

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 janvier 2017

Faisant suite à l'examen du 10 janvier 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 24 janvier 2017

CONCLUSIONS

STELLAREX, ballonnet à élution de paclitaxel

Demandeur : SPECTRANETICS FRANCE SARL (France)

Fabricant : SPECTRANETICS CORPORATE HEADQUARTER (États-Unis)

Les modèles et références retenus 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 6 mm
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX 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 6 mm. - l'intérêt de santé publique du ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX 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
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	L'argumentaire repose sur 3 études : - <u>Illuminate Firt-in-Human (FIH)</u> : étude de phase IIa prospective, contrôlée, multicentrique, simple bras, réalisée en ouvert dans 3 centres en Allemagne ayant pour objectif d'évaluer la sécurité chez 80 patients l'utilisation ballonnet à élution de paclitaxel (STELLAREX) chez des patients ayant une l, <i>de novo</i> ou une resténoses (occlusion ou sténose), de l'artère fémorale ou poplitée, La durée de suivi était de 24 mois ; - <u>Illuminate EU RCT</u> : étude de phase III prospective randomisée multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de paclitaxel (STELLAREX) par rapport au ballonnet nu chez 328 patients suivis à 1 an (rapport d'étude); - <u>Illuminate Pivotal</u> : étude de phase III prospective randomisée multicentrique réalisée en simple aveugle, comparant l'utilisation du ballonnet d'angioplastie transluminale percutanée actif recouvert de paclitaxel (STELLAREX) par rapport au ballonnet nu chez 300 patients ayant une sténose ou une occlusion, <i>de novo</i> ou récidivante, de l'artère fémorale superficielle ou poplitée suivi à 1 an (rapport d'étude), L'étude Illuminate Global prospective simple-bras dans laquelle l'ensemble des 371 patients étaient traités par le ballonnet à élution de paclitaxel (STELLAREX). Seule une communication scientifique étant disponible, cette étude n'a pas été retenue.
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 au moins de 60 secondes 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 STELLAREX ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs STELLAREX. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet STELLAREX, 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 STELLAREX. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs STELLAREX 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 STELLAREX est limitée à 2 au cours d'une même intervention. L'utilisation d'un ballonnet STELLAREX nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. L'utilisation du ballonnet STELLAREX 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 STELLAREX à la transmission : - des résultats à long terme des études Illuminate EU RCT et Illuminate Pivotal. - 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

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Référence	Diamètre du ballonnet (mm)	Longueur du ballonnet (mm)	Pression nominale (atm)	Longueur d'axe (cm)
A35SX040040080	4	40	10	80
A35SX040080080	4	80	10	80
A35SX040120080	4	120	10	80
A35SX050040080	5	40	10	80
A35SX050080080	5	80	10	80
A35SX050120080	5	120	10	80
A35SX060040080	6	40	8	80
A35SX060080080	6	80	8	80
A35SX060120080	6	120	8	80
A35SX040040135	4	40	10	135
A35SX040080135	4	80	10	135
A35SX040120135	4	120	10	135
A35SX050040135	5	40	10	135
A35SX050080135	5	80	10	135
A35SX050120135	5	120	10	135
A35SX060040135	6	40	8	135
A35SX060080135	6	80	8	135
A35SX060120135	6	120	8	135

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

L'inscription de STELLAREX est sollicitée dans « *le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique imputable à une lésion de novo (de longueur inférieure ou égale à 20 cm) ou une occlusion des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm.* »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(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 STELLAREX.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système STELLAREX se compose :

- D'un excipient (à base de polyéthylène glycol) ;
- De paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à l'excipient ;
- D'un cathéter à ballonnet périphérique.

Le ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX se compose d'un cathéter à ballonnet (Over The Wire) à deux lumières avec un ballonnet gonflable fixé à l'extrémité distale, semi-compliant et un embout biseauté.

Le cathéter est compatible avec un guide 0,89 mm (0,035 pouces). Chaque dispositif est équipé d'un manchon de protection au-dessus de la partie recouverte de médicament du cathéter.

Le ballonnet présente deux marqueurs radio-opaques aux extrémités de la zone imprégnée de paclitaxel (zone de traitement active). Ces marqueurs facilitent la visualisation fluoroscopique du ballonnet pendant son insertion et permettent de le positionner par rapport à la zone à traiter.

Le revêtement est composé de paclitaxel et d'excipients.

Le revêtement de paclitaxel est reparti de façon uniforme sur la surface du ballonnet à une concentration de 2 µg/mm³ et couvre la longueur utile du corps du ballonnet.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

Pour une diffusion appropriée du médicament vers la lésion cible, le ballonnet STELLAREX gonflé doit être laissé pendant au moins 60 secondes. Il est possible de laisser le ballonnet gonflé plus longtemps à la discrétion de l'utilisateur.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 44.5, 28/10/2016), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminaire et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code Acte	Libellé
EEAF001	Dilatation intraluminaire de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF005	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminaire de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminaire d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie

	artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation 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. INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

En 2014, le KCE a élaboré une recommandation sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs. Cette recommandation a été établie à partir d'une revue systématique de la littérature et l'avis d'expert. Les niveaux de preuve des études et la force des recommandations ont été évalués selon la méthodologie GRADE. Quatre études comparant les ballons nus aux ballons à élution de principe ont été retenues^{1, 2, 3, 4}, 2 incluaient des patients ayant des lésions fémoro-popitées, une étude incluant des patients ayant des lésions fémoro-poplitées au-dessus et en dessous du genou, une étude incluait 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.

¹ Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderk A et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *Journal of Endovascular Therapy*. 2012; 19(5):571-580

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

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

Le KCE⁵ en 2014 recommandait pour les lésions fémoro-poplitées qui doivent subir une revascularisation quel que soit le stade clinique l'utilisation d'un ballon à élution de principe actif ou d'une endoprothèse nue en première intention.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Quatre études spécifiques sont fournies dans le dossier :

- Illuminate First-in-Human⁶ (FIH) : l'étude de phase IIa prospective, contrôlée, multicentrique, simple bras, réalisée en ouvert dans 3 centres en Allemagne ayant pour objectif d'évaluer la sécurité chez 80 patients l'utilisation ballonnet à élution de paclitaxel (STELLAREX chez des patients ayant une l, *de novo* ou une resténoses (occlusion ou sténose), de l'artère fémorale ou poplitée, La durée de suivi était de 24 mois ;
- L'essai européen Illuminate EU RCT de phase III prospectif randomisé multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de paclitaxel (STELLAREX) par rapport au ballonnet nu chez 328 patients suivis à 1 an (rapport d'étude);
- Illuminate Pivotal : l'étude de phase III prospective randomisée multicentrique réalisée en simple aveugle, comparant l'utilisation du ballonnet d'angioplastie transluminale percutanée actif recouvert de paclitaxel (STELLAREX) par rapport au ballonnet nu chez 300 patients ayant une sténose ou une occlusion, *de novo* ou récidivante, de l'artère fémorale superficielle ou poplitée (rapport d'étude),
- Illuminate Global : étude prospective simple-bras dans laquelle l'ensemble des 371 patients étaient traités par le ballonnet à élution de paclitaxel (STELLAREX). Seule une communication scientifique étant disponible, cette étude n'a pas été retenue.

Un registre international SAVER ayant pour objectif de colliger les données de sécurité et d'efficacité du ballonnet actif STELLAREX en vie réelle, est mis en place. Les inclusions ont débuté en juin 2016. Les patients ayant bénéficié d'un traitement par ballonnet actif STELLAREX seront inclus dans environ 200 centres répartis à travers le monde et suivis pendant 3 années. En France, les premières inclusions dans le registre SAVER sont prévues entre novembre 2016 et janvier 2017. Trois cents patients seront inclus par 10 centres répartis sur l'ensemble du territoire.

❶ **L'étude Illuminate EU RCT** contrôlée randomisée (randomisation 3 : 1), prospective, multicentrique (18 centres en Allemagne ou Autriche), simple aveugle, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX au ballon nu chez des patients ayant une AOMI selon la classification de Rutherford de stade 2 à 4 associée à des sténoses > 70 % ou occlusions (*de novo* ou resténose et au maximum 2) symptomatiques de longueur totale cumulée comprise entre ≥ 3 et ≤ 20 cm au niveau de l'artère fémorale superficielle et de l'artère poplitée proximale.

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

La durée de suivi prévue était de 5 ans.

Le schéma de l'étude est décrit dans la figure ci-dessous.

Les patients étaient randomisés après le franchissement de la lésion par un guide et pré-dilatation sans dissection et/ou sténose résiduelle > 70 %.

L'étude prévoyait une cohorte de patients recevant une endoprothèse en cas de sténose résiduelle > 70 % après la pré-dilatation. Ces patients n'étaient pas randomisés mais pouvaient bénéficier d'un traitement par STELLAREX, auquel cas ils étaient suivis jusqu'à la fin de l'étude.

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 Henk Schroeder,* MD, Dirk-Roelofs Meyer, MD, Beata Lux, MD, Ferdinand Ruecker, MD, Marcello Martorana, MD, and Stephan Duda, Two-Year Results of a Low-Dose Drug-Coated Balloon for Revascularization of the Femoropopliteal Artery: Outcomes From the ILLUMINATE First-in-Human Study. Catheterization and Cardiovascular Interventions 86:278–286 (2015)

Le critère de jugement principal d'efficacité (évaluation en supériorité) était la perméabilité primaire à 12 mois définie comme l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée⁷ (TLR-CD) ou de resténose⁸ correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR) $\leq 2,5$ par duplex ultrasound (DUS).

Le critère de jugement principal de sécurité (évaluation en non-infériorité) 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 de la lésion cible cliniquement justifié à 12 mois.

Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment le taux d'événements Indésirables majeurs⁹ (MAE) à 60 mois, le taux de mortalité toute cause à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois, le taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR) et le TLR à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.

Entre le 05 décembre 2012 et le 02 avril 2015, [REDACTED] et 294 patients (222 (254 lésions) dans le groupe STELLAREX et 72 (79 lésions) dans le groupe ballon nu) ont été inclus dans l'étude. Le suivi des patients à 12 mois est décrit dans le tableau 1.

Une endoprothèse avait été implantée chez 33 patients, parmi ceux-ci 31 patients étaient suivis à 1 an.

Les données sont disponibles jusqu'à 12 mois, à cette date [REDACTED], et 3 patients dans le groupe STELLAREX et 1 patient dans le groupe ballon nu étaient décédés.

Tableau 1 : Suivi réalisé chez les patients à 12 mois.

	12 mois		
	STELLAREX (n = 222)	Ballon nu (n = 72)	Total (n = 294)
Patients éligibles	205	61	266
Décès	3	1	4
Sorti d'essai	■	■	■
Perdu de vue	■	■	■
Suivi non réalisé	■	■	■
Suivi clinique réalisé à la date prévue*	■	■	■
Suivi réalisé en dehors de la date prévue*	■	■	■
Pas de suivi	■	■	■
Compliance**	■	■	■
Suivi angiographique réalisé à la date prévue	■	■	■

[REDACTED]

Les caractéristiques démographiques des patients, les comorbidités, et les caractéristiques des lésions sont comparables entre les 2 groupes. Seul le diamètre des vaisseaux était significativement plus élevé dans le groupe STELLAREX (5,02 mm) par rapport au groupe ballon nu (4,77 mm), $p = 0,012$. Les caractéristiques des patients et des lésions traitées sont décrites en annexe.

⁷ Une revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée était définie par toute réintervention au niveau de la lésion cible associée à un pic de vélocité systolique (PSVR) $\geq 2,5$ mesurée par DUS ou une sténose $> 50\%$ mesurée par angiographie et à une détérioration du stade de Rutherford > 1 ou à une augmentation de l'index de pression « cheville/bras » $\geq > 0,15$ par rapport à l'index mesuré en post procédure.

⁸ Resténose était définie par un pic de vélocité systolique (PSVR) $\geq 2,5$ ou une resténose $\geq 50\%$ évaluée par angiographie.

⁹ MAE regroupe la mortalité toute cause, les TVR, les amputations majeures du membre cible et les thromboses au niveau de la lésion cible

Une seule lésion était traitée pour 82,9 % (184/222) patients traités par STELLAREX et pour 90,3 % (65/72) des patients traités avec un ballon nu. Les lésions étaient en majorité de *novo* (92,1 % (234/254) dans le groupe STELLAREX et 89,9 % (71/79) dans le groupe ballon nu). 19,2 % des patients dans le groupe STELLAREX et 19,0 % des patients dans le groupe ballon nu avaient une occlusion, dont la longueur moyenne était respectivement de 71,8 ± 51,9 mm dans le groupe STELLAREX et de 70,8 ± 52,7 mm dans le groupe ballon nu. Les lésions traitées avec une endoprothèse avaient une longueur moyenne de 88,0 ± 50,4 mm, la majorité des lésions étaient des occlusions (54,5 % (18/33)), et une calcification sévère était mise en évidence chez 5/32 (15,6 %) patients.

61 (24,0 %) lésions avaient nécessités l'utilisation de 2 ballonnets à élution de paclitaxel STELLAREX, 2 (0,8 %) lésions avaient nécessités 3 ballonnets STELLAREX. 13 (16,5 %) lésions avaient nécessités l'utilisation de 2 ballonnets nus.

Une post-dilatation¹⁰ dans le groupe STELLAREX avait été réalisée pour 85 (33,5%) lésions dont 42 (16,5 %) lésions avec un ballon STELLAREX.

Une post-dilatation¹⁰ dans le groupe ballon nu avait été réalisée pour 27 (34,2%) lésion.

Après la procédure, une endoprothèse était implantée chez 38 (17,4 %) patients dans le groupe STELLAREX et chez 9 (12,5 %) dans le groupe ballon nu, (p = NS) (en raison d'une sténose résiduelle > 30 % ou d'une dissection).

Efficacité

La perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal) était de 83,9 % dans le groupe STELLAREX et de 60,6 % dans le groupe ballon nu (p < 0,001).

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

All-ITT	STELLAREX (n=222 patients) (n = 254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients) (n = 79 lésions)	Différence [95 % IC]	p value*
Perméabilité primaire, % 12 mois*	83,9% (188/224) [78,5 ; 88,5]	60,6% (40/66) [47,8 ; 72,4]	23,3 % [10,6% ; 36,1%]	<0,001

Évalue par lésion

IC : intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson

Les résultats relatifs au critère principal d'efficacité et les raisons des données manquantes sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 Résultats sur les différents items du critère principal d'efficacité – population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE EU RCT)

All-ITT	STELLAREX (n=222 patients) (n = 254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients) (n = 79 lésions)
Perméabilité à 12 mois	74,0 % (188/254)	50,6 % (40/79)
Absence de TLR-CD à 12 mois avec une échographie Doppler démontrant l'absence de resténose au cours de la fenêtre de visite	██████████	██████████
Succès démontré après la fenêtre de visite	██████████	██████████
Échec de perméabilité à 12 mois	14,2 % (36/254)	32,9 % (26/79)
Resténose à 12 mois sans TLR-CD	7,9% (20/254)	10,1% (8/79)
TLR-CD	4,7 % (12/254)	12,7% (10/79)
Échec rapporté avant la fenêtre de visite	██████████	██████████

¹⁰ Une post-dilatation (avec un ballon nu ou STELLAREX (au maximum 2)) ou la mise en place d'une endoprothèse pouvait être réalisée en cas de sténose résiduelle > 30 % ou de dissection limitant le flux

All-ITT	STELLAREX (n=222 patients) (n = 254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients) (n = 79 lésions)
Perméabilité manquante à 12 mois		
Absence d'échographie ou doppler sans diagnostic sans échec préalable ni succès postérieur		
Décès avant 12 mois sans échec préalable		
Retrait avant 12 mois sans échec préalable		
Perdu de vue avant 12 mois sans échec préalable		

TLR-CD : taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifié

Tolérance

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

Les résultats sur le critère composite de jugement principal de sécurité sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Critère de jugement principal de sécurité à 12 mois

	STELLAREX (N=219)	Ballon nu (N=68)	Différence [IC 95%]
Critère composite de sécurité à 12 mois ; analyse en ITT % (n/N) [IC 95%]	94,1% (193/205) [90,0 ; 96,9]	83,3% (50/60) [71,5 ; 91,7]	10,8 % [0,9% ; 23,0%]
Critère composite de sécurité à 12 mois ; analyse en PP % (n/N) [IC 95 %]	97,0% (161/166) [93,1 ; 99,0]	84,6% (44/52) [71,9 ; 93,1]	12,4 % [2,1% ; 25,2%]

La limite inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieur au seuil de non-infériorité de – 5 % défini dans le protocole, STELLAREX est donc non inférieur au ballon nu avec un risque de 2,5 % sur le critère de sécurité.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal de sécurité et les raisons des données manquantes sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Statut du critère principal de sécurité	STELLAREX (N=219)	Ballon nu (N=68)
Réussite du critère de jugement principal ¹ à 12 Mois	88,1% (193/219)	73,5% (50/68)
Échec du critère de jugement principal à 12 Mois	5,5% (12/219)	14,7% (10/68)
Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours	0,0% (0/219)	0,0% (0/68)
TLR-CD à 12 mois	5,5% (12/219)	14,7% (10/68)
Amputation majeure du membre cible à 12 mois	0,0% (0/219)	0,0% (0/68)
Statut du critère de jugement principal manquant à 12 mois		
Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Sorti d'étude avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Dernier contact avec l'étude avant la fenêtre de visite à 12 mois		

¹ Patient sans décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure et d'amputation majeure du membre traité ainsi que le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifié à 12 mois ou lors du dernier contact

² le TLR ou l'amputation est considérée comme un échec si cet événement se produit avant la fin de la date de visite prévue (à 1 an)

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

- Événements indésirables

À 12 mois de suivi, ■ EI ont été rapportés chez ■ patients STELLAREX (■) et ■ événements chez ■ patients dans le groupe ballon nu (■).

Les EI les plus fréquents étaient la resténose d'une artère périphérique, (■ STELLAREX, ■ ballon nu), une sténose d'une artère périphérique (■ STELLAREX, ■ ballon nu) et la dissection de l'artère fémorale (■ STELLAREX ; ■ ballon nu).

Parmi les ■ EI du groupe STELLAREX, ■ événements chez ■ patients (■) étaient graves. Parmi ■ EI du groupe PTA, ■ événements chez ■ patients (■) étaient graves.

D'après le CEC (comité des événements cliniques), ■ EI (■ patients (■)) dont ■ graves (■ patients (■)) étaient considérés comme liés au dispositif dans le groupe STELLAREX. ■ (■) dans le groupe ballon nu, dont ■ patients ont été rapportés et considérés comme liés au dispositif. Les événements indésirables graves liés au dispositif étaient tous des événements vasculaires (dissection de l'artère fémorale, occlusion d'une artère périphérique, dissection d'une artère périphérique, thrombose d'une artère périphérique, embolie).

Au total, ■ EI chez ■ patients dans le groupe STELLAREX (■) et ■ EI chez ■ patients dans le groupe ballon nu (■) ont été classés comme liés à la procédure.

▸ Les événements indésirables majeurs¹¹ (décrits dans le tableau en annexe).

À 12 mois, 20 événements indésirables majeurs avaient été rapportés chez 14 patients dans le groupe STELLAREX (6,8 %) et 12 événements indésirables majeurs chez 11 patients dans le groupe ballon nu (18,0 %).

Deux décès cardiovasculaires (1,0 %) étaient rapportés dans le groupe STELLAREX (un en raison d'un arrêt cardiaque et l'autre en raison d'un collapsus circulatoire suite à une fracture du col du fémur) et 1 décès cardiovasculaire (1,6%) était rapporté dans le groupe ballon nu (ischémie intestinale). Aucun décès n'avait été considéré comme lié au dispositif ou à la procédure.

Une amputation mineure du membre traité était rapportée à 12 mois dans le groupe STELLAREX chez un patient ayant un diabète de type 2 avec un tabagisme actif à l'inclusion, aucune n'était rapportée dans le groupe ballon nu.

▸ Complications de l'accès vasculaire et hémorragiques

À 12 mois, ■ complications de l'accès vasculaire et hémorragiques ont été rapportées chez ■ patients du bras STELLAREX (■) et ■ chez ■ patients du bras ballon nu (■). Aucun de ces événements n'était lié au dispositif d'après le CEC. Parmi les événements du bras STELLAREX, ■ étaient liés à la procédure et ■

■. Tous les événements du bras ballon nu étaient liés à la procédure.

Les taux étaient similaires entre les groupes.

▸ Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

Au terme de la fenêtre de la visite des 12 mois, 16 TLR-CD avaient eu lieu chez 12 patients du bras STELLAREX (5,9 %) et 11 TLR-CD avaient eu lieu chez 10 patients du bras ballon nu (16,7 %)

▸ Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée

■ du bras STELLAREX (■) et ■ du bras PTA (■) ont eu une revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (hors TLR-CD).

▸ ■ ont eu une thrombose artérielle dans le groupe STELLAREX, ■ dans le groupe ballon nu.

¹¹ Les événements indésirables majeurs incluaient les décès d'origine cardiovasculaire, les amputations du membre traité et le TLR cliniquement prouvé.

► Mortalité

À 12 mois, le taux de mortalité était de 1,4 % (3/207) dans le groupe STELLAREX et de 1,6 % (1/61) dans le groupe ballon nu.

L'étude ILLUMENATE EU est de bonne qualité méthodologique. 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.

② **L'étude IDE Ilumenate Pivotal** contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique (45 centres aux États-Unis et 2 en Autriche), simple aveugle, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX au ballon nu chez des patients ayant une AOMI selon la classification de Rutherford de stade 2 à 4 associée à des sténoses > 70 % ou occlusions (*de novo* ou resténose et au maximum 2) symptomatiques de longueur totale cumulée comprise entre ≥ 3 et ≤ 18 cm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale. Les critères d'inclusion et de non inclusion sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe. La durée de suivi prévue était de 5 ans.

Les patients étaient randomisés après le franchissement de la lésion par un guide et après succès de la pré-dilatation (absence de dissection limitant le flux, pas de mise en place d'une endoprothèse et/ou sténose résiduelle < 70 %).

L'étude prévoyait une cohorte de patients recevant une endoprothèse en cas de sténose résiduelle > 70% après la pré-dilatation. Ces patients n'étaient pas randomisés mais pouvaient bénéficier d'un traitement par STELLAREX, auquel cas ils étaient suivis jusqu'à la fin de l'étude.

Le critère de jugement principal d'efficacité (évaluation en supériorité) était la perméabilité primaire à 12 mois définie comme l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée¹² (TLR) ou de resténose¹³ correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR) $\leq 2,5$ par duplex ultrasound (DUS).

Le critère de jugement principal de sécurité (évaluation en non-infériorité) 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 de la lésion cible cliniquement justifié à 12 mois.

Entre le 18 juin 2013 et le 29 juillet 2015, 711 patients ont été examinés et 300 patients (200 (200 lésions) dans le groupe STELLAREX et 100 (100 lésions) dans le groupe ballon nu) ont été inclus dans l'étude selon un ratio 2 : 1 ;

Les données sont disponibles jusqu'à 12 mois, à cette date [REDACTED]

[REDACTED] 3 patients dans le groupe STELLAREX et 1 patient dans le groupe ballon nu étaient décédés.

Le suivi des patients à 12 mois est décrit dans le tableau 5.

Tableau 5 : Suivi réalisé chez les patients à 12 mois $\pm$ 30 jours (analyse en ITT)

	12 mois		
	STELLAREX (n = 200)	Ballon nu (n = 100)	Total (n = 300)
Patients éligibles	190	99	289
Décès	4	1	5
Sorti d'essai	4	0	4
Perdu de vue	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

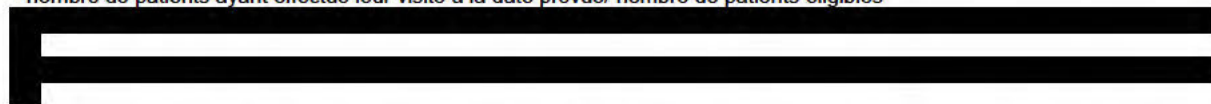
¹² Une revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée était par toute réintervention au niveau de la lésion cible associée à un pic de vélocité systolique (PSVR) $\geq 2,5$ mesuré par duplex ultrasound (DUS) ou une sténose >50 % mesuré par angiographie et à une détérioration du stade de Rutherford > 1 ou à une augmentation de l'index de pression « cheville/bras » $\geq > 0,15$ par rapport à l'index mesuré en post procédure.

¹³ Resténose définie par un pic de vélocité systolique (PSVR) $\geq 2,5$ ou une resténose >50% évaluée par angiographie.

Suivi non réalisé			
Suivi clinique réalisé à la date prévue*			
Suivi réalisé en dehors de la date prévue*			
Pas de suivi			
Compliance**			
Suivi angiographique réalisé à la date prévue			

* 12 mois $\pm$ 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.

Tous les patients traités avaient une seule lésion. Les lésions étaient en majorité *de novo* (90,5 % (181/200) dans le groupe STELLAREX et 82,0 % (82/100) dans le groupe ballon nu). 19,0 % des patients dans le groupe STELLAREX et 18,0 % des patients dans le groupe ballon nu avaient une occlusion, dont la longueur moyenne était respectivement de 79.7 ± 45.3 mm dans le groupe STELLAREX et de 88.8 ± 46.0 mm dans le groupe ballon nu. 54 (27,0 %) lésions avaient nécessité l'utilisation de 2 ballonnets à élution de paclitaxel STELLAREX. Les autres lésions avaient été traitées avec un seul dispositif.

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques de la procédure

	STELLAREX (n=200 patients)	Ballon nu (n=100 patients)	p-value
Prédilatation %	100 % (200/220)	100 % (100/100)	NS
Postdilatation %	17,0 % (34/200)	16,0 % (16/100)	NS
Stenting ¹	6,0 % (12/200)	6 % (6/100)	NS

1 rapporté par le centre

Efficacité

La perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal) était de 76,3 % dans le groupe STELLAREX et de 57,6 % dans le groupe ballon nu ($p = 0,003$).

Tableau 7 : Perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal, analyse en intention de traiter ITT)

All-ITT	STELLAREX (n=200 patients)	Ballon nu (n=100 patients)	Différence [95 % IC]	p value*
Perméabilité primaire, % 12 mois	76.3% (135/177)	57.6% (53/92)	16.9% [5.1%, 28.7%]	0,003

* analyse par imputation multiple des données manquantes (unilatérales)

Les résultats relatifs au critère principal d'efficacité et les raisons des données manquantes sont décrites dans le tableau 8.

Tableau 8 Résultats sur les différents items du critère principal d'efficacité – population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

All-ITT	STELLAREX (n=200 patients)	Ballon nu (n=100 patients)
Perméabilité connue à 12 mois	88.5% (177/200)	92.0% (92/100)
Absence de TLR-CD à 12 mois avec une échographie Doppler démontrant l'absence de resténose au cours de la fenêtre de visite		
Succès démontré après la fenêtre de visite		
Resténose à 12 mois sans TLR-CD		
Revascularisation de la lésion cible cliniquement induite (TLR-CD)		
Échec déterminé avant les 12 mois		
Statut du critère d'efficacité manquant à 12 Mois	11.5% (23/200)	8.0% (8/100)
Diagnostic manquant d'échec ou succès échographie doppler		
Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Retrait avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable		

Succès de la procédure

Le taux de succès de la procédure et de succès cliniques étaient identiques : 98,5 % (196/199) dans le groupe STELLAREX et de 98,0 % (98/100) dans le groupe ballon nu.

Évolution des critères fonctionnels

Aucune différence entre les groupes de traitement n'a été mise en évidence ni sur le test de marche, ni sur l'altération de la marche ni sur l'évolution du score de Rutherford à 12 mois.

Tolérance

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

Les résultats sur le critère composite de jugement principal de sécurité sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9 : Critère de jugement principal de sécurité à 12 mois

Critère principal de sécurité	STELLAREX (n=200 patients)	Ballon nu (n=100 patients)	Différence [95% CI]
Critère principal de sécurité ; population ITT % (n/N) [IC 95%]	92.1% (174/189) [87.2, 95.5]	83.2% (79/95) [74.1, 90.1]	8.9% [0.4%, 18.5%]
Critère principal de sécurité ; Population PP% (n/N) [IC 95%]	92.1% (163/177) [87.1, 95.6]	81.8% (72/88) [72.2, 89.2]	10.3% [1.1%, 20.5%]

La limite inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure au seuil de non-infériorité de – 5 % défini dans le protocole, STELLAREX était donc non inférieur au ballon nu avec un risque de 2,5 % sur le critère de sécurité.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal de sécurité et les raisons des données manquantes sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Statut du critère principal de sécurité	STELLAREX (N=200)	Ballon nu (N=100)
Critère de sécurité connu à 12 Mois ¹	94.5% (189/200)	95.0% (95/100)
Réussite du critère de sécurité	87.0% (174/200)	79.0% (79/100)
Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)
TLR-CD à 12 mois	7.5% (15/200)	16.0% (16/100)
Amputation majeure du membre cible à 12 mois	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)
Statut du critère de jugement principal manquant à 12mois	5.5% (11/200)	5.0% (5/100)
Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Sorti d'étude avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Dernier contact avec l'étude avant la fenêtre de visite à 12 mois		

1 Patient sans décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure et d'amputation majeure du membre traité ainsi que le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifié à 12 mois ou lors du dernier contact

2 le TLR ou l'amputation est considérée comme un échec si cet événement se produit avant la fin de la date de visite prévue (à 1 an)

Événements indésirables

Dans la cohorte principale, à 12 mois, ■■ EI graves ont été rapportés chez ■■ patients dans le groupe STELLAREX (■■■) et ■■ événements chez ■■ patients dans le groupe ballon nu (■■■).

Les EI les plus fréquents étaient une sténose d'une artère périphérique, (■■■ groupe STELLAREX ; ■■■ groupe ballon nu), la claudication intermittente (■■■ DCB ; ■■■ PTA) et la dissection de l'artère fémorale (■■■ groupe STELLAREX ; ■■■ groupe ballon nu).

■ Événements indésirables liés au dispositif

D'après le CEC (comité des événements cliniques) dans le groupe DCB, ■■ EI chez ■■ patients (■■■) dont ■■ graves chez ■■ patients ont été rapportés et considérés comme liés au dispositif. Dans le groupe PTA, ■■ EI chez ■■ patients (■■■) dont ■■ graves chez ■■ patients ont été rapportés et considérés comme liés au dispositif. Les événements indésirables graves liés au dispositif étaient tous des événements vasculaires.

Ces événements ont également été classés comme relatif à la procédure

■ Événements indésirables majeurs

À 12 mois, 18 patients dans le groupe STELLAREX (9,4 %) et 17 patients dans le groupe ballon nu (17,7 %) ont eu au moins 1 événement indésirable majeur. Le principal événement rapporté était une revascularisation de la lésion cible cliniquement induite.

Aucune amputation n'a été rapportée à 12 mois. Trois décès cardiovasculaires (1,6%) ont été rapportés dans le groupe STELLAREX et 2 décès cardiovasculaire (2,1%) dans le groupe ballon nu. Aucun décès n'a été considéré comme lié au dispositif ou à la procédure. Deux décès non cardiovasculaires ont été rapportés dans le groupe STELLAREX (lymphome et ischémie intestinale).

■ Complications de l'accès vasculaire et hémorragiques

À 12 mois, des complications de l'accès vasculaire et hémorragiques ont été rapportées chez ■■ patients du bras DCB (■■■) et chez ■■ patients du bras PTA (■■■). D'après le CEC tous les événements étaient liés à la procédure et aucun de ces événements n'était lié au dispositif.

Les taux étaient similaires entre les groupes et les types d'événement correspondaient à ceux attendus lors d'une procédure d'angioplastie.

- Revascularisation de la lésion cible cliniquement induite

Au terme de la fenêtre de la visite des 12 mois, 15 patients du bras DCB (7,9 %) et 16 patients du bras PTA (16,8%). Le nombre de patients nécessitant une revascularisation était moins important dans le bras DCB : -8,9 % (95 % CI : -17,4 % to -0,5 %).

- Revascularisation du vaisseau cible cliniquement induite

Aucun patient n'a eu de revascularisation du vaisseau cible cliniquement induite (hors CD-TLR)

L'étude Illumenat Pivotal est de bonne qualité méthodologique. 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.

❶ **L'étude Illumenat FIH** prospective, contrôlée, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'inhibition induite par le ballon à élution de principe actif STELLAREX chez des patients ayant une AOMI selon la classification de Rutherford de stade 2 à 4 associée à une sténose > 70 % symptomatique de longueur totale cumulée comprise entre 3 et 15 cm au niveau de l'artère fémorale superficielle et de l'artère poplitée proximale et ayant un diamètre de référence du vaisseau cible compris entre ≥ 3 mm et ≤ 7 mm (par estimation visuelle).

La lésion cible pouvait être traitée avec 2 ballons actifs maximum.

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

Le critère de perte de lumière tardive à 6 mois était comparé à un critère de performance objectif de 1,1 mm reposant sur les données issues de cohortes historiques^{14, 15, 16}.

Avec risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant taux d'attrition de 10 % et une puissance de 81 %, la taille d'échantillon requise était de 50 patients afin de détecter une différence de 0,65 mm.

En décembre 2011 et novembre 2012, 80 patients étaient inclus dans 3 centres en Allemagne. Une pré-dilatation a été réalisée pour les 50 premiers patients (cohorte 1) (58 lésions ; âge moyen $69 \pm 9,3$ ans, 62 % d'hommes) inclus et aucune pré-dilatation n'a pas été effectuée pour 30 patients (cohorte 2) (40 lésions ; âge moyen $66,4 \pm 8,3$ ans, 73,3 % d'hommes).

À 24 mois, 44 patients (42 DUS) étaient suivis dans la cohorte 1.

Les lésions étaient principalement situées sur le membre droit (55,1 % (54/98)), au niveau de l'artère fémorale superficielle moyenne (42,9 % (42/98)) et avaient une classification TASC A (70,4 % (69/98)). La lésion de référence avait une longueur moyenne de $69,0 \pm 43,7$ mm. Le taux de sténose initial était de $73,2 \pm 17,2$ % et le taux de lésions avec une occlusion totale était de 11,2 %.

Trois lésions ont nécessité la mise en place d'une endoprothèse dans la cohorte 1 :

- 1 lésion après pré-dilatation en raison d'une dissection.
- 2 lésions en raison d'une sténose résiduelle > 50 %

Seuls les résultats de la cohorte avec une pré-dilatation correspondant aux modalités d'utilisation de STELLAREX seront décrits.

La perte tardive de lumière à 6 mois était $0,54 \pm 0,97$ mm IC95 % [0,28 ; 0,81] pour la cohorte 1 (avec pré-dilatation). L'intervalle de confiance du critère principal de l'étude étant inférieur au critère objectif de performance l'objectif principal de l'étude est atteint.

¹⁴ Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Rieke J. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: Paclitaxel-coated versus uncoated balloon: Femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation 2008;118:1358–1365.

¹⁵ Tepe G, Zeller T, A brecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. N Engl J Med 2008;358:689–699.

¹⁶ Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Rieke J, Bosiers M, Tepe G, Naisbitt S, Rosenfield K. The LEVANT 1 (lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: First-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:10–19.

58 lésions ont été traitées parmi les 50 patients inclus dans la cohorte 1 et les données angiographiques étaient disponibles pour 54 des 58 lésions traitées et ont été analysées.

Les taux de succès technique, de la lésion¹⁷ et de procédure¹⁸, clinique¹⁹ sont décrits dans le tableau 10 :

Tableau 10 : Critère de succès à court terme (source : étude FIH). Population ITT

	Cohorte 1 (Sujets = 50, Lésions = 58)
Succès Technique (Par Lésion)**	94,8 % (55/58)
Succès Clinique (Par patient) ◇	94,0 % (47/50)
Succès de la Procédure (Par patient) ◇ ◇	100,0 % (50/50)

Données présentées sous forme : % (n/N)

*Estimation en revue centralisée du diamètre de sténose

**sténose < 50 % évaluée par le core laboratory après post-dilatation si nécessaire (la pose d'une endoprothèse était considérée comme un échec)

◇ sténose < 50 % évalué par le core laboratory après la procédure

◇ ◇ succès sans événement indésirable majeur

Les taux de perméabilité primaire à 1 an et 2 ans (évaluation de Kaplan-Meier) étaient de 89,5 % et de 80,3 %.

Tolérance

Au total, 6 (12 %) patients indésirables majeurs avaient un EIM à 12 mois et 7/47 (14,9 %) à 24 mois.

Les taux de survie sans revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiés à 12 mois et 24 mois étaient respectivement de 90,0% et de 85,8 %. Les taux de revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées étaient de 12 % (6/50) à 12 mois et de 14,9 % (7/47).

04.1.1.3. MATÉRIOVIGILANCE

À ce jour, [REDACTED] de matériovigilance [REDACTED]

Zone géographique	Période 4 (année 2015)	Période 5 (année 2016)	TOTAL
Nombre d'unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul des unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹⁷ Taux de succès de la lésion défini l'obtention d'un diamètre de sténose résiduelle $\leq 50\%$ au niveau de la lésion après l'intervention quel que soit le matériel utilisé

¹⁸ Taux de succès de la procédure défini comme l'obtention d'un diamètre de sténose résiduelle $\leq 50\%$ au niveau de la lésion après l'intervention avec un ballon nu ou actif et sans dysfonctionnement du dispositif.

¹⁹ Taux de succès clinique et de l'intervention, respectivement définis comme le succès de la procédure ou de la lésion sans survenue d'événements indésirables majeurs.

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

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

Trois études ont été fournies dont deux études comparatives multicentriques, prospectives spécifiques de STELLAREX incluant plus de 600 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à une seule sténose (> 70 %) ou occlusion de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{20, 21, 22} :

- 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.

- stade clinique

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

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

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

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

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

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

²⁰ 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

²¹ 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

²² Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

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 STELLAREX 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 6 mm.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel STELLAREX 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 6 mm.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 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 asymptomatique. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques

04.2.3. IMPACT

STELLAREX répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

STELLAREX 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 STELLAREX 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 6 mm.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être au moins de 60 secondes 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 STELLAREX ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs STELLAREX. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet STELLAREX, 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 STELLAREX. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

L'utilisation de plusieurs dispositifs STELLAREX 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 STELLAREX est limitée à 2 au cours d'une même intervention.

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est le ballonnet nu.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats des études ILLUMENATE EU RCT et ILLUMENATE PIVOTAL prospective, comparatives, randomisées, multicentriques comparant le ballonnet à élution de principe actif STELLAREX à un ballon nu, mettent en évidence une perméabilité primaire à 1 an supérieure pour le ballonnet STELLAREX (89,9 % versus 60,6 %, $p < 0,001$ et 76,3% versus 57,6 %, $p = 0,003$) à 1 an.

Ces résultats sur un critère de jugement intermédiaire radiologique s'accompagnent d'un taux de revascularisation du vaisseau cible \$ inférieur chez les patients traités le ballonnet à élution de principe actif STELLAREX par rapport aux patients traités par un ballon nu à 1 an (4,7 % versus 12,7 % et 7,5 % versus 16 % à 1 an). Cependant, la Commission souligne l'absence de différence significative sur les critères de jugement clinique (périmètre de marche, sauvetage du membre).

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu modérée (ASA III) du ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX 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 6 mm.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

- des résultats à long terme des études ILLUMENATE EU RCT et ILLUMENATE PIVOTAL.
- 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.

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

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

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions *de novo* (de longueur ≤ 18 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 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 EAAF 006 étant l'échec ou l'insuffisance d'une dilatation, si l'échec de l'angioplastie survient au cours de la même année, ces patients (n = 15 398) ont donc déjà été traités par angioplastie seule. A l'inverse 17 500 patients n'ont pas été traités par angioplastie seule.

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

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

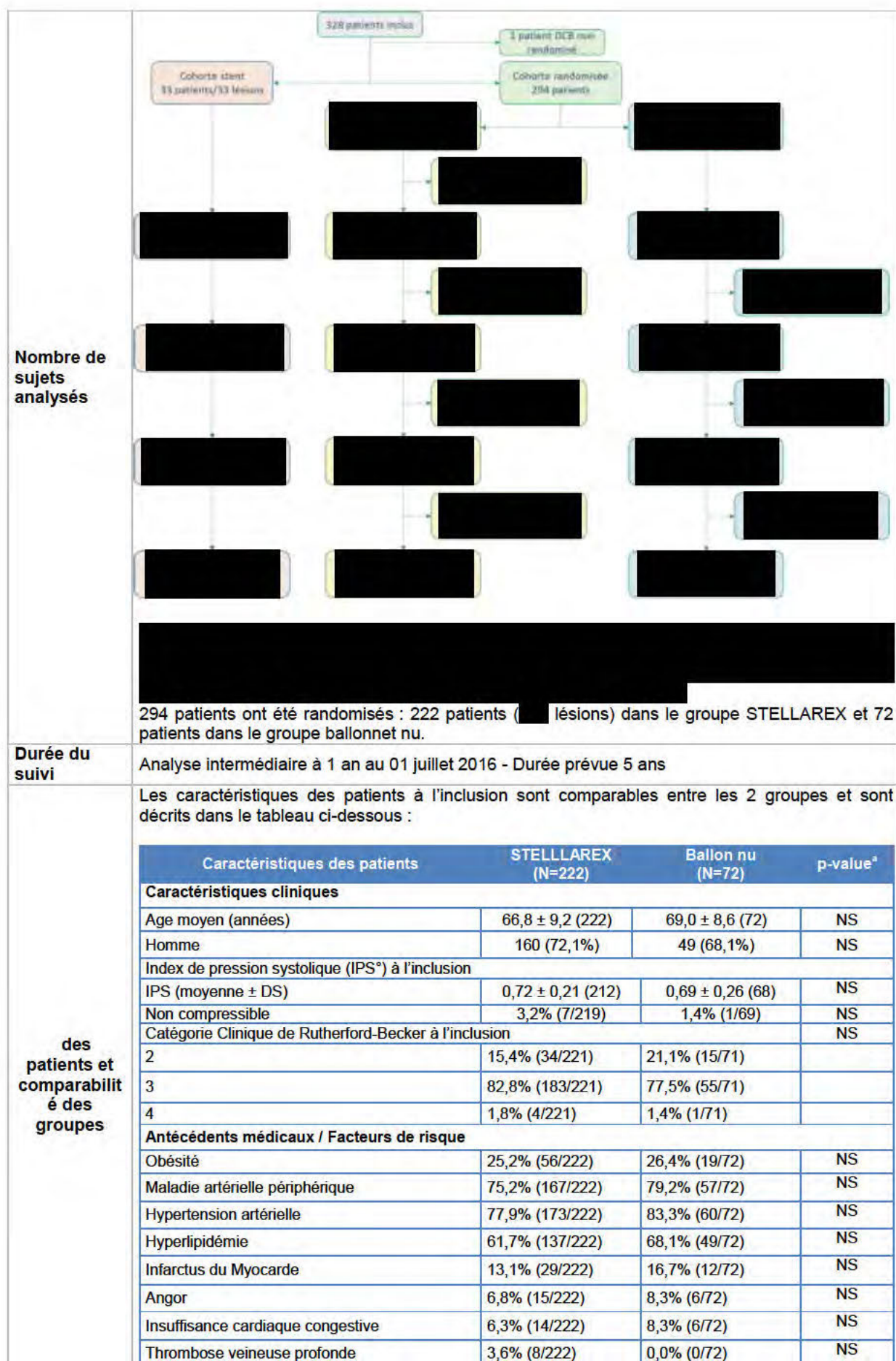
ANNEXE I DONNÉES CLINIQUES

Référence	Étude ILLUMENATE EU RCT Rapport d'étude
Type de l'étude	étude de phase III prospective randomisée multicentrique en simple aveugle,
Date et durée de l'étude	05 décembre 2012 et 03 avril 2015
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX à un ballon nu chez des patients ayant une AOMI selon classification de Rutherford stade 2 à 4 associée à des sténoses > 70 % ou occlusions (<i>de novo</i> ou resténose et au maximum 2) symptomatiques de longueur totale cumulée comprise entre ≥ 3 et ≤ 20 cm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.
METHODE	
Critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : • Critères d'inclusion cliniques ○ Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ○ Espérance de vie > 1 an, ○ Classification de Rutherford de 2, 3 ou 4. • Critères d'inclusion angiographiques ○ ≤ 2 lésions <i>de novo</i> ou récidivante (sauf resténose intra stent) de l'artère fémorale superficielle ou poplitée d'un seul membre, avec : ▪ un diamètre de sténose > 70 %, ▪ une longueur totale cumulée de lésions (par estimation visuelle) comprise entre 3 et 20 cm et pouvant être traitées avec 2 ballons actifs maximum, ▪ une distance > 2 cm de tout stent si le vaisseau a déjà bénéficié de la pose d'une endoprothèse périphérique. ○ Diamètre de référence du vaisseau cible ≥ 4 mm et ≤ 6 mm (par estimation visuelle) ; ○ Franchissement réussi de la lésion par le guide ne laissant pas supposer une thrombose aiguë ; ○ Perméabilité (sténose < 50 %) des artères alimentant le vaisseau cible confirmée par angiographie. Le traitement de la lésion cible est possible après le traitement réussi (<30 % de sténose résiduelle) de lésions en amont ; ○ Perméabilité d'au moins un vaisseau tibio-péronéal drainant (moins de 50 % de sténose) confirmée par une angiographie de référence ou une angiographie par résonance magnétique ou tomographie par émission de positons préalable. Le traitement simultané des lésions en aval n'était pas autorisé.
Cadre et lieu de l'étude	18 centres en Allemagne et Autriche
Produits étudiés	Ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX Ballonnet nu EVERCROSS
Critère de jugement principal	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 justifiée²³ (TLR) ou de resténose²⁴ correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR) $\leq 2,4$ par duplex ultrasound (DUS). 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 de la lésion cible cliniquement justifié à 12 mois.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères secondaires de jugement étaient : • Taux d'événements indésirables majeurs (EIM) l'hôpital et dans les 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois suivant l'intervention définis comme le décès d'origine cardiovasculaire, l'amputation du membre cible et la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

²³ Une revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée était par toute réintervention au niveau de la lésion cible associée à un pic de vélocité systolique (PSVR) $\geq 2,5$ mesuré par duplex ultrasound (DUS) ou une sténose >50 % mesuré par angiographie et à une détérioration du stade de Rutherford > 1 ou à une augmentation de l'index de pression « cheville/bras » $\geq > 0,15$ par rapport à l'index mesuré en post procédure.

²⁴ Resténose définie par un pic de vélocité systolique (PSVR) $\geq 2,5$ ou une resténose >50% évaluée par angiographie.

	• Taux de complications de la voie d'accès vasculaire et hémorragiques autres que les EIM à l'hôpital et à 1, 6, 12 et 24 mois de l'intervention. • Taux de revascularisation cliniquement documentée de la lésion cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois • Taux de revascularisation cliniquement documentée du vaisseau cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois • Taux d'amputation majeure (au-dessus de la cheville) à 6, 12, 24, 36, 48, et 60 mois. • Taux de mortalité à 6, 12, 24, 36, 48, et 60 mois. • Taux de survenue de thrombose artérielle dans le segment traité à 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. • Taux de survenue d'événements emboliques ipsilatéraux du membre cible en post-procédure, avant la sortie d'hospitalisation. • Taux de perméabilité de la lésion cible à 6, 24 et 36 mois • Taux de succès de la lésion défini comme l'obtention d'un diamètre de sténose résiduelle $\leq 50\%$ au niveau de la lésion après l'intervention quel que soit le matériel utilisé (mesure angiographique centralisée). • Taux de succès de la procédure défini comme l'obtention d'un diamètre de sténose résiduelle $\leq 50\%$ au niveau de la lésion après l'intervention avec un ballonnet nu ou actif et sans dysfonctionnement du dispositif • Taux de succès clinique et de l'intervention, respectivement définis comme le succès de la procédure ou de la lésion sans survenue d'événements indésirables majeurs. • Variation par rapport à la valeur initiale avant la procédure de l'indice de pression systolique, du questionnaire de détérioration de la marche, le périmètre de marche et la classification de Rutherford-Becker, à 6, 12, 24 et 36 mois.
Taille de l'échantillon	L'analyse du critère de jugement de sécurité visait à démontrer la non-infériorité du ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX par rapport au ballonnet nu avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral une puissance de 90 %. Le seuil de non infériorité était de 5 %. L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la supériorité du traitement par STELLAREX par rapport au ballon nu. Pour les patients non-stentés une perméabilité primaire de 80% est supposée dans le bras STELLAREX et de 60% dans le bras contrôle (ballon nu). Pour les sujets non-stenté, avec risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux de patients stentés de 20 % à 1 an, la taille d'échantillon requise est de 360 patients enrôlés et 280 patients inclus.
Méthode de randomisation	Randomisation par téléphone ou internet : Randomisation avec un ratio 3 :1
Méthode d'analyse des résultats	Un laboratoire indépendant a analysé toutes les images angiographiques et échographiques. Les événements indésirables ont été adjudiqué par un comité d'évaluation clinique indépendant. • Analyse du critère de jugement principal de sécurité visant à démontrer la non infériorité de STELLAREX par rapport au ballon nu : test unilatéral de Farrington Manning • Analyse du critère de jugement d'efficacité : test de Fisher's exact ou chi-2 Les analyses portant sur les critères de sécurité étaient menées sur la population de sécurité. Les analyses portant sur les critères d'efficacité étaient menées sur les populations ITT et PP.
RESULTATS	



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

Diabète	37,4% (83/222)	36,1% (26/72)	NS
Tabagisme (Actif ou antécédent)	89,2% (198/222)	83,3% (60/72)	NS

Les données continues sont présentées au format : Moyenne $\pm$ ET, Médiane (Min ; Max).

Les données discrètes sont présentées au format % (n/N).

^a La p-value est issue d'un test de Student pour les variables continues, d'un test du Chi² ou exact de Fisher selon les cas pour les variables nominales catégoriels ou un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les différences des mean rank score pour les données ordinales.

Les caractéristiques des lésions traitées à l'inclusion sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques ¹	STELLAREX (N=222) (254 Lésions)	Ballon nu (N=72) (79 Lésions)	p-value ^a
Nombre de lésions (par sujet) ¹			NS
0	1,4% (3/222) [*]	0,0% (0/72)	
1	82,9% (184/222)	90,3% (65/72)	
2	15,8% (35/222)	9,7% (7/72)	
Type de Lésion (par lésion) ¹			NS
De Novo	92,1% (234/254)	89,9% (71/79)	
Resténose	7,9% (20/254)	10,1% (8/79)	
Localisation de la lésion (la plus proximale)			NS
AFS Proximale	15,1% (38/251)	13,9% (11/79)	
AFS médiane	38,6% (97/251)	38,0% (30/79)	
AFS Distale	35,5% (89/251)	35,4% (28/79)	
Poplitée proximale	8,4% (21/251)	6,3% (5/79)	
Poplitée médiane	2,4% (6/251)	6,3% (5/79)	
Longueur de la lésion (mm)	71,8 $\pm$ 51,9 (250)	70,8 $\pm$ 52,7 (79)	NS
Diamètre de référence du vaisseau (mm)	5,02 $\pm$ 0,79 (250)	4,77 $\pm$ 0,69 (79)	0,012
Diamètre minimum de la lumière (mm)	1,09 $\pm$ 0,86 (250)	0,92 $\pm$ 0,76 (79)	NS
Diamètre de Sténose (%)	78,7 $\pm$ 16,0 (250)	80,8 $\pm$ 15,7 (79)	NS
Occlusion Totale (100% Sténose)	19,2% (48/250)	19,0% (15/79)	NS
Calcification			NS
Aucune/légère	55,8% (140/251)	59,5% (47/79)	
Modérée	31,5% (79/251)	30,4% (24/79)	
Sévère	12,7% (32/251)	10,1% (8/79)	
Classification TASC II de la lésion			NS
Type A	70,4% (176/250)	72,2% (57/79)	
Type B	18,4% (46/250)	17,7% (14/79)	
Type C	10,4% (26/250)	10,1% (8/79)	
Type D	0,8% (2/250)	0,0% (0/79)	

Les données continues sont présentées au format : Moyenne $\pm$ ET,

Les données discrètes sont présentées au format % (n/N).

^a La p-value est issue d'un test de Student pour les variables continues, d'un test du Chi² ou exact de Fisher selon les cas pour les variables nominales catégoriels ou un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les différences des mean rank score pour les données ordinales.

¹ Selon les données rapportées par les sites : ces données rapportent pour 3 patients 2 lésions considérées comme une seule par la revue centralisée.

² Trois patients du bras DCB n'ont aucune lésion rapportée, 2 n'ont reçu aucun traitement à cause d'un échec de la traverse de la lésion par le guide et un a eu une lésion traitée par un dispositif ne faisant pas partie de l'étude et t a été retiré de l'étude sans fournir d'informations concernant la procédure. Une lésion par sujets est incluse dans l'analyse en ITT.

Caractéristiques de la procédure sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	Caractéristiques ¹			
		STELLAREX (N=222) (254 Lésions)	Ballon nu (N=72) (79 Lésions)	p-value ³
	Prédilatation	100% (254/254)	98,7% (78/79)	NS
	Dissection lors de la prédilatation			
	Grade de la dissection			NS
	0/NA	49,8% (121/243)	51,3% (39/76)	
	A-C	49,8% (121/243)	48,7% (37/76)	
	D-F	0,4% (1/243)	0,0% (0/76)	
	Dissection limitant le flux	0,0% (0/243)	0,0% (0/76)	N/A
	Dilatation avec le dispositif d'étude			
	Diamètre de Sténose après le dispositif étudié (%)	28,6 ± 13,7 (248)	28,0 ± 13,8 (77)	NS
	Dissection lors du traitement par le dispositif d'étude			
	Grade de la dissection			NS
	0/NA	37,7% (93/247)	26,0% (20/77)	
	A-C	61,1% (151/247)	74,0% (57/77)	
	D-F	1,2% (3/247)	0,0% (0/77)	
	Dissection limitant le flux	0,4% (1/247)	0,0% (0/77)	NS
	Post-Dilatation/Traitement complémentaire			
	Post-Dilatation	33,5% (85/254)	34,2% (27/79)	NS
	Post-Dilatation avec le dispositif étudié	16,5% (42/254)	N/A	N/A
	Post-Procédure³			
	Pose de stent (par sujet)	17,4% (38/219)	12,5% (9/72)	NS
	Les données continues sont présentées au format : Moyenne ± ET, Les données discrètes sont présentées au format % (n/N). ^a La p-value est issue d'un test de Student pour les variables continues, d'un test du Chi ² ou exact de Fisher selon les cas pour les variables nominales catégoriels ou un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les différences des mean rank score pour les données ordinales. ³ les résultats post-procédures étaient définis entre le traitement post-dilatation			
	61 (24,0 %) lésions avaient nécessités l'utilisation de 2 ballonnets à élution de paclitaxel STELLAREX, 2 (0,8 %) lésions avaient nécessités 3 ballonnets STELLAREX. 13 (16,5 %) lésions avaient nécessités l'utilisation de 2 ballonnets nus.			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère de jugement principal d'efficacité			
	AII-ITT	STELLAREX (222 patients) (254 lésions)	Ballon nu (72 patients) (79 lésions)	Différence [95 % IC] p*
	Perméabilité primaire⁺*, % 12 mois (n/N) [IC 95%]	83,9 % (188/224) [78,5 ; 88,5]	60,6 % (40/66) [47,8 ; 72,4]	23,3 % [10,6% ; 36,1%] <0,001
	* données présentées par lésion ⁺ IC : intervalle de confiance de Clopper –Pearson			
	L'analyse en sous-groupe n'a pas mis en évidence de différence entre les différents sous-groupes (sexe, âge > ou < 67 ans, tabagisme, observance médicamenteuse).			
	Critère de jugement principal de sécurité			
		STELLAREX (N=219)	Ballon nu (N=68)	Différence [IC 95%]
Critère composite de sécurité à 12 mois ; analyse en ITT % (n/N) [IC 95%]		94,1% (193/205) [90,0 ; 96,9]	83,3% (50/60) [71,5 ; 91,7]	10,8% [0,9% ; 23,0%]
Critère composite de sécurité à 12 mois ; analyse en PP % (n/N) [IC 95 %]		97,0% (161/166) [93,1 ; 99,0]	84,6% (44/52) [71,9 ; 93,1]	12,4 % [2,1% ; 25,2%]

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

	<table><tr><th>Statut du critère principal de sécurité</th><th>STELLAREX (N=219)</th><th>Ballon nu (N=68)</th></tr><tr><td>Réussite du critère de jugement principal¹ de sécurité à 12 Mois</td><td>88,1% (193/219)</td><td>73,5% (50/68)</td></tr><tr><td>Échec du critère de jugement principal de sécurité à 12 Mois</td><td>5,5% (12/219)</td><td>14,7% (10/68)</td></tr><tr><td> Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours</td><td>0,0% (0/219)</td><td>0,0% (0/68)</td></tr><tr><td> TLR-CD à 12 mois</td><td>5,5% (12/219)</td><td>14,7% (10/68)</td></tr><tr><td> Amputation majeure du membre cible à 12 mois</td><td>0,0% (0/219)</td><td>0,0% (0/68)</td></tr><tr><td>Statut du critère de jugement principal manquant à 12 mois</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Sorti d'étude avant la visite à 12 mois sans échec préalable</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Dernier contact avec l'étude avant la fenêtre de visite à 12 mois</td><td></td><td></td></tr></table> 1 Patient sans décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure et d'amputation majeure du membre traité ainsi que le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifié à 12 mois ou lors du dernier contact 2 le TLR ou l'amputation est considérée comme un échec si cet évènement se produit avant la fin de la date de visite prévue (dans l'année) Ce critère était de 23/33 (87,9 %) pour la cohorte traitée avec une endoprothèse (4 TLR).	Statut du critère principal de sécurité	STELLAREX (N=219)	Ballon nu (N=68)	Réussite du critère de jugement principal ¹ de sécurité à 12 Mois	88,1% (193/219)	73,5% (50/68)	Échec du critère de jugement principal de sécurité à 12 Mois	5,5% (12/219)	14,7% (10/68)	Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours	0,0% (0/219)	0,0% (0/68)	TLR-CD à 12 mois	5,5% (12/219)	14,7% (10/68)	Amputation majeure du membre cible à 12 mois	0,0% (0/219)	0,0% (0/68)	Statut du critère de jugement principal manquant à 12 mois			Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable			Sorti d'étude avant la visite à 12 mois sans échec préalable			Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable			Dernier contact avec l'étude avant la fenêtre de visite à 12 mois																										
Statut du critère principal de sécurité	STELLAREX (N=219)	Ballon nu (N=68)																																																								
Réussite du critère de jugement principal ¹ de sécurité à 12 Mois	88,1% (193/219)	73,5% (50/68)																																																								
Échec du critère de jugement principal de sécurité à 12 Mois	5,5% (12/219)	14,7% (10/68)																																																								
Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours	0,0% (0/219)	0,0% (0/68)																																																								
TLR-CD à 12 mois	5,5% (12/219)	14,7% (10/68)																																																								
Amputation majeure du membre cible à 12 mois	0,0% (0/219)	0,0% (0/68)																																																								
Statut du critère de jugement principal manquant à 12 mois																																																										
Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable																																																										
Sorti d'étude avant la visite à 12 mois sans échec préalable																																																										
Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable																																																										
Dernier contact avec l'étude avant la fenêtre de visite à 12 mois																																																										
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Taux de succès à court terme <table><tr><th></th><th>STELLAREX (n=222 patients n=254 lésions)</th><th>Ballon nu (n=72 patients n= 79 lésions)</th></tr><tr><td>Succès technique, % (m/n)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Succès de la procédure,% (m/n)*</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Succès clinique, % (m/n) *</td><td></td><td></td></tr></table> *par patient Une thrombose du vaisseau cible (échec de la procédure et de la lésion) et deux éclatements du ballonnet (échec technique et clinique) étaient rapportés dans le groupe STELLAREX. Échelle de Rutherford L'évolution du score de Rutherford était comparable entre les 2 groupes. Tableau 11 Évolution des patients dans la classification de Rutherford à 12 mois <table><tr><th></th><th>STELLAREX (n = 222)</th><th>Ballon nu (n = 72)</th><th>Différence [95% CI]</th></tr><tr><td>Différence depuis la valeur d'inclusion</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Amélioration</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Stabilité</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Détérioration</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> <table><tr><th>Résultats 12 mois</th><th>STELLAREX (n=222 patients n=254 lésions)</th><th>Ballon nu (n=72 patients) n= 79 lésions)</th><th>Différence [95% CI]*</th><th>P Value</th></tr><tr><td colspan="5">Critères d'efficacité à 12 mois</td></tr><tr><td>Évolution de l'IPS ¶</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="5">Critères fonctionnels à 12 mois</td></tr><tr><td>Changement du test 6MWT par rapport à l'inclusion (m) à 12 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		STELLAREX (n=222 patients n=254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients n= 79 lésions)	Succès technique, % (m/n)			Succès de la procédure,% (m/n)*			Succès clinique, % (m/n) *				STELLAREX (n = 222)	Ballon nu (n = 72)	Différence [95% CI]	Différence depuis la valeur d'inclusion				Amélioration				Stabilité				Détérioration				Résultats 12 mois	STELLAREX (n=222 patients n=254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients) n= 79 lésions)	Différence [95% CI]*	P Value	Critères d'efficacité à 12 mois					Évolution de l'IPS ¶					Critères fonctionnels à 12 mois					Changement du test 6MWT par rapport à l'inclusion (m) à 12 mois				
		STELLAREX (n=222 patients n=254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients n= 79 lésions)																																																							
	Succès technique, % (m/n)																																																									
	Succès de la procédure,% (m/n)*																																																									
	Succès clinique, % (m/n) *																																																									
		STELLAREX (n = 222)	Ballon nu (n = 72)	Différence [95% CI]																																																						
	Différence depuis la valeur d'inclusion																																																									
	Amélioration																																																									
	Stabilité																																																									
	Détérioration																																																									
Résultats 12 mois	STELLAREX (n=222 patients n=254 lésions)	Ballon nu (n=72 patients) n= 79 lésions)	Différence [95% CI]*	P Value																																																						
Critères d'efficacité à 12 mois																																																										
Évolution de l'IPS ¶																																																										
Critères fonctionnels à 12 mois																																																										
Changement du test 6MWT par rapport à l'inclusion (m) à 12 mois																																																										

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

Événements indésirables majeurs

Les événements indésirables majeurs incluaient les décès d'origine cardiovasculaire, les amputations du membre traité et le TLR cliniquement prouvé. Ces événements sont décrits dans le tableau ci-dessous

Effets
indésirables

	STELLAREX (N=219) % (n/N) [Nb événement] [IC 95%]	Ballon nu (N=68) % (n/N) [Nb événement] [IC 95%]
À l'hôpital		
Décès Cardiovasculaire		
Amputation du membre cible		
TLR cliniquement documentée		
1 mois		
Décès Cardiovasculaire		
Amputation du membre cible		
TLR cliniquement documentée		
6 Mois		
Décès Cardiovasculaire		
Amputation du membre cible		
TLR cliniquement documentée		
12 Mois	6,8% (14/207) [20] [3,7; 11,1]	18,0% (11/61) [12] [9,4; 30,0]
Décès Cardiovasculaire	1,0% (2/206) [3]	1,6% (1/61) [1]
Amputation du membre cible	0,5% (1/204) [1]	0,0% (0/60) [0]
TLR cliniquement documentée	5,9% (12/205) [16]	16,7% (10/60) [11]

Complications de l'accès vasculaire et hémorragiques

À 12 mois, ■ complications de l'accès vasculaire et hémorragiques ont été rapportées chez ■ patients du bras STELLAREX (■) et ■ chez ■ patients du bras ballon nu (■). Aucun de ces événements n'était lié au dispositif d'après le CEC.

Tableau 12 Accès vasculaire et complications hémorragiques – Population sécurité (source : rapport d'étude ILLUMENATE EU RCT)

	STELLAREX (N=219) % (n/N) [IC 95%]	Ballon nu (N=68) % (n/N) [IC 95%]
Lors de l'hospitalisation		
1 Mois		
6 Mois		
12 Mois		

Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

Tableau 13 Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée – Population sécurité (source : rapport d'étude ILLUMENATE EU RCT)

TLR cliniquement documentée**	STELLAREX (N=219) % (n/N patients) [IC 95%]	Ballon nu (N=68) % (n/N patients) [IC 95%]
6 Mois		
12 Mois	5,9% (12/205) [16*] [3,1 ; 10,0]	16,7% (10/60) [11*] [8,3 ; 28,5]

*nombre d'évènements

** Au terme de la fenêtre de la visite des 12 mois,

Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (TVR)

Deux patients du bras STELLAREX (1 %) et 1 du bras PTA (1,7 %) ont eu une revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (hors TLR-CD).

Tableau 14 Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée – Population sécurité (source : rapport d'étude ILLUMENATE EU RCT)

TVR cliniquement documentée (hors TLR-CD)	STELLAREX (N=219) % (n/N patients) [IC 95%]	Ballon nu (N=68) % (n/N patients) [IC 95%]
6 Mois		
12 Mois	1,0% (2/204) [2] [0,1 ; 3,5]	1,7% (1/60) [1] [0,0 ; 8,9]

Évènements indésirables

À 12 mois de suivi, ■■■ EI ont été rapportés chez ■■■ patients STELLAREX (■■■) et ■■■ évènements chez ■■■ patients dans le groupe ballon nu (■■■).

Les EI les plus fréquents étaient la resténose d'une artère périphérique, (■■■ STELLAREX, ■■■ ballon nu), une sténose d'une artère périphérique (■■■ DCB, ■■■ PTA) et la dissection de l'artère fémorale (■■■ DCB ; ■■■ PTA).

Parmi les ■■■ EI du groupe STELLAREX, ■■■ évènements chez ■■■ patients (■■■) étaient graves. Parmi ■■■ EI du groupe PTA, ■■■ évènements chez ■■■ patients (■■■) étaient graves

Tableau 15 Évènements indésirables graves (EIG) par classe-organe – Population sécurité (source : rapport d'étude ILLUMENATE EU RCT)

EIG	STELLAREX (N=219) % (n/N patients) [N évènements]	Ballon nu (N=68) % (n/N patients) [N évènements]
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Affections cardiaques		
Affections congénitales, familiales et génétiques		
Affections oculaires		
Affections gastro-intestinales		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Affections hépatobiliaires		
Infections et Infestations		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Investigations		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		

Référence	Étude ILLUMENATE PIVOTAL
	Rapport d'étude
Type de l'étude	Étude de phase III prospective randomisée multicentrique réalisée en simple aveugle
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX à un ballon nu chez des patients ayant une AOMI selon classification de Rutherford stade 2 à 4 associée à des sténoses > 70 % ou occlusions (<i>de novo</i> ou resténose et au maximum 2) symptomatiques de longueur totale cumulée comprise entre ≥ 3 et ≤ 20 cm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.
METHODE	
Schéma de l'étude	Les patients seront suivis jusqu'à 5 ans après l'intervention. Le résumé tabulé présente les résultats des visites de suivi à 1, 6, 12 mois. <pre> graph TD A[Screening et angiographie: Vérification des critères d'inclusion] --> B[Patient non éligible ou non consentant] A --> C[Mesure angiographique: Perméabilité des artères du vaisseau cible] C --> D["> 30% sténose résiduelle"] C --> E[Franchissement de la lésion à l'aide d'un guide] E --> F[Echec de franchissement] E --> G[Pré dilatation] G --> H[Echec de la pré dilatation] G --> I[Stent non nécessaire ≤ 70% de sténose résiduelle] I --> J((Randomisation)) J --> K[Dilatation avec Stellarex] J --> L[Dilatation un ballon nu] </pre>
Critères d'inclusion et de non-inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient notamment: • <u>Critères d'inclusion cliniques</u> ○ Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans atteints d'AOMI / ischémie symptomatique de la jambe nécessitant un traitement de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée, ○ Patients n'ayant pas bénéficié ou pour lesquels il n'est pas programmé d'autres interventions endovasculaires 14 jours avant ou 30 jours après l'intervention de référence (sauf traitement réussi de l'artère iliaque ipsilatérale ou controlatérale lors de la procédure de référence et avant l'inclusion. Le succès du traitement était défini par une sténose résiduelle < 30%), ○ Espérance de vie > 1 an, ○ Classification de Rutherford de 2, 3 ou 4. • <u>Critères d'inclusion angiographiques</u> ○ ≤ 2 lésions <i>de novo</i> ou resténose (sauf resténose intra stent) de l'artère fémorale superficielle ou poplitée d'un seul membre, avec : ▪ Un diamètre de sténose > 70 %, ▪ Une longueur totale cumulée de lésions (par estimation visuelle) comprise entre 3 et 18 cm et pouvant être traitées avec 2 ballons actifs maximum, ▪ En cas de lésion tandem, une distance < 3 cm de vaisseaux sains nécessaire entre 2 lésions et une distance totale ≤ 18 cm ○ Diamètre de référence du vaisseau cible ≥ 4 mm et ≤ 6 mm (par estimation visuelle) ; ○ Franchissement réussi de la lésion par le guide ne laissant pas supposer une thrombose aiguë ;

	○ Perméabilité (sténose < 50 %) des artères alimentant le vaisseau cible confirmée par angiographie. Le traitement de la lésion cible est possible après le traitement réussi (<30% de sténose résiduelle) de lésions en amont ; ○ Perméabilité d'au moins un vaisseau tibio-péronéal drainant (moins de 50% de sténose) confirmée par une angiographie de référence ou une angiographie par résonance magnétique ou tomographie par densitométrie préalable. Le traitement simultané des lésions en aval n'était pas autorisé. Les principaux critères de non-inclusion étaient : • <u>Critères de non-inclusion cliniques :</u> ○ Intolérance connue aux produits utilisés lors de l'étude et ne pouvant être correctement prétraités selon l'investigateur (notamment intolérance au paclitaxel ou aux produits de contraste) ; ○ Antécédent d'AVC hémorragique au cours des 3 derniers mois ○ Antécédent de traitement de la lésion cible (endovasculaire ou chirurgical) ; ○ Patients ayant présenté au cours des 30 derniers jours un angor instable, un infarctus du myocarde, une insuffisance hépatique ou rénale aiguës, ou une pathologie chronique du rein. ○ <u>Critères de non-inclusion angiographiques :</u> ○ Présence de calcification contre-indiquant une pré-dilatation par angioplastie transluminale percutanée ; ○ Utilisation de thérapie adjuvante lors de la procédure de référence (par exemple, laser, athérectomie, cryoplastie, ballonnet coupant, brachythérapie,...) dans le vaisseau cible. ○ Stent dans le vaisseau à traiter ○ Sténose résiduelle >70% après pré-dilatation.
Critères principaux de jugement	<u>Critère de sécurité (non infériorité) :</u> 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 de la lésion cible cliniquement justifié (TLR²⁶) à 12 mois <u>Critère d'efficacité (supériorité) :</u> Perméabilité primaire à 12 mois suivant la procédure définie comme l'absence de resténose de la lésion cible déterminée par la mesure par échographie doppler ratio des pics de vitesses systoliques ≤ 2,5, et de l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement induite.
Critères secondaires de jugement	Les critères secondaires de jugement étaient : • Taux d'événements indésirables majeurs (EIM) à l'hôpital et dans les 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois suivant l'intervention définis comme le décès d'origine cardiovasculaire, l'amputation du membre cible et la revascularisation de la lésion cible cliniquement induite. • Taux de complications de la voie d'accès vasculaire et hémorragiques autres que les EIM à l'hôpital et à 1, 6, 12 et 24 mois de l'intervention. • Taux de revascularisation cliniquement induite de la lésion cible (CD TLR) à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois • Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois • Taux de revascularisation cliniquement induite du vaisseau cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois • Taux d'amputation majeure (au-dessus de la cheville) à 6, 12, 24, 36, 48, et 60 mois. • Taux de mortalité à 6, 12, 24, 36, 48, et 60 mois. • Taux de survenue de thrombose artérielle dans le segment traité à 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. • Taux de survenue d'événements emboliques ipsilatéraux du membre cible en post-procédure, avant la sortie d'hospitalisation. • Taux de perméabilité de la lésion cible à 6, 24 et 36 mois • Taux de succès de la lésion défini comme l'obtention d'un diamètre de sténose résiduelle ≤ 50% au niveau de la lésion après l'intervention quel que soit le matériel utilisé (mesure angiographique centralisée). • Taux de succès de la procédure défini comme l'obtention d'un diamètre de sténose résiduelle ≤ 50% au niveau de la lésion après l'intervention avec un ballonnet nu ou actif et sans dysfonctionnement du dispositif • Taux de succès clinique et de l'intervention, respectivement définis comme le succès de la procédure ou de la lésion sans survenue d'événements indésirables majeurs. • Variation par rapport à la valeur initiale avant la procédure de l'indice de pression

²⁶ TLR 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.

	systolique, du questionnaire de détérioration de la marche, le périmètre de marche et la classification de Rutherford-Becker à 6, 12, 24 et 36 mois.												
ANALYSE statistique	L'analyse du critère de jugement de sécurité visait à démontrer la non-infériorité du ballonnet à élution de paclitaxel STELLAREX par rapport au ballonnet nu avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et une puissance de 90 %. Le seuil de non infériorité était de 5 %. L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la supériorité du traitement par STELLAREX par rapport au ballon nu. Une perméabilité primaire de 65% était supposée dans le bras STELLAREX et de 45% dans le bras contrôle (ballon nu) et une amélioration de 44 % de la perméabilité de STELLAREX par rapport au ballon nu. Pour les sujets non-stenté, avec risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux de patients exclus après pré-dilatation de 20 % à 1 an, la taille d'échantillon requise est de 360 patients enrôlés et 288 patients randomisés.												
RÉSULTATS													
Répartition des patients dans l'étude	Au total, quarante-et-un (41) sites aux états unis et deux (2) sites en Autriche ont inclus 300 patients entre le 18 juin 2013 et le 29 Juillet 2015. La répartition des patients dans l'étude est détaillée dans le schéma ci-après : <pre>graph TD A[Cohorte randomisée 300 patients] --> B[DCB (population ITT) N= 200 patients] A --> C[PTA (population ITT) N= 100 patients] B --> D[Visite de sortie N= 200/200 (100%) 0 visite manquée] C --> E[Visite de sortie N= 100/100 (100%) 0 visites manquées] D --> F[Redacted] E --> G[Redacted] F --> H[Redacted] G --> I[Redacted] H --> J[Redacted] I --> K[Redacted] J --> L[Redacted]</pre> Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude												
	Au total, 300 patients en ITT ont été inclus dans l'étude. Les populations des deux bras étaient comparables. Tableau 17 Caractéristiques des patients à l'inclusion (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL) <table><tr><th>Caractéristiques</th><th>STELLAREX (N=200)</th><th>Ballon nu (N=100)</th><th>p-value^a</th></tr><tr><td colspan="4">Caractéristiques cliniques</td></tr><tr><td>Age moyen (années)</td><td>68.3 ± 10.3 (200)</td><td>69.8 ± 9.8 (100)</td><td>NS</td></tr></table>	Caractéristiques	STELLAREX (N=200)	Ballon nu (N=100)	p-value ^a	Caractéristiques cliniques				Age moyen (années)	68.3 ± 10.3 (200)	69.8 ± 9.8 (100)	NS
Caractéristiques	STELLAREX (N=200)	Ballon nu (N=100)	p-value ^a										
Caractéristiques cliniques													
Age moyen (années)	68.3 ± 10.3 (200)	69.8 ± 9.8 (100)	NS										

Caractéristiques
démographiques
et lésionnelles
de la procédure
à l'inclusion

Homme	56.0% (112/200)	64.0% (64/100)	NS
IPS	0.75 ± 0.21 (193)	0.76 ± 0.20 (100)	NS
Non compressible	3.0% (6/199)	0.0% (0/100)	NS
Catégorie Clinique de Rutherford-Becker			NS
2	31.5% (63/200)	35.0% (35/100)	
3	64.5% (129/200)	60.0% (60/100)	
4	4.0% (8/200)	5.0% (5/100)	
Antécédents médicaux / Facteurs de risque			
Hypertension artérielle	93.5% (187/200)	94.0% (94/100)	NS
Hyperlipidémie	88.0% (176/200)	90.0% (90/100)	NS
Affection coronarienne			
Infarctus du Myocarde	21.0% (42/200)	22.0% (22/100)	NS
Angor	15.0% (30/200)	20.0% (20/100)	NS
Insuffisance cardiaque congestive	11.5% (23/200)	8.0% (8/100)	NS
Antécédent de revascularisation percutanée ou chirurgicale	45.0% (90/200)	48.0% (48/100)	NS
Insuffisance rénale	18.0% (36/200)	16.0% (16/100)	NS
Diabète	49.5% (99/200)	52.0% (52/100)	NS
Type I	4.0% (8/200)	3.0% (3/100)	NS
Type II	45.5% (91/200)	49.0% (49/100)	NS
Tabagisme	84.0% (168/200)	75.0% (75/100)	NS

Les données continues sont présentées au format : Moyenne ± ET

Les données discrètes sont présentées au format % (n/N).

^a La p-value est issue d'un test de Student pour les variables continues, d'un test du Chi² ou exact de Fisher selon les cas pour les variables nominales catégoriels ou un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les différences des mean rank score pour les données ordinales.

Tous les patients ont été traités pour une seule lésion. Les lésions étaient principalement de *novo* (90.5% dans le bras DCB et 82,0% dans le bras contrôle) et situées dans l'artère fémorale superficielle (AFS) médiane ou distale. La proportion de patients traités pour resténose était plus élevée dans le bras contrôle. Les lésions mesuraient en moyenne 79,7 mm dans le bras DCB et 88.8 mm dans le bras contrôle.

La complexité des lésions à l'inclusion était similaire dans les deux bras avec respectivement pour le bras DCB et contrôle : 19 et 18% d'occlusion totale, 43,9% et 43,0% de calcification sévère²⁷.

Tableau 18 Caractéristiques des lésions des patients à l'inclusion (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

Caractéristiques	STELLAREX (N=200)	Ballon nu (N=100)	p- value ^a
Type de Lésion (par lésion) ²			0.035
De Novo	90.5% (181/200)	82.0% (82/100)	
Resténose	9.5% (19/200)	18.0% (18/100)	

²⁷

Localisation de la lésion (la plus proximale)			NS
AFS Proximale	11.0% (22/200)	9.0% (9/100)	
AFS médiane	50.5% (101/200)	49.0% (49/100)	
AFS Distale	34.0% (68/200)	33.0% (33/100)	
Poplitée proximale	3.5% (7/200)	7.0% (7/100)	
Poplitée médiane	1.0% (2/200)	2.0% (2/100)	
Longueur de la lésion (mm)	79.7 ± 45.3 (199)	88.8 ± 46.0 (100)	NS
Diamètre de référence du vaisseau (mm)	4.86 ± 0.92 (200)	5.15 ± 1.05 (100)	0.017
Diamètre minimum de la lumière (mm)	1.27 ± 0.88 (200)	1.32 ± 0.96 (100)	NS
Pourcentage de Sténose (%)	73.9 ± 16.9 (200)	74.8 ± 17.0 (100)	NS
Occlusion Totale (100% Sténose)	19.0% (38/200)	18.0% (18/100)	NS
Calcification			NS
Aucune/légère	34.3% (68/198)	32.0% (32/100)	
Modérée	21.7% (43/198)	25.0% (25/100)	
Sévère	43.9% (87/198)	43.0% (43/100)	
Classification TASC II de la lésion			NS
Type A	61.3% (122/199)	53.0% (53/100)	
Type B	29.1% (58/199)	38.0% (38/100)	
Type C	9.5% (19/199)	9.0% (9/100)	

Les données continues sont présentées au format : Moyenne ± ET, Médiane (Min ; Max).

Les données discrètes sont présentées au format % (n/N).

^a La p-value est issue d'un test de Student pour les variables continues, d'un test du Chi² ou exact de Fisher selon les cas pour les variables nominales catégorielles ou un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les différences des mean rank score pour les données ordinales.

¹ Selon les données rapportées à revue centralisée.

² Selon les données rapportées par les sites

Tableau 19 Caractéristiques de la procédure (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

Caractéristique	STELLAREX (N Patients = 200)	Ballon nu (N Patients = 100)	p- value ^a
Prédilatation			
Prédilatation réalisée	100% (200/200)	100% (100/100)	N/A
Dissection lors du traitement par le dispositif d'étude (Grade de la dissection)			NS
0/NA	48.5% (97/200)	55.0% (55/100)	NS
A	0.5% (1/200)	0.0% (0/100)	NS
B	18.0% (36/200)	22.0% (22/100)	NS
C	18.0% (36/200)	12.0% (12/100)	NS
D	15.0% (30/200)	11.0% (11/100)	NS

Critère principal de sécurité	Dilatation avec le dispositif d'étude																											
	2 dispositifs inflatés	27.0% (54/200)	25.0% (25/100)	NS																								
	Temps d'inflation totale (min)	3.9 ± 2.0 (200) 3.0 (1.0, 11.5)	3.7 ± 2.3 (100) 3.0 (0.5, 15.0)	NS																								
	Dissection lors du traitement par le dispositif d'étude (Grade de la dissection)			NS																								
	0/NA	31.0% (62/200)	35.0% (35/100)																									
	A	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)																									
	B	27.5% (55/200)	22.0% (22/100)																									
	C	21.5% (43/200)	31.0% (31/100)																									
	D	20.0% (40/200)	12.0% (12/100)																									
	Post-Dilatation/Traitement complémentaire																											
	Post dilatation réalisée	17.0% (34/200)	16.0% (16/100)	NS																								
	Traitements additionnels après la procédure	7.0% (14/200)	6.0% (6/100)	NS																								
	Stent due à une sténose résiduelle	4.5% (9/200)	4.0% (4/100)	NS																								
	Stent liée à une dissection	5.0% (10/200)	4.0% (4/100)	NS																								
	Autres traitements additionnels	3.0% (6/200)	2.0% (2/100)	NS																								
	Bailout Stent	6.0% (12/200)	6.0% (6/100)	NS																								
	La comparaison du ballonnet actif STELLAREX par rapport au ballonnet nu avec un test de non infériorité(seuil de non infériorité de 5%) puis de supériorité a permis de démontrer la supériorité du ballonnet actif STELLAREX par rapport au ballonnet nu en termes de sécurité. L'intervalle de confiance de la différence entre les 2 groupes étant supérieur à 0.																											
	Tableau 20 Analyse de non infériorité sur le critère principal de sécurité – (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)																											
	<table><tr><th>Critère</th><th>STELLAREX (N Sujets=200)</th><th>Ballon nu (N Sujet=100)</th><th>Différence [IC 95%]</th><th>P</th></tr><tr><td>Critère principal de sécurité % (n/N) [IC 95%]</td><td>92.1% (174/189)</td><td>83.2% (79/95)</td><td>8.3% [0.03%, 16.57%]</td><td>0,001</td></tr></table>					Critère	STELLAREX (N Sujets=200)	Ballon nu (N Sujet=100)	Différence [IC 95%]	P	Critère principal de sécurité % (n/N) [IC 95%]	92.1% (174/189)	83.2% (79/95)	8.3% [0.03%, 16.57%]	0,001													
	Critère	STELLAREX (N Sujets=200)	Ballon nu (N Sujet=100)	Différence [IC 95%]	P																							
Critère principal de sécurité % (n/N) [IC 95%]	92.1% (174/189)	83.2% (79/95)	8.3% [0.03%, 16.57%]	0,001																								
Tableau 21 Résultats sur les différents items du critère principal de sécurité – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)																												
<table><tr><th>Statut du critère principal de sécurité</th><th>STELLAREX (N Sujets=200)</th><th>Ballon nu (N Sujet=100)</th></tr><tr><td>Critère de sécurité connu à 12 mois¹</td><td>94.5% (189/200)</td><td>95.0% (95/100)</td></tr><tr><td>Réussite du critère de sécurité</td><td>87.0% (174/200)</td><td>79.0% (79/100)</td></tr><tr><td>Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours</td><td>0.0% (0/200)</td><td>0.0% (0/100)</td></tr><tr><td>TLR-CD à 12 mois</td><td>7.5% (15/200)</td><td>16.0% (16/100)</td></tr><tr><td>Amputation majeure du membre cible à 12 mois</td><td>0.0% (0/200)</td><td>0.0% (0/100)</td></tr><tr><td>Statut du critère de sécurité manquant à 12 Mois</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable</td><td></td><td></td></tr></table>					Statut du critère principal de sécurité	STELLAREX (N Sujets=200)	Ballon nu (N Sujet=100)	Critère de sécurité connu à 12 mois ¹	94.5% (189/200)	95.0% (95/100)	Réussite du critère de sécurité	87.0% (174/200)	79.0% (79/100)	Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)	TLR-CD à 12 mois	7.5% (15/200)	16.0% (16/100)	Amputation majeure du membre cible à 12 mois	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)	Statut du critère de sécurité manquant à 12 Mois			Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable		
Statut du critère principal de sécurité	STELLAREX (N Sujets=200)	Ballon nu (N Sujet=100)																										
Critère de sécurité connu à 12 mois ¹	94.5% (189/200)	95.0% (95/100)																										
Réussite du critère de sécurité	87.0% (174/200)	79.0% (79/100)																										
Décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)																										
TLR-CD à 12 mois	7.5% (15/200)	16.0% (16/100)																										
Amputation majeure du membre cible à 12 mois	0.0% (0/200)	0.0% (0/100)																										
Statut du critère de sécurité manquant à 12 Mois																												
Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable																												

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

	Retrait avant la visite à 12 mois sans échec préalable				
	Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable				
	Dernier contact avec l'étude avant la fenêtre de visite à 12 mois				
Critère principal d'efficacité	Tableau 22 Critère principal d'efficacité – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)				
	Critère principal d'efficacité	STELLAREX (N Sujets=200)	Ballon nu (N Sujet=100)	Différence [95% CI]	p-value
	Perméabilité primaire à 12 mois	76.3% (135/177)	57.6% (53/92)	16.9% [5.1%, 28.7%]	0.003
	Le statut du critère principal d'efficacité est détaillé dans le tableau ci-dessous				
	Tableau 23 détail du critère principal d'efficacité – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)				
	Statut du critère principal d'efficacité	STELLAREX (N Sujets=200)	Ballon nu (N Sujet=100)		
	Critère d'efficacité connu à 12 Mois	88.5% (177/200)	92.0% (92/100)		
	Absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement induite à 12 mois	65.0% (130/200)	52.0% (52/100)		
	Succès à posteriori (succès à 24 mois mais critère manquant à 12 mois)				
	Resténose à 12 mois sans revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté				
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement induite (CD-TLR)	7.5% (15/200)	16.0% (16/100)		
	Échec déterminé avant les 12 mois				
	Statut du critère d'efficacité manquant à 12 Mois	11.5% (23/200)	8.0% (8/100)		
	Diagnostic manquant d'échec ou succès échographie doppler				
	Décès avant la visite à 12 mois sans échec préalable				
	Retrait avant la visite à 12 mois sans échec préalable				
	Perdu de vue avant la visite à 12 mois sans échec préalable				
Les analyses de sensibilité sur les populations PP ont rapporté des résultats comparables à celui dans la population en ITT.					
Aucune différence n'a été rapporté entre les différents sous-groupes (sexe, âge > ou < 68 ans, tabagisme, observance médicamenteuse).					
Critères secondaires de jugement	Événements indésirables majeurs				
	cardiovasculaires () ont été rapportés dans le groupe DCB et décès cardiovasculaire () dans le groupe PTA. Aucun décès n'a été considéré comme lié au				

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

dispositif ou à la procédure. [REDACTED] non cardiovasculaires ont été rapportés dans le groupe [REDACTED] ([REDACTED]).

Tableau 24 Événements indésirables majeurs – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

	STELLAREX (N=200) % (n/N) [Nb événement] [IC 95%]	Ballon nu (N=100) % (n/N) [Nb événement] [IC 95%]
A l'hôpital	[REDACTED]	[REDACTED]
Décès Cardiovasculaire	[REDACTED]	[REDACTED]
Amputation du membre cible	[REDACTED]	[REDACTED]
TLR cliniquement induite	[REDACTED]	[REDACTED]
1 mois	[REDACTED]	[REDACTED]
Décès Cardiovasculaire	[REDACTED]	[REDACTED]
Amputation du membre cible	[REDACTED]	[REDACTED]
TLR cliniquement induite	[REDACTED]	[REDACTED]
6 Mois	[REDACTED]	[REDACTED]
Décès Cardiovasculaire	[REDACTED]	[REDACTED]
Amputation du membre cible	[REDACTED]	[REDACTED]
TLR cliniquement induite	[REDACTED]	[REDACTED]
12 Mois	9.4% (18/191) [18] [5.7, 14.5]	17.7% (17/96) [18] [10.7, 26.8]
Décès Cardiovasculaire	1.6% (3/191) [3]	2.1% (2/96) [2]
Amputation du membre cible	0.0% (0/189) [0]	0.0% (0/95) [0]
TLR cliniquement induite	7.9% (15/189) [15]	16.8% (16/95) [16]

L'analyse des événements indésirables majeurs dans la population en PP montre des résultats similaires à celle présentées en ITT.

Complications de l'accès vasculaire et hémorragiques

À [REDACTED], des complications de l'accès vasculaire et hémorragiques ont été rapportées chez [REDACTED] patients du bras DCB ([REDACTED]) et chez [REDACTED] patients du bras PTA ([REDACTED]). D'après le CEC tous les événements étaient liés à la procédure et aucun de ces événements n'était lié au dispositif. Les taux étaient similaires entre les groupes et les types d'événement correspondaient à ceux attendus lors d'une procédure d'angioplastie.

Tableau 25 Accès vasculaire et complications hémorragiques – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

	DCB (N=200) % (n/N) [IC 95%]	PTA (N=100) % (n/N) [IC 95%]
Lors de l'hospitalisation	[REDACTED]	[REDACTED]
1 Mois	[REDACTED]	[REDACTED]

6 Mois		
12 Mois		

Revascularisation de la lésion cible cliniquement justifié

Au terme de la fenêtre de la visite des 12 mois, 15 patients du bras DCB (7,9%) et 16 patients du bras PTA (16,8%). Le nombre de patients nécessitant une revascularisation était moins important dans le bras DCB : -8,9% (95% CI : -17,4% to -0,5%).

Tableau 26 Revascularisation de la lésion cible cliniquement induite – Population ITT
(source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

TLR cliniquement justifié	DCB (N=200)	PTA (N=100)
	% (n/N) [Nb événement] [IC 95%]	% (n/N) [Nb événement] [IC 95%]
6 Mois		
12 Mois	7.9% (15/189) [15] [4.5, 12.8]	16.8% (16/95) [16] [9.9, 25.9]

L'analyse de la revascularisation de la lésion cible dans la population en PP montre des résultats similaires à celle présentée en ITT.

Revascularisation de la lésion cible

2 patients dans le bras DCB et 1 patient dans le bras PTA avait une revascularisation non cliniquement induite.

TLR	DCB (N=200)	PTA (N=100)
	% (n/N) [Nb événement] [IC 95%]	% (n/N) [Nb événement] [IC 95%]
6 Mois		
12 Mois	9.5% (18/189) [18] [5.7, 14.6]	17.9% (17/95) [17] [10.8, 27.1]

Revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifié

Aucun patient n'a eu de revascularisation du vaisseau cible cliniquement induite (hors CD-TLR)

Échelle de Rutherford

Concernant l'évolution du score de Rutherford, celle-ci a été comparable dans les 2 groupes.

Tableau 27 Évolution des patients dans la classification de Rutherford à 12 mois

	DCB	PTA	Différence [95% CI]
Différence depuis la valeur d'inclusion			
Amélioration			
Stabilité			
Détérioration			

Thrombose artérielle de la lésion traitée

Événements indésirables graves

Données
sécurité

de

Dans la cohorte principale, à 12 mois de suivi, ■■ EI graves ont été rapportés chez ■■ patients DCB (■■■) et ■■ événements chez ■■ patients PTA (■■■).
Les EI les plus fréquents étaient la sténose d'une artère périphérique, (■■■ DCB ; ■■■

PTA), la claudication intermittente (■ DCB ; ■ PTA) et la dissection de l'artère fémorale (■ DCB ; ■ PTA).

Tableau 28 Événements indésirables graves par classe-organe – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

Événement indésirables graves	DCB (N=200) % (n/N) [Nb événement]	PTA (N=100) % (n/N) [Nb événement]
Affections hématologiques et du système lymphatique	■	■
Affections cardiaques	■	■
Affections congénitales, familiales et génétiques	■	■
Affections endocrines	■	■
Affections oculaires	■	■
Affections gastro-intestinales	■	■
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	■	■
Affections hépatobiliaires	■	■
Affection du système immunitaire	■	■
Infections et Infestations	■	■
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	■	■
Troubles du métabolisme et de la nutrition	■	■
Affections musculo-squelettiques et systémiques	■	■
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	■	■
Affections du système nerveux	■	■
Affections psychiatriques	■	■
Affections du rein et des voies urinaires	■	■
Affections des organes reproductifs	■	■
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	■	■
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	■	■
Actes médicaux et chirurgicaux	■	■
Affections vasculaires	■	■
Total	■	■

D'après le CEC (comité des événements cliniques) dans le groupe DCB, ■ EI chez ■ patients (■) dont ■ graves chez ■ patients ont été rapportés et considérés comme liés au dispositif. Dans le groupe PTA, ■ EI chez ■ patients (■) dont ■ graves chez ■ patients ont été rapportés et considérés comme liés au dispositif. Les événements indésirables graves liés au dispositif étaient tous des événements vasculaires. Ces événements ont également été classés comme relatif à la procédure.

Tableau 29 Événements indésirables liés au dispositif – Population ITT (source : rapport d'étude ILLUMENATE PIVOTAL)

	DCB (N=200) % (n/N) [Nb événement]	PTA (N=100) % (n/N) [Nb événement]
Affections musculo-squelettiques		
Douleurs aux extrémités		
Troubles vasculaires		
Dissection de l'artère fémorale		
Dissection d'une artère périphérique		
Sténose d'une artère périphérique		
Embolie périphérique		
Total		

ANNEXE 2 CLASSIFICATION DE LERICHE ET FONTAINE ET DE RUTHERFORD

La **classification de Leriche et Fontaine**, fondée sur la symptomatologie clinique comprend 4 stades²⁸ :

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

²⁸ 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.