

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

03 mai 2016

Faisant suite à l'examen du 19 avril 2016, la CNEDIMTS a adopté le projet d'avis le 03 mai 2016

CONCLUSIONS**IN.PACT ADMIRAL, ballonnet à élution de paclitaxel**

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S.

Fabricant : MEDTRONIC Inc

Indiquer modèles et références retenus ([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 IN.PACT ADMIRAL 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 IN.PACT ADMIRAL 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 III par rapport au ballon nu
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Un registre italien incluant 105 patients avec un suivi de 27 ± 3 mois - L'essai contrôlé, randomisé prospectif, multicentrique IN.PACT SFA comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT Admiral à un ballon nu incluant 331 patients suivis à 24 mois - 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 : - La durée d'insufflation du ballonnet doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur. - Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT ADMIRAL ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL, 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 IN.PACT ADMIRAL. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm. Cependant, l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL est limitée à 2 au cours d'une même intervention. L'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. L'utilisation du ballonnet IN.PACT ADMIRAL 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.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT ADMIRAL à la transmission : - des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA. - 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 :	17 700 et 24 800

Avis 1 définitif

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

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. MODELES ET REFERENCES

Les références des ballonnets IN.PACT ADMIRAL sont constituées de la manière suivante :

AAA XXX YYY KKZ

AAA : Nom du produit IN.PACT (SBI = Admiral)

XXX : Diamètre nominal du ballon (ex : 040 = 4,0 mm), compris entre 4,0 mm à 7,0 mm

YYY : Longueur nominale du ballon (ex : 020 = 20 mm), allant de 20 mm à 150 mm

KK : longueur utile du catheter (ex : 40 mm = 04), avec une longueur de 80 cm et 130 cm

Z : (P = Drug Eluting Balloon = Ballon à élution de principe actif)

Diamètre (mm)	Références IN.PACT ADMIRAL		
	Longueur utile (cm)		
	40	80	130
4,0	SBI 040 020 04P	SBI 040 020 08P	SBI 040 020 13P
4,0	SBI 040 040 04P	SBI 040 040 08P	SBI 040 040 13P
4,0	---	SBI 040 060 08P	SBI 040 060 13P
4,0	---	SBI 040 080 08P	SBI 040 080 13P
4,0	---	SBI 040 120 08P	SBI 040 120 13P
4,0	---	SBI 040 150 08P	SBI 040 150 13P
5,0	SBI 050 020 04P	SBI 050 020 08P	SBI 050 020 13P
5,0	SBI 050 040 04P	SBI 050 040 08P	SBI 050 040 13P
5,0	SBI 050 060 04P	SBI 050 060 08P	SBI 050 060 13P
5,0	SBI 050 080 04P	SBI 050 080 08P	SBI 050 080 13P
5,0	SBI 050 120 04P	SBI 050 120 08P	SBI 050 120 13P
5,0	---	SBI 050 150 08P	SBI 050 150 13P
6,0	SBI 060 020 04P	SBI 060 020 08P	SBI 060 020 13P
6,0	SBI 060 040 04P	SBI 060 040 08P	SBI 060 040 13P
6,0	---	SBI 060 060 08P	SBI 060 060 13P
6,0	SBI 060 080 04P	SBI 060 080 08P	SBI 060 080 13P
6,0	SBI 060 120 04P	SBI 060 120 08P	SBI 060 120 13P
6,0	---	SBI 060 150 08P	SBI 060 150 13P
7,0	SBI 070 020 04P	SBI 070 020 08P	SBI 070 020 13P
7,0	SBI 070 040 04P	SBI 070 040 08P	SBI 070 040 13P
7,0	SBI 070 060 04P	SBI 070 060 08P	SBI 070 060 13P
7,0	---	SBI 070 080 08P	SBI 070 080 13P

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile et à usage unique

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées sont : « l'Angioplastie transluminale percutanée après pré-dilatation, d'une lésion *de novo* de 180 mm de longueur maximum dans l'artère fémorale superficielle ou l'artère poplitée ayant un diamètre vasculaire de 4 à 7 mm. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur proposé est le ballon nu.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription du ballonnet à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système IN.PACT ADMIRAL se compose de quatre éléments :

- Un excipient l'urée (IN.PACT ADMIRAL contient au maximum 1,2 mg d'urée) ;
- Le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à l'excipient ;
- Un cathéter à ballonnet périphérique.

IN.PACT ADMIRAL est un cathéter à ballonnet périphérique à élution de paclitaxel (longueur comprise entre 20 mm et 120 mm et de diamètre 4,0 à 7,0 mm) sur guide (OTW) à élution de paclitaxel. Le mélange médicamenteux utilisé est composé du principe actif, le paclitaxel, et d'urée comme excipient (revêtement FreePac).

Après une pré-dilatation par ballon nu, le ballon actif (Drug Coated Ballon = DCB) dilate physiquement la lumière du vaisseau par angioplastie transluminale percutanée, tandis que le revêtement médicamenteux (coating) est destiné à réduire la réaction proliférative associée à la resténose.

Le ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL est doté d'un corps à double lumière. L'extrémité proximale de ce corps se divise en deux tubes : un tube constitue l'entrée de la lumière centrale pour le fil-guide tandis que l'autre tube sert de passage pour le mélange de produit de contraste et de solution saline qui gonfle et dégonfle le ballonnet. Deux marqueurs en platine-iridium radio-opaques indiquent la longueur utile du ballonnet pour aider à positionner le ballonnet sur la lésion cible sous radioscopie. Le diamètre maximal du fil-guide est de 0,89 mm (0,035 pouces).

La dose de paclitaxel est de 3,5 µg/mm² de surface de ballon.

Les introducteurs utilisables sont de :

- 5F pour les ballons de 4,0 mm de diamètre
- 6F pour les ballons de 5,0 - 6,0 mm de diamètre
- 7F pour les ballons de 7,0 mm de diamètre

Les ballons de 4,0 mm sont pliés en 3 plis et ceux de 5, 6 et 7 mm en 4 plis.

La taille nominale du ballonnet est égale au diamètre interne de l'artère en distalité de la lésion. Le ballonnet doit dépasser d'environ 1 cm au-delà de la lésion aussi bien en

proximalité qu'en distalité. L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Un même segment de vaisseau ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Une endoprothèse à élution de principe actif ne doit pas être implantée dans le segment traité avec IN.PACT ADMIRAL.

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. IN.PACT ADMIRAL est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.

La majeure partie du médicament est libérée dans les 30 secondes qui suivent le gonflage du ballonnet. La durée de gonflage doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Afin d'optimiser la dilatation de la lésion des durées supérieures de gonflage sont possibles à la discrétion de l'utilisateur.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 42.5, 11/03/2016), 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
EPPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans 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. DONNEES NON SPECIFIQUES

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^{1, 2, 3, 4, 2}

1 Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderik 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

2 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

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

incluaient des patients ayant des lésions fémoro-poplitées, une étude incluant des patients ayant des lésions fémoro-poplités au-dessus et en dessous du genou, une étude incluant des patients diabétiques au stade ischémie critique et ayant des lésions sous-poplitées.

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

Pour les lésions fémoro-poplitées :

- 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.

Quel que soit le stade clinique, le KCE⁵ en 2014 recommande pour le traitement des lésions fémoro-poplitées qui doivent subir une revascularisation, l'utilisation d'un ballon à élution de principe actif ou d'une endoprothèse nue en première intention.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les données cliniques disponibles sont :

- Un registre italien incluant 105 patients avec un suivi de 27 ± 3 mois
- L'essai contrôlé, randomisé prospectif, multicentrique IN.PACT SFA comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT Admiral à un ballon nu incluant 331 patients suivis à 24 mois

❶ Le registre italien DES SFA^{6,7} multicentrique (6 centres) observationnel prospectif avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL en pratique courante chez les patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4) associée à une lésion ischémique au niveau fémoropoplité de diamètre compris entre 3 et 7 mm et de longueur ≤ 15 cm.

Les sténoses diffuses longues et les occlusions ou les lésions multiples adjacentes pouvaient être traitées.

Les patients devaient avoir une perfusion distale adéquate ainsi au moins une artère du pied devait être perméable.

Le critère de jugement principal était le taux de perméabilité primaire à 12 mois défini par l'absence de revascularisation de la lésion cible, d'occlusion, et de resténose > 50 % de la lésion traitée.

4 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

⁵ 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

⁶ Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Mar;5(3):331-8.

⁷ Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013 Mar;6(3):282-9.

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- La modification de l'index de pression « cheville/bras » (IPS) ;
- La modification dans la classification de Rutherford (RC class) ;
- La capacité de marche ;
- La distance de marche absolue (ACD) (en cas de claudication intermittente, cette distance était définie par la distance à partir de laquelle le patient ne pouvait plus marcher (évalué par un test de 6 minutes) ;
- L'impact du traitement sur la qualité de vie (questionnaire Euro QoL-5D) ;
- Le taux de succès du dispositif (déploiement selon la notice), technique (accès vasculaire réussi) et procédure (absence de complication lors de la procédure) ;
- Les événements indésirables dont la thrombose du vaisseau cible ;
- Les sténoses résiduelles ;
- La taille totale des lésions traitées.

Cent cinq patients (114 lésions traitées) (d'âge moyen 68 ± 9 ans, 85 (81 %) d'hommes) consécutifs étaient inclus. Selon la classification de Rutherford, 26,7 % des patients étaient au stade 2, 64,8 % au stade 3 et 7,6 % au stade 4.

Les caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des lésions incluses dans le registre Italien

N = 114 (%)	
Localisation de la lésion	
Partie proximale de l'artère fémorale superficielle	14 (12,3)
Milieu de l'artère fémorale superficielle	55 (48,2)
Partie distale de l'artère fémorale superficielle	33 (28,9)
Artère poplitée	12 (10,5)
Type de lésion	
De novo	109 (95,6)
Resténose	4 (3,5)
Resténose intra-stent	1 (0,9)
Longueur moyenne de la lésion	$76,3 \pm 38,3$
% de sténose	$92,5 \pm 8,2$
Occlusions	34 (29,8)

Une pré-dilatation était réalisée pour 113/114 (99,1 %) des lésions traitées.

Le nombre de ballons utilisés par lésions était de 1,18 (135/114).

La durée de suivi était de 27 ± 3 mois pour 98 patients

Résultats procéduraux

Tous les ballonnets ont été déployés avec succès et le taux de succès technique était de 121/135 (89,6 %) (90,7 % pour les occlusions), une sténose résiduelle (> 30 %) était mise en évidence pour 10,4 % des lésions traitées. Une nouvelle dilatation (avec un ballon nu) était nécessaire en cas de sténose résiduelle ou de dissection dans 17,5 % (nombre non fourni) des cas. Une endoprothèse a été implantée dans 14 lésions (12,3 %).

Critère de jugement principal

A 12 mois les données sont disponibles chez 92 patients : 2 patients décédés, 11 perdus de vue.

Le taux de perméabilité primaire à 12 mois était de 83,7 %.

Deux patients sont décédés (décès non en lien avec le dispositif médical ou la procédure) à 1 an et le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) était de 7,6 % (7 patients).

Aucune amputation n'a été réalisée.

L'évolution de la perméabilité primaire à 3, 6, 12 ainsi qu'avec un suivi moyen de 27 ± 3 mois est décrite dans le tableau 2. La perméabilité primaire était de 71 (72,4 %) à 27 mois.

Tableau 2 : Tolérance à 3, 6, 12 mois et 27 mois

	3 mois (n= 89*)	6 mois (n=90**)	1 an (n = 92)***	27 mois (98 patients) ^{&}
Décès	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)
Amputation	0	0	0	1 (1,0 %)
TLR	1 (1,1 %)	4 (4,4 %)	7 (7,6 %)	14 (14,3 %)

*1 Patient décédé et 16 perdus de vue

**7 patients perdus de vue et 8 patients n'ont pas effectué la visite de contrôle

*** 1 patient décédé, 10 patients perdus de vue et 13 patients n'ont pas effectué la visite de contrôle

& Absence de données concernant 7 patients

La perméabilité secondaire était de 90,2 % à 1 an et de 84,7 % à 27 mois.

Index de pression « bras/cheville » et distance de marche absolue

L'évolution de l'IPS et l'ACD sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Évolution de l'IPS et de l'ACF

Critères	Baseline	6 mois (n=90)	12 mois (n=92)	27 mois (n=98)	p (Baseline-27 mois)
IPS	0,56	0,87	0,86	0,88	< 0,001
ACD (m)	111	356	350	418	< 0,001

Les limites de cette étude descriptive sont notamment le risque de biais de sélection, l'absence de bras contrôle.

❷ L'étude IN.PACT SFA^{8, 9} est un essai contrôlé randomisé (randomisation 2.1) prospectif multicentrique ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL 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 comprise entre 70 % et 99 % (*de novo* ou resténose) de longueur comprise entre 4 et 18 cm ou une occlusion ≤ 10 cm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.

Elle a été élaborée en 2 phases, une première phase (IN.PACT SFA I) conduite en Europe (Autriche, Belgique, Allemagne, Italie et Suisse) et une seconde phase (IN.PACT SFA II) conduite aux États-Unis dans le cadre d'une étude IDE.

Les données des 2 études IN.PACT SFA I et IN.PACT SFA II ont été poolées et analysées.

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

Les patients étaient randomisés après le franchissement de la lésion par un guide sans dissection ou perforation dans l'étude IN.PACT SFA I et après le franchissement de la lésion par un guide sans dissection ou perforation et pré-dilatation dans l'étude IN.PACT SFA II.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 12 mois définie comme l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée¹⁰ (TLR) ou de resténose¹¹ correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR) ≤ 2,4 par duplex ultrasound (DUS).

⁸ Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. 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 Feb 3;131(5):495-502.

⁹ Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H11, Hasenbank MS, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2329-38.

¹⁰ Une revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée était définie par toute ré-intervention au niveau de la lésion cible associée à un symptôme ou à une augmentation de l'index de pression « cheville/bras » ≥ 20 % ou > 0,15 par rapport à l'index mesuré en post procédure.

¹¹ - Resténose définie par un pic de vélocité systolique (PSVR) > 2,4 ou >50% évaluée par un laboratoire indépendant.

Le critère de jugement principal de sécurité composite associait l'absence de décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure et d'amputation majeure du membre traité ainsi que le taux de revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifié (TVR¹²) à 12 mois.

Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment le taux d'événements Indésirables majeurs¹³ (MAE) à 60 mois, le taux de mortalité toute cause à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois, le TVR et le TLR à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.

Trois cent trente et un (331) patients dans 57 centres ont été inclus dans l'étude poolée : 150 patients entre septembre 2010 et avril 2011 dans l'étude IN.PACT SFA I et 181 patients entre avril 2012 et janvier 2013 dans l'étude IN.PACT SFA II.

Les données sont disponibles jusqu'à 24 mois, à cette date 17 patients traités par IN.PACT Admiral et 6 patients traités par un ballon nu sont sortis de l'étude et 16 patients dans le groupe IN.PACT Admiral et 1 patient dans le groupe ballon nu sont décédés.

Le suivi des patients à 12 mois et à 24 mois est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Suivi réalisé chez les patients à 12 et 24 mois.

	12 mois		24 mois	
	IN.PACT Admiral (n = 220)	Ballon nu (n = 111)	IN.PACT Admiral (n = 220)	Ballon nu (n = 111)
Patients éligibles	202	208	187	104
Décès	5	0	16	1
Sorti d'essai	13	3	17	6
Suivi non réalisé	5	4	NR	NR
Suivi réalisé à la date prévue*	188	98	170	94
Suivi réalisé en dehors de la date prévue*	9	6	NR	NR
Compliance**	93,1 %	90,7 %	90,9 %	90,4 %

* 12 mois ± 30 jours

**nombre de patients ayant effectué leur visite à la date prévue/ nombre de patients éligibles

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. Seul le nombre de vaisseaux perméables avant la procédure était significativement inférieur dans le groupe ballon nu par rapport au groupe IN.PACT Admiral.

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de la procédure

	IN.PACT Admiral (n=220 patients) (n = 221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients) (n = 113 lésions)	p-value
Prédilatation %	96,4 % (212/220)	85,6 % (95/111)	< 0,001
Postdilatation %	26,8 % (59/220)	18,9 % (21/111)	NS
Stenting	7,3 % (16/220)	12,6 % (14/111)	NS

Nombre moyen de ballonnets utilisés était de 1,4 dans le groupe IN.PACT Admiral et de 1,1 dans le groupe angioplastie au ballon nu (p < 0,001)¹⁴.

¹² TVR est définie comme toute nouvelle intervention sur le vaisseau cible en raison de symptôme ou d'une hausse de l'IPS de 20% ou > 0.15 comparé seuil post procédural.

¹³ MAE regroupe la mortalité toute cause, les TVR, les amputations majeures du membre cible et les thromboses au niveau de la lésion cible

¹⁴ Les ballons peuvent être dilatés plusieurs fois IN.PACT Admiral ne peut être dilaté qu'une seule fois

Efficacité

La perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal) était de 82,2 % dans le groupe IN.PACT Admiral et de 52,4 % dans le groupe ballon nu ($p < 0,001$).

Tableau 6 : Perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal, analyse en intention de traiter ITT)

AII-ITT	IN.PACT Admiral (n=220 patients) (n = 221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients) (n = 113 lésions)	Différence [95 % IC]	p value*
Perméabilité primaire**^δ, % 12 mois	82,2 % (157/191)	52,4 % (54/103)	26,2 % [15,1 % - 37,3 %]	<0,001

IC : intervalle de confiance

* α test unilatéral avec un risque de 0,024995

**évalué à partir du nombre de patients ayant des données disponibles (c'est-à-dire observées)

^δ analyse par imputation multiple des données manquantes

La perméabilité primaire à 24 mois estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 78,9 % (42 patients) dans le groupe IN.PACT Admiral et de 50,1 % (54 patients) (log rank $p < 0,001$).

Le taux de succès de la procédure était de 99,5 % (219/220) dans le groupe IN.PACT Admiral et de 98,2 % (109/111) dans le groupe ballon nu ($p = \text{NS}$). Le taux de succès clinique était de 99,1 % (218/220) dans le groupe IN.PACT Admiral et de 97,3 % (109/111) dans le groupe ballon nu ($p = \text{NS}$).

Les principaux critères secondaires d'efficacité sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Critères de jugement secondaires d'efficacité à 12 et 24 mois

AII-ITT	IN.PACT Admiral (n=220 patients) (n = 221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients) (n = 113 lésions)	Différence [95 % IC]	p value*
TLR cliniquement justifié % (m/n)				
à 1 an ¹⁵	2,4 % (5/207)	20,6 % (22/107)	-18,1 % [-26,1 %, -10,2 %]	< 0,001
À 24 mois	9,1 % (18/198)	28,3 % (30/106)	NR	< 0,001
TLR (cliniquement justifié ou non) % (m/n)				
à 1 an	2,9 % (6/207)	20,6 % (22/107)	-17,7 % [-25,7 %, -9,7 %]	< 0,001
À 24 mois	10,1 (20/198)	29,2 (31/106)		< 0,001
Amélioration clinique primaire maintenue, % (m/n) à 12 mois	85,2 % (167/196)	68,9 % (73/106)	16,3 % [6,2 %, -26,5 %]	< 0,001
Amélioration clinique primaire maintenue, % (m/n) à 24 mois	76,9 % (133/173)	59,2 % (61/103)		0,003
Resténose binaire (PSVR > 2,4)				
à 12 mois	16,5 % (31/188)	33,7 % (29/86)	-17,2 % [-28,5 %, -5,9 %]	0,001
à 24 mois (estimation de Kaplan Meier)	19,8 % (nombre non renseigné)	46,9 % (nombre non renseigné)		Log rank < 0,001

Évolution des critères fonctionnels

Aucune différence sur la qualité de vie par rapport à l'inclusion n'a été mise en évidence ni sur le test de marche, ni sur l'altération de la marche à 12 et 24 mois.

Tolérance

Les événements indésirables ont été adjudiqués par un comité d'expert indépendant.

¹⁵ Adjudiqué par un comité indépendant

Les résultats sur le critère composite de jugement principal de sécurité sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 8 : Critère de jugement principal d'efficacité

<i>All-ITT</i>	IN.PACT Admiral (n=220 patients) (n = 221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients) (n = 113 lésions)	Différence [95 % IC]	<i>p value</i>
Critère composite primaire de sécurité à 12 mois - % (n)*	95,7 % (198/207)	76,6 % (82/107)	19,0 % [10,5 % - 27,5 %]	< 0,001
Décès lié à la procédure et au dispositif à 30 jours	0,0 % (0/218)	0,0 % (0/111)	NA	NS
Amputation majeure du membre cible	0,0 % (0/207)	0,0 % (0/107)	NA	NS
TVR cliniquement justifié	4,3 % (9/207)	23,4 % (25/107)	-19,0 % [-27,5 % -10,5 %]	<0,001
Critère composite de sécurité à 24 mois - % (n)*	87,4 % (173/198)	69,8 % (74/106)		<0,001
Décès lié à la procédure et au dispositif à 30 jours	0	0		NS
Amputation majeure du membre cible à 24 mois	0	0		NS
TVR cliniquement justifié	12,6 % (25/198)	30,2 % 32/106		< 0,001

*Obtenu à partir du nombre de patients ayant des données disponibles (c'est-à-dire observé)

Les principaux critères de sécurité secondaires sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Principaux critères de sécurité à 1 an (essais IN.PACT SFA I et II)

Critères de sécurité à 12 mois	DCB (n=220)	PTA (n=111)	Différence [95% CI]*	P Value
MAE (décès, amputation majeure, TVR justifié, thrombose) à 1 an	6,3 % (13/207)	23,4% (25/106)	-18,0 % [-26,8 % -9,2 %]	< 0,001
Mortalité toute cause* % (m/n)	1,9 % (4/207)	0,0 % (0/107)	NA	NS
Thromboses, % (m/n)	1,4 % (3/207)	3,7 % (4/107)	-2,3 % [-6,2 %, 1,7 %]	NS
TVR à 1 an	4,8 % (10/207)	23,4 % (25/107)	-18,5 % [-27,1 % -10,0 %]	< 0,001

*les causes de décès comprenaient un infarctus cérébral à 127 jours, 1 sepsis biliaire à 168 jours, un décès soudain à 287 jours, 1 colon perforé à 314 jours

A 24 mois le taux d'évènements indésirables majeurs était de 19,2 % (38/198) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL et de 31,1 % (33/106) dans le groupe ballon nu (p = 0,023).

A 24 mois le taux de mortalité toute cause était de 8,1 % (16/198) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL et de 0,9 % (1/106) dans le groupe ballon nu (p = 0,008). Aucun décès n'était lié à la procédure ou au dispositif. Les causes de décès sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe.

Le TVR à 24 mois était de 12,6 % (25/198) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL et de 30,2 % (32/106) dans le groupe ballon nu (p < 0,001) et le taux de thrombose à 24 mois de 1,5 % (3/198) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL et de 3,8 % (4/106), p = NS.

A 1 an 46,4 % (102/220) patients traités par IN.PACT ADMIRAL ont eu au moins 1 évènement indésirable grave et 55,9 % (62/111) dans le groupe ballon nu, p = NS.

L'étude IN.PACT SFA est une étude de bonne qualité méthodologique, les données ont été collectées et analysées par Medtronic, l'analyse a été validée par le « Harvard Clinical Research Institute ». Cette étude n'a pas pu être conduite en aveugle et le médecin responsable du suivi connaissait le traitement. L'évaluation de l'efficacité est effectuée à partir d'un critère angiographique.

③ Étude en cours

L'étude IN.PACT GLOBAL prospective, multicentrique simple bras ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'IN.PACT ADMIRAL en pratique courante chez des patients ayant des lésions fémoro-poplitées dans 60 centres en Europe et en Amérique est prévue. Les inclusions sont prévues jusqu'en 2019.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Selon le demandeur, entre 15 mars 2011 au 20 décembre 2015, [REDACTED] événements ont été rapportés en Europe et classés comme suit :

- [REDACTED] éclatements du ballon sans conséquences pour le patient
- [REDACTED] fuite de ballon

Sur cette même période, un total de [REDACTED] IN.PACT ADMIRAL a été vendu en Europe.

Les événements indésirables rares observés chez plus de 800 patients issus des études dont IN.PACT SFA ont montré un taux de thrombose lié au paclitaxel à 30 jours de 0,2 % (2/890). Aucun événement lié au paclitaxel à 1 an (embolie distale, ni neutropénie ni réaction d'hypersensibilité) n'a été rapporté.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

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

Deux études ont été fournies dont une étude comparative multicentrique, prospective spécifique d'IN.PACT ADMIRAL incluant 331 patients avec un suivi jusqu'à 24 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 ≤ 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.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{16, 17, 18} :

- 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.

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.

¹⁶ 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

¹⁷ 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

¹⁸ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

- 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 IN.PACT ADMIRAL a une place dans la prise en charge 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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL 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. ÉPIDEMIOLOGIE 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

IN.PACT Admiral répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

IN.PACT ADMIRAL 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 IN.PACT ADMIRAL 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 :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur.
- Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT ADMIRAL ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL, 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 IN.PACT ADMIRAL. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm.

Cependant, l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL est limitée à 2 au cours d'une même intervention.

L'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu.

L'utilisation du ballonnet IN.PACT ADMIRAL 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(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est le ballonnet nu.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats de l'étude IN.PACT SFA prospective, comparative, randomisée, multicentrique comparant le ballonnet à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu, mettent en évidence une perméabilité primaire à 1 an supérieure pour le ballonnet IN.PACT ADMIRAL (82,2 % versus 52,4 %, $p < 0,001$) maintenue à 2 ans (78,9 % versus 50,1 %, log rank $p < 0,001$).

Ces résultats sur un critère de jugement intermédiaire radiologique s'accompagnent d'un taux de revascularisation du vaisseau cible significativement inférieur chez les patients traités le ballonnet à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL par rapport aux patients traités par un ballon nu à 1 an et 2 ans (4,3 % versus 23,4 % à 1 an et 12,6 % versus 30,2 % ; $p < 0,001$). Cependant, 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 modérée (ASA III) du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL 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 IN.PACT ADMIRAL à la transmission :

- des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA.
- 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

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 ≤ 18 cm) des artères fémoro-poplitée 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
Sans pose d'endoprothèse		
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
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 015
Total		17 925

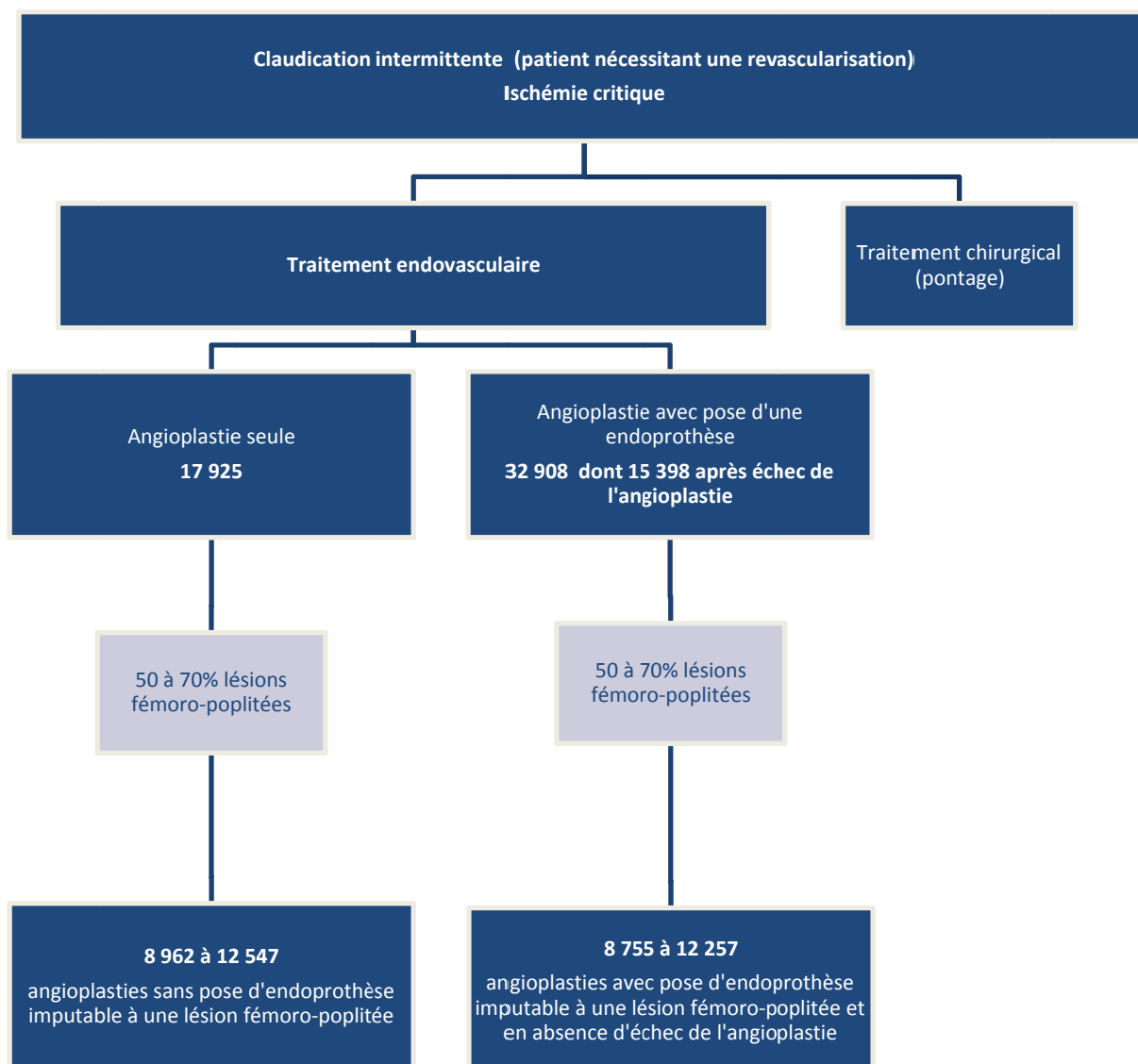
Avec pose d'endoprothèse		
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée <i>Indication : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence</i>	10 829
EEAF002	Dilatation 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 <i>Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale</i>	15 398
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 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 = 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.



ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. 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. <i>Circulation</i>. 2015 Feb 3;131(5):495-502. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H11, Hasenbank MS, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2015 Dec 1;66(21):2329-38.
Type d'étude	Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, prospective L'étude InPact SFA a été élaborée en 2 phases IN.PACT SFA I : randomisation en 2:1 conduite en Europe (Autriche, Belgique, Allemagne, Italie et Suisse). IN.PACT SFA II : (US IDE Study) : randomisation en 2:1 conduite aux États Unis.
Date et durée de l'étude	La durée d'inclusion et les 5 ans de suivis prévus par le protocole permettent d'estimer à 6 ans la durée d'étude. IN.PACT SFA I : Inclusion entre le 2 septembre 2010 et le 28 avril 2011 IN.PACT SFA II : Inclusion entre le 9 avril 2012 et 8 janvier 2013
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et l'innocuité d'IN.PACT Admiral par rapport à un ballon nu dans la revascularisation des lésions <i>de novo</i> et de resténose de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.
MÉTHODE	
Critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusions étaient les suivants : – Patients ayant un âge compris entre ≥ 18 ans et ≤ 85 ans ; – Patients aux stades 2, 3 ou 4 selon la classification de Rutherford ; – Patients ayant un flux d'aval correct jusqu'au pied – Patients une espérance de vie estimée > 1 an ; – Lésion cible située sur l'artère fémorale superficielle et/ou poplitée proximale (au-dessus du genou) ; – Une seule lésion <i>de novo</i> ou resténotique (post-angioplastie uniquement) (ou lésion en tandem¹⁹ ou lésions combinées²⁰) comprise entre ≥ 70 % et < 99 % de longueur cumulée comprise entre ≥ 4 cm et ≤ 18 cm (estimation visuelle) ou occlusion avec une longueur ≤ 10 cm (estimation visuelle). – Diamètre du vaisseau ≥ 4 mm et ≤ 7 mm. Critères de non inclusion – AVC ou STEMI dans les 3 mois précédents l'inclusion – Insuffisance rénale (créatininémie $> 2,5$ mg/dl) – Intervention (cardiaque, périphérique, abdominale) planifiée dans les 30 jours avant ou après l'angioplastie – Présence d'une seconde lésion nécessitant un traitement – Échec du passage à travers la lésion cible avec un guide – Resténose intrastent
Condition et lieu de l'étude	Étude menée en 2 phases une phase Européenne et une phase menée aux Etats-Unis
Produits étudiés	Ballon à élution périphérique à libération de principe actif IN.PACT Admiral Ballon nu (non précisé)
Critère d'évaluation principal	Efficacité : Perméabilité primaire à 12 mois Définie comme l'absence de TLR cliniquement motivé (revascularisation de la lésion cible) ou de resténose mesurées par échographie duplex (DUS) et ratio du pic de vélocité systolique (PSVR) $\leq 2,4$ - TLR = toute réintervention sur la lésion cible basé sur des symptômes cliniques ou bien d'une hausse d'ABI de 20% ou >0.15 comparé seuil post procédural.

¹⁹ Des lésions en tandem sont définie par des lésions séparées de ≤ 3 cm et dont la longueur est conforme aux critères d'inclusion et pouvant être traité comme une seule lésion

²⁰ Les lésions combinées (lésions non occlusive incluant un segment occlus) sont éligibles si la longueur totale de la lésion combinée est comprise entre ≥ 4 cm et ≤ 18 cm, le segment occlus mesure moins de 100 mm de long

	- Sténose définie par PSVR > 2,4 ou >50% évaluée par un laboratoire indépendant. Sécurité Absence de décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure et d'amputation majeure du membre ciblé et de TVR cliniquement motivé (revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois - TVR est définie comme toute nouvelle intervention sur le vaisseau cible pour cause de symptôme ou d'une hausse d'ABI de 20% ou >0.15 comparé seuil post procédural.
Critère(s) d'évaluation secondaire(s)	1. MAE (Événements Indésirables majeurs) pendant 60 mois. MAE regroupe la mortalité toute, les TVR, les amputations majeures du membre cible et les thromboses au niveau de la lésion cible 2. Décès toute cause à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois 3. TVR à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois 4. TLR à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois 5. Période avant le premier TLR motive cliniquement 60 mois post procédure 6. Amputations majeures du membre cible à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois 7. Thromboses au niveau de la lésion cible à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois 8. Amélioration clinique primaire maintenue : une amélioration d'un niveau dans la classification de Rutherford dans les catégories amputation et TVR 9. Amélioration clinique secondaire maintenue : une amélioration d'un niveau dans la classification de Rutherford incluant un TVR sans amputation à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois 10. Resténose binaire définie par duplex (PSVR > 2,4) de la lésion cible à 6, 12, 24 et 36 mois ou au moment de a réintervention 11. Resténose binaire définie par duplex (PSVR > 3,4) de la lésion cible à 6, 12, 24 et 36 mois ou au moment de a réintervention 12. Evaluation de la qualité de vie par questionnaire EQ5D à 6, 12, 24 et 36 mois versus début de l'étude (baseline) 13. Distance de marche mesurée par le test "6 Minute Walk Test" à 30 jours et à 6, 12, 24, et 36 mois versus baseline (seulement pour SFA II) 14. Evaluation de la capacité de marche par un questionnaire d'altération de la marche (WIQ) à 6, 12, 24 et 36 mois versus baseline 15. Succès du dispositif défini comme le succès de l'implantation, l'inflation la déflation et le retrait du ballon intact 16. Succès de la procédure définie comme l'obtention d'une sténose résiduelle $\leq 30\%$ par une évaluation visuelle (avec ou sans stent) 17. Succès clinique définie comme le succès de la procédure sans complications de procédure (décès, AVC, amputation majeurs d'un membre cible, thrombose de la lésion cible ou TVR) avant la sortie d'hospitalisation 18. Journées d'hospitalisation dues à la procédure de traitement de la lésion
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire a été calculé pour une puissance de l'étude de 80% et pour détecter 50% d'amélioration 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 IN .PACT Admiral par rapport au ballon nu.La taille de l'échantillon a été estimée à l'aide du test du Chi². Pour les patients non-stentés une perméabilité primaire de 60% est supposée dans le bras IN.PACT Admiral et de 40%²¹ dans le bras contrôle (ballon nu) alors que pour les patients stentés ces chiffres sont de 65 % et de 55 %^{22, 23}. Pour les sujets non-stenté, avec risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,024995$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20 % à 1 an, la taille d'échantillon requise est de 300 patients non stentés. La proportion de sujets stentés est estimée au plus à 50 % et l'inclusion globale pour le critère de jugement principal d'efficacité ne doit pas dépasser 600 patients.

²¹ 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.

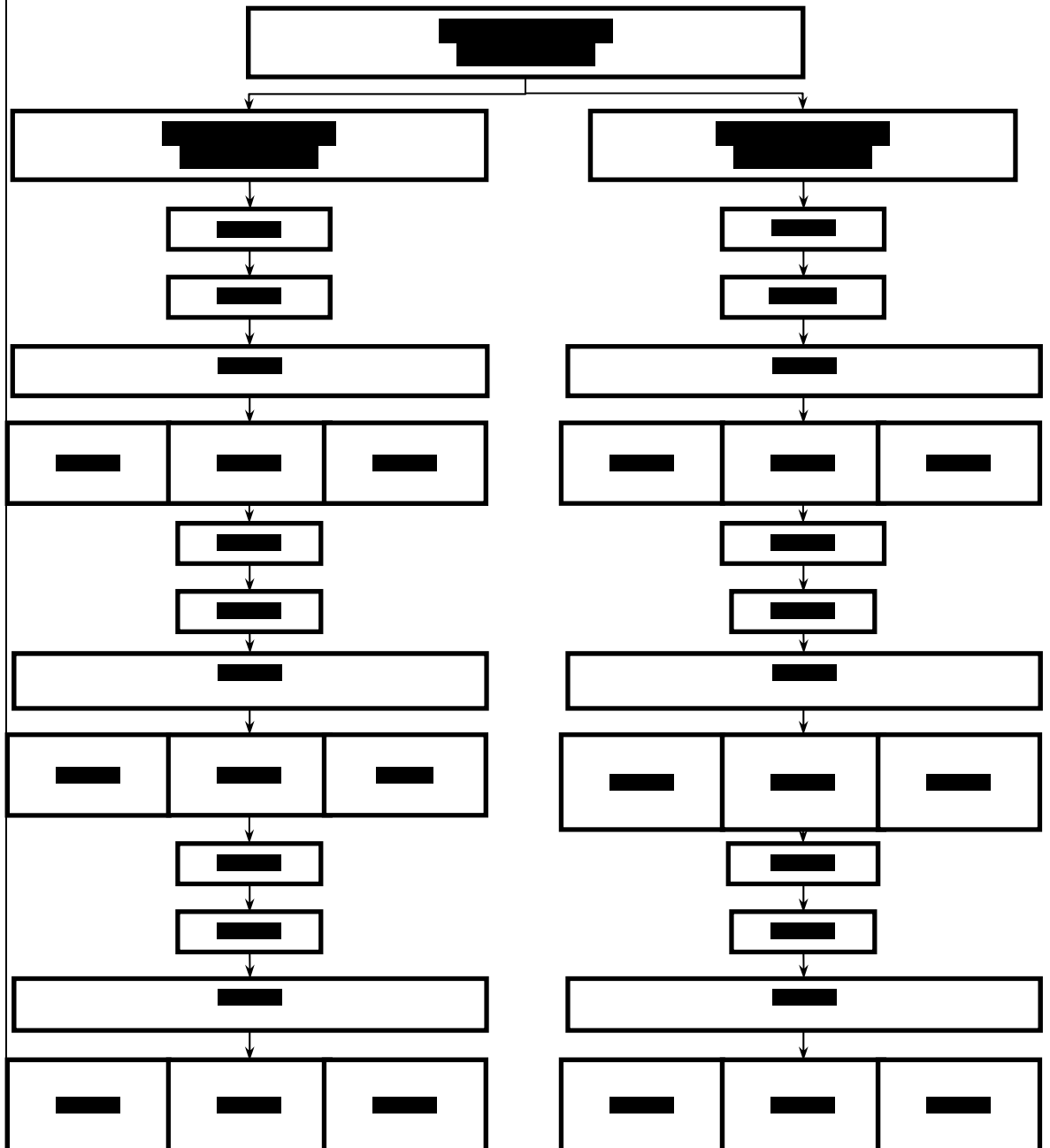
²² Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. N Engl J Med. 2006 May 4;354(18):1879-8.

²³ Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. Catheter Cardiovasc Interv. 2009 Dec 1;74(7):1090-5.

	<table><tr><th>Proportion de sujet stentés</th><th colspan="2">0%</th><th colspan="2">30%</th><th colspan="2">50%</th></tr><tr><th>Bras de traitement</th><th>DEB</th><th>PTA</th><th>DEB</th><th>PTA</th><th>DEB</th><th>PTA</th></tr><tr><td>12 mois perméabilité primaire (%)</td><td>60</td><td>40</td><td>61,5</td><td>44,5</td><td>62,5</td><td>47,5</td></tr><tr><td>Puissance (%)</td><td colspan="2">83</td><td colspan="2">84</td><td colspan="2">87</td></tr><tr><td>Taille d'échantillon évaluable</td><td colspan="2">240</td><td colspan="2">344</td><td colspan="2">480</td></tr><tr><td>Taille d'échantillon</td><td colspan="2">300</td><td colspan="2">429</td><td colspan="2">600</td></tr></table>	Proportion de sujet stentés	0%		30%		50%		Bras de traitement	DEB	PTA	DEB	PTA	DEB	PTA	12 mois perméabilité primaire (%)	60	40	61,5	44,5	62,5	47,5	Puissance (%)	83		84		87		Taille d'échantillon évaluable	240		344		480		Taille d'échantillon	300		429		600	
Proportion de sujet stentés	0%		30%		50%																																						
Bras de traitement	DEB	PTA	DEB	PTA	DEB	PTA																																					
12 mois perméabilité primaire (%)	60	40	61,5	44,5	62,5	47,5																																					
Puissance (%)	83		84		87																																						
Taille d'échantillon évaluable	240		344		480																																						
Taille d'échantillon	300		429		600																																						
Méthode de randomisation	Randomisation par téléphone ou internet : Randomisation avec un ratio 2 :1																																										
Méthode d'analyse des résultats	Un laboratoire indépendant a analysé toutes les images angiographiques et échographiques. Les évènements indésirables ont été adjudiqué par un comité d'évaluation clinique indépendant. Cette etude est réalisé en ITT (Intent-to-treat). Les résultats seront présentés en All-ITT mais une analyse en All-ITT Non-Stented (patients non stentés) est prévue au protocole. L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à démontrer la non infériorité du traitement par IN.PACT Admiral par rapport au ballon nu : test unilatéral de Farrington - Manning avec un risque de première espèce $\alpha = 0,024995$, seuil de non infériorité de 10 %, une puissance de 80 %. Un test de supériorité est prévu au protocole, si la non infériorité est démontrée (test z utilisé) Hypothèse de supériorité sur le critère d'efficacité test Z utilisé Les résultats sont exprimés sous la forme de variables continues (moyenne $\pm$ DS) et des variables catégorielles (chiffres et pourcentages). Un modèle d'imputation multiple a été utilisé pour gérer les données manquantes relatives au critère de jugement principal d'efficacité																																										
RESULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	A la date de gel de la base de données (10 février 2014), les données de suivi étaient disponibles pour 331 patients (220 DCB + 111) IN.PACT SFA I/II Trial N=331 patients (301 non -stentés) IN.PACT SFA I N=150 patients (131 Non stentés) IN.PACT SFA II N=181 patients (170 Non stentés)																																										

Durée du suivi

Les patients sont évalués à l'inclusion (baseline), lors de la procédure, à la sortie d'hospitalisation. Les suivis des patients sont effectués à 30 jours (± 7 jours), 6 mois (± 30 jours), 12 mois (± 30 jours), 24 mois (± 36 mois), 48 mois (± 60 jours), 60 mois (± 60 jours).



Caractéristiques des patients

	IN.PACT Admiral (n=220 patients n=221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients n=113 lésions)	P Value*
Caractéristiques cliniques			
Age	67,5±9,5	68,0±9,2	NS
Hommes %	65,0 (143/220)	67,6 (75/111)	NS
Diabète % (n)	40,5 (89/220)	48,6 (54/111)	NS
Hypertension	91,4 (201/220)	88,3 (98/111)	NS
Hyperlipidémie	84,5 (186/220)	82,0 (91/111)	NS
Tabagisme	38,6 (85/220)	36,0 (40/111)	NS
Pathologie coronaire	57,0 (122/214)	55,0 (60/109)	NS
Pathologie carotidienne	34,9 (73/209)	31,7 (32/101)	NS
ABI / TBI ± ET	0,769±0,228	0,744±0,189	NS
Classement de Rutherford, % (m/n)			NS
2	37,7 (83/220)	37,8 (42/111)	
3	57,3 (126/220)	55,9 (62/111)	
4	5,0 (11/220)	5,4 (6/111)	
5	0,0 (0/220)	0,9 (1/111)	
Caractéristiques angiographiques			
Nature de la lésion			
de novo, % (m/n)	95,0 (209/220)	94,6 (105/111)	NS
Resténose (pas de resténose intra-stent) % (m/n)	5,0 (11/220)	5,4 (6/111)	NS
Nombre de vaisseaux perméables avant la procédure % (m/n)			0,04
0	3,3 (7/212)	4,5 (5/112)	
1	13,7 (29/212)	26,8 (30/112)	
2	41,5 (88/212)	33,0 (37/112)	
3	41,5 (88/212)	35,7 (40/112)	
Localisation de la lésion % (m/n)			
Artère fémorale superficielle	97,7 (216/221)	94,7 (107/113)	NS
Artères poplitées proximales, % (m/n)			
Longueur de la lésion, cm	8,94±4,89	8,81±5,12	NS
Occlusions totales, % (m/n)	25,8 (57/221)	19,5 (22/113)	NS
Calcifications sévères, % (m/n)	8,1 (18/221)	6,2 (7/113)	NS
Diamètre vasculaire de référence, mm	4,647±0,841	4,681±0,828	NS
Diamètre minimum de lumière (pré-procédure), mm	0,900±0,776	0,933±0,771	NS
Diamètre de la sténose (pré-procédure), %	81,1±15,5	81,3±13,7	NS
Type de lésions selon TASC			
A			
B			
C			
D			

Résultats inhérents au critère de jugement principal

All-ITT Critère primaire d'efficacité	IN.PACT Admiral (n=220 patients) (n = 221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients) (n = 113 lésions)	Différence [95 % IC]	p value *
Perméabilité primaire**, % 12 mois	82,2 % (157/191)	52,4 % (54/103)	26,2 % [15,1 % - 37,3 %]	<0,001
Absence de resténose à 12 mois	83,5 % (157/188)	66,3 % (57/86)	17,2 % [5,9 %,28,5 %]	0,001
Absence de TLR à 390 jours	95,4 % (145/152)	67,5 % (56/83)	27,9 % [17,3 % ; 38,5 %]	<0,001

All-ITT Critère primaire d'efficacité	IN.PACT Admiral (n=220 patients) (n = 221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients) (n = 113 lésions)	Différence [95 % IC]	p value *
Critère composite primaire de sécurité à 12 mois - % (n)*	95,7 % (198/207)	76,6 % (82/107)	19,0 % [10,5 % - 27,5 %]	< 0,001
Décès lié à la procédure et au dispositif à 30 jours	0,0 % (0/218)	0,0 % (0/111)	NA	NS
Amputation majeure du membre cible	0,0 % (0/207)	0,0 % (0/107)	NA	NS

* tous les sujets randomisés ayant au moins un évènement du critère composite de sécurité ou ayant un suivi d'au moins 330 jours après la procédure (le dénominateur)

Résultats au(x) d'évaluation secondaires

inhérents critère(s)

	IN.PACT Admiral (n=220 patients n=221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients n=113 lésions)	P Value*
Caractéristiques de la procédure			
Pré-dilatation, % (m/n)	96,4 (212/220)	85,6 (95/111)	<0,001
Post-dilatation, % (m/n)	26,8 (59/220)	18,9 (21/111)	NS
Nombre de dilatation par ballon par patients	1,4±0,7	1,1±0,3	<0,001
Pression maximal de la première dilatation par ballon, atm	8,3±2,1	8,6±2,1	NS
Dissections, % (m/n)			NS
0	36,2 (80/221)	38,9 (44/113)	
A-C	63,8 (141/221)	60,2 (68/113)	
D-F	0,0 (0/221)	0,9 (1/113)	
Endoprothèse % (m/n)	7,3 (16/220)	12,6 (14/111)	NS
Diamètre minimum de lumière (post-procédure), mm	3,903±0,750	3,862±0,732	NS
Diamètre de la sténose (post-procédure), %	19,9±10,4	19,1±10,3	NS
Succès du dispositif, % (m/n)	99,0 (308/311)	98,5 (128/130)	NS
Succès de la procédure, % (m/n)	99,5 (219/220))	98,2 (109/111)	NS
Succès clinique, % (m/n)	99,1 (218/220)	97,3 (108/111)	NS

Résultats 12 mois	IN.PACT Admiral (n=220 patients n=221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients n=113 lésions)	Différence [95% CI]*	P Value
Critères d'efficacité à 12 mois				
Tous TLR, % (m/n)	2,9 (6/207)	20,6 (22/107)	-17,7 % [-25,7 %, -9,7 %]	<0,001
TLR motives cliniquement, % (m/n)	2,4 (5/207)	20,6 (22/107)	-18,1 % [-26,1 %, -10,2 %]	<0,001
Amélioration clinique primaire maintenue, % (m/n)	85,2 (167/196)	68,9 (73/106)	16,3 % [6,2 %, 26,5 %]	<0,001
ABI/TBI¶	0,951±0,221 #	0,886±0,169	0,066 [0,017 ; 0,114]	0,002
Critères de sécurité à 12 mois				
MAE				
Mortalité toutes causes, % (m/n)	1,9 (4/207)	0,0 (0/107)	1,9 % [0,1 %, 3,8 %]	NS
TVR motives cliniquement, % (m/n)	4,3 (9/207)	23,4 (25/107)	-19,0 % [-27,5 %, -10,5 %]	<0,001
Thromboses, % (m/n)	1,4 (3/207)	3,7 (4/107)	-2,3 % [-6,2 %, 1,7 %]	NS
Critères fonctionnels à 12 mois				
Changement test EQ5D par rapport à l'inclusion	0,1059±0,20 89	0,0730±0,19 51	NA	NS
Altération de la marche, %	72,7 ± 31,4	73,6±29,5	NA	NS
Changement du test 6MWT par rapport à l'inclusion (m) à 12 mois,	38,7 ± 92,1	59,1 ± 102,3	-20,4 [-54,5 ; 13,8]	NS

Résultats 24 mois	IN.PACT Admiral (n=220 patients n=221 lésions)	Ballon nu (n=111 patients n=113 lésions)	Différence [95% CI]*	P Value
Critères d'efficacité à 24 mois				
Perméabilité primaire, % (m/n)	78,9 (42)	50,1 (54)		<0,001
Tous TLR, % (m/n)	10,1 (20/198)	29,2 (31/106)		<0,001
TLR motives cliniquement, % (m/n)	9,1 (18/198)	28,3 (30/106)		<0,001
Amélioration clinique primaire maintenue, % (m/n)	76,9 (133/173)	59,2 (61/103)		0,003
ABI/TBI¶	0,924±0,261	0,938±0,184		NS
Critères de sécurité à 24 mois				
Critère composite de sécurité	87,4% (173/198)	69,8% (74/106)		<0,001
MAE	19,2% (38/198)	31,1% (33/106)		0,023
Mortalité toutes causes, % (m/n)	8,1% (16/198)	0,9% (1/106)		0,008
Décès à 30 jours liés au dispositif et à la procédure, % (m/n)	0,0% (0/198)	0,0% (0/106)		NS
TVR motives cliniquement, % (m/n)	12,6% (25/198)	30,2% (32/106)		<0,001
Amputation majeure du membre cible, % (m/n)	0,0% (0/198)	0,0% (0/106)		NS
Thromboses, % (m/n)	1,5% (3/198)	3,8% (4/106)		NS

Résultats 24 mois	In.PACT DCB		PTA		p valu e
	Baseline	24 mois	Baseline	24 mois	
QoL (EQ5D)	0,7431±0,1 652 (216)	0,8436±0,1 862 (170)	0,7450±0,1 627 (108)	0,7939±0,2 107 (94)	
Changement par rapport à l'inclusion (EQ5D index)	-	0,0957±0,2 159 (167)	-	0,0545±0,2 286 (92)	NS
Test 6MWT	253,2±123,0 (119)	298,0±124,3 (73)	256±114,7 (60)	311,6±137,0 (35)	
Changement du test 6 MWT depuis baseline à 12 mois,	-	30,9±87,7 (72)	-	60,5±97,6 (35)	NS
Score aux questionnaires d'altération de la marche					
Altération de la marche	42,1 ± 28,9 (214)	72,5 ± 34,1 (170)	41,3 ± 29,9 (109)	67,2 ± 33,6 (93)	0,228
Distance de marche	32,3 ± 27,7 (177)	68,1 ± 38,8 (106)	30,4 ± 24,2 (83)	58,6 ± 41,7 (53)	0,156
Vitesse de marche	31,8 ± 23,5 (177)	54,6 ± 34,6 (106)	29,3 ± 17,1 (82)	47,7 ± 31,6 (52)	0,231
Montée d'escalier	42,5 ± 31,3 (175)	67,5 ± 36,4 (106)	40,7 ± 29,0 (83)	56,6 ± 38,3 (52)	0,082

Mortalité → détails des décès à 24 mois

Cause de décès à 24 mois	Bras de traitement	Jours du décès	Décès lié à la procédure	Décès lié au dispositif
Accident vasculaire cérébral	DCB	127	Non	Non
Sepsis biliaire	DCB	168	Non	Non
Mort subite	DCB	287	Non	Non
Perforation du colon	DCB	314	Non	Non
Sepsis	DCB	374	Non	Non
Insuffisance cardiaque aigüe	DCB	540	Non	Non
Cancer du côlon métastaté	PTA	397	Non	Non
Inconnue	DCB	541	Non	Non
Cancer Gastro intestinal	DCB	561	Non	Non
Arrêt cardiaque	DCB	568	Non	Non
Altération de l'état général	DCB	603	Non	Non
Arrêt cardiaque	DCB	610	Non	Non
Coronaropathie	DCB	615	Non	Non
Insuffisance respiratoire aigüe	DCB	657	Non	Non
Démence	DCB	679	Non	Non
Insuffisance respiratoire hypoxique	DCB	681	Non	Non
Cardiomyopathie ischémique	DCB	699	Non	Non

ANNEXE 2 CLASSIFICATION DE LERICHE ET FONTAINE ET DE RUTHERFORD

La **classification de Leriche et Fontaine**, fondée sur la symptomatologie clinique comprend 4 stades²⁴ :

Stade I : L'AOMI est asymptomatique et est mise en évidence par l'abolition des pouls distaux ;

Stade II (claudication intermittente) : L'ischémie artérielle est responsable d'une claudication intermittente d'effort variable dans ses formes cliniques. Deux stades sont définis en fonction de la distance parcourue avant l'apparition de la douleur :

- IIA : distance de marche >150m
- IIB : distance de marche < 150m ;

Stade III (douleur de décubitus) : Il est caractérisé par des douleurs de décubitus. Ces douleurs peuvent apparaître d'emblée ou faire suite à une période plus ou moins longue de claudication.

Stade IV (trouble trophique) : L'AOMI se traduit par l'apparition de troubles trophiques distaux avec présence possible d'ulcérations et/ou de nécroses tissulaires.

La **classification de Rutherford** retient 7 catégories (de 0 à 6) pour la maladie artérielle périphérique. Le Tableau ci-dessous présente un récapitulatif de ces stades et établit une correspondance par rapport à la classification de Leriche et Fontaine.

Classification de Rutherford et correspondance avec la classification de Leriche et Fontaine. Issu de Norgren al.

Fontaine		Rutherford		
Stade	Manifestation clinique	Grade	Catégorie	Manifestation Clinique
I	Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
Ila	Claudication légère	I	1	Claudication légère
Ilb	Claudication modérée-sévère	I	2	Claudication modérée
		I	3	Claudication sévère
III	Douleur de décubitus	II	4	Douleur de décubitus
IV	Ulcération ou gangrène	III	5	Atteinte tissulaire mineure
		III	6	Ulcération ou gangrène

²⁴ Mounier-Vehier C, Duquenoy S, Gras M, Lahousse M, Willoteaux S. Diagnostic et évaluation non invasive d'un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Rev Prat. 2005;55(11):1173-6, 1179-80, 1183-7.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.