident ont été émis en Europe, dont 2 en France, en 2014 et en 2015, des suites d'une problématique de déflation. Ce phénomène de déflation n'a pas nécessité la mise en place d'une action corrective.

Le nombre d'évènements de matériovigilance rapporté au nombre d'unités vendues, pour chaque année, permet d'appréhender la sécurité d'utilisation du dispositif au cours du temps.

Tableau 15. Évènements de matériovigilance rapportés aux volumes de vente, pour la zone Europe.

LUTONIX 035	2013	2014	2015
Zone Europe			
Nombre d'unités vendues			
<b>Résumé des données de matériovigilance</b>			
Nombre total d'évènements rapportés	15	40	12
Nombre d'évènements rapporté au nombre d'unités vendues (%)			

\* La zone Europe inclut l'Allemagne, l'Autriche, le Benelux, le Danemark, la Finlande, la France, la Grèce, l'Ibérie, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suède. Sont également intégrés la Suisse et la Norvège.

\*\* La zone Europe inclut l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la Grèce, l'Italie, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni et la Suède. Sont également intégrés la Suisse et la Norvège.

#### 04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

La Commission souligne l'absence de données spécifiques de la pratique française.

*Quatre études ont été fournies incluant plus de 1 700 patients dont une étude comparative contrôlée, multicentrique, prospective spécifique de LUTONIX 035 incluant 476 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à une seule sténose (de longueur ≤ 15 cm et ≥ 70 %) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm.*

#### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs<sup>20, 21, 22</sup> :

- Au stade claudication intermittente
  - de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques,
  - de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
  - d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.
- Au stade ischémie critique de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.

<sup>20</sup> Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterate-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterate-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation)

<sup>21</sup> Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterate-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterate-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation)

<sup>22</sup> Guide – affection de longue durée\_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

La prise en charge doit tenir compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter.

- stade clinique

La revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) n'est envisagée en cas de claudication qu'après échec d'au moins 3 mois d'un traitement médical bien conduit ou plus précocement en cas de lésion proximale invalidante ou menaçante.

Au stade d'ischémie critique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine), le membre doit être impérativement revascularisé.

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

- les techniques endovasculaires comprenant notamment l'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse ;
- les techniques chirurgicales comprenant notamment les pontages avec des greffons veineux ou artériels et les pontages prothétiques.

Le choix du type de revascularisation se fonde sur la balance bénéfique/risque de l'intervention ainsi que sur le degré et la durée de l'amélioration attendue par l'intervention. La localisation et la morphologie de la pathologie sont également prises en compte dans le choix de la technique.

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

- la sévérité de la pathologie dans le lit vasculaire d'aval ;
- la longueur de la sténose/occlusion ;
- le nombre de lésions traitées.

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

- le diabète ;
- l'insuffisance rénale ;
- le tabac ;
- la sévérité de l'ischémie.

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes (les lésions TASC A – C).

*En conclusion, la Commission considère que le ballon à élution de paclitaxel LUTONIX 035 a une place dans l'indication revendiquée.*

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT**

**Au vu des données disponibles (différence significative sur le taux de perméabilité primaire sans différence significative sur le taux de revascularisation de la lésion cible entre LUTONIX 035 et non infériorité démontrée sur le critère de jugement principal de sécurité avec un seuil de 5 %), l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel LUTONIX 035 est établi chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à une seule sténose (de longueur  $\leq 18$  cm et  $\geq 70$  %) ou occlusion ( $\leq 10$  cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.**

## 04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI.

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an<sup>8</sup>.

Trois à 5 % des AOMI symptomatiques évoluent vers l'ischémie irréversible conduisant à l'amputation. Le nombre d'amputations majeures de membres inférieurs varie en fonction des différences géographiques de la prévalence de l'AOMI, fluctuant entre 20 et 34 pour 100 000. L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité.

*L'AOMI est une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.*

### 04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 % dans la population et augmente entre 15 et 20 % chez les patients de plus de 70 ans.

La prévalence de l'AOMI au stade claudication intermittente est de 3 % chez les patients âgés entre 40 et 60 ans et de 6 % chez les patients âgés de plus de 60 ans.

D'après la conférence de consensus TASC II, 15 % des hommes et 5 % des femmes ayant une sténose de plus de 50 % d'une artère de la jambe seraient asymptomatiques. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

### 04.2.3. IMPACT

LUTONIX 035 répond à un besoin thérapeutique couvert.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

**LUTONIX 035 a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription du ballonnet à élution de paclitaxel LUTONIX 035 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indications suivantes : Patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur  $\leq 18$  cm et  $\geq 70$  % ou occlusion ( $\leq 10$  cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.**

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

### 05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Seules sont prises en charge les références correspondant aux diamètres de 4 à 7 mm de diamètre avec une longueur du ballonnet comprise entre 20 et 150 mm suivantes :

Références des cathéters de longueur 75 cm							
Diamètre	Longueur ballon						
	20	40	60	80	100	120	150
4	9020475	902475	9020475	9020475	9020475	9020475	9020475
	400020	400040	400060	400080	400100	400120	400150
5	9020475	902475	9020475	9020475	9020475	9020475	9020475
	500020	500040	500060	500080	500100	500120	500150
6	9020475	902475	9020475	9020475	9020475	9020475	9020475
	600020	600040	600060	600080	600100	600120	600150
7	9020475	902475	9020475				
	700020	700040	700060				
Références des cathéters de longueur 100 cm							
Diamètre	Longueur ballon						
	20	40	60	80	100	120	150
4	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410
	400020	400040	400060	400080	400100	400120	400150
5	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410
	500020	500040	500060	500080	500100	500120	500150
6	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410	9020410
	600020	600040	600060	600080	600100	600120	600150
7	9020410	9020410	9020410				
	700020	700040	700060				
Références des cathéters de longueur 130 cm							
Diamètre	Longueur ballon						
	20	40	60	80	100	120	150
4	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413
	400020	400040	400060	400080	400100	400120	400150
5	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413
	500020	500040	500060	500080	500100	500120	500150
6	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413	9020413
	600020	600040	600060	600080	600100	600120	600150
7	9020413	9020413	9020413				
	700020	700040	700060				

### 05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- Il convient de faire avancer LUTONIX 035 jusqu'au site cible le plus rapidement possible ( $\leq 30$  secondes) et de le gonfler immédiatement à la pression appropriée afin d'assurer son apposition totale contre la paroi. Si le déploiement de LUTONIX prend plus de 3 minutes, le cathéter devra être remplacé par un nouveau dispositif.
- LUTONIX 035 doit être gonflé pendant au moins 2 minutes. Le ballonnet peut rester gonflé aussi longtemps que l'exige le protocole de soins pour assurer la réussite de l'angioplastie.
- Un même site précédemment dilaté avec LUTONIX 035 ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs LUTONIX 035. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet LUTONIX 035, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter de

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet LUTONIX 035. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

- S'il est nécessaire d'utiliser plusieurs ballonnets LUTONIX 035 pour traiter une lésion dans son intégralité, la taille des ballonnets LUTONIX 035 utilisés de manière séquentielle doit être réduite au maximum et les cathéters doivent être positionnés par angiographie de sorte que les repères des ballonnets placés consécutivement se chevauchent convenablement afin de couvrir la lésion et les marges du segment de pré-dilatation. Le ballonnet LUTONIX 035 doit dépasser d'au moins 5 mm en amont et en aval de la lésion et du segment lésé. Il est recommandé d'utiliser une règle radio-opaque pour s'assurer du bon positionnement du ballonnet LUTONIX 035.
- L'innocuité et l'efficacité du déploiement de plus de deux ballonnets LUTONIX 035 (d'une quantité maximum de revêtement de médicament d'environ 7,6 mg de paclitaxel) chez un patient n'ont pas été établies.
- Cependant, l'utilisation d'un ballonnet LUTONIX 035 est limitée à 2 au cours d'une même intervention.
- L'utilisation d'un ballonnet LUTONIX 035 nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu.

L'utilisation du ballonnet LUTONIX 035 est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties artérielles percutanées avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.

## **06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU**

---

### **06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)**

Le compareur retenu est le ballonnet nu.

### **06.2. NIVEAU(X) D'ASA**

Les résultats de l'étude LEVANT 2 prospective, comparative, randomisée, multicentrique comparant le ballonnet à élution de principe actif LUTONIX 035 à un ballon nu, mettent en évidence une perméabilité primaire à 1 an supérieure pour le ballonnet LUTONIX 035 (65,2 % *versus* 52,6 %,  $p = 0,015$ ).

Ces résultats sur un critère de jugement intermédiaire radiologique s'accompagnent d'un taux de revascularisation du vaisseau cible qui ne diffère pas de manière significative chez les patients traités le ballonnet à élution de principe actif LUTONIX 035 par rapport aux patients traités par un ballon nu (12,3 % *versus* 16,8 % à 1 an ;  $p = \text{NS}$ ). De plus, la Commission souligne l'absence de différence significative sur les critères de jugement clinique (périmètre de marche, sauvetage du membre, soulagement de la douleur).

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du ballonnet à élution de paclitaxel LUTONIX 035 par rapport au ballon nu chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente (imputable à une lésion de novo (sténose de longueur  $\leq 18$  cm et  $\geq 70$  % ou occlusion ( $\leq 10$  cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.**

## 07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

### 07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif LUTONIX 035 à la transmission :

- des résultats à long terme des études LEVANT 2 et SFA global.
- des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche.

Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.

### 07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

## 08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions *de novo* (de longueur  $\leq 18$  cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après pré-dilatation.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant l'indication demandée.

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour l'année 2014 est la suivante:

Actes	Libellé de l'acte associé	Nombres Procédures 2014
<b>Sans pose d'endoprothèse</b>		
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	5 773
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 385
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	752
EPPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 015
<b>Total</b>		<b>17 925</b>
<b>Avec pose d'endoprothèse</b>		
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée <i>Indication : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence</i>	10 829
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 734
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	15 398

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	<i>Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale</i>	
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée <i>Indication : en deuxième intention comme alternative à la chirurgie, qui est le traitement de référence de l'obstruction de l'artère fémorale profonde ; oblitération courte inférieure à 10 cm de l'artère fémorale superficielle ; ischémie critique de la jambe</i>	3 947
Total		32 908

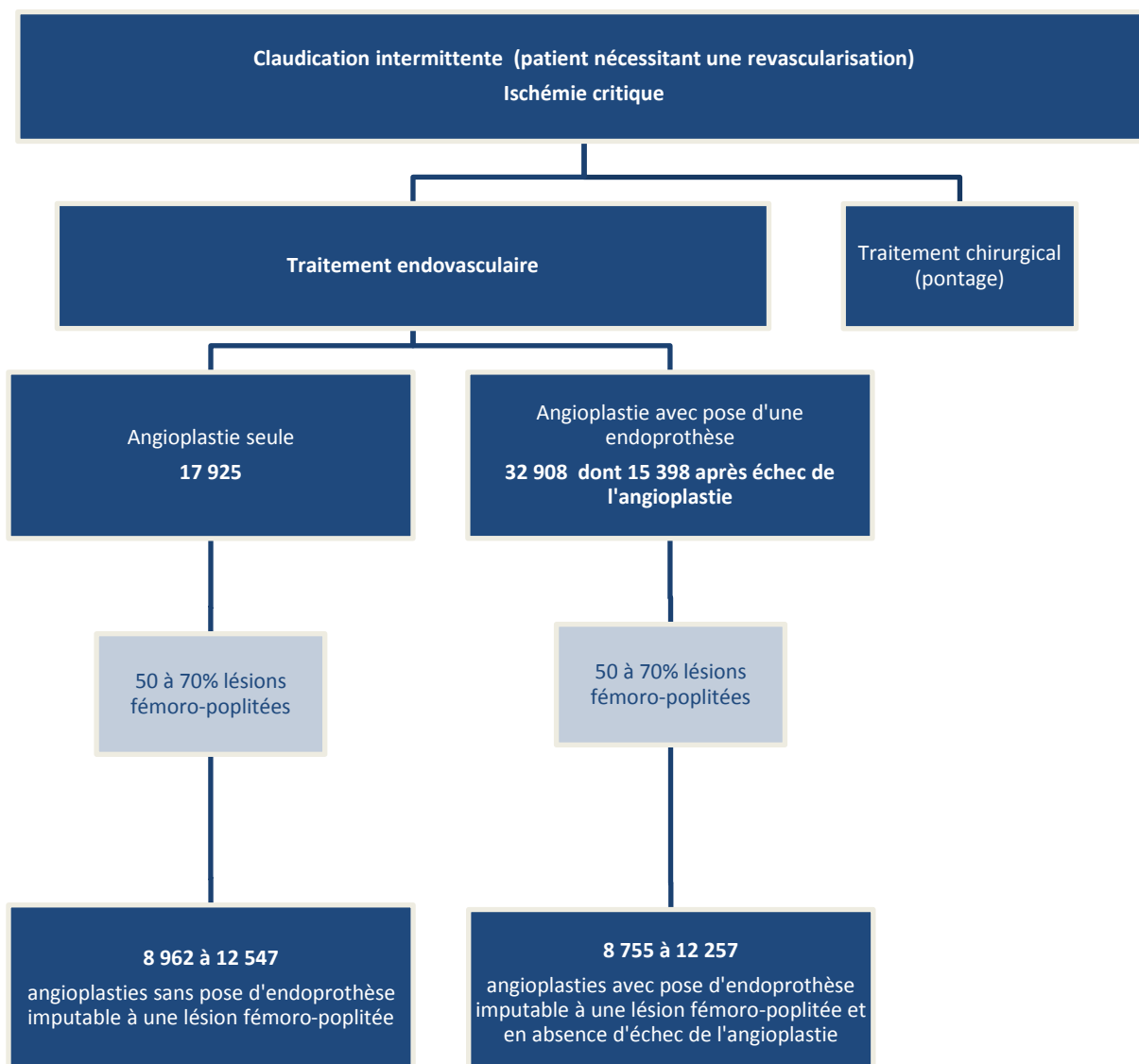
Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs procédures peuvent être réalisées pour un patient.

L'indication associée à l'acte EAAF 006 étant l'échec ou l'insuffisance d'une dilatation, si l'échec de l'angioplastie survient au cours de la même année, ces patients (n = 15 398) ont donc déjà été traités par angioplastie seule. A l'inverse 17 500 patients n'ont pas été traités par angioplastie seule.

Selon les experts, le nombre d'actes correspondant au sous-groupe des lésions fémoro-poplitées est compris entre 50 et 70 %.

**La population peut être estimée entre 17 700 et 24 800 patients par an.**





Référence	<p><b>LEVANT 1</b></p> <p><b>Rapport clinique :</b> A Prospective, Multicenter, Single Blind, Randomized, Controlled Trial Comparing the Lutonix Catheter vs. Standard Balloon Angioplasty for Treatment of Femoropopliteal Arteries with and without Stenting: LEVANT I</p> <p><b>Publication :</b> D. Scheinert <i>et al.</i> The LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) Trial for Femoropopliteal Revascularization. JACC: Cardiovascular intervention, vol7 n°1, 2014.</p>
Type de l'étude	<p>Étude de phase I/II</p> <p>Etude randomisée, contrôlée, prospective, multicentrique, menée en simple aveugle</p>
Date et durée de l'étude	<p>Première inclusion : 26/06/2009</p> <p>Dernière inclusion : 2/12/2009</p>
Objectif de l'étude	<p>Évaluer la sécurité et l'efficacité du cathéter de dilatation LUTONIX 035 dans le traitement de lésions sténotiques des artères fémoropoplitées par rapport à l'angioplastie par ballonnet standard (POBA)</p>
<b>METHODE</b>	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <p>Patients présentant une claudication ou une ischémie du membre cliniquement prouvée ainsi qu'une lésion de l'artère fémoro-poplitée détectable par angiographie.</p> <p>Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme non enceinte âgés de 18 ans minimum. Les femmes en âge de procréer doivent fournir un test de grossesse négatif dans les 7 jours de la procédure</li> <li>- Patients au stade 2, 3, 4 et 5 de la classification de Rutherford ;</li> </ul> <p>Critères angiographiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une seule lésion <i>de novo</i> ou resténotique &gt;70% (estimation visuelle) de l'artère fémorale superficielle ou poplitée, de longueur totale comprise en 4 et 15 cm ;</li> <li>- Diamètre du vaisseau cible compris entre 4 et 6 mm ;</li> <li>- Patients présentant un flux d'amont correct, avec artère perméable dénuée de lésion significative (sténose &gt;50%), confirmé par angiographie</li> </ul> <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espérance de vie &lt; 2 ans ;</li> <li>- Antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique dans les 3 mois ;</li> <li>- Procédure interventionnelle ou chirurgicale réalisée ou planifiée dans les 30 jours précédant la procédure de référence ;</li> <li>- Insuffisance rénale chronique (créatinine &gt;2,5 mg/L) ;</li> <li>- Antécédent d'acte chirurgical sur la lésion cible ;</li> <li>- Prise anticipée d'inhibiteurs IIb/IIIa avant randomisation ;</li> <li>- Lésion de longueur &lt; 4 cm ou &gt; 15 cm ou absence de segment artériel proximal normal pour mesure du pic de vélocité systolique (PSVR <math>\leq</math> 4) par échographie duplex (DUS) ;</li> <li>- Flux d'aval distal identifié comme incorrect (artère poplitée perméable dénuée de lésion significative (sténose &gt; 50 %) avec a minima un vaisseau perméable confirmé par angiographie ;</li> <li>- Anomalie significative du flux d'amont ;</li> <li>- Thrombose aiguë ou subaiguë du vaisseau cible ;</li> <li>- Calcification sévère de la lésion cible;</li> <li>- Occlusion aiguë du vaisseau ou apparition soudaine de symptômes ;</li> <li>- Utilisation de thérapies additionnelles (par exemple laser, athérectomie, cryoplastie, etc.)</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	<p>9 centres en Allemagne et en Belgique</p>

<b>Produits étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LUTONIX (modèle 9003 à ballon à élution de paclitaxel ;</li> <li>- Ballon nu</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Perte de lumière tardive (LLL) à 6 mois, déterminée par analyse angiographiques par un laboratoire indépendant.
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécurité (événements indésirables survenus à 30 jours liés au dispositif) ;</li> <li>- Perméabilité primaire<sup>23</sup> du segment traité à 6, 12 et 24 mois ;</li> <li>- Revascularisation de la lésion cible à 6, 12 et 24 mois cliniquement documentée (TLR) ;</li> <li>- Revascularisation du vaisseau cible à 6, 12 et 24 mois cliniquement documentée (TVR) ;</li> <li>- Succès du dispositif<sup>24</sup> ;</li> <li>- Succès procédural<sup>25</sup> ;</li> <li>- Évolution de l'index de pression systolique (IPS) à 6, 12 et 24 mois<sup>26</sup> par comparaison à l'état pré-procédural.</li> <li>- Évolution de la classification de Rutherford à 6, 12 et 24 mois<sup>27</sup> par comparaison à l'état pré-procédural.</li> <li>- Changement des résultats du « Walking Impairment Questionnaire » depuis la pré-procédure à 6, 12 et 24 mois<sup>28</sup>.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	La taille de l'échantillon n'a pas fait l'objet d'un calcul, s'agissant d'une étude exploratoire (first-in-man study).
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Après une étape de pré-dilatation du vaisseau lésé, les patients ont été répartis en deux groupes de stratification en fonction de critères prédéfinis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prédilatation réussie : assignation dans le groupe angioplastie sans stenting préalable (avec potentielle pose de stent de sauvetage) ;</li> <li>- Prédilatation non réussie : assignation au groupe angioplastie avec stenting préalable, (pose de stent post pré-dilatation).</li> </ul> <p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 La randomisation a été réalisée sur la base d'une utilisation séquentielle d'enveloppes scellées et numérotées par bloc de 4 fournies via un ordinateur générant la randomisation.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Analyse du critère de jugement principal réalisée en intention de traiter (ITT), par statistique descriptive, par comparaison directe des résultats obtenus pour les patients ayant reçu LUTONIX 035 ou un ballon standard, indépendamment du groupe de stratification (résultats poolés des groupes de stratification).</p> <p>Les variables continues sont présentées sous la forme de moyenne <math>\pm</math> écart-type. Les variables catégorielles sont présentées sous la forme de pourcentages et fréquences. Variables continues et variables catégorielles sont respectivement analysées sur la base d'un test t de Student et d'un test du Chi<sup>2</sup>. La significativité statistique est déterminée selon un test bilatéral.</p>

<sup>23</sup> définie comme l'absence de resténose de plus de 50% sans revascularisation. La perméabilité primaire prend fin à la survenue d'une réintervention ayant pour objectif le traitement de la lésion cible ou d'une occlusion totale de la lésion cible, à la réalisation d'un pontage chirurgical de la lésion cible, ou une amputation de l'extrémité motivée par une resténose ou une occlusion de la lésion cible

<sup>24</sup> Succès du défini comme le succès du chargement, de l'inflation, de la déflation et du retrait, avec obtention d'une sténose résiduelle finale de moins de 30% (détermination par angiographie quantitative)

<sup>25</sup> Succès procédural, défini comme l'obtention d'une sténose résiduelle finale de moins de 30%, objectivée par angiographie quantitative (après dilatation prolongée et pose de stent si nécessaire) ;

<sup>26</sup> L'IPS est le rapport entre la pression systolique prise à la cheville et la pression systolique humérale prise au bras. Normalement cet index est voisin de 1 et situé entre 0,9 et 1,3. Un index < 0,9 indique la présence d'une maladie artérielle, qu'elle soit ou non ressentie par le sujet. Cette artériopathie pourrait à terme retentir sur la circulation d'autres territoires que les membres inférieurs : cerveau (AVC), Coeur (infarctus) ou rein par exemple. Un index > 1,3 indique une rigidité exagérée des artères comprimées par le brassard. Cette rigidité des artères de cheville peut évoquer un diabète ou une insuffisance rénale. Cet index de pression est un excellent critère d'évolution de l'AOMI. Une baisse importante de cet index correspond à une aggravation de la maladie. ([http://www.macirculation.com/La-prise-des-PRESSIONS-DE-CHEVILLE-dans-l-A-O-M-I\\_a50.html](http://www.macirculation.com/La-prise-des-PRESSIONS-DE-CHEVILLE-dans-l-A-O-M-I_a50.html), site consulté le 25/08/2016)

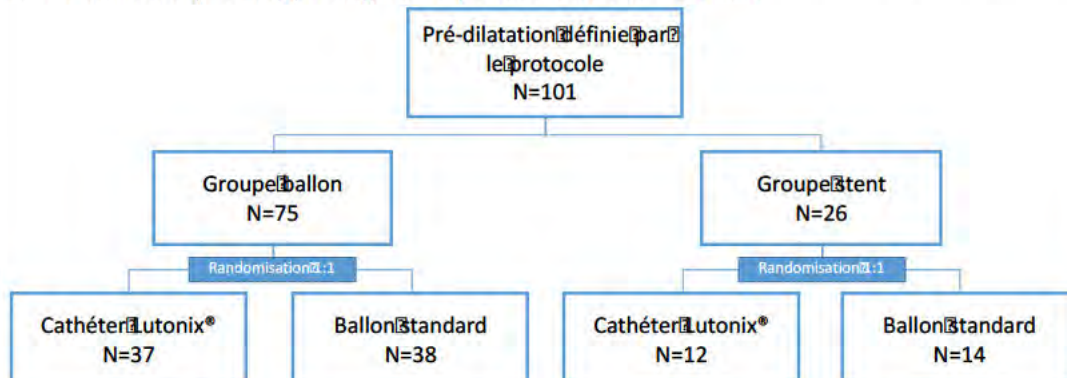
<sup>27</sup> La classification de Rutherford est utilisée pour décrire les maladies artérielles périphériques. Elle comporte 7 stades (de 0 à 6) : stade 0 asymptomatique, stade 1 légère claudication, catégorie 2 stade modérée, stade 3 grave claudication, stade 4 douleur au repos, stade 5 lésions trophiques distales, stade 6 ulcère étendu ou gangrène.

<sup>28</sup> Le « Walking Impairment Questionnaire » est utilisé pour évaluer l'effet d'un traitement sur un patient avec une maladie artérielle périphérique. Il permet l'évaluation de trouble de la marche.

## RESULTATS

### Nombre de sujets analysés

101 patients ont été inclus et randomisés dans les groupes ballon actif LUTONIX (n=49) et ballon standard (POBA) (n=52), sur la période 06/2009-12/2009.



En termes d'efficacité, les données couplées d'angiographie étaient évaluables pour 74 patients (80 % des patients traités par LUTONIX 035 et 67% traités par ballon nu). En termes de sécurité à 30 jours, les données étaient disponibles pour 97 patients sur 101 (100% des patients du groupe LUTONIX 035 et 92% des patients du groupe contrôle). Les données d'efficacité et de sécurité ont été rapportées à 6 mois pour 96 patients, à 12 mois pour 92 patients et à 24 mois pour 88 patients.

### Durée du suivi

24 mois

### Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Absence de différence statistiquement significative entre les groupes étudiés en termes de données démographiques, d'antécédents médicaux, de maladie périphérique vasculaire ou de caractéristiques des lésions.

Variable n, (%)	LUTONIX 035	Ballon nu	p-value
Age (ans)	67±8	70±10	NS
Index bras/cheville ± ET	0,69±0,23	0,60±0,36	NS
Genre (% homme)	34 (69)	30 (58)	NS
Catégorie de Rutherford (%) : 2 ; 3 ; 4 ; 5	11 ; 35 ; 1 ; 2	11 ; 37 ; 2 ; 2	NS
Fumeurs (%) anciens ; actuels	18 (37) 15 (31)	16 (31) 20 (39)	NS
Diabète type 2 (%)	22 (45)	26 (50)	NS
Hypertension (%)	47 (96)	45 (87)	NS
Dyslipidémie (%)	29 (59)	36 (69)	NS
Antécédents de maladie vasculaire périphérique (%)	32 (65)	28 (54)	NS
Antécédent d'événement cérébrovasculaire (%)	5 (10)	5 (10)	NS
Antécédents de maladie coronarienne (%)	19 (39)	23 (44)	NS
Insuffisance rénale (%)	10 (20)	17 (33)	NS
Insuffisance congestive cardiaque (%)	4 (8)	4 (8)	NS
Antécédents de valvulopathie	7 (14)	7 (14)	NS
Arythmie actuelle ou récurrente	8 (16)	9 (17)	NS
ABI à la sélection	0,7±0,2	0,6±0,4	NS
Questionnaire de mobilité réduite	Douleur, ou crampe aux mollets ou aux fesses	25±21	NS
	Distance (%)	17±18	NS
	Vitesse (%)	21±17	NS
	Escaliers (%)	40±34	26±26
<b>Lésion au niveau de l'artère fémorale superficielle</b>			

	Proximale	7 (14)	3 (6)	
	Moyenne	20 (40)	22 (42)	
	Distale	18 (37)	24 (46)	
	<b>Lésion au niveau de l'artère poplitée</b>			
	Proximale	3 (6)	2 (4)	
	Moyenne	1 (2)	1 (2)	
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	4,1±0,6	4,2±0,7	NS
	Diamètre de la sténose intra-segment(%)	82,5±16,5	85,3±17,4	NS
	Longueur de la lésion (mm)	80,8±37,0	80,2±37,8	NS
	Lésions <i>de novo</i>	44 (90)	46 (88)	NS
	Occlusions totales	20 (41)	22 (42)	NS
	<b>Paramètres de la procédure de référence</b>			
	<b>Moyenne±écart-type</b>	<b>LUTONIX 035</b>	<b>Ballon nu</b>	
	Durée de procédure (hh :mm)	01:01±00:27	00:54±00:24	
	<b>Pré-dilatation</b>			
	Pression maximale du ballon en pré-dilatation (atm)	10±2	9±2	
	% de sténose après pré-dilatation (estimation visuelle)	46±18	50±21	
	<b>Paramètres relatifs au ballonnet</b>			
	Pression de déploiement du ballonnet	9±2	9±2	
	Durée d'inflation	109±61	96±64	
	Durée totale de déplacement	00:42 ±00:39	NA	
	<b>Paramètres relatifs à la pose de stent</b>			
	Pose de stent concomitante	13 (27)	20 (38)	
	Pose de stent de sauvetage	1(3)	6 (16)	
	<b>Dissections</b>			
	Grade A	4 (44)	2 (20)	
	Grade B	3 (33)	1 (10)	
	Grade C	2 (22)	6 (60)	
	Grade D	0 (0)	1 (2)	
	<b>Dissections traitées</b>	3 (33)	8 (80)	
	<b>Méthode de traitement</b>			
	Stent	1 (33)	6 (75)	
	PTA	2 (67)	2 (25)	
<b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>	Perte luminale tardive (LLL) à 6 mois, déterminée par analyse des clichés angiographiques par un laboratoire indépendant			
	<b>Critère moyenne±écart-type</b>	<b>Lutonix</b>	<b>Ballon nu</b>	<b>p-value</b>
	Perte luminale tardive (mm), en ITT,	0,46±1,13 N=39	1,09±1,07 N=35	0,016
<b>Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<b>Sécurité (événements indésirables à 30 jours liés au dispositif)</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence d'évènement indésirable à 30 jours adjudiqué comme lié ou probablement lié au dispositif dans le groupe LUTONIX 035 ;</li> <li>- 4 événements ont été jugés par les investigateurs comme liés ou probablement liés au dispositif dans le groupe ballon nu.</li> </ul>			
	<b>Succès du dispositif et succès procédural</b>			
	Succès de la procédure,			

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- Les sites investigateurs ont reporté le succès de la procédure conformément à la définition usuelle.

	LUTONIX n=49 n, (%)	Contrôle n=52 n, %	p- value
Succès de la procédure <sup>29</sup> , selon la définition retenue au protocole	32 (65)	37 (71)	0,528
Succès de la procédure, selon la définition usuelle	49 (100)	51 (99)	
Succès du dispositif, selon la définition retenue au protocole	27 (55)	37(71)	0,094

#### Perméabilité primaire du segment traité à 6, 12 et 24 mois

En considérant les resténoses binaires angiographiques à 6 mois, les perméabilités primaires étaient de 71,8 % (28/39) et 48,6 % (17/35) pour les groupes LUTONIX 035 et ballon nu.

La resténose définie était au protocole par un pic de vélocité systolique (PSVR)  $\geq 2,0$  (échographie duplex (DUS))

#### Revascularisations de la lésion cible (TLR) et du vaisseau cible (TVR) à 6, 12 et 24 mois

TLR définie par toute revascularisation de la lésion cible, adjudiquée par le CEC.

	6 mois		12 mois		24 mois	
	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu
ITT (%)	12,8% (6/47)	22,2% (10/45)	28,9% (13/45)	33,3% (14/42)	35,7% (15/42)	48,8% (20/41)

#### Évolution de l'indice de pression systolique (IPS) à 6, 12 et 24 mois par rapport à l'état pré-procédural

	6 mois		12 mois		24 mois	
	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu
N	44	38	42	38	37	32
Amélioration entre la visite de suivi et l'inclusion (%)	0,20 $\pm$ 0,34	0,220 $\pm$ 0,33	0,180 $\pm$ 0,30	0,20 $\pm$ 0,46	0,20 $\pm$ 0,34	0,18 $\pm$ 0,33

#### Évolution de la classification de Rutherford à 6, 12 et 24 mois par comparaison à l'état pré-procédural

Classes de Rutherford	6 mois		12 mois		24 mois	
	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu
	1,7 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 1,5	1,6 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 1,1

#### Évolution des résultats du « Walking Impairment Questionnaire » à 6, 12 et 24 mois par comparaison à l'état pré-procédural

Amélioration //l'inclusion (résultats poolés)	6 mois		12 mois		24 mois	
	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu	LUTONIX 035	Ballon nu
Moyenne	35,3 $\pm$ 32,5	36,0 $\pm$ 35,1	29,7 $\pm$ 2,1	34,6 $\pm$ 35,3	40,8 $\pm$ 29,5	40,3 $\pm$ 32,0

#### Effets indésirables

Le tableau ci-dessous rassemble les évènements indésirables (EI) jugés par le CEC.

- <sup>29</sup> Au protocole, défini comme l'obtention d'une sténose résiduelle finale de moins de 30%, objectivée par angiographie quantitative (après dilatation prolongée et pose de stent si nécessaire).
- Selon la définition usuelle, procédure de référence terminée avec obtention d'une sténose résiduelle finale de moins de 30% par estimation visuelle.

Type d'EI	Sur 6 mois		Sur 12 mois		Sur 24 mois	
	LUTONIX 035 N=49	Ballon nu N=52	LUTONIX 035 N=49	Ballon nu N=52	LUTONIX 035 N=49	Contrôle N=52
	El non grave	■	■	■	■	■
El grave	■	■	■	■	■	■
Thrombose	0	0	1	0	1	0
Amputation	1	0	1	0	1	0
Décès	1	3	3	4	4	5
Revascularisation de la lésion cible	6	10	13	14	15	20
Revascularisation du vaisseau cible	6	11	13	15	15	21

<b>Référence</b>	<p>LEVANT 2 – Rapport d'étude clinique « A Prospective, Multicenter, Single Blind, Randomized, Controlled Trial Comparing the Moxy™ Drug Coated Balloon vs. Standard Balloon Angioplasty for Treatment of Femoropopliteal Arteries »: rapport CL0002-14. Analyse finale à 12 mois / Analyse intermédiaire à 24 mois.</p> <p>Publication: Rosenfield K. <i>et al.</i> Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for femoropopliteal artery disease. N Engl J Med. 2015;373:145-153</p>
<b>Type de l'étude</b>	Étude prospective, multicentrique, simple aveugle, randomisée et contrôlée
<b>Date et durée de l'étude</b>	Première inclusion le 20/07/2011 - Dernière inclusion le 10/07/2012. Dernière visite de suivi le 31/07/2013
<b>Objectif de l'étude</b>	Évaluer la sécurité et l'efficacité du cathéter de dilatation LUTONIX 035 dans le traitement des lésions sténotiques ou occlusives des artères fémorales superficielles et poplitées.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p>Cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme non enceinte d'âge <math>\geq 18</math> ans ;</li> <li>- Patients aux stades 2, 3 et 4 selon la classification de Rutherford ;</li> </ul> <p>Angiographiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion de longueur <math>\leq 15</math> cm ;</li> <li>- Jusqu'à deux lésions focales ou segments compris dans un segment de longueur <math>\leq 15</math> cm ;</li> <li>- Sténose <math>\geq 70</math> % par estimation visuelle;</li> <li>- Lésion commençant a minima à 1 cm en dessous de la bifurcation de l'artère fémorale commune et se terminant a minima à 2 cm sous le plateau tibial et a minima à 1 cm au-dessus du tronc tibiofibulaire ;</li> <li>- Lésion <i>de novo</i> ou lésion resténotique non stentée de plus de 90 jours depuis la première procédure d'angioplastie ;</li> <li>- Lésion située à plus de 3 cm de tout stent ;</li> <li>- Diamètres des vaisseaux compris entre 4 et 6 mm ;</li> <li>- Une lésion du membre controlatéral ne peut être traitée dans les 2 semaines précédant et/ou dans 30 jours suivant le protocole afin d'éviter toute confusion des complications ;</li> <li>- Pas d'autre intervention vasculaire dans les 2 semaines précédant le protocole et dans les 30 jours suivant le protocole.</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espérance de vie <math>&lt; 5</math> ans ;</li> <li>- Antécédent d'AVC hémorragique dans les 3 mois ;</li> <li>- Procédure interventionnelle ou chirurgicale réalisée ou planifiée dans les 2 semaines précédant la procédure de référence ou dans les 30 jours suivant celle-ci ;</li> <li>- Antécédent d'infarctus du myocarde, de thrombolyse ou d'angine dans les 2 semaines précédant l'inclusion ;</li> <li>- Classe de Rutherford 0, 1, 5 ou 6 ;</li> <li>- Insuffisance rénale ou maladie rénale chronique (Clairance de la créatinine <math>\leq 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ;</li> <li>- Utilisation anticipée d'inhibiteur de classes IIb/IIIa avant la randomisation ;</li> <li>- Accès rétrograde ipsilatéral ;</li> <li>- Lésion composite de longueur <math>&gt; 15</math> cm ou absence de segment proximal artériel normal permettant une mesure de la vélocité du flux</li> </ul>

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- par échographie duplex ;</li> <li>- Flux d'aval distal identifié comme incorrect (sténose &gt;50% de l'artère poplitée ou des 3 vaisseaux du tibia) ou intervention planifiée sur le système vasculaire distal à la lésion cible ;</li> <li>- Apparition soudaine de symptômes, occlusion rapide d'un vaisseau ou thrombose aiguë ou subaiguë du vaisseau cible ;</li> <li>- Calcification sévère rendant la dilatation de la lésion impossible ;</li> <li>- Utilisation de modalités de traitements primaires additionnelles (laser, athérectomie, cryoplastie, ballon incisif...).</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	54 centres
<b>Produits étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LUTONIX 035 (75/100/130cm) ;</li> <li>- Ballon nu</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>En termes de sécurité</b>, critère composite associant l'absence de décès périopératoires toutes causes (<math>\leq 30</math> jours) et l'absence à 1 an des événements suivant : amputation du membre de référence (avant ou après le genou), ré-intervention et décès liés au membre de référence.</p> <p><b>En termes d'efficacité</b>, perméabilité primaire de la lésion cible à 1 an, définie par l'absence de resténose de la lésion cible et par l'absence de revascularisation de la lésion cible (TLR).</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Efficacité</b> - Évaluation des critères suivants à 6, 12 et 24 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Succès du dispositif, succès technique et succès procédural aigus ;</li> <li>- Perméabilités primaire et secondaire ;</li> <li>- Perméabilités primaire et secondaire alternatives basées sur une définition alternative de resténose déterminée par des seuils de PSVR à l'échographie duplex (DUS) : PSVR &lt;2,0 ; PSVR &lt;2,5 et PSVR &lt;3,0 ;</li> <li>- Perméabilité clinique déterminée par échographie duplex (DUS) ;</li> <li>- Revascularisation de la lésion cible <ul style="list-style-type: none"> <li>o Motivée cliniquement ;</li> <li>o Totale (motivée cliniquement et par angiographie/ échographie duplex) ;</li> </ul> </li> <li>- Changement dans la classification de Rutherford à partir de l'état basal ;</li> <li>- Changement de l'index de pression systolique cheville-bras au repos, à partir de l'état basal ;</li> <li>- Changement des résultats du « Walking Impairment Questionnaire » depuis l'état basal ;</li> <li>- Changement dans le test des 6 minutes de marche : uniquement évalué pour un sous-groupe de patient ;</li> <li>- Changement de la qualité de vie à partir de l'état basal, mesuré grâce aux questionnaires suivants : EQ-5D et SF-36 v2.</li> </ul> <p><b>Sécurité</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence à 30 jours de décès toutes causes, d'amputation du membre de référence au-dessus de la cheville et revascularisation du vaisseau cible (critère de sécurité VIVA) ;</li> <li>- Critère composite associant l'absence de décès périopératoires toutes causes (<math>\leq 30</math> jours) et l'absence des événements suivants à 1, 6, 24, 36, 48 et 60 mois : amputation du membre de référence, ré-intervention et décès liés au membre de référence.</li> </ul> <p>Les critères suivants sont évalués à 1, 6, 24, 36, 48 et 60 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Décès toutes causes ;</li> <li>- Survie sans amputation (au-dessus de la cheville)</li> <li>- Revascularisation du vaisseau cible ;</li> <li>- Ré-intervention motivée par le traitement de thromboses du vaisseau cible ou d'une embolisation de sa vascularisation distale ;</li> <li>- Complication vasculaire majeure ;</li> </ul>

	- Réadmission pour évènement cardiovasculaire.
<b>Méthode de calcul de la taille de l'échantillon</b>	Nombre de sujet nécessaire a été calculé pour une puissance de l'étude de 90 % et pour détecter une différence de 17 % sur le critère de jugement principal d'efficacité à 12 mois : L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la supériorité du traitement par LUTONIX par rapport au ballon nu. La taille de l'échantillon a été estimée à l'aide du test du Chi <sup>2</sup> . Une perméabilité primaire de 59 % est supposée dans le bras LUTONIX et de 42% <sup>30</sup> dans le groupe ballon nu à 12 mois. Avec risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test bilatéral et considérant un taux d'attrition de 15 % à 1 an, la taille d'échantillon requise est de 476 patients.
<b>Méthode de randomisation</b>	La randomisation a été effectuée au moyen d'enveloppes au niveau de chaque site. Randomisation 2 : 1
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Population en intention de traiter. Analyses complémentaires en traitement reçu et per protocole. Gestion des données manquantes en utilisant une analyse de survie. <b>Analyse statistique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractères démographiques et à l'inclusion : comparaison des moyennes sur la base d'un test non paramétrique : test t de student ou test de Wilcoxon et comparaison des proportions sur la base d'un test du Chi<sup>2</sup> (base de données ITT) ;</li> <li>- Critère de jugement principal d'efficacité : analyse principale sur la base d'un test du Chi<sup>2</sup> pour l'inégalité des proportions binomiales ; test bilatéral ; <math>\alpha = 0,05</math> ; analyse secondaire sur la base d'une analyse de survie de Kaplan-Meier.</li> <li>- Critère de jugement principal de sécurité : analyse principale sur la base d'un test de Farrington &amp; Manning pour la non-infériorité des proportions ; test bilatéral ; <math>\alpha = 0,05</math>. (base de données ITT mais également en PP et en traitement reçu) ; analyse secondaire sur la base d'une analyse de survie de Kaplan-Meier.</li> <li>- Critères de jugement secondaire : analyse selon des tests d'hypothèses. Analyse principale en ITT. Statistiques descriptives pour les analyses en PP et en traitement reçu.</li> </ul>
<b>RESULTATS au 26/02/2014</b>	
<b>Nombre de sujets analysés</b>	476 patients randomisés, 420 patients lors du suivi à 12 mois
<b>Durée du suivi</b>	6, 12 et 24 mois

<sup>30</sup> Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Crabtree TR, Bloch DA, Ansel G; VIVA Physicians, Inc. Performance goals and endpoint assessments for clinical trials of femoropopliteal bare nitinol stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2007 May 1;69(6):910-9.

	Variable	LUTONIX 035 N=316	Ballon nu N=160	p
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	<b>Caractéristiques cliniques et démographiques</b>			
	Age (années)	67,8±10,0	69,0±9,0	NS
	sexe masculin % (n)	61,1 (193)	33,1(53)	NS
	Tabagisme actif % (n)	35,1 (111)	33,8 (54)	NS
	Dyslipidémie/Hypercholestérolémie % (n)	89,6 (283)	86,3 (138)	NS
	Diabète% (n)	43,4 (137)	41,9 (67)	NS
	Hypertension % (n)	89,2 (282)	87,5 (140)	NS
	Insuffisance rénale % (n)	3,5 (11)	4,4 (7)	NS
	Insuffisance cardiaque congestive % (n)	5,7 (18)	3,1(5)	NS
	Antécédent de maladie coronarienne % (n)	49,7 (157)	48,1 (77)	NS
	Antécédent d'infarctus du myocarde % (n)	19,9 (63)	17,5 (28)	NS
	Angine chronique % (n)	4,7 (15)	5,0 (8)	NS
	Antécédent de revascularisation coronaire % (n)	41,8 (132)	38,8 (62)	NS
	Antécédent d'évènements cérébro-vasculaires % (n)	11,4 (36)	11,3 (18)	NS
	Intervention antérieure du membre cible % (n)	23,4 (74)	17,5 (28)	NS
	Vaisseau cible <i>de novo</i> % (n)	83,9 (265)	87,5 (140)	NS
	Resténose % (n)	16,1 (51)	12,5 (20)	
	Catégorie de Rutherford % (n)			
	Stade 2	29,4 (93)	34,4 (55)	NS
	Stade 3	62,7 (198)	57,5 (92)	
	Stade 4	7,9 (25)	8,1 (13)	
	Indice de pression systolique cheville-bras du membre cible	0,74±0,20 (306)	0,73±0,18 (156)	NS
	Indice de pression systolique cheville-bras du membre controlatéral	0,87±0,23 (301)	0,87±0,20 (152)	NS
	<b>Caractéristiques angiographiques des lésions</b>			
	Une lésion traitée % (n)	98,1 (310)	96,9 (155)	NS
	Deux lésions traitées % (n)	1,9 (6)	3,1 (5/160)	
	Longueur moyenne de la lésion (mm), Laboratoire indépendant	62,7±41,4 (315)	63,2±40,4 (160)	NS
	longueur traitée (mm) (Moyenne)	107,9±47,0 (316)	107,9±49,4 (160)	NS
	pourcentage maximum de sténose (%) (Moyenne)	80,5±14,8 (316)	80,9±14,9 (160)	NS
	Diamètre moyen du vaisseau de référence (mm)	4,8±0,8 (476)	4,8±0,8 (160)	NS
	Lésion TASC A (%)	76,3 (241/316)	75,6 (121/160)	NS
	Lésion TASC B (%)	21,5 (68/316)	23,8 (38/160)	
	Lésion TASC C (%)	2,2 (7/316)	0,6 (1/160)	
	Calcification (%)	59,2 (187/316)	58,1 (93/160)	NS
	Occlusion totale (%)	20,6 (65/316)	21,9 (35/160)	NS
	<b>Localisation de la lésion</b>			
	artère fémorale superficielle proximale	9,2 (29/316)	8,1 (13/160)	NS
	artère fémorale superficielle médiale	51,3 (162/316)	45,6 (73/160)	
	artère fémorale superficielle distale	29,7 (94/316)	38,8 (62/160)	
	artère poplitée proximale	4,7 (15/316)	4,4 (7/160)	
	artère poplitée médiale	4,1 (13/316)	2,5 (4/160)	
	artère poplitée distale	0,9 (3/316)	0,6 (1/160)	
<b>Caractéristiques de l'intervention</b>	<b>Paramètres</b>		<b>LUTONIX 035</b>	<b>Ballon nu</b>
	Nombre total de ballons utilisés, % (n/N)			
	1		63,9% (202)	88,1% (141)
2		35,4% (112)	11,3% (18)	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	3	0,6% (2)	0,6% (1)					
	<b>Pré-dilatation</b>							
	Pré-dilatation réalisée, % (n/N)	100,0% (316)	100% (160)					
	% DS post pré-dilatation Moyenne±écart-type (n) (laboratoire indépendant)	40,8 ± 12,9 (312)	41,9 ± 13,5 (156)					
	<b>Traitement de référence</b>							
	% DS post dilatation par DCB Moyenne±écart-type (n)	26,5 ± 10,9 (312)	23,4 ± 12,3 (316)					
	Dissections traitées, % (n/N) (sites investigateurs)	36,0% (45/125)	37,1% (23/62)					
	Dissection post traitement de référence, % (n/N) (laboratoire indépendant)	63,4% (199/314)	71,7% (114/159)					
	Grade A	37,6% (118/314)	38,4% (61/159)					
	Grade B	23,2% (73/314)	25,8% (41/159)					
	Grade C	2,5% (8/314)	7,5% (12/159)					
	Grade D	0,0% (0/314)	0,0% (0/159)					
	<b>Traitement additionnel de la lésion cible, % (n/N)</b>							
	Angioplastie, % (n/N)	21,5% (68)	20,0% (32)					
	Stent, % (n/N)	2,5% (8)	6,9% (11)					
	%DS post traitement additionnel Moyenne±écart-type (n)	20,9 ± 9,8 (316)	21,0 ± 10,2 (159)					
	Dissection post traitement additionnel, % (n/N)	62,9% (198/315)	64,2% (102/159)					
	Grade A	37,5% (118/315)	37,1% (59/159)					
	Grade B	23,5% (74/315)	21,4% (34/159)					
	Grade C	1,9% (6/315)	5,7% (9/159)					
	Durée de la procédure (min) Moyenne±écart-type (n)	57,6 ± 29,8 (316)	56,6 ± 29,2 (160)					
<b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>	<b>En termes de sécurité,</b>							
	<i>Critère composite de sécurité</i> , défini par l'absence de décès périopératoires toutes causes (≤30 jours) et des événements suivants : amputation du membre de référence, ré-intervention liée au membre de référence et décès lié au membre de référence).							
	Adjudication par le CEC. 286/316 patients du groupe LUTONIX 035 et 143/160 du groupe ballon nu étaient évaluable.							
	<u>Analyse principale :</u>							
	<b>Variable</b>	<b>LUTONIX 035</b>	<b>Ballon nu</b>	<b>p</b>				
	<b>Absence d'événement sur la sécurité - Critère composite (%)</b>	83,9% (240/286)	79,0% (113/143)	0,005				
	<b>Décès peri-opératoire (&lt;30 jours)</b>	0,0% (0/308)	0,0% (0/155)	-				
	<b>Décès lié au membre à 12 mois</b>	0,0% (0/285)	0,0% (0/140)	-				
	<b>Amputation à 12 mois (%)</b>	0,3% (1/286)	0,0% (0/140)	-				
	<b>Revascularisation du membre cible à 12 mois</b>	15,4% (44/285)	21,0% (30/143)	-				
<u>Analyse secondaire</u> : analyse de Kaplan-Meier, analyse de sensibilité adaptée à une bonne appréhension des données manquantes.								
<b>LUTONIX 035</b>								
<b>Ballon nu</b>								
	Survie % (IC à 95%)	N even	N censure	N à risque	Survie % (IC à 95%)	N even	N censure	N à risque
<b>J30</b>	99,4%	2	9	305	99,4%	1	5	154

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	(97,5 ; 99,8%)				(95,6 ; 99,9%)																																																																	
<b>J183</b>	94,0% (9,7 ; 96,2%)	18	21	277	94,1% (88,9 ; 96,9%)	9	13	138																																																														
<b>J365</b>	86,7% (82,3 ; 90,1%)	39	66	211	81,5% (74,1 ; 86,9%)	27	35	98																																																														
<b>J730</b>	80,6% (75,0 ; 85,1%)	50	226	40	72,6% (63,5 ; 79,8%)	35	108	17																																																														
<p><b>En termes d'efficacité,</b> 264/316 patients du groupe LUTONIX 035 et 135/160 patients du groupe contrôle étaient évaluables.</p> <p><b>Analyse principale :</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>LUTONIX 035</th> <th>Ballon nu</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Perméabilité primaire (%)</b></td> <td>65,2% (172/264)</td> <td>52,6% (71/135)</td> <td>0,015</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Analyse secondaire :</b> analyse de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">LUTONIX</th> <th colspan="4">Ballon nu</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Survie % (IC à 95%)</th> <th>N event</th> <th>N censure</th> <th>N à risque</th> <th>Survie % (IC à 95%)</th> <th>N event</th> <th>N censure</th> <th>N à risque</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>J30</b></td> <td>94,9% (91,8 ; 96,8%)</td> <td>16</td> <td>9</td> <td>291</td> <td>93,7% (88,6 ; 96,6%)</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>146</td> </tr> <tr> <td><b>J183</b></td> <td>88,8% (84,7 ; 91,9%)</td> <td>34</td> <td>21</td> <td>261</td> <td>78,5% (71,1 ; 84,2%)</td> <td>33</td> <td>11</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td><b>J365</b></td> <td>73,5% (68,0 ; 78,2%)</td> <td>77</td> <td>60</td> <td>179</td> <td>56,8% (48,3 ; 64,4%)</td> <td>64</td> <td>27</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td><b>J730</b></td> <td>53,7% (45,3 ; 61,3%)</td> <td>108</td> <td>182</td> <td>26</td> <td>48,4% (37,7 ; 58,3%)</td> <td>69</td> <td>77</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table>									Variable	LUTONIX 035	Ballon nu	p-value	<b>Perméabilité primaire (%)</b>	65,2% (172/264)	52,6% (71/135)	0,015	LUTONIX					Ballon nu					Survie % (IC à 95%)	N event	N censure	N à risque	Survie % (IC à 95%)	N event	N censure	N à risque	<b>J30</b>	94,9% (91,8 ; 96,8%)	16	9	291	93,7% (88,6 ; 96,6%)	10	4	146	<b>J183</b>	88,8% (84,7 ; 91,9%)	34	21	261	78,5% (71,1 ; 84,2%)	33	11	116	<b>J365</b>	73,5% (68,0 ; 78,2%)	77	60	179	56,8% (48,3 ; 64,4%)	64	27	69	<b>J730</b>	53,7% (45,3 ; 61,3%)	108	182	26	48,4% (37,7 ; 58,3%)	69	77	14
Variable	LUTONIX 035	Ballon nu	p-value																																																																			
<b>Perméabilité primaire (%)</b>	65,2% (172/264)	52,6% (71/135)	0,015																																																																			
LUTONIX					Ballon nu																																																																	
	Survie % (IC à 95%)	N event	N censure	N à risque	Survie % (IC à 95%)	N event	N censure	N à risque																																																														
<b>J30</b>	94,9% (91,8 ; 96,8%)	16	9	291	93,7% (88,6 ; 96,6%)	10	4	146																																																														
<b>J183</b>	88,8% (84,7 ; 91,9%)	34	21	261	78,5% (71,1 ; 84,2%)	33	11	116																																																														
<b>J365</b>	73,5% (68,0 ; 78,2%)	77	60	179	56,8% (48,3 ; 64,4%)	64	27	69																																																														
<b>J730</b>	53,7% (45,3 ; 61,3%)	108	182	26	48,4% (37,7 ; 58,3%)	69	77	14																																																														
<b>Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires</b>	<b>En termes d'efficacité – Évaluation des critères suivants à 6, 12 et 24 mois :</b>																																																																					
	<b>Variable</b>	<b>LUTONIX</b>			<b>Contrôle</b>		<b>p-value</b>																																																															
	<b>Succès<sup>31</sup> du dispositif</b>	99,5% (430/432)			100,0% (180/180)		NS																																																															
	<b>Succès<sup>32</sup> technique</b>	89,2% (282/319)			86,8% (138/159)		NS																																																															
	<b>Succès<sup>33</sup> de la procédure</b>	88,9% (281/316)			86,9% (138/159)		NS																																																															
<b>- Perméabilité primaire;</b>																																																																						
<b>Visites</b>	<b>LUTONIX 035 (%)</b>			<b>Contrôle (%)</b>		<b>p-value</b>																																																																
<b>6 mois</b>	81,2% (225/277)			64,8% (92/142)		<0,001																																																																
<b>12 mois</b>	65,2% (172/264)			52,6% (71/135)		0,015																																																																

<sup>31</sup> Succès du dispositif, défini par un déploiement, une inflation et un retrait réalisés avec succès.

<sup>32</sup> Succès technique, défini par le succès du dispositif et une sténose finale résiduelle ≤30% par estimation visuelle sans déploiement du stent ;

<sup>33</sup> Succès procédural, défini par l'obtention d'une sténose résiduelle finale ≤30% confirmée par l'analyse du laboratoire indépendant en l'absence d'effets indésirables sérieux survenant durant la procédure de référence

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

<b>24 mois</b>	31,8% (49/154)	20,0% (17/85)	0,047					
<b>- Perméabilité secondaire;</b>								
<b>Visites</b>	<b>LUTONIX 035 (%)</b>	<b>Contrôle (%)</b>	<b>p-value</b>					
<b>6 mois</b>	86,2% (232/269)	71,2% (99/139)	<0,001					
<b>12 mois</b>	75,9% (189/249)	68,3% (82/120)	0,126					
<b>24 mois</b>	65,9% (54/82)	56,4% (22/39)	0,317					
<b>Perméabilité clinique déterminée par écho-doppler</b>								
Définie comme l'absence de resténose binaire de la lésion cible, adjudiquée par le laboratoire indépendant, et par l'absence d'antécédent de revascularisation de la lésion cible, adjudiquée par le CEC.								
<b>Visites</b>	<b>LUTONIX 035 (%)</b>	<b>Contrôle (%)</b>	<b>p-value</b>					
<b>6 mois</b>	81,2% (225/277)	65,5% (93/142)	<0,001					
<b>12 mois</b>	65,2% (172/264)	52,6% (71/135)	0,015					
<b>24 mois</b>	31,8% (49/154)	20,2% (17/84)	0,053					
<b>Revascularisation de la lésion cible (analyse statistique principale)</b>								
- TLR adjudiqué par le CEC : cliniquement documenté et objectivé par angiographie / échographie duplex.								
<b>TLR totale</b>								
<b>Suivi</b>	<b>LUTONIX 035</b>	<b>Ballon nu</b>						
	% (n/N)	% (n/N)						
<b>6 mois</b>	94,0% (280/298)	04,0% (142/251)						
<b>12 mois</b>	87,7% (250/285)	83,2% (119/143)						
<b>24 mois</b>	73,3% (110/150)	64,1% (50/78)						
<b>TLR<sup>34</sup> cliniquement motivée</b>								
<b>Suivi</b>	<b>LUTONIX 035</b>	<b>Ballon nu</b>						
	% (n/N)	% (n/N)						
<b>6 mois</b>	94,0% (280/298)	95,4% (144/151)						
<b>12 mois</b>	87,7% (250/85)	84,6% (121/143)						
<b>24 mois</b>	73,8% (110/149)	68,0% (51/75)						
<b>Changement dans la classification de Rutherford</b>								
		<b>LUTONIX 035</b>			<b>Ballon nu</b>			
<b>Classe de Rutherford</b>	<b>T0</b>	<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>24 mois</b>	<b>T0</b>	<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>24 mois</b>
0 (%)	0	52,8	51,7	51,7	0	49,7	42,7	46,3
1 (%)	0	22,5	24	25,8	0	20,7	28,2	23,9
2 (%)	29,4	11,6	15,6	11,7	34,4	12,4	13,7	23,9
3 (%)	62,7	10,9	6,8	10,8	57,5	16,6	14,5	6
4 (%)	7,9	1,8	1,9	0	8,1	0	0,8	0
5 (%)	0	0,4	0	0	0	0,7	0	0
<b>Amélioration (%)</b>	-	86,3	88,2	86,7	-	81,4	82,4	89,6

<sup>34</sup> TLR cliniquement documentée, définie par une revascularisation de la lésion cible avec une sténose de plus de 50% de la lésion cible déterminée par échographie duplex ou angiographie et des symptômes d'un nouvel épisode d'ischémie distale (dégradation de l'IPS ou dégradation de la classe de Rutherford associées au membre cible).

**Changement de l'index cheville-bras au repos**

Visites	Lutonix		Contrôle		Changements
	Données	Changements	Données	Changements	Différence lutonix-contrôle (IC 95%)
T0	0,74	-	0,73	-	-
6 mois	0,93	0,20	0,88	0,16	0,04
12 mois	0,91	0,17	0,90	0,18	-0,01
24 mois	0,87	0,14	0,90	0,16	-0,02

**Changement dans le test des 6 minutes de marche (pour un sous-groupe de patient)**

Visites	LUTONIX 035		Ballon nu		Changements
	Données	Changements	Données	Changements	Différence lutonix-contrôle (IC 95%)
T0 (m)	306,3	-	295,6	-	-
6 mois (m)	357,2	42,5	357,3	61,1	-18,6
12 mois (m)	356,3	45	341,9	37,4	7,6
24 mois (m)	360,7	42,5	387,3	70,5	-27,9

**Changement dans la qualité de vie (mesurée par l'EQ-5D et par le SF-36 v2)**

Variable	LUTONIX 035				Ballon nu			
	T0	6 mois	12 mois	24 mois	T0	6 mois	12 mois	24 mois
EQ-5D	0,73	0,81	0,82	0,80	0,71	0,81	0,79	0,81
Changement par rapport à T0	-	0,08	0,09	0,05	-	0,10	0,08	0,11
SF-36 (physique)	35,7	42,5	42,1	41,2	35,6	41,7	40,8	40,9
Changement par rapport à T0	-	6,6	6,0	4,1	-	6,3	5,4	5,3
SF-36 (mental)	51,6	51,2	52,1	52,3	50,7	52,6	50,7	52,1
Changement par rapport à T0	-	-0,7	0,2	-0,1	-	1,6	0,4	2,0

**En termes de sécurité,**

Absence à 30 jours de toute cause de mort, d'amputation du membre au-dessus du genou et revascularisation du vaisseau cible.

Variable	LUTONIX 035 (%)	Ballon nu (%)	Différence (IC 95%) (%)	p
Sécurité à 1 mois	99,7 (307/308)	99,4% (154/155)	0,3%	NS

**Événements indésirables**

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables probablement ou très probablement liés au dispositif au cours des 24 mois (jugés par le CEC).

Catégorie d'événements indésirables	Code événement	LUTONIX 035 (N=316) (%)	Contrôle (N=160) (%)
<b>3 Événements hémorragiques</b>	Site d'accès : hématome	■	■
<b>5 Événements angiographiques</b>	Lésion/dissection du vaisseau cible avec le traitement étudié	■	■
	Lésion/dissection du vaisseau cible avec le post-traitement	■	■
	Embolisation distale avec le traitement étudié	■	■
	Embolisation distale avec le post-traitement	■	■
	Thrombose	■	■
<b>6 Événements vasculaires</b>	Resténose de la lésion étudiée	■	■
	Resténose du vaisseau non étudié	■	■
	Revascularisation clinique de la lésion cible	■	■
	Revascularisation secondaire de la lésion cible	■	■
	Revascularisation de l'extrémité non ciblée	■	■
	Douleur de l'extrémité cible	■	■
	Ulcère ischémique de l'extrémité cible	■	■
	Douleur bilatérale des extrémités inférieures	■	■
	Claudication	■	■
<b>Total</b>		■	■

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables probablement ou très probablement liés à la procédure au cours des 24 mois (jugés par le CEC).

Catégorie d'événements indésirables	Code événement	LUTONIX 035 (N=316) (%)	Ballon nu (N=160) (%)
<b>2 Événements cliniques</b>	Insuffisance rénale	■	■
	troubles gastro-intestinaux	■	■
<b>3 Événements hémorragiques</b>	Site d'accès : hématome	■	■
	Site d'accès : hémorragie nécessitant une transfusion	■	■
	Pseudo anévrisme	■	■
	Saignement rétro-péritonéal	■	■
	Autres hémorragie	■	■
<b>5 Événements angiographiques</b>	Lésion/dissection du vaisseau cible avec le traitement étudié	■	■
	Lésion/dissection du vaisseau cible avec le post-traitement	■	■
	Embolisation distale avec le traitement étudié	■	■
	Embolisation distale avec le	■	■

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles



	post-traitement		
	Thrombose	■	■
<b>6 Évènements vasculaires</b>	Resténose de la lésion étudiée	■	■
	Resténose du vaisseau non étudié	■	■
	Revascularisation clinique de la lésion cible	■	■
	Revascularisation secondaire de la lésion cible	■	■
	Revascularisation de l'extrémité non ciblée	■	■
	Ischémie du membre cible non aigue	■	■
	Douleur de l'extrémité cible	■	■
	Ulcère ischémique de l'extrémité cible	■	■
	Douleur bilatérale des extrémités inférieures	■	■
	Claudication	■	■
	<b>7 Évènements autres</b>	autres	■
<b>Total</b>		■	■

Le tableau suivant présente les évènements indésirables graves au cours des 24 mois de suivi (jugés par le CEC) ayant une fréquence  $\geq 1\%$  pour au moins un des groupes.

Catégorie d'évènements indésirables	Code événement	LUTONIX	
		035 (N=316) (%)	Ballon nu (N=160) (%)
<b>1 Évènements cardiaques</b>	Angine	■	■
	Fibrillation atriale	■	■
	Autre arythmie	■	■
	Infarctus du myocarde : inconnu	■	■
	Insuffisance cardiaque congestive après la sortie de l'hôpital	■	■
	Autre	■	■
<b>2 Évènements cliniques</b>	Autres infections locales	■	■
	Insuffisance respiratoire : exacerbation de BPCO	■	■
	Pneumonie	■	■
	Néoplasie	■	■
	Autre	■	■
	Blessure orthopédique	■	■
	Maladie orthopédique	■	■
	Troubles gastro-intestinaux	■	■
	Cataracte	■	■
	Douleur thoracique non cardiaque	■	■
<b>3 Évènements hémorragiques</b>	Pseudo anévrisme	■	■
	Saignement gastro-intestinal	■	■

		Autre hémorragie	■	■
<b>4 Évènements neurologiques</b>		Accident vasculaire-cérébral	■	■
		Autre	■	■
		Syncope, étourdissements, vertiges	■	■
<b>5 Évènements angiographiques</b>		Lésion/dissection du vaisseau cible avec le traitement étudié	■	■
		Lésion/dissection du vaisseau cible avec le post-traitement	■	■
		Thrombose	■	■
<b>6 Évènements vasculaires</b>		Resténose de la lésion cible	■	■
		Resténose du vaisseau étudié	■	■
		Resténose du vaisseau non étudié	■	■
		Revascularisation clinique de la lésion cible	■	■
		Revascularisation de l'extrémité non ciblée	■	■
		Douleur à l'extrémité ciblée	■	■
		Douleur à l'extrémité non ciblée	■	■
		Autre	■	■
		Douleur bilatérale des extrémités inférieures	■	■
<b>8 Non-événement / Décès</b>		Cause inconnue de décès	■	■
<b>Total</b>			■	■

\*le total comprend également les évènements dont la fréquence est inférieure à 1%.