

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

07 novembre 2017

Faisant suite à l'examen du 12/09/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 26/09/2017

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 07/11/2017.

CONCLUSIONS**PASSEO-18 LUX**, ballonnet à élution de paclitaxel

Demandeur : BIOTRONIK France SAS (France)

Fabricant : BIOTRONIK AG (Suisse)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées ::	Traitement de l'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 $\geq 70\%$ ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm)
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX ne peut être établi dans les indications revendiquées
Données analysées :	Trois études ont été retenues - L'étude BIOLUX P-I incluant 60 patients suivis à un an ; - Les résultats de l'étude DEBAS (Drug Eluting Balloon Angioplasty and Stenting) incluant 44 patients suivis à 24 mois ; - L'étude BIOLUX 4EVER study incluant 120 patients suivis à 24 mois ; L'étude BIOLUX PI seule étude contrôlée randomisée, comparait le ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX au ballon nu. Elle avait pour critère de jugement principal la perte de lumière tardive à 6 mois. Soixante patients étaient inclus : 30 patients traités par le ballonnet actif PASSEO 18-LUX et 30 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé chez 20 (20 %) patients (6 dans le groupe PASSEO 18-LUX et 6 dans le groupe ballonnet nu).

Avis 2 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. MODELES ET REFERENCES

Le ballonnet à libération de principe actif PASSEO-18 LUX est disponible dans les diamètres de 2.0 à 7.0 mm pour des longueurs de 40, 80 ou 120 cm. Le Passeo-18 Lux est monté sur des cathéters de 90, 130 ou 150 cm.

Longueur cathéter (cm)	Diamètre (mm)	Références PASSEO 18 LUX		
		Longueur du ballon (mm)		
		40	80	120
90	2.0	379860	379861	379862
90	2.5	379866	379867	379868
90	3.0	370843	370848	370853
90	4.0	370844	370849	370854
90	5.0	370845	370850	370855
90	6.0	370846	370851	370856
90	7.0	370847	370852	370857
130	2.5	379869	379870	379871
130	3.0	370858	370863	370868
130	4.0	370859	370864	370869
130	5.0	370860	370865	370870
130	6.0	370861	370866	370871
130	7.0	370862	370867	370872
150	2.0	379863	379864	379865

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

L'inscription de PASSEO 18-LUX est sollicitée dans « l'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 $\geq 70\%$ ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm) »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur retenu pour le cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel PASSEO 18-LUX est le **ballonnet nu**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription du ballon à élution de paclitaxel PASSEO 18-LUX.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (British Standard Institution) (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le ballonnet à élution de paclitaxel PASSEO 18-LUX est un cathéter à ballonnet dont le ballonnet est recouvert d'un revêtement homogène sous la forme d'une matrice de libération composée de citrate de n-butyrate et de tri-n-hexyle et incorporant 3 µg/mm² de paclitaxel, avec une quantité maximum de 9,1 mg sur le plus grand ballonnet (7,0 x 120 mm). Le paclitaxel est libéré au niveau de la paroi vasculaire après l'expansion du ballonnet.

Une gaine protège le ballonnet afin de conserver son profil et son revêtement médicamenteux, et elle est utilisée comme un outil pour faciliter l'insertion par la gaine d'introduction.

Le cathéter de dilatation est muni de deux orifices Luer à l'extrémité proximale. Un orifice (orifice de gonflage) sert à raccorder un dispositif de gonflage pour gonfler/dégonfler le ballonnet. L'autre orifice permet le rinçage de la lumière de guide. La surface externe du cathéter de dilatation comporte un revêtement en silicone hydrophobe. Le cathéter de dilatation est compatible avec les tailles des guides et des gaines d'introduction recommandées sur l'étiquette.

Le ballonnet de dilatation est conçu pour être gonflé à un diamètre connu, à une pression de gonflage spécifique compatible avec le tableau de compliance (Compliance Chart) sur l'étiquette. Un repère radio-opaque est situé à chaque extrémité du ballonnet pour faciliter la visualisation du cathéter à ballonnet sous radioscopie, lors de sa progression vers la lésion et de sa mise en place en travers de la lésion. Le cathéter de dilatation comporte une extrémité conique souple pour faciliter l'avancement du cathéter.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'angioplastie périphérique repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. PASSEO-18-LUX est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.

La durée de gonflage doit être effectuée pendant au moins 30 secondes.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 42.5, 11/03/2016), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

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

EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

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

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 JP et 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

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

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

Le 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. DONNEES SPECIFIQUES

Cinq études sont fournies dans le dossier :

- L'étude BIOLUX P-I incluant 60 patients suivis à un an ;
- Les résultats de l'étude DEBAS (Drug Eluting Balloon Angioplasty and Stenting) incluant 44 patients suivis à 24 mois ;
- L'étude BIOLUX 4EVER study incluant 120 patients suivis à 24 mois ;
- La publication du registre prospectif, international, multicentrique, post-commercialisation BIOLUX P-III est fournie. Cependant, cette publication n'ayant pas été acceptée pour publication, celle-ci n'a pas été retenue.
- Les résultats à 1 an de l'étude BIOLUX P-II sont fournis. Cette étude prospective, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée avait pour objectif de comparer l'efficacité et les performances du ballonnet à élution de principe actif PASSEO 18-LUX à celles d'un ballon nu chez des patients ayant une sténose ou une occlusion au niveau des artères sous-poplitées. Les lésions traitées ne correspondant pas à l'indication revendiquée cette étude n'a pas été retenue.

❶ L'étude BIOLUX- PI⁶ prospective, internationale, multicentrique (5 centres en Allemagne et Autriche), randomisée, contrôlée avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de principe actif PASSEO 18-LUX à celles d'un ballon nu chez des patients ayant une sténose ou une occlusion au niveau de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Lésions (seule ou séquentielle) *de novo* ou resténose $\geq 70\%$ ou occlusion,
- Lésions fémoro-poplitées de longueur comprise entre 30 et 200 mm et de diamètre compris entre 3 et 7 mm,
- Patients ayant un flux d'aval sans lésion limitant le flux,
- Patients ayant au moins un vaisseau jambier non occlus et un lit d'aval jusqu'au pied évalué par angiographie,
- Patients aux stades 2, 3, 4 ou 5 selon la classification de Rutherford.

Les principaux critères de non inclusion comprenaient la présence d'un thrombus dans le vaisseau cible, la présence d'une calcification importante évaluée par le site, un pontage réalisé sur le vaisseau cible, la mise en place d'une endoprothèse préalable, ainsi que la présence une lésion distale

Les patients étaient randomisés après le franchissement de la lésion par un guide. Une pré-dilatation à l'aide d'un ballonnet nu était recommandée.

La durée de suivi angiographique prévue était de 6 mois $\pm$ 30 jours et le suivi clinique était de 12 mois $\pm$ 30 jours.

Le critère de jugement principal était la perte⁷ tardive de lumière dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie.

Avec une perte de lumière tardive attendue à 6 mois de $0,45\text{ mm} \pm 1,45\text{ mm}$ dans le groupe PASSEO 18-LUX et de $1,35\text{ mm} \pm 1,45\text{ mm}$ dans le groupe ballon nu, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ et considérant un taux d'attrition de 18 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 60 patients ont complété le suivi à six mois.

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 Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, Lammer J, Tepe G. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. J Endovasc Ther. 2015 Feb;22(1):14-21.

⁷ La perte de lumière tardive était une différence entre la perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) observée après traitement par ballon nu et celle observée après traitement avec le ballon PASSO 18-LUX

Entre octobre 2010 et aout 2011, 60 patients (34 hommes ; âge moyen $70,7 \pm 10,1$ ans) (68 lésions) ont été inclus dans 5 centres : 30 patients (33 lésions) traités par le ballonnet actif PASSEO 18-LUX et 30 patients (35 lésions) traités par ballon nu.

Les caractéristiques des patients sont comparables entre les 2 groupes. Ces caractéristiques sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe. Selon la classification de Rutherford, 45,1 % des patients étaient au stade 2, 53,5 % au stade 3 dans le groupe RANGER, et 39,4 % des patients étaient au stade 2, 54,5 % au stade 3 et 6,1 % au stade 4 dans le groupe ballonnet nu.

Tableau 1 : Suivi réalisé à 6 et 12 mois (ITT)

	6 mois		12 mois	
	PASSEO 18-LUX (n = 30)	Ballon nu (n = 30)	PASSEO 18-LUX (n = 30)	Ballon nu (n = 30)
Patients éligibles	24 (26 lésions)	24 (26 lésions)	25	24
Décès	0	2	0	2
Sorti d'essai	2	2	2	2
Perdu de vue	2	1	3	2
Visite non effectuée	2	1	0	0

- Critère de jugement principal

À 6 mois, la perte tardive de lumière⁸ tardive était de $0,51 \pm 0,72$ mm dans le groupe PASSEO 18-LUX et de $1,04 \pm 1,00$ mm dans le groupe ballon ($p = 0,033$).

La perte de lumière tardive (différence en le diamètre de lumière post-procédure et le diamètre à 6 mois) dans le segment traité avec le ballonnet PASSEO 18-LUX était significativement inférieure à celle observée par ballon nu.

Les résultats observés sur la population « as treated » (exclusion des patients traités par endoprothèses) mettent en évidence des résultats identiques. Cette analyse est réalisée sur de petits effectifs (23 patients dans le groupe PASSEO-18-LUX *versus* 17 patients dans le groupe ballon nu).

- TLR cliniquement justifié

Le TLR à 6 mois et 1 an n'était pas différent entre les 2 groupes (tableau 2).

Tableau 2 : TLR cliniquement justifié (analyse en ITT) à 6 mois et 12 mois

TLR ITT	PASSEO 18-LUX	Ballon nu	P
6 mois n (%)	1 (3,8 %)	1 (4,2 %)	NS
IC 95 %	[0,6 – 24,3]	[0,6 – 26,1]	
12 mois n (%)	4 (15,4 %)	10 (41,7 %)	NS
IC 95 %	[6,1 – 36,0]	[12,5 – 63,6]	

Les résultats observés sur la population « as treated » (exclusion des patients traités par endoprothèses) mettent en évidence une différence significative, cependant cette analyse est effectuée sur un petit nombre de patients.

- Resténose binaire

Le nombre de resténose binaire était significativement inférieur dans le groupe PASSEO 18-LUX par rapport au groupe ballon nu.

Tableau 3 : Resténose binaire à 6 mois

Critère angiographique à 6 mois	PASSEO 18-LUX (n = 26 lésions ; 24 patients)	Ballon nu (n = 26 lésions ; patients)	P
Resténose binaire	3 (11.5 %)	9 (34.6 %)	0.048

- Événements indésirables

⁸ Perte de lumière tardive : différence (exprimée en mm) entre le diamètre luminal minimal (DLM) de l'angiogramme postopératoire et un angiogramme à 6 mois

Les événements rapportés au cours du suivi sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Principaux événements indésirables rapportés

Analyse en ITT	PASSEO 18-LUX	Ballon nu	P
Événements indésirables majeurs			
6 mois	1 (3,8 %) [0,6 – 24,3]	2 (7,7 %) [2,0 – 27,5]	NS
12 mois	5 (19,2 %) [8,5 – 40,2]	10 (41,2 %) [24,6 – 63,0]	NS
Décès			
6 mois	0	1 (3,7 %)	NS
12 mois	0	2 (7,6 %)	NS
Amputation majeure			
6 mois	0	0	NA
12 mois	0	0	NA
Amputation mineure			
6 mois	0	1 (4,0 %)	NS
12 mois	1 (3,8 %)	1 (4,0 %)	NS
Thrombose			
6 mois	0	0	NA
12 mois	0	0	NA

Cette étude contrôlée randomisée, comparative a été réalisée à partir d'un petit nombre de patients avec un critère de jugement principal angiographique. Une pré-dilatation était réalisée chez 20 (66,7 %) des patients dans le groupe PASSEO 18-LUX et 9 (30,0 %) des patients dans le groupe ballon nu.

❷ L'étude DEBAS prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité jusqu'à 24 mois après traitement par le ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX et implantation d'une endoprothèse chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Rutherford 2 - 5) associée à une sténose (> 50 %) des artères fémoro-poplitées ou une occlusion (diamètre $\geq$ 4 mm et $\leq$ 6,5 mm).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Lésions *de novo*, resténoses (> 50 %) ou réocclusion de la lésion éligibles à un traitement endovasculaire ;
- Lésions fémoropoplitées de longueur $\leq$ 19 cm et de diamètre compris entre 4 et 6,5 mm, Patients aux stades 2, 3, 4 ou 5 selon la classification de Rutherford ;
- Patients ayant un flux d'aval correct jusqu'au pied

La lésion devait être franchie par un guide.

La procédure était considérée comme réussie en cas de sténose résiduelle < 30 % par une évaluation visuelle.

Entre octobre 2007 et avril 2010, 44 patients (32 hommes ; âge moyen $67,6 \pm 10,2$ ans) (51 membres : 32 (62,7 %) occlusions) étaient inclus. La longueur moyenne des lésions était de $200 \pm 74,55$ mm. Le nombre d'endoprothèse implantée par membre était de $1,57 \pm 0,70$, le nombre de ballons utilisés par patient était de $2,45 \pm 1,08$.

Selon la classification de Rutherford, 21 (41,18%) des patients étaient au stade 3, 16 (31,37%) au stade 4 et 14 (27,45%) au stade 5.

Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire définie par l'absence de resténose > 50 % mesurées par échographie duplex (DUS) et ratio du pic de vélocité systolique (PSVR) < 2,5 sans réintervention.

Les résultats sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats de l'étude DEBAS à 12 mois et 24 mois

	12 mois	24 mois
Perméabilité primaire IC95 %	94 % [82,9 – 98,1 %]	88 % [75,7 – 94,5]
Survie sans TLR cliniquement justifié*	94 % [83 – 98 %]	88 % [76 – 94 %]

*2 patients ont nécessité un pontage

A 24 mois, une fracture d'endoprothèse était rapportée chez 4 patients.

Des complications associées à la procédure étaient rapportées chez 5 patients : 2 patients avaient une embolisation distale, 1 patient avait une hémorragie rétro-péritonéale, 1 patient avait un faux anévrisme nécessitant une injection de thrombine, 1 patient avait un hématome qui ne nécessitait pas aucun traitement ou transfusion.

Les limites de cette étude résident notamment dans son caractère non comparatif ainsi que dans le faible nombre de patients inclus.

③ L'étude BIOLUX 4EVER study prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer les résultats jusqu'à 24 mois après traitement par le ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX et implantation d'une endoprothèse chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Rutherford 2 -4) associée à une sténose des artères fémoro-poplitées ou une occlusion.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Lésions *de novo* éligibles à un traitement endovasculaire ;
- Lésions fémoropoplitées de longueur ≤ 19 cm et de diamètre compris entre 4 et 6 mm ;
- Sténose > 50 % ou occlusion ;
- Patients aux stades 2, 3, ou 4 selon la classification de Rutherford ;
- Patients ayant un flux d'aval correct jusqu'au pied.

La lésion devait être franchie par un guide.

La procédure incluait :

- Une pré-dilatation de la lésion par un ballon nu (PASSEO-18)
- Une dilatation de la lésion par le ballon à élution de principe actif PASSEO 18 LUX (au maximum 2 ballons pouvaient être utilisés) ;
- La mise en place d'une endoprothèse nue auto-expansible (PULSAR 18)
- Une post-dilatation pouvait être réalisée avec un ballon nu.

La procédure est considérée comme réussie en cas de sténose résiduelle < 30 % par une évaluation visuelle.

Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire définie par l'absence de resténose > 50 % mesurées par échographie duplex (DUS) et ratio du pic de vélocité systolique (PSVR) $< 2,5$ sans réintervention.

L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par le ballonnet à élution de principe actif PASSEO 18-LUX en association avec une endoprothèse nue par rapport à un objectif de performance fondé sur l'efficacité de l'endoprothèse PULSAR 18.

L'objectif de performance était fixé à 75⁹ %. Avec un taux de perméabilité primaire à 1 an attendu de 79,0 % après traitement avec PASSEO 18-LUX en association avec une endoprothèse nue, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,10$ (selon un test unilatéral) et, une puissance de 81,1 % était atteinte dès lors que 120 patients avaient complété le suivi à 1 an.

Entre juin 2014 et février 2016, 120 patients (79 hommes ; âge moyen $70,9 \pm 10,5$ ans) (120 lésions : 80 (66,7 %) sténoses et 40 (33,3 %) occlusions) ont été inclus dans 5 centres. La longueur moyenne des lésions était de [] mm. Le diamètre était de [] mm. Des lésions d'amont étaient traitées dans [] cas et des lésions d'aval dans [] cas.

⁹ Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Keirse K, Verbist J, Hendrks J, Lauwers P, D'Archambeau O, Scheinert D, Torsello G, Peeters P. 4-French-compatible endovascular material is safe and effective in the treatment of femoropopliteal occlusive disease: results of the 4-EVER trial. J Endovasc Ther. 2013 Dec;20(6):746-56.

Selon la classification de Rutherford, [REDACTED] des patients étaient au stade 2, [REDACTED] au stade 3 et [REDACTED] au stade 4. Les taux de perméabilité primaire étaient de [REDACTED] à 1 mois, [REDACTED] à 6 mois et de [REDACTED] à 1 an.

– TLR

La survie sans TLR à 12 mois était de [REDACTED]

– Événements indésirables

A 12 mois [REDACTED] événements indésirables étaient rapportés : [REDACTED] étaient des événements indésirables graves.

[REDACTED] événements étaient associés à la lésion, [REDACTED] événements indésirables étaient associés au dispositif, [REDACTED] événements indésirables étaient liés à la procédure.

[REDACTED] décès étaient rapportés aucun n'était lié au dispositif ou à la procédure.

Les études DEBAS et BIOLUX 4EVER évaluaient l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX associé à une endoprothèse auto-expansible nue chez des patients ayant une sténose ou une occlusion de novo des artères fémoro-poplitées.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Entre 2014 et 2016, [REDACTED] unités ont été vendues dans le monde dont [REDACTED] en France.

Durant cette période :

- 5 [REDACTED] événements ont été rapportés dans le monde (1 fracture du dispositif, 2 éclatements du ballonnet, 2 déplacements des marqueurs à l'intérieur de l'introducteur).
- aucun événement n'a été rapporté en France.

L'étude contrôlée randomisée comparait le ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX au ballon nu avec pour critère de jugement principal la perte de lumière tardive à 6 mois. 60 patients étaient inclus : 30 patients traités par le ballonnet actif PASSEO 18-LUX et 30 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé chez 20 (20 %) patients (6 dans le groupe PASSEO 18-LUX et 6 dans le groupe ballonnet nu). Le taux de revascularisation de la lésion cible ne différait pas entre les 2 groupes dans la population en intention de traiter.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{10, 11, 12} :

- 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

¹⁰ 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-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹¹ 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-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹² Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007.

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

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

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

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

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

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

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

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

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

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

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage (chez les patients non à haut risque chirurgical quand une veine autologue est disponible et avec une espérance de vie > 2 ans¹³). Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes (les lésions TASC A – C).

En conclusion, la Commission considère que les ballon à élution de paclitaxel ont une place dans la prise en charge des 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 $\geq 70\%$ ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour démontrer l'intérêt du ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de

¹³ Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venemio M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. [Epub ahead of print]

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

La CNEDiMTS souligne que les diamètres de 2 mm ne conviennent pas au traitement des lésions fémoro-poplitées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an⁸.

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

04.2.3. IMPACT

PASSEO 18-LUX répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les ballonnets à élution de principe actif ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Néanmoins les données disponibles ne permettent pas de démontrer l'intérêt spécifique pour la santé publique du ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu du ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX est insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	<u>Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial.</u> Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, Lammer J, Tepe G. J Endovasc Ther. 2015 Feb;22(1):14-21. doi: 10.1177/1526602814564383. PMID:25775674 NCT01221610
Type de l'étude	Interventionnelle, multicentrique, comparative, randomisée,
Date et durée de l'étude	Octobre 2010 à Août 2011
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité du ballon à élution de principe actif Passeo 18 Lux vs ballon nu
METHODE	
Critères d'inclusion	Critères d'inclusion - Lésions (seule ou séquentielle) <i>de novo</i> ou resténose $\geq 70\%$ ou occlusion - Lésions fémoropoplitées de longueur comprise entre 30 et 200 mm et de diamètre compris entre 3 et 7 mm, - Patients ayant un flux d'aval correct jusqu'au pied - Patients aux stades 2, 3, 4 ou 5 selon la classification de Rutherford Critères de non inclusion : - Thrombus dans le vaisseau cible - Calcification sévère - Pontage chirurgical - Implantation d'une endoprothèse dans la lésion cible - Amputation planifiée dans le membre cible, - Présence d'une seconde sténose $\geq 50\%$
Cadre et lieu de l'étude	5 centres en Allemagne et en Autriche
Produits étudiés	PASSEO 18 LUX et PASSEO 18
Critère de jugement principal	Perte de lumière tardive à 6 mois
Critères de jugement secondaires	Resténose binaire à 6 mois (diminution de la sténose $> 50\%$), TLR clinique (toute réintervention au niveau de la lésion cible (angioplastie ou bypass) associée à une resténose ou une autre complication), changement dans la classification Rutherford et l'indice tibio-brachial, et MAE à 6 et 12 mois - Le succès technique était défini comme l'aptitude à accéder à la lésion, terminer la procédure vasculaire, une sténose résiduelle sous angiographie $\leq 30\%$
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	30 patients dans chaque groupe basé sur l'hypothèse que le Passeo 18 Lux serait associé à une LLL à 6 mois de 0.45 mm comparé à un LLL de 1.35 mm pour le ballon nu Passeo 18 avec un écart type de ± 1.45 mm pour les 2 groupes, avec une significativité à 0.05, une puissance de 80% et 18% d'attrition à 6 mois.
Méthode de randomisation	La randomisation 1 :1

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

Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues ont été résumées en valeurs moyennes $\pm$ écart-type et comparées au moyen du test <i>t</i> de Student non apparié. Les variables catégorielles ont été résumées avec des fréquences et des pourcentages et comparées en utilisant le test exact de Fisher, le χ^2, ou le χ^2 avec correction de Yates. La classification de Rutherford a été comparée en utilisant le test <i>U</i> de Mann-Whitney. Le taux de TLR et de MAE et ses composants individuels ont été estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier; les comparaisons entre les 2 groupes d'étude ont été testées en utilisant le test du log rank ou le test exact de Fisher si seulement un sous-groupe avait des événements. Les évaluations sont présentées avec l'intervalle de confiance de 95 % (CI). L'erreur standard a été calculée en utilisant la formule de Greenwood. Les calculs statistiques et la génération de nombre aléatoire ont été réalisés en utilisant le logiciel SAS (version 9.1.3; SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA)
---------------------------------	---

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	60 en intention de traiter			
Durée du suivi	12 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	En ITT	PASSEO 18-LUX	Ballon nu	P
	n	30	30	
	Age	70.1 $\pm$ 10.4	71.4 $\pm$ 10.0	NS
	Hommes	17 (56.7 %)	17 (56.7 %)	NS
	Diabète n (%)	11 (36.7%)	9 (30.0 %)	NS
	DNID n (%)	7 (23.3%)	2(6.7%)	NS
	Hypertension n (%)	23 (76.7%)	21 (70.0%)	NS
	Hyperlipidémie n (%)	18 (60.0%)	19 (63.3%)	NS
	Tabagisme n (%)	19 (63.3%)	22(73.3%)	NS
	Interventions périphériques antécédentes n (%)	17 (56.7%)	18 (60.0%)	NS
	Antécédents de maladies des artères coronaires n (%)	8 (26.7%)	11 (36.7%)	NS
	Antécédents de maladies cérébrovasculaires n (%)	6 (20.0%)	6 (20.0%)	NS
	indice tibio-brachial	0.7 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.2	NS
	Classification de Rutherford n (%)			NS
	2	7 (23.3%)	9 (30.0%)	
	3	17 (56.7%)	17 (56.7%)	
	4	4 (13.3%)	2 (6.7%)	
	5	2 (6.7%)	2 (6.7%)	
	Localisation de la lésion % (m/n)			
	Artère fémorale superficielle	1/33 (3,0 %)	0	NS
	Artère fémorale commune	28/33 (84,8 %)	27/35 (77,1 %)	NS
	Artères poplitées	2/33 (6,1 %)	6/35 (17,1 %)	NS
	Artères tibiales	2/33 (6,1 %)	1/35 (2,9 %)	NS
	Thrombus	4/33 (12,1 %)	2/35 (5,7 %)	NS
	Diamètre vasculaire de référence, mm*	4,6 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 0,9	NS
	Longueur de la lésion*, mm	51,4 $\pm$ 47,2	68,5 $\pm$ 57,0	NS
	Diamètre minimum de lumière* (pré-procédure), mm	1,0 $\pm$ 1,1	1,2 $\pm$ 1,1	NS
	Diamètre de la sténose (pré-procédure), %	80,1 $\pm$ 21,3	73,3 $\pm$ 25,0	NS
	*déterminé par un laboratoire indépendant			

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critères angiographiques (26 lésions)* ITT		PASSEO 18-LUX	Ballon nu	P	
	LLL (mm)		0.51 ± 0.72	1.04 ± 1.00	0.033	
	Diamètre sténose, %		36.5 ± 18.5	47.5 ± 20.8	0.048	
	Résultats angiographiques à 6mois évaluées par le core lab*					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	PASSEO 18-LUX N = 30		Ballon nu N = 30	P		
	Caractéristiques de la procédure					
	Pré- dilatation	20 (66,7 %)	9 (30,0 %)	0,01		
	Succès de la technique	23 (76,7 %)	14 (46,7 %)	0,017		
	Mise en place d'une endoprothèse	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)	0,038		
	Diamètre de la sténose (post-procédure), %	24,8 ± 8,1	24,3 ± 11,3	NS		
	Dissections	19/33 (57,5 %)	17/35 (48,5 %)	NS		
Événements indésirables	Analyse en ITT		PASSEO 18-LUX	Ballon nu	P	
	Évènements indésirables majeurs					
	6 mois	1 (3,8 %) [0,6 – 24,3]	2 (7,7 %) [2,0 – 27,5]	NS		
	12 mois	5 (19,2 %) [8,5 – 40,2]	10 (41,2 %) [24,6 – 63,0]	NS		
	Décès					
	6 mois	0	1 (3,7 %)	NS		
	12 mois	0	2 (7,6 %)	NS		
	Amputation majeure					
	6 mois	0	0	NA		
	12 mois	0	0	NA		
	Amputation mineure					
	6 mois	0	1 (4,0 %)	NS		
	12 mois	1 (3,8 %)	1 (4,0 %)	NS		
	Thrombose					
	6 mois	0	0	NA		
	12 mois	0	0	NA		
	TLR ITT		PASSEO 18-LUX	Ballon nu	P	
	6 mois n (%)	1 (3,8 %) [0,6 – 24,3]	1 (4,2 %) [0,6 – 26,1]	NS		
	12 mois n (%)	4 (15,4 %) [6,1 – 36,0]	10 (41,7 %) [12,5 – 63,6]	NS		

Le TLR était significativement supérieur dans le groupe ballon nu dans la population « as-treated » n'incluant pas les patients chez lesquels une endoprothèse a été implantée.