

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

29 mai 2018

Faisant suite à l'examen du 20/03/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 03/04/2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 29/05/2018.

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 (*cf. page 4*)

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 ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 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) :	Suffisant, en raison de : – 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 ≤ 18 cm et ≥ 70 %) ou occlusion (≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. – 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.
Comparateur(s) retenu(s) :	Ballon nu
Amélioration du SA :	ASA IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge des références du ballon à élution de principe actif LUTONIX (31/10/2022)

Données analysées :	Les nouvelles données spécifiques fournies dans le dossier sont : – Une analyse en sous-groupes des centres allemands de l'étude contrôlée randomisée LEVANT 2, – Les résultats à 24 mois du registre prospectif, multicentrique, simple bras GLOBAL SFA, – Les données de matériovigilance
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	Les modalités d'utilisation sont les suivantes : – Il convient de faire avancer LUTONIX 035 jusqu'au site cible le plus rapidement possible (≤ 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 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. – 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 prédilatation. 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 endoprothèse, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.

Conditions du 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 GLOBAL SFA registry. – 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.
Population cible :	La population peut être estimée entre 19 000 et 26 500 patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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). Cette demande correspond à une réévaluation de l'amélioration du service attendu dans les indications inscrites sur la LPPR : « Traitement d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion ≤ 10 cm) du segment fémoropoplité au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 mm et 7 mm. ».

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références du ballon à élution de principe actif existent avec longueur utile de LUTONIX 035 de 100 cm ou 130 cm, des diamètres du ballon compris entre 4 et 7 mm et des longueurs du ballon comprises entre 20 et 150 mm.

Les modèles et référence faisant l'objet de la demande sont les suivants :

Références des cathéters LUTONIX 035, modèle 9004 sans marqueurs GeoAlign de longueur 100 cm							
Longueur ballon							
Diamètre	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				
Références des cathéters LUTONIX 035, modèle 9004 sans marqueurs GeoAlign de longueur 130 cm							
Longueur ballon							
Diamètre	20	40	60	80	100	120	150
4	9020413 400020	9004-400043	9004-400063	9020413 400080	9004-400103	9020413 400120	9020413 400150
5	9020413 500020	9004-500043	9004-500063	9020413 500080	9004-500103	9020413 500120	9020413 500150
6	9020413 600020	9004-600043	9004-600063	9020413 600080	9004-600103	9020413 600120	9020413 600150
7	9020413 700020	9020413 700040	9020413 700060				
Références des cathéters LUTONIX 035, modèle 9004 avec marqueurs GeoAlign de longueur 100 cm							
Longueur ballon							
Diamètre	20	40	60	80	100	120	150
4	9090410 400020	9090410 400040	9090410 400060	9090410 400080	9090410 400100	9090410 400120	9090410 400150
5	9090410 500020	9090410 500040	9090410 500060	9090410 500080	9090410 500100	9090410 500120	9090410 500150
6	9090410 600020	9090410 600040	9090410 600060	9090410 600080	9090410 600100	9090410 600120	9090410 600150
7	9090410 700020	9090410 700040	9090410 700060				
Références des cathéters LUTONIX 035, modèle 9004 avec marqueurs GeoAlign de longueur 130 cm							
Longueur ballon							
Diamètre	20	40	60	80	100	120	150
4	9090413 400020	9090413 400040	9090413 400060	9090413 400080	9090413 400100	9090413 400120	9090413 400150
5	9090413 500020	9090413 500040	9090413 500060	9090413 500080	9090413 500100	9090413 500120	9090413 500150
6	9090413 600020	9090413 600040	9090413 600060	9090413 600080	9090413 600100	9090413 600120	9090413 600150
7	9090413 700020	9090413 700040	9090413 700060				

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est le « Traitement d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion ≤ 10 cm) du segment fémoropoplité au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 mm et 7 mm. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le ballonnet nu.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le ballon à élution de paclitaxel LUTONIX 035 est inscrit sur la LPPR par arrêté du 25 octobre 2017¹ (JO du 31 octobre 2017) suite à l'avis rendu par la Commission le 02 mai 2017².

Les nouvelles références du ballon à élution de paclitaxel LUTONIX 035 avec marqueur GeoAlign³ sont inscrites sur la LPPR par arrêté du 15 décembre 2017⁴ (JO du 19 décembre 2017) suite à l'avis rendu par la Commission le 24 octobre 2017⁵.

La date de fin de prise en charge du ballon à élution de paclitaxel LUTONIX est fixée au 31 octobre 2022⁶.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le British Standard Institution (BSI) (n°0086), Grande-Bretagne.

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.

¹ Arrêté du 25 octobre 2017 portant inscription du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 de la société BARD France au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/10/25/SSAS1730107A/jo> [consulté le 09/02/2018]

² Avis de la Commission du 02 mai 2017 relatif à LUTONIX 035, ballonnet à élution de paclitaxel. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5219_LUTONIX%20035_2_mai_2017_\(5219\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5219_LUTONIX%20035_2_mai_2017_(5219)_avis.pdf) HAS ; 2017. [consulté le 09/02/2018]

³ Les références LUTONIX avec marqueur GeoAlign correspondent à la présence de marqueurs non radioopaques sur le corps du cathéter. Les graduations sont indiquées par des bandes espacées de 1 cm. La distance depuis l'extrémité distale du cathéter est marquée tous les 10 cm. Les bandes plus larges indiquent le point intermédiaire (5 cm) entre les distances marquées

⁴ Arrêté du 15 décembre 2017 portant modification des conditions d'inscription du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 de la société BARD France au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000036230851 [consulté le 09/02/2018]

⁵ Avis de la Commission du 24 octobre 2017 relatif à LUTONIX 035, , ballonnet à élution de paclitaxel. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5463_LUTONIX%20035%20GeoAlign_24_octobre_2017_\(5463\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5463_LUTONIX%20035%20GeoAlign_24_octobre_2017_(5463)_avis.pdf). [consulté le 09/02/2018]

⁶ Arrêté 20 décembre 2017 portant inscription du ballon à élution de principe actif RANGER de la société BOSTON SCIENTIFIC au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000036245624&fastPos=2&astReqId=1506705409&navigateur=navigateurnaturetexte&modifier=ARRETE&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 01/03/2018]

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.

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 $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

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).

LUTONIX 035 avec marqueurs GeoAlign correspond à un complément de gamme du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035. Aucune modification n'a été apportée sur le ballon à élution de principe actif, seul le cathéter est concerné par l'ajout d'un système de repérage GeoAlign. Ces références correspondent à la présence de marqueurs non radioopaques sur le corps du cathéter. Les graduations sont indiquées par des bandes espacées de 1 cm. La distance depuis l'extrémité distale du cathéter est marquée tous les 10 cm. Les bandes plus larges indiquent le point intermédiaire (5 cm) entre les distances marquées.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50, 01/01/2018), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code Acte	Libellé
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
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
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
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
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis⁷ relatif à la demande d'inscription du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 du 02 mai 2017, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA IV par rapport au ballon nu. Les indications retenues étaient identiques à celles revendiquées pour cette nouvelle demande.

Cet avis était argumenté à l'aide de quatre études spécifiques de LUTONIX 035 :

- L'étude de faisabilité LEVANT 1 contrôlée randomisée, multicentrique, incluant 101 patients suivis à 24 mois,
- L'étude LEVANT 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 $486,5 \pm 198,9$ (691) jours.

Le renouvellement d'inscription était subordonné à la transmission des résultats à long terme des études LEVANT 2 et GLOBAL SFA registry ainsi qu'à la réalisation d'une étude de suivi en pratique française. Cette étude devait avoir pour objectif d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-

⁷ Avis de la Commission du 02 mai 2017 relatif à LUTONIX, ballon à élution de paclitaxel. HAS ; 2016; [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5219_LUTONIX%20035_2_mai_2017_\(5219\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5219_LUTONIX%20035_2_mai_2017_(5219)_avis.pdf)

intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Trois métaanalyses sont fournies dans le dossier :

- La métaanalyse de Kayssi⁸ et al/ est fournie dans le dossier. Cette métaanalyse avait pour objectif de comparer l'efficacité des ballons à élution de principe actif à celle des ballons nus chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique au stade claudication intermittente ou ischémie critique. Les critères de jugement principaux étaient : l'incidence des amputations, le taux de survie sans amputation, le taux d'absence d'amputation (défini par la perméabilité du vaisseau cible et l'absence d'amputation), la perméabilité primaire et secondaire du vaisseau⁹ et la mortalité.

Onze études contrôlées randomisées ont été retenues pour cette métaanalyse, Dans 7 études les lésions étaient localisées au niveau des artères fémoropoplitées, dans 3 études les lésions étaient localisées au niveau des artères tibiales et une étude incluait des patients ayant des lésions fémoropoplitées et tibiales. Les résultats de cette métaanalyse sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats de la métaanalyse comparant les ballons à élution de paclitaxel aux ballons nus

Critère d'évaluation	Suivi (mois)	Nombre de patients (nombre d'études)	OR [IC 95 %]	P
Taux d'amputation	6	541 (7)	1,21 [0,39 ; 3,80]	NS
	12	1 649 (9)	1,56 [0,73 ; 3,33]	
	24	493 (3)	0,65 [0,11 ; 3,88]	
	60	102 (1)	4,82 [0,52 ; 44,70]	
Survie sans amputation	12	358 (1)	0,68 [0,38 ; 1,19]	NS
Perméabilité primaire	6	162 (2)	1,47 [0,22 ; 9,57]	NS
	12	882 (3)	1,92 [1,45 ; 2,56]	P < 0,0001
	24	406 (2)	3,51 [2,26 ; 5,46]	P < 0,0001
Perte de lumière tardive	6	603 (7)	-0,64 mm [-1,00 ; -0,28]	P < 0,0001
	12	535 (3)	-0,73 mm [-1,59 ; 0,13]	NS
	24	102 (1)	-0,80 mm [-1,44 ; -0,16]	
Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)	6	603 (7)	0,28 [0,17 ; 0,47]	P < 0,00001
	12	1900 (11)	0,40 [0,31 ; 0,51]	P < 0,0001
	24	508 (3)	0,28 [0,18 ; 0,44]	P < 0,0001
	60	102 (1)	0,21 [0,09 ; 0,51]	
Décès	6	541 (7)	0,81 [0,31 ; 2,14]	NS
	12	1649 (9)	1,04 [0,64 ; 1,71]	NS
	24	595 (4)	2,13 [1,08 ; 4,20]	NS
	60	102 (1)	1,92 [0,71 ; 5,19]	
Resténose binaire	6	528 (6)	0,44 [0,29 – 0,67]	0,00017
	12	1094 (4)	0,38 [0,15 ; 0,98]	0,00003

⁸ Kayssi A, Al-Atassi T, Oreopoulos G, Roche-Nagle G, Tan KT, Rajan DK, Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs (Review), Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 4;(8).

⁹ la perméabilité primaire et secondaire du vaisseau étaient déterminées par la perte de lumière tardive, le taux de revascularisation de la lésion (TLR), et le taux de resténose binaire mesuré par ultrason ou angiographie.

	24	87 (1)	0,26 [0,10 ; 0,66]	
	60	102 (1)	0,12 [0,05 ; 0,30]	

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la qualité de vie, la variation du score de Rutherford, la distance de marche à 12 mois.

- La métaanalyse de Giacoppo¹⁰ et al comparant les ballons à élution de principe actif aux ballons nus avait pour objectif d'évaluer le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) et de mortalité toute cause à 12 mois et au cours du suivi. Huit essais contrôlés randomisés (1 341 patients) étaient retenus : BIOLUX –PI¹¹, FAIR¹², FemPac¹³, IN.PACT SFA¹⁴, LEVANT I¹⁵, LEVANT 2¹⁶, PACIFIER¹⁷ et THUNDER^{18, 19}. Les lésions traitées dans l'ensemble des essais étaient des sténoses/occlusions des artères fémoro-poplitées. Les résultats de cette métaanalyse montraient une diminution du risque de revascularisation de la lésion cible de 67 % dans le groupe ballon à élution de principe actif par rapport au groupe ballon nu (RR 0,33 [0,19 ; 0,57], p < 0,001, avec un test d'hétérogénéité significatif I² = 69,4 %). Une analyse de sensibilité excluant de manière séquentielle chaque essai ne modifie pas les résultats observés sur le TLR. La métaanalyse des 2 essais relatifs à LUTONIX mettait en évidence un RR de 0,78 [0,53 ; 1,14], p = NS, I² = 0) et un RR de 0,21 [0,14 ; 0,32] p < 0,001, I² = 0) pour les 6 autres essais.

Aucune différence sur la mortalité toute cause à 1 an n'était mise en évidence entre les 2 groupes de traitement (RR = 0,96 IC₉₅ % [0,47 ; 1,95], i² = 0).

Dans ces 2 métaanalyses la recherche bibliographique était exhaustive (pas recherche des essais randomisés non publiés dans la métaanalyse de Giacoppo et al), les critères de sélection des études retenues sont renseignés après une extraction réalisée au moins en double. Le nombre d'études exclues et les raisons des exclusions sont renseignés. Les essais inclus dans la métaanalyse de Kayssi et al incluait des patients ayant des lésions fémoropoplitées et sous poplitées, seuls des patients ayant des lésions fémoropoplitées étaient inclus dans la métaanalyse de Giacoppo.

- La métaanalyse de Jongsma²⁰ et al avait pour objectif de comparer les ballons à élution de principe actif aux ballons nus pour le traitement des lésions fémoro-poplitées. Neuf essais contrôlés randomisés étaient inclus. Les critères de jugement étaient le taux de resténose binaire, défini par une diminution > 50 % du diamètre de la lésion mesuré par

¹⁰ Giacoppo D, Cassese S, Harada Y, Collieran R, Michel J, Fusaro M, et al. Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Aug;9(16):1731–42

¹¹ Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, et al. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. J Endovasc Ther 2015;22:14–21.

¹² Krankenberg H, Tubler T, Ingwersen M, et al. Drug-coated balloon versus standard balloon for superficial femoral artery in-stent restenosis: the Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. Circulation 2015;132:2230–6.

¹³ Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation 2008;118:1358–65.

¹⁴ Tepe G, Laird J, Schneider P, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. Circulation 2015;131:495–502.

¹⁵ Scheinert D, Duda S, Zeller T, et al. 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. J Am Coll Cardiol Interv 2014;7:10–9.

¹⁶ Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. N Engl J Med 2015;373:145–53.

¹⁷ Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation 2008;118:1358–65.

¹⁸ Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. N Engl J Med 2008;358:689–99.

¹⁹ Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. J Am Coll Cardiol Interv 2015;8:102–8.

²⁰ Jongsma H, Bekken JA, de Vries J-PPM, Verhagen HJ, Fiore B. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 2016 Nov;64(5):1503–14.

angiographie ou échographie doppler avec un pic de vélocité systolique (PSVR) > 2,5, la perte de lumière tardive, TLR, amélioration de l'index bras cheville ; amélioration clinique mesurée par une amélioration du score de Rutherford. Sept essais ayant déjà été pris en compte dans la métaanalyse de Kayssi, cette métaanalyse n'a pas été retenue.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les études contrôlées randomisées LEVANT 1, et LEVANT 2 étant décrites dans l'avis relatif à la première demande d'inscription et elles ne seront pas à nouveau décrites dans cet avis.

Les nouvelles données spécifiques fournies dans le dossier sont :

- Une analyse en sous-groupes des centres allemands de l'étude contrôlée randomisée LEVANT 2,
- Les résultats à 24 mois du registre prospectif, multicentrique, simple bras GLOBAL SFA,

❶ La publication de Scheinert²¹ et al avait pour objectif de décrire les résultats de l'étude LEVANT 2 dans les centres allemands et d'étudier les facteurs ayant contribué à une différence par rapport aux résultats globaux de l'étude. Cette analyse en sous-groupe n'était pas prévue dans le protocole de l'étude.

L'étude LEVANT 2 est un essai contrôlé randomisé (randomisation 2.1) prospectif, multicentrique (54 centres en Europe dont 8 centres allemands et aux États-Unis) ayant 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 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 ≤ 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 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.

Tous les patients ainsi que leur 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 resténose²².
- Le critère de jugement principal de sécurité composite associait l'absence de décès périopératoires toutes causes (≤ 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 adjudiquée par un comité indépendant.

Entre juillet 2011 et juillet 2012, 476 randomisés (316 dans le groupe LUTONIX et 160 dans le groupe ballon nu) étaient randomisés.

Cette analyse en sous-groupe porte sur 126 patients (83 dans le groupe LUTONIX et 43 dans le groupe ballon nu), (âge moyen $67,1 \pm 9,6$ ans, 79 homme) randomisés dans 8 centres allemands. Ces patients étaient inclus dans les centres allemands, qui utilisent les ballons à élution de principe actif depuis 2007.

Les caractéristiques démographiques des patients, les comorbidités, et les caractéristiques des lésions sont comparables entre les 2 groupes. La longueur moyenne des lésions était de $57,7 \pm 41,0$ mm, 29 (23 %) patients avaient une occlusion.

²¹ Scheinert D, Schmidt A, Zeller T, Müller-Hülsbeck S, Sixt S, Schröder H, et al. German center subanalysis of the LEVANT 2 global randomized study of the lutonix drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal occlusive disease. J Endovasc Ther. 2016;23(3):409–416.

²² Resténose $\geq 50\%$ définie par un pic systolique de vélocité (PSVR) $\geq 2,5$ ou évaluée angiographiquement par un laboratoire indépendant.

A 1 an, 74/83 (89 %) patients étaient suivis dans le groupe LUTONIX et 38/43 (88 %) dans le groupe ballon nu : 1 patient était décédé, 6 patients étaient sortis de l'étude, 3 patients étaient perdus de vue et les données étaient manquantes pour 4 patients. Dans le groupe LUTONIX 65,1 % des échographies doppler étaient disponibles pour le suivi et 62,8 % dans le groupe ballon nu.

Le taux de succès de la procédure²³ était comparable entre les 2 groupes (94 % dans le groupe LUTONIX versus 84 % dans le groupe ballon nu, p = NS).

– Efficacité

- La perméabilité primaire à 1 an est décrite dans le tableau 2.

Tableau 2 : Perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal, analyse en intention de traiter ITT)

Variable	LUTONIX N = 83	Contrôle N = 43
Perméabilité primaire (%)	73,1 % (49/67)	50,0 % (18/36)

L'estimation de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire à 1 an dans les centres allemands était de 79,4 % (nombre de patients avec un événement = 16, nombre de patients à risque = 50, nombre de censure n'était pas précisé) dans le groupe LUTONIX et de 57,8 % dans le groupe ballon nu (nombre de patients avec un événement = 17, nombre de patients à risque = 19, nombre de censure n'était pas précisé), p = 0,015.

- L'absence de revascularisation de la lésion cible était significativement supérieure dans le groupe LUTONIX 93,2 % (69/74) par rapport au groupe ballon nu 76,9 % (30/39), p = 0,015.

- Évolution des critères fonctionnels

A 12 mois l'amélioration du score de Rutherford, de l'index cheville-bras, du test de marche, de la qualité de vie était comparable entre les 2 groupes. Une différence significative était mise en évidence entre les 2 groupes de traitement uniquement pour l'amélioration du score de Rutherford sans réintervention.

– Sécurité

Le critère composite de sécurité est décrit dans le tableau 3.

Tableau 3 : Critère de jugement de sécurité à 1 an

Variable	LUTONIX N = 83	Contrôle N = 43
Critère composite primaire de sécurité à 12 mois - % (n)*	90,5 % (67/74)	66,7 % (26/39)
Mortalité	1,3 % (1/75)	0,0 % (0/38)
Amputation du membre [§] à 12 mois (%)	0,0 % (0/74)	0,0 % (0/38)
Thrombose	1,4 % (1/74)	0,0 % (0/38)
Revascularisation du vaisseau cible à 12 mois	6,8 % (5/74)	28,2 % (11/39)

Au total, cette publication rapporte les résultats d'une analyse en sous-groupe de l'étude LEVANT 2 non prévue au protocole. Cette analyse inclut 126 patients (26,5%) parmi les 476 patients randomisés dans l'étude LEVANT 2.

② **Le registre prospectif, multicentrique post-commercialisation GLOBAL SFA registry²⁴** 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 :

²³ Succès de la procédure définie comme l'obtention d'une sténose résiduelle ≤ 30% par une évaluation par un core lab indépendant sans événement indésirable grave au cours de la procédure

- 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 $68,2 \pm 9,86$, 67,9 % d'hommes) étaient inclus dans 38 centres (10 pays). Les données de suivi étaient disponibles pour 89,9 % patients (seul le pourcentage est disponible) à 12 mois et 83,9 % (seul le pourcentage est disponible) à 24 mois. Au total, 44 patients étaient sortis de l'étude à 12 mois et 54 patients à 24 mois.

La durée moyenne de suivi était de $726,4 \pm 195,4$ jours.

Dans le groupe LUTONIX, 87,5 % des patients avaient un score de Rutherford de 2 ou 3 et 92,1 % dans le groupe ballon nu. Onze patients avaient un score de Rutherford de 5 ou 6.

Une pré-dilatation était effectuée chez 448/690 (64,9 %) patients.

Les caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : caractéristiques des lésions traitées (registre GLOBAL SFA)

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

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 93,4 % (605/648) IC95 % [91,2 ; 95,2 %] et de 89,3 % (526/589) IC95 % [86,5 ; 91,7 %] à 24 mois.

²⁴ Thieme M, Von Bilderling P, Paetzel C, Karnabatidis D, Perez Delgado J, Lichtenberg M6; Lutonix Global SFA Registry Investigators. The 24-Month Results of the Lutonix Global SFA Registry: Worldwide Experience With Lutonix Drug-Coated Balloon. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Aug 28;10(16):1682-1690.

L'estimation de Kaplan Meier à 12 mois et à 24 mois montrait un taux de survie sans TLR de 94,1 % [IC à 95 % : 92,0 %-95,6 %] à 12 mois et de 90,3 % [IC à 95 % : 87,7 %-92,3 %] à 24 mois.

– Perméabilité primaire²⁵

La perméabilité primaire mesurée était de 83,1 % à 12 mois et de 73,5 % à 24 mois.

L'estimation de Kaplan Meier du taux de perméabilité primaire à 12 mois et 24 mois était de 85,4 % et 75,6 %.

Sécurité

– Survie sans TLR

La survie sans TLR à 30 jours était de 99,4 % (681/681) [IC à 95% : 98,5 %-99,8 %].

Le taux de survie sans TLR (estimation de Kaplan Meier) était de 92,1 % à 12 mois [IC à 95 % : 89,8 %-93,9 %] et 86,7 % à 24 mois [IC à 95 % : 83,9 %-89,1 %].

– Critère composite de sécurité²⁶

Le critère composite de sécurité était de 88,4 % à 12 mois et de 82,1 % à 24 mois.

– Mortalité

Le taux de survie était de 97,2 % à 12 mois et de 94,1 % à 24 mois. Aucun décès lié au dispositif, à la procédure ou au membre traité n'était rapporté.

– Taux de survie sans réintervention

Le taux de survie sans réintervention était de 87,1 % à 12 mois et de 80,4 % à 24 mois.

Le taux de survie sans réintervention associé au TLR était de 93,4 % à 12 mois et de 89,3 % à 24 mois.

Cette étude rapporte les résultats de l'utilisation de LUTONIX 035 en condition réelle d'utilisation. Les limites de cette étude reposent sur l'absence de comparaison (bras comparateur ou groupe historique).

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre juillet 2012 et avril 2017, [REDACTED] unités ont été vendues. Sur cette période, 1 138 signalements ont été rapportés (tableau 5). Parmi celles-ci, 11 ont été rapportés en France, ces événements consistaient en un problème de déflation (n = 3), un problème de date d'expiration (n = 2), un problème d'inflation (n = 1), une difficulté de positionnement (n = 1) et une difficulté à faire avancer le dispositif (n = 1).

Tableau 6. Nombre des signalements de 2012 août 2017 selon la typologie d'évènement dans le monde

Description	Nombre
Cathéter coudé	2
Rupture	10
Problématique de déflation	28
Problématique date d'expiration	5
Effritement du dispositif	3
Échec de repliement	2
Problématique d'inflation	22
Difficulté d'insertion	5
Entortillement	15
Fuite du ballon	3
Packaging non scellé	1
Problématique qualité	3
Difficulté de positionnement	16

²⁵ La perméabilité primaire était évaluée cliniquement à partir des symptômes des patients et d'un examen clinique incluant le score de Rutherford et l'index bras cheville. La perméabilité primaire était définie par l'apparition de

²⁶ Le critère de jugement principal de sécurité composite associait l'absence de décès périopératoires toutes causes (≤ 30 jours) et l'absence à 1 an des événements suivant : amputation du membre de référence (avant ou après le genou), réintervention du membre et décès liés au membre de référence

Difficulté de retrait	4
Résultat incorrect ou inadéquat	2
Rupture du matériau	63
Étirement	2
Échec de dépliement	1
Matériau perforé	2
Composant manquant	2
Packaging déchiré, abîmé ou troué	1
Incapacité à faire avancer le dispositif	170
Matériau déformé	4
Échec de séparation	4
Détachement du dispositif ou d'un composant	10
Dispositif mal assemblé lors de la fabrication ou du transport	6
Incompatibilité dispositif-dispositif	46
Difficulté à faire avancer le dispositif	7
Difficulté d'ouverture et de retrait du packaging	26
Dispositif désassemblé ou disloqué	1
Présence de matériau étranger dans le dispositif	2
Déformation du matériau	2
Problème inconnu	665
Matériau déchiré	3
Autre	1
TOTAL	1138

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

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

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 études publiées spécifiques de LUTONIX 035 ont été retenus, ainsi que 2 métaanalyses non spécifiques.

L'étude de Scheinert et al est une analyse incluant 126 patients dans 8 centres experts allemands de l'étude LEVANT 2, cette analyse n'ayant pas été prévue au protocole ces résultats sont exploratoires (hypothèse non formulée à priori, inflation des risques alpha et beta). Le registre, GLOBAL SFA registry, rapporte l'efficacité et la tolérance en pratiques courantes après utilisation de LUTONIX mais ne permet pas de comparer le ballon à élution de paclitaxel LUTONIX au ballon nu.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{27, 28, 29} :

- 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.

²⁷ 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-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

²⁸ 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-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

²⁹ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

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 bénéfice/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'INTERET DU PRODUIT

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 ≤ 18 cm et ≥ 70 %) ou occlusion (≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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 an⁸.

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'INTERET DE SANTE 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 ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 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. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES 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 (≤ 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 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 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est le ballonnet nu.

06.2. NIVEAU D'ASA

Par rapport à la précédente évaluation une seule nouvelle publication compare LUTONIX aux ballons nus. Cette nouvelle étude est une analyse en sous-groupe non prévue au protocole incluant 126 patients dans 8 centres experts allemands de l'étude LEVANT 2. Ces

résultats sont exploratoires (hypothèse non formulée à priori, inflation des briques alpha et beta, biais associés à une sélection des centres) et portent sur un critère intermédiaire radiologique.

Le registre, GLOBAL SFA registry, rapporte l'efficacité et la tolérance en pratiques courantes après utilisation de LUTONIX mais ne permet pas de comparer le ballon à élution de paclitaxel LUTONIX au ballon nu.

Les nouvelles données disponibles ne permettent pas ainsi de revaloriser le niveau d'ASA de LUTONIX dans les indications revendiquées.

Au vu des données disponibles par rapport à la dernière évaluation, 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 ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 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 DUREE 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. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge des références du ballon à élution de principe actif LUTONIX (31/10/2022)

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 ≤ 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 les années 2014, 2015 et 2016 est la suivante:

Actes				
Nombres Procédu- res	Libellé de l'acte associé	2014	2015	2016
Sans pose d'endoprothèse				
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	5 773	6 116	6 384
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 385	8 484	8 624
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	838	962
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 015	3 222	3 676
Total		17 925	18 660	19 646
Avec pose d'endoprothèse				
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence	10 829	10 701	10 824
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	2 981	3 094
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale	15 398	16 308	17 581
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée 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	3 947	4 123	4 342
Total		32 908	34 113	35 841

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 EEAF 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 = 17 581) ont donc déjà été traités par angioplastie seule. A l'inverse 18 200 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 19 000 et 26 500 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Scheinert D, Schmidt A, Zeller T, Müller-Hülsbeck S, Sixt S, Schröder H, et al. German center subanalysis of the LEVANT 2 global randomized study of the lutonix drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal occlusive disease. J Endovasc Ther. 2016;23(3):409–416.
Type de l'étude	Analyse en sous-groupe de l'Étude prospective, randomisée, Bi-bras, simple aveugle, multicentrique LEVANT 2
Date et durée de l'étude	entre Août 2011 et Juillet 2012.
Objectif de l'étude	Décrire les résultats des patients de l'étude LEVANT 2 inclus dans les centres allemands et analyser les facteurs pouvant contribuer à une différence entre les résultats observés dans ces centres par rapport aux résultats globaux
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> Cliniques : - Homme ou femme non enceinte d'âge ≥ 18 ans ; - Patients aux stades 2, 3 et 4 selon la classification de Rutherford ; Angiographiques : - Lésion de longueur ≤ 15 cm ; - Jusqu'à deux lésions focales ou segments compris dans un segment de longueur ≤ 15 cm ; - Sténose ≥ 70 % par estimation visuelle; - 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 ; - Lésion <i>de novo</i> ou lésion resténotique non stentée de plus de 90 jours depuis la première procédure d'angioplastie ; - Lésion située à plus de 3 cm de tout stent ; - Diamètres des vaisseaux compris entre 4 et 6 mm ; - 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 ; - Pas d'autre intervention vasculaire dans les 2 semaines précédant le protocole et dans les 30 jours suivant le protocole. <u>Critères de non inclusion :</u> - Espérance de vie < 5 ans ; - Antécédent d'AVC hémorragique dans les 3 mois ; - Procédure interventionnelle ou chirurgicale réalisée ou planifiée dans les 2 semaines précédant la procédure de référence ou dans les 30 jours suivant celle-ci ; - Antécédent d'infarctus du myocarde, de thrombolyse ou d'angine dans les 2 semaines précédant l'inclusion ; - Classe de Rutherford 0,1, 5 ou 6 ; - Insuffisance rénale ou maladie rénale chronique (Clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min/1.73 m²) ; - Utilisation anticipée d'inhibiteur de classes IIb/IIIa avant la randomisation ; - Accès rétrograde ipsilatéral ; - Lésion composite de longueur > 15 cm ou absence de segment proximal artériel normal permettant une mesure de la vitesse du flux par échographie duplex ; - Flux d'aval distal identifié comme incorrect (sténose $> 50\%$ de l'artère poplitée ou des 3 vaisseaux du tibia) ou intervention planifiée sur le système vasculaire distal à la lésion cible ; - Apparition soudaine de symptômes, occlusion rapide d'un vaisseau ou thrombose aiguë ou subaiguë du vaisseau cible ; - Calcification sévère rendant la dilatation de la lésion impossible ; Utilisation de modalités de traitements primaires additionnelles (laser, athérectomie, cryoplastie, ballon incisif).
Cadre et lieu de l'étude	8 centres en Allemagne.
Produits étudiés	LUTONIX 035 Groupe contrôle : Ballon nu
Critère de jugement principal	En termes de sécurité, critère composite associant l'absence de décès périopératoires toutes causes (≤ 30 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. En termes d'efficacité, 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).

Critères de jugement secondaires	- Le succès de la procédure (sténose résiduelle $\leq 30\%$ sans événements indésirables graves) - La revascularisation des vaisseaux cible (TVR) - Absence d'amputations - Absence de thromboses - Changement dans le temps de la qualité de vie, y compris la catégorie Rutherford, l'indice brachial à la cheville(ABI), le test de marche à 6 minutes (6MWT) et le score EuroQol à 5 dimensions (EQ-5D).																																																																																																																																
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Non applicable																																																																																																																																
Méthode de randomisation	Randomisation 2 : 1																																																																																																																																
Méthode d'analyse des résultats	Les résultats ont été obtenus en intention de traiter. Toutes les analyses ont été basées sur les méthodes statistiques employées dans l'étude LEVANT 2. Les variables continues ont été comparées en utilisant le test t et le test de Wilcoxon non paramétrique pour les moyennes. Les variables catégorielles ont été comparées en utilisant le test du Chi2.																																																																																																																																
RESULTATS																																																																																																																																	
Nombre de sujets analysés	126 patients ont été traités (n= 83 dans le groupe LUTONIX et n=43 dans le groupe Ballon nu).																																																																																																																																
Durée du suivi	1 an (395 jours)																																																																																																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Variables de la cohorte allemande</th><th>LUTONIX 035 (n=83)</th><th>ballon nu (n=43)</th><th>Données poolées</th></tr><tr><td>Age (année)</td><td>66,7 $\pm$9.8 ans</td><td>67,7 $\pm$9.4 ans</td><td>67.1 $\pm$9.6 ans</td></tr><tr><td>IMC ≥ 30 (kg/m2)</td><td>27,7 (23/83)</td><td>20,9 (9/43)</td><td>25,4</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>60,2% (50/83)</td><td>67,4% (29/43)</td><td>62,7%</td></tr><tr><td>Tabagisme actif</td><td>50,6% (42/83)</td><td>34,9% (15/43)</td><td>45,2%</td></tr><tr><td>Hypertipidémie</td><td>83,1% (69/83)</td><td>76,7% (33/43)</td><td>81,0%</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>31,3% (26/83)</td><td>37,2% (16/43)</td><td>33,3%</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>86,7% (72/83)</td><td>83,7% (36/43)</td><td>85,7%</td></tr><tr><td>Maladie artérielle coronarienne</td><td>31,3% (26/83)</td><td>34,9% (15/43)</td><td>32,5%</td></tr><tr><td>Catégorie Rutherford</td><td>/</td><td></td><td></td></tr><tr><td>2</td><td>26,5% (22/83)</td><td>41,9% (18/43)</td><td>31,7%</td></tr><tr><td>3</td><td>71,1% (59/83)</td><td>53,5% (23/43)</td><td>65,1%</td></tr><tr><td>4</td><td>2,4% (2/83)</td><td>4,7% (2/43)</td><td>3,2%</td></tr><tr><td>Indice brachial à la cheville</td><td>0,71 $\pm$0.25</td><td>0,71 $\pm$0.19</td><td>0,71</td></tr><tr><td>Caractéristiques angiographiques</td><td>/</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deux lésions traitées</td><td>2,4% (2/83)</td><td>0,0% (0/43)</td><td>1,6%</td></tr><tr><td>Vaisseaux cibles <i>De Novo</i></td><td>89,2% (74/83)</td><td>88,4% (38/43)</td><td>88,9%</td></tr><tr><td>Perméabilité des vaisseaux</td><td>/</td><td></td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>21,7% (18/83)</td><td>39,5% (17/43)</td><td>27,8%</td></tr><tr><td>1</td><td>12% (10/83)</td><td>2,3% (1/43)</td><td>8,7%</td></tr><tr><td>2</td><td>33,7% (28/83)</td><td>32,6 % (14/43)</td><td>33,3%</td></tr><tr><td>3</td><td>32,5% (27/83)</td><td>25,6% (11/43)</td><td>30,2%</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau de référence, mm</td><td>4,8 $\pm$0.8</td><td>4,7 $\pm$0.7</td><td>4,8 $\pm$ 0,8</td></tr><tr><td>Longueur de la lésion, mm</td><td>53,1 $\pm$37.7</td><td>66,5 $\pm$45.8</td><td>57,7 $\pm$ 41,0</td></tr><tr><td>Longueur traitée, mm</td><td>96,7 $\pm$42.5</td><td>107,5 $\pm$50.5</td><td>100,3 $\pm$ 45,5</td></tr><tr><td>Diamètre de la sténose</td><td>82,3% $\pm$13.4</td><td>84,1% $\pm$14.7</td><td>82,9% $\pm$ 13,8</td></tr><tr><td>Diamètre minimum de la lumière du vaisseau, mm</td><td>0,9 $\pm$0.7</td><td>0,8 $\pm$0.7</td><td>0,8 $\pm$ 0,7</td></tr><tr><td>Occlusion totale</td><td>20,5% (17/83)</td><td>27,9% (12/43)</td><td>23,0%</td></tr><tr><td>Calcification sévère</td><td>10,8% (9/83)</td><td>11,6% (5/43)</td><td>11,1%</td></tr><tr><td>Localisation de la lésion</td><td>/</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Artère fémorale proximale</td><td>9,6% (8/83)</td><td>2,3% (1/43)</td><td>7,1%</td></tr><tr><td>Artère fémorale médiale</td><td>50,6% (42/83)</td><td>53,5% (23/43)</td><td>51,6%</td></tr></table>	Variables de la cohorte allemande	LUTONIX 035 (n=83)	ballon nu (n=43)	Données poolées	Age (année)	66,7 $\pm$ 9.8 ans	67,7 $\pm$ 9.4 ans	67.1 $\pm$ 9.6 ans	IMC ≥ 30 (kg/m2)	27,7 (23/83)	20,9 (9/43)	25,4	Hommes	60,2% (50/83)	67,4% (29/43)	62,7%	Tabagisme actif	50,6% (42/83)	34,9% (15/43)	45,2%	Hypertipidémie	83,1% (69/83)	76,7% (33/43)	81,0%	Diabète	31,3% (26/83)	37,2% (16/43)	33,3%	Hypertension	86,7% (72/83)	83,7% (36/43)	85,7%	Maladie artérielle coronarienne	31,3% (26/83)	34,9% (15/43)	32,5%	Catégorie Rutherford	/			2	26,5% (22/83)	41,9% (18/43)	31,7%	3	71,1% (59/83)	53,5% (23/43)	65,1%	4	2,4% (2/83)	4,7% (2/43)	3,2%	Indice brachial à la cheville	0,71 $\pm$ 0.25	0,71 $\pm$ 0.19	0,71	Caractéristiques angiographiques	/			Deux lésions traitées	2,4% (2/83)	0,0% (0/43)	1,6%	Vaisseaux cibles <i>De Novo</i>	89,2% (74/83)	88,4% (38/43)	88,9%	Perméabilité des vaisseaux	/			0	21,7% (18/83)	39,5% (17/43)	27,8%	1	12% (10/83)	2,3% (1/43)	8,7%	2	33,7% (28/83)	32,6 % (14/43)	33,3%	3	32,5% (27/83)	25,6% (11/43)	30,2%	Diamètre du vaisseau de référence, mm	4,8 $\pm$ 0.8	4,7 $\pm$ 0.7	4,8 $\pm$ 0,8	Longueur de la lésion, mm	53,1 $\pm$ 37.7	66,5 $\pm$ 45.8	57,7 $\pm$ 41,0	Longueur traitée, mm	96,7 $\pm$ 42.5	107,5 $\pm$ 50.5	100,3 $\pm$ 45,5	Diamètre de la sténose	82,3% $\pm$ 13.4	84,1% $\pm$ 14.7	82,9% $\pm$ 13,8	Diamètre minimum de la lumière du vaisseau, mm	0,9 $\pm$ 0.7	0,8 $\pm$ 0.7	0,8 $\pm$ 0,7	Occlusion totale	20,5% (17/83)	27,9% (12/43)	23,0%	Calcification sévère	10,8% (9/83)	11,6% (5/43)	11,1%	Localisation de la lésion	/			Artère fémorale proximale	9,6% (8/83)	2,3% (1/43)	7,1%	Artère fémorale médiale	50,6% (42/83)	53,5% (23/43)	51,6%
	Variables de la cohorte allemande	LUTONIX 035 (n=83)	ballon nu (n=43)	Données poolées																																																																																																																													
	Age (année)	66,7 $\pm$ 9.8 ans	67,7 $\pm$ 9.4 ans	67.1 $\pm$ 9.6 ans																																																																																																																													
	IMC ≥ 30 (kg/m2)	27,7 (23/83)	20,9 (9/43)	25,4																																																																																																																													
	Hommes	60,2% (50/83)	67,4% (29/43)	62,7%																																																																																																																													
	Tabagisme actif	50,6% (42/83)	34,9% (15/43)	45,2%																																																																																																																													
	Hypertipidémie	83,1% (69/83)	76,7% (33/43)	81,0%																																																																																																																													
	Diabète	31,3% (26/83)	37,2% (16/43)	33,3%																																																																																																																													
	Hypertension	86,7% (72/83)	83,7% (36/43)	85,7%																																																																																																																													
	Maladie artérielle coronarienne	31,3% (26/83)	34,9% (15/43)	32,5%																																																																																																																													
	Catégorie Rutherford	/																																																																																																																															
	2	26,5% (22/83)	41,9% (18/43)	31,7%																																																																																																																													
	3	71,1% (59/83)	53,5% (23/43)	65,1%																																																																																																																													
	4	2,4% (2/83)	4,7% (2/43)	3,2%																																																																																																																													
	Indice brachial à la cheville	0,71 $\pm$ 0.25	0,71 $\pm$ 0.19	0,71																																																																																																																													
	Caractéristiques angiographiques	/																																																																																																																															
	Deux lésions traitées	2,4% (2/83)	0,0% (0/43)	1,6%																																																																																																																													
	Vaisseaux cibles <i>De Novo</i>	89,2% (74/83)	88,4% (38/43)	88,9%																																																																																																																													
	Perméabilité des vaisseaux	/																																																																																																																															
	0	21,7% (18/83)	39,5% (17/43)	27,8%																																																																																																																													
	1	12% (10/83)	2,3% (1/43)	8,7%																																																																																																																													
	2	33,7% (28/83)	32,6 % (14/43)	33,3%																																																																																																																													
	3	32,5% (27/83)	25,6% (11/43)	30,2%																																																																																																																													
	Diamètre du vaisseau de référence, mm	4,8 $\pm$ 0.8	4,7 $\pm$ 0.7	4,8 $\pm$ 0,8																																																																																																																													
	Longueur de la lésion, mm	53,1 $\pm$ 37.7	66,5 $\pm$ 45.8	57,7 $\pm$ 41,0																																																																																																																													
	Longueur traitée, mm	96,7 $\pm$ 42.5	107,5 $\pm$ 50.5	100,3 $\pm$ 45,5																																																																																																																													
	Diamètre de la sténose	82,3% $\pm$ 13.4	84,1% $\pm$ 14.7	82,9% $\pm$ 13,8																																																																																																																													
	Diamètre minimum de la lumière du vaisseau, mm	0,9 $\pm$ 0.7	0,8 $\pm$ 0.7	0,8 $\pm$ 0,7																																																																																																																													
	Occlusion totale	20,5% (17/83)	27,9% (12/43)	23,0%																																																																																																																													
	Calcification sévère	10,8% (9/83)	11,6% (5/43)	11,1%																																																																																																																													
Localisation de la lésion	/																																																																																																																																
Artère fémorale proximale	9,6% (8/83)	2,3% (1/43)	7,1%																																																																																																																														
Artère fémorale médiale	50,6% (42/83)	53,5% (23/43)	51,6%																																																																																																																														

	Artère fémorale distale		30,1% (25/83)	39,5% (17/43)	33,3%	Suivi à 12 mois	
	Artère poplitée proximale		3,6% (3/83)	0,0% (0/43)	2,4%		
	Artère poplitée médiale		4,8% (4/83)	4,7% (2/43)	4,8%		
	Artère poplitée distale		1,2% (1/83)	0,0% (0/43)	0,8%		
	Caractéristiques procédurales		/				
	Pression maximum du ballon, atm		8,9 ±2,1	9,2 ±2.3	9,0 ± 2,2		
	Grade de dissection		/				
	A		39,8% (33/83)	37,2% (16/43)	38,9%		
	B		24,1% (20/83)	25,6% (11/43)	24,6%		
	C		1,2% (1/83)	4,7% (2/43)	2,4%		
	Post-dilatation		14,5% (12/83)	23,3% (10/43)	17,5%		
	Stent de sauvetage provisoire		3,6% (3/83)	11,6% (5/43)	6,3%		
	Embolie procédurale (due à la technique)		1,2% (1/83)	2,3% (1/43)	1,6%		
	Diamètre minimum de la lumière du vaisseau (post procédure), mm		4,0 ±0,8	3,8 ±0,9	3,9 ± 0,8		
	Diamètre sténose (post procédure)		18,4% ±9,8	21,3% ±11,3	19,4% ± 10,4		
	Durée de la procédure médicale		53,6min ±21,6	52,9min ±19,6	53,4min ± 20,9		
	Succès sur toute les lésions		94,0% (78/83)	83,7% (36/43)	90,5%		
	Variable		LUTONIX 035 (n=83)		ballon nu (n=43)		
	Suivi à 12 mois		89% (74/83)		88% (38/43)		
	Décès		1/83		0/83		
	Sortis de l'étude		3/83		3/83		
	Perdus de vue		2/83		1/83		
	Visite à 1 an non-effectuée		3/83		1/83		
	Différence de procédure entre la cohorte allemande et non allemande de l'étude Levant 2						
	Variable procédurale		Cohorte allemande	Cohorte non allemande			
	Temps de transit par ballon, s		21,8 ±11,9 (105)	39,5 ±29,3 (327)			
	Durée d'inflation du ballon, s		129,8 ±74,3 (157)	167,4 ±91,7 (455)			
	Pression maximale dans le ballon DCB, atm		9,0 ±2,2 (157)	7,7 ±2,1 (455)			
Stent de sauvetage provisoire		6,3 (8/126)	3,1 (11/350)				
Diamètre maximum de la sténose en postopératoire		19,4 ±10,4 (126)	21,5 ±9,7 (349)				
Diamètre minimum de la lumière du vaisseau post-procédure, mm		3,9 ±0,8 (126)	3,8 ±0,7 (349)				
Durée de la procédure, min		53,4 ±20,9 (126)	58,7 ±32,1 (350)				
Succès de la procédure (sur toutes lésions)		90,5 (114/126)	87,4 (305/349)				
Résultats inhérents aux critères de jugement principal	Variables relatives à la sécurité		Bard Lutonix DCB (n=83)	Contrôle PTA (n=43)			
	Succès au critère composite de sécurité		90,5 (67/74)	66,7 (26/39)			
	Variables relatives à l'efficacité		Bard Lutonix DCB (n=83)	Contrôle PTA (n=43)			
	Perméabilité primaire du vaisseau		73,1 (49/67)	50,0 (18/36)			

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaire		Variables secondaires relatives à l'efficacité		
			Bard Lutonix DCB (n=83)	Contrôle PTA (n=43)
		Absence de procédure de revascularisation des lésions cibles (TLR)	93,2 (69/74)	76,9 (30/39)
		Amélioration de l'ABI par rapport à la valeur de base.	0,20±0,25 (65)	0,17 ±0,32 (31)
		Amélioration de la catégorie Rutherford	91,2 (62/68)	78,8 (26/33)
		Variables secondaires relatives à la sécurité		
			Bard Lutonix DCB (n=83)	Contrôle PTA (n=43)
		Procédure de revascularisation des vaisseaux cibles (TVR)	6,8 (5/74)	28,2 (11/39)
		Mort	1,3 (1/75)	0 (0/38)
		Amputations	0 (0/74)	0 (0/38)
		Thromboses	1,4 (1/74)	0 (0/38)
		Variables secondaires relatives aux tests fonctionnels et à la qualité de vie.		
			Bard Lutonix DCB (n=83)	Contrôle PTA (n=43)
		Changement par rapport à la valeur de base du questionnaire WIQ (walking Impairment Questionnaire)	29,2 ±28,9 (71)	21,6 ±29,5 (33)
		Changement par rapport à la valeur de base du test EuroQol 5 dimensions	0,11 ±0,21 (70)	0,14 ±0,18 (34)
		Changement par rapport aux résultats du test 6MWT (6-minute walking test)	101,7 ±110,5 (59)	57,0 ±123,6 (29)
Événements indésirables	Les événements indésirables ont été décrits dans les tableaux ci-dessus.			