

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

12 septembre 2017

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

CONCLUSIONS**RANGER**, ballonnet à élution de paclitaxel

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : HEMOTEQ (Allemagne)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur comprise entre 20 mm et 150 mm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER 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 comprise entre 20 mm et 150 mm et ≥ 70 %) ou occlusion (≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. - l'intérêt de santé publique du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie
Comparateur(s) retenu(s) :	Ballon nu
Amélioration du SA :	ASA IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude comparative, contrôlée, randomisée multicentrique (10 centres dont 4 en France) ayant pour objectif de comparer les performances du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER à un ballon nu chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4) a été fournie. Cent cinq patients ont été inclus : 71 patients traités par le ballonnet actif RANGER et 34 patients traités par ballon nu. Les résultats à 1 an sont décrits.
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 maintenue pendant au moins 30 secondes afin de garantir une administration optimale du médicament. - Un même site précédemment dilaté avec RANGER ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs RANGER. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet RANGER, 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 RANGER. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs RANGER chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Chaque segment doit être traité au moins une fois avec un ballon neuf et essayer de minimiser le chevauchement des segments traités. Cependant, l'utilisation d'un ballonnet RANGER est limitée à 2 au cours d'une même intervention. L'utilisation d'un ballonnet RANGER nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. L'utilisation du ballonnet RANGER 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 RANGER à la transmission 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 :	19 000 et 26 500

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. MODELES ET REFERENCES

RANGER™ Cathéter à ballonnet pour ATP* recouvert de paclitaxel			
Longueur utile du cathéter: 80 cm	Longueur utile du Cathéter: 135 cm	Diamètre du ballonnet (mm)	Longueur du ballonnet (mm)
H74939219400380	H74939219400310	4	30
H74939219400480	H74939219400410	4	40
H74939219400680	H74939219400610	4	60
H74939219400880	–	4	80
H74939219401080	–	4	100
H74939219500380	H74939219500310	5	30
H74939219500480	H74939219500410	5	40
H74939219500680	H74939219500610	5	60
H74939219500880	H74939219500810	5	80
H74939219501080	H74939219501010	5	100
H74939219600380	H74939219600310	6	30
H74939219600480	H74939219600410	6	40
H74939219600680	H74939219600610	6	60
H74939219600880	H74939219600810	6	80
H74939219601080	H74939219601010	6	100
H74939219700380	H74939219700310	7	30
H74939219700480	H74939219700410	7	40
H74939219700680	H74939219700610	7	60
H74939219700880	H74939219700810	7	80
H74939219701080	H74939219701010	7	100
H74939219800380	H74939219800310	8	30
H74939219800480	H74939219800410	8	40
H74939219800680	H74939219800610	8	60
H74939219800880	H74939219800810	8	80

* ATP Angioplastie Transluminale Percutanée

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

L'inscription de RANGER est sollicitée dans « *le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions de novo ou resténoses de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale (longueur de la lésion comprise entre 20 mm et 150 mm et sténose $\geq 70\%$). »*

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué pour le cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel RANGER est le **ballonnet nu**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la seconde demande d'inscription du ballon à élution de paclitaxel RANGER. La première demande d'inscription du ballon à élution de paclitaxel RANGER a été faite le 02 mai 2017¹. Le service attendu était jugé insuffisant, au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de principe actif RANGER n'avait pas pu être établi dans les indications revendiquées.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV Sud Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le ballonnet à élution de paclitaxel RANGER est un cathéter à ballonnet sur guide pour angioplastie transluminale percutanée (ATP) dont le ballonnet semi-compliant est recouvert d'un mélange médicamenteux (revêtement TransPax) composé du principe actif (paclitaxel) et d'un excipient (l'acétyl tri-butyl citrate).

La dose de paclitaxel est $2,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de surface de ballonnet.

Le ballonnet à élution de paclitaxel RANGER présente une conception à corps coaxial (cathéter Over The Wire). La lumière extérieure est utilisée pour le gonflage du ballonnet, tandis que la lumière destinée au guide permet l'utilisation de guides de 0,014 in (0,36 mm) ou de 0,018 in (0,46 mm) qui facilitent la progression du cathéter. Le ballonnet est conçu pour atteindre un diamètre et une longueur prédéterminés lorsqu'il est gonflé à la pression recommandée.

Le ballonnet à élution de paclitaxel RANGER possède deux repères radio-opaques (l'un proximal et l'autre distal). Les repères proximaux du corps définissent la longueur jusqu'à l'extrémité distale du cathéter. Il est effilé à son extrémité.

Les longueurs utiles ballonnet à élution de paclitaxel RANGER sont de 80 cm et 135 cm. Le cathéter d'une longueur utile de 80 cm possède un repère à 50 cm et deux repères à 60 cm. Le cathéter d'une longueur utile de 135 cm possède un repère à 90 cm et deux repères à 100 cm. La partie proximale du cathéter à ballonnet RANGER comprend deux raccords Luer-lock femelles : un pour la lumière de gonflage et un pour la lumière destinée au guide. De plus, les cathéters à ballonnet RANGER sont dotés d'un outil de chargement permettant de protéger le revêtement médicamenteux lorsqu'il entre dans la valve hémostatique.

¹ Avis de la Commission du 02/05/2017 relatif à RANGER, ballonnet à élution de paclitaxel. HAS ; 2017.

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

Le ballonnet doit être maintenu gonflé pendant au moins 30 secondes.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 47, 15/06/2017), 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 intraluminaire d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminaire de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminaire de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
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^{2, 3, 4, 5},

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

2 incluait 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.

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 KCE⁶ 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.

La métaanalyse de Kayssi⁷ et al est fournie dans le dossier. Cette métaanalyse avait pour objectif de comparer l'efficacité des ballons à élution de principe actif à celle des ballons nus chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique au stade claudication intermittente ou ischémie critique. Les critères de jugement principaux étaient : l'incidence des amputations, le taux de survie sans amputation, le taux d'absence d'amputation (défini par la perméabilité du vaisseau cible et l'absence d'amputation), la perméabilité primaire et secondaire du vaisseau⁸ et la mortalité.

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

3 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

4 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

5 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

⁶ 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

⁷ Kayssi A, Al-Atassi T, Oreopoulos G, Roche-Nagle G, Tan KT, Rajan DK, Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs (Review), Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 4;(8).

⁸ la perméabilité primaire et secondaire du vaisseau était déterminé par la perte de lumière tardive, le taux de revascularisation de la lésion (TLR), et le taux de resténose binaire mesuré par ultrason ou angiographie.

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

Critère d'évaluation	Suivi (mois)	Nombre de patients (nombre d'études)	OR [IC 95 %]	P
Taux d'amputation	6	541 (7)	1,21 [0,39 ; 3,80]	NS
	12	1 649 (9)	1,56 [0,73 ; 3,33]	
	24	493 (3)	0,65 [0,11 ; 3,88]	
	60	102 (1)	4,82 [0,52 ; 44,70]	
Survie sans amputation	12	358 (1)	0,68 [0,38 ; 1,19]	NS
Perméabilité primaire	6	162 (2)	1,47 [0,22 ; 9,57]	NS
	12	882 (3)	1,92 [1,45 ; 2,56]	P < 0,0001
	24	406 (2)	3,51 [2,26 ; 5,46]	P < 0,0001
Perte de lumière tardive	6	603 (7)	-0,64 mm [-1,00 ; -0,28]	P < 0,0001
	12	535 (3)	-0,73 mm [-1,59 ; 0,13]	NS
	24	102 (1)	-0,80 mm [-1,44 ; -0,16]	
Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)	6	603 (7)	0,28 [0,17 ; 0,47]	P < 0,00001
	12	1900 (11)	0,40 [0,31 ; 0,51]	P < 0,0001
	24	508 (3)	0,28 [0,18 ; 0,44]	P < 0,0001
	60	102 (1)	0,21 [0,09 ; 0,51]	
Décès	6	541 (7)	0,81 [0,31 ; 2,14]	NS
	12	1649 (9)	1,04 [0,64 ; 1,71]	NS
	24	595 (4)	2,13 [1,08 ; 4,20]	NS
	60	102 (1)	1,92 [0,71 ; 5,19]	
Resténose binaire	6	528 (6)	0,44 [0,29 – 0,67]	0,00017
	12	1094 (4)	0,38 [0,15 ; 0,98]	0,00003
	24	87 (1)	0,26 [0,10 ; 0,66]	
	60	102 (1)	0,12 [0,05 ; 0,30]	

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

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude comparative, contrôlée, randomisée (randomisation 2.1), multicentrique (10 centres dont 4 en France) ayant pour objectif de comparer les performances du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER à un ballon nu chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4) imputable à une lésion (sténose ou resténose ($\geq 70\%$) ou une occlusion) et de longueur comprise entre 20 et 150 mm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale a été fournie.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le suivi à 12 mois de l'étude contrôlée, randomisée multicentrique spécifique de RANGER est fourni. La durée de suivi était de 6 mois pour la première demande d'inscription.

La durée de suivi prévue était de 36 ± 1 mois. Les patients étaient randomisés après le franchissement de la lésion par un guide. Une pré-dilatation à l'aide d'un ballonnet nu était requise.

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

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

Le critère de jugement principal était la perte⁹ tardive de lumière dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie.

L'analyse du critère de jugement principal (perte de lumière tardive) visait à démontrer la supériorité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport à un ballonnet nu.

Avec une différence attendue supérieure ou égale à 0,6 mm ± 1 mm, pour RANGER sur le critère de résultat principal, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 25 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 105 patients ont complété le suivi à six mois.

Entre le 07 janvier 2014 et le 28 octobre 2015, 105 patients ont été inclus : 71 patients traités par le ballonnet actif RANGER et 34 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé ou n'était pas évaluable chez 39 (37,1 %) patients (24 dans le groupe RANGER et 15 dans le groupe ballonnet 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.

Au total 99 ballonnets à élution de principe actif RANGER ont été utilisés au cours de l'étude. Les lésions caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des lésions à l'inclusion dans l'étude RANGER SFA (Corelab)

	Patients traités avec ballonnet nu (N=34)	Patient traités avec ballonnet actif RANGER (N=71)	p
Calcification			
Aucune	16 % (5/32)	10.0 % (7/70)	NS
Légère	28 % (9/32)	27.1 % (19/70)	
Modérée	34 % (11/32)	24.3 % (17/70)	
Sévère	22 % (7/32)	35.7 % (25/70)	
NA	0 % (0/32)	2.9 % (2/70)	
Occlusions totales, % (m/n)	34.4 % (11/32)	34 % (24/70)	NS
Longueur de la lésion, mm	60 ± 48	68 ± 46	NS
Localisation de la lésion % (m/n)			
Artère fémorale superficielle	96,9 % (31/32)	97,1 % (68/70)	NS
Artères poplitées proximales, % (m/n)	3.1 % (1/32)	2.9 % (2/70)	
TASC			NS
A	68.8 % (22/32)	65.7 % (46/70)	
B	21.9 % (7/32)	27.1 % (19/70)	
C	6.2 % (2/32)	7.1 % (5/70)	
D	0.0 % (0/32)	0.0 % (0/70)	
NA	3.1 % (1/32)	0.0 % (0/70)	
Diamètre minimum de lumière (pré-procédure), mm	0.88 ± 0.93	0.79 ± 0.85	NS
Diamètre minimum de lumière (post-procédure), mm	3.3 ± 0.72	3.5 ± 0.83	
Diamètre vasculaire de référence, mm	4.5 ± 0.83	5 ± 0.89	NS

⁹ 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 RANGER

– Critère de jugement principal

À 6 mois, le diamètre minimal moyen évalué par le laboratoire central était de $2,5 \pm 1,2$ mm dans le groupe contrôle et $3,5 \pm 1,1$ mm dans le groupe RANGER, conduisant à une perte tardive de lumière¹⁰ de $0,76 \pm 1,4$ mm dans le groupe contrôle et de $-0,16 \pm 0,99$ mm dans le groupe RANGER ($p = 0,0017$, test t unilatéral).

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 RANGER était significativement inférieure à celle observée par ballon nu.

Le nombre d'angiographie évaluables à 6 mois étaient de 19 dans le groupe ballon nu et de 47 dans le groupe ballonnet à élution de principe actif.

Une analyse post-hoc a été effectuée afin de déterminer l'influence de la mise en place d'une endoprothèse sur la perte de lumière tardive. Après exclusion des patients chez lesquels une endoprothèse a été implantée, la perte de lumière tardive restait significativement inférieure dans le groupe traité par RANGER ($n = 37$; $0,18 \pm 1,1$ mm) par rapport au groupe contrôle ($n = 16$; $0,63 \pm 1,5$ mm ; $p = 0,014$ (test unilatéral)). La perte de lumière tardive ne différait pas entre les patients traités par RANGER et chez lesquels une endoprothèse a été implantée ($n = 10$; $-0,11 \pm 0,65$ mm) et ceux traités par RANGER seul ($n = 37$; $-0,18 \pm 1,1$ mm ; $p = \text{NS}$ (test bilatéral)).

– Critères de jugement secondaires

- Les succès technique et procédural étaient comparables entre les 2 groupes. Une pose d'endoprothèse a été réalisée chez 4 patients (12%) du groupe contrôle et chez 15 (21 %) patients traités avec le ballon RANGER.

Tableau 3 : Succès technique et procédural (étude RANGER SFA)

	Groupe contrôle (N=34)	Groupe RANGER (N=71)	p
Succès technique^a	94.1% (32/34)	91.5% (65/71)	NS
Succès procédural^b	91.2% (31/34)	91.5% (65/71)	NS
Pose d'endoprothèse	12% (4/34)*	21% (15/71)*	NS

^aAptitude à traverser et dilater la lésion pour obtenir une sténose résiduelle sous angiographie $\leq 30\%$.

^bSuccès technique sans événement majeur indésirable observé dans les 24 h post procédure.

*les raisons pour la mise en place d'une endoprothèse n'ont pas été collectées

▸ Resténose et taux de perméabilité

Les taux de perméabilité à 6 mois sont décrits dans le tableau 3. Le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) ne différait pas de manière statistiquement significative entre les 2 groupes (5,6 % vs 12%, $p = \text{NS}$, seuls les pourcentages sont fournis) à 6 mois.

Le TLR à 1 an était de 8,5 % dans le groupe RANGER et de 26 % dans le groupe contrôle, $p = 0,03$ (seuls les pourcentages sont fournis).

¹⁰ Perte de lumière tardive : différence (exprimée en mm) entre le diamètre luminal minimal (DLM) de l'angiogramme postopératoire et un angiogramme à 6 mois

Tableau 4 : Taux de perméabilité à 6 mois et 12 mois dans l'étude SFA RANGER

	Groupe contrôle	Groupe Ranger	p
6 mois			
Perméabilité sous US ^a	64 % (16/25)	91,7 % (55/60)	0.0049
Perméabilité primaire ^b	60 % (15/25)	87 % (52/60)	0.0143
Perméabilité primaire assistée ^c	60 % (15/25)	90% (54/60)	0.0035
Perméabilité secondaire ^d	64 % (16/25)	91,7% (55/60)	0.0049
12 mois			
Perméabilité sous US ^a	78 % (21/27)	92 % (47/51)	NS
Perméabilité primaire ^b	52 % (14/27)	86 % (44/51)	0,0024
Perméabilité primaire assistée ^c	74 % (20/27)	90 % (46/51)	NS
Perméabilité secondaire ^d	78 % (16/25)	92 % (47/51)	NS

^aDéfinie comme une sténose < 50% par échodoppler avec PSVR ≤2.4 évaluée par le laboratoire central.

^bPourcentage de lésion atteignant le critère sans sténose significative sous US (PSVR (pic de vélocité systolique) > 2.4) et sans revascularisation de la lésion cible (TLR) ou pontage pour maintenir ou restaurer la perméabilité.

^cPourcentage de lésions sans TLR et lésions avec TLR (non lié à une occlusion totale ou bypass) atteignant le critère sans resténose.

^d Pourcentage de lésions avec TLR pour occlusion ayant atteint le critère sans resténose.

► Taux de revascularisation de la lésion cible durant le suivi

■ revascularisations de la lésion cible (TLR) ont été enregistrées et concernent ■ patients :

- Dans le groupe RANGER, ■ TLR (■ patients), dont ■ pendant les ■ premiers mois suivant la procédure et ■ plus d'un an après la procédure ;
- Dans le groupe ballonnet nu, ■ TLR (■ patients).

► Succès clinique

Le succès clinique¹¹, était atteint à 6 mois de suivi par 82,3% (51/62) des patients dans le groupe RANGER et 76,0% des patients (19/25) dans le groupe contrôle (p = NS).

Ce taux était à 12 mois de ■ dans le groupe RANGER et de ■ dans le groupe contrôle (■).

► Index bras cheville (ABI : taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras).

À 6 mois de suivi, l'index ABI moyen était significativement supérieur dans le groupe RANGER (0,95 ± 0,17 vs 0,87 ± 0,32 ; p=0,0099) par rapport au groupe contrôle. A 12 mois la différence n'était pas significative.

Tableau 5 : Indice de pression systolique cheville/bras (étude RANGER SFA)

	Groupe contrôle	Groupe RANGER	p
Pré procédure	0.7 ± 0.17	0.68 ± 0.21	NS
Post procédure	1 ± 0.5	0.94 ± 0.18	NS
6 mois	0.87 ± 0.32	0.95 ± 0.17	0.0099
12 mois	■	■	■

¹¹ Succès clinique défini comme une amélioration post procédure d'au moins un niveau dans la classification de Rutherford par rapport à l'inclusion

Qualité de vie

Le statut fonctionnel a été évalué par les scores obtenus au travers du questionnaire sur l'évaluation de la marche (WIQ: Walking Improvement Questionnaire) relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et post procédure. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes à 6 mois ou 12 mois. Les résultats des différents items sont détaillés dans le résumé tabulé.

Événements indésirables

Au total, ■ événements indésirables, chez ■ patients ont été rapportés jusqu'au 03 mars 2017.

Les événements indésirables rapportés par les centres sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Nombre d'événements indésirables rapportés par les centres dans l'étude RANGER SFA

	Groupe contrôle		Groupe RANGER		p ^a
	% de patients	Nombre d'événements	% de patients	Nombre d'événements	
Événements indésirables (EI)	■	■	■	■	■
EI inattendus	■	■	■	■	■
EI graves	■	■	■	■	■
liés au dispositif	■	■	■	■	■
liés à la procédure ^b	■	■	■	■	■

^a valeur de p calculée sur le nombre de patients.

^b Tous les EI grave liés au dispositif étaient également liés à la procédure.

Parmi les ■ événements indésirables graves, ■ événements (■ patients) étaient liés à la procédure ou au dispositif. Les événements indésirables graves incluaient un pseudoanévrisme au site de ponction, une angioplastie de l'artère fémorale commune non cible, ■ resténoses, ■ dissection. Ces événements étaient associés à ■ des ■ événements de revascularisation de la lésion cible.

■ décès sont survenus : ■ dans le groupe RANGER et ■ dans le groupe contrôle, aucun n'a été rapporté en lien avec la procédure ou le dispositif.

Une seule étude est fournie dans le dossier chez 105 patients avec un critère de jugement principal angiographique intermédiaire (perte de lumière tardive). À 6 mois, un suivi angiographique (nécessaire pour évaluer le critère de jugement principal) n'a pas été réalisé chez 39 (37,1 %) patients (24 dans le groupe RANGER et 15 dans le groupe ballonnet nu), alors que le taux d'attrition prévu au protocole était de 25 % à 6 mois.

Étude en cours

Un registre est en cours : ("all comers registry Treatment of femoropopliteal atherosclerotic lesions using the ranger paclitaxel coated balloon catheter »). L'objectif de ce registre est de suivre tous les patients chez lesquels un ballonnet RANGER a été implanté. Les critères de jugement sont la perméabilité primaire à 1 an ainsi que le taux d'événement indésirable majeur. Aucun résultat concernant ce registre n'est disponible.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Entre le 8 juillet 2014 et le 31 décembre 2016, [REDACTED] unités ont été vendues en Europe dont [REDACTED] en France.

Durant cette période :

- 23 [REDACTED] événements ont été rapportés en Europe (6 impossibilité de dégonfler le ballon, 3 dispositifs défectueux, 2 difficultés de retrait du cathéter, 1 remarque de l'utilisateur sur l'étiquetage, 1 trou dans la gaine/perforation, 1 fuite au niveau de la gaine et 1 fuite au niveau du ballon).
- 3 ([REDACTED] événements ont été rapportés en France (impossibilité de dégonfler le ballon et difficulté de retrait du cathéter).

Tableau 7 : Données de matériovigilance du 8 juillet 2014 au 31 décembre 2016 Europe

MATERIOVIGILANCE RANGER				
Europe	2014	2015	2016	TOTAL
Nombre d'unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Résumé des données de matériovigilance				
Nombre total d'événements rapportés	3	8	12	23
Nombre d'événements rapportés au nombre d'unités vendues (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type d'événements rapportés (un événement peut regrouper plusieurs typologies)				
Impossibilité de dégonfler le ballon		4	2	6
Difficulté de retrait du cathéter		2	2	4
Dispositif défectueux	3			3
Lumière pour le guide bloquée/occluse			3	3
Difficulté de chargement du guide			3	3
Difficulté d'avancement sur le guide			2	2
Remarque de l'utilisateur sur l'étiquetage		1		1
Trou dans la gaine/perforation		1		1
Fuite au niveau de la gaine		1		1
Fuite au niveau du ballon		1		1
Ballon: éclatement/rupture			1	1
Ballon: trou/perforation			1	1
Plicature du cathéter			1	1
Interaction du dispositif avec un autre dispositif			1	1
Dispositif de chargement déplacé en dehors du patient			1	1
Packaging: soudure incomplète			1	1
Difficulté de rinçage de la lumière pour guide			1	1

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

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

Une seule étude contrôlée randomisée comparant le ballon à élution de principe actif RANGER au ballon nu ayant pour critère de jugement principal la perte de lumière tardive à 1 an est fournie dans le dossier. 105 patients étaient inclus : 71 patients traités par le ballonnet actif RANGER et 34 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé chez 39 (37,1 %) patients (24 dans le groupe RANGER et 15 dans le groupe ballonnet nu). Le taux de revascularisation de la lésion cible était significativement plus important à 1 an dans le groupe ballon nu (26 %) par rapport au groupe RANGER (8,5 %) dans la population en ITT.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{12, 13, 14} :

- 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.

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.

¹² 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

¹³ 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

¹⁴ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

- 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 ans¹⁵). 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 (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à des lésions de longueur comprise entre 20 mm et 150 mm (sténose ≥ 70 %) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles à 1 an, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel RANGER est établi chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à des lésions de novo de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale (longueur de la lésion comprise entre 20 mm et 150 mm et sténose ≥ 70 %).

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

¹⁵ 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]

entre 20 et 34 pour 100 000. L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

04.2.3. IMPACT

RANGER répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

RANGER 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 RANGER 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 comprise entre 20 mm et 150 mm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être maintenue pendant au moins 30 secondes afin de garantir une administration optimale du médicament.
- Un même site précédemment dilaté avec RANGER ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs RANGER. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet RANGER, 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 RANGER. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

L'utilisation de plusieurs dispositifs RANGER chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Chaque segment doit être traité au moins une fois avec un ballon neuf et essayer de minimiser le chevauchement des segments traités.

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est le ballonnet nu

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats de l'étude prospective, comparative, randomisée, multicentrique comparant le ballonnet à élution de principe actif RANGER à un ballon nu, mettent en évidence une perte de lumière tardive significativement moins importante dans le groupe RANGER par rapport au groupe ballon nu.

Ces résultats sur un critère de jugement radiologique s'accompagnent d'un taux de revascularisation du vaisseau cible significativement inférieur chez les patients traités le ballonnet à élution de principe actif RANGER par rapport aux patients traités par un ballon nu à 1 an (8,5 % versus 26 % à 1 an; $p = 0,03$). Cependant, la Commission souligne d'une part l'absence de différence significative sur les critères de jugement clinique (périmètre de marche, sauvetage du membre, soulagement de la douleur), d'autre part le petit nombre de patients inclus dans l'étude.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER 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 comprise entre 20 mm et 150 mm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif RANGER à la transmission des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche.

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions *de novo* (sténose de longueur comprise entre 20 mm et 150 mm 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 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				
Nombres Procédu- res	Libellé de l'acte associé	2014	2015	2016
Sans pose d'endoprothèse				
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	5 773	6116	6384
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 385	8484	8624
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	752	838	962
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 015	3222	3676
Total		17 925	18 660	19 646
Avec pose d'endoprothèse				
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence	10 829	10 701	10 824
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 734	2981	3094
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale	15 398	16308	17581
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : en deuxième intention comme alternative à la chirurgie, qui est le traitement de référence de l'obstruction de l'artère fémorale profonde ; oblitération courte inférieure à 10 cm de l'artère fémorale superficielle ; ischémie critique de la jambe	3 947	4123	4342
Total		32 908	34 113	35 841

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

L'indication associée à l'acte 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.

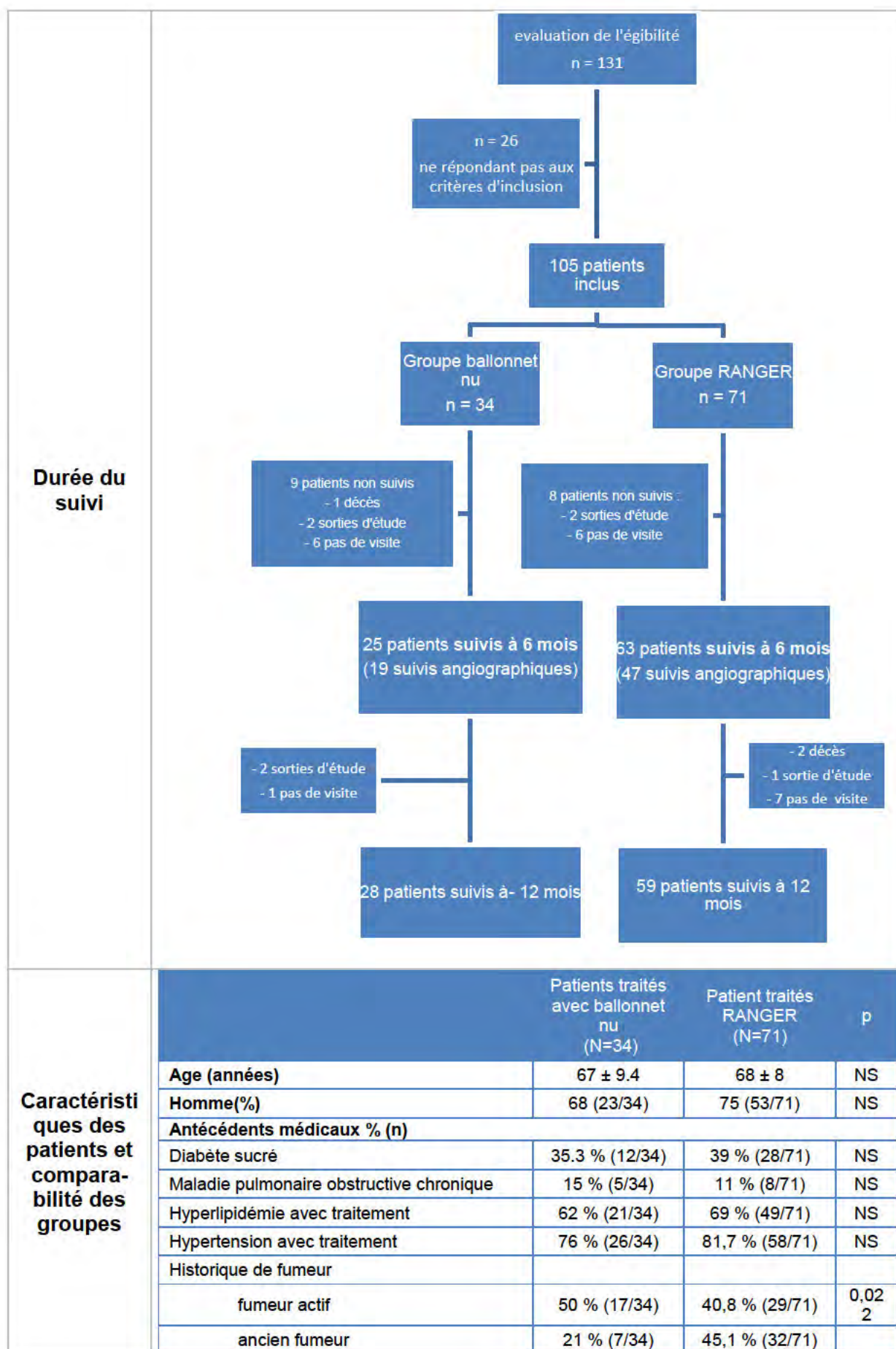
Selon les experts, le nombre d'actes correspondant au sous-groupe des lésions fémoro-poplitées est compris entre 50 et 70 %.

La population peut être estimée entre 19 000 et 26 500 patients par an.

Référence	Étude RANGER SFA Rapport d'étude
Type de l'étude	Prospective, randomisée, multicentrique, contrôlée
Date et durée de l'étude	Préciser la date et le délai entre le début du recrutement et la fin du suivi
Objectif de l'étude	Évaluation de la performance (supériorité) du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport ballonnet nu chez des patients ayant une ischémie chronique symptomatique (catégorie 2, 3 et 4 de la classification de Rutherford) associée à des lésions <i>de novo</i> ou resténose de l'artère fémorale superficielle et /ou de l'artère poplitée proximale. La longueur de la lésion était comprise entre 20 mm et 150 mm et la sténose était $\geq 70\%$ sous angiographie (estimation visuelle)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Patients ≥ 18 ans - Patients ayant une AOMI symptomatique chronique (catégories de Rutherford 2, 3, ou 4), nécessitant un traitement, associée à une sténose ou une resténose localisée sur une partie non stentée de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale - dans le cas de resténose, l'angioplastie précédente devait avoir été réalisée plus de 30 jours avant le traitement de l'étude. - une seule lésion par jambe pouvait être traitée suivant le protocole ce qui signifie qu'une lésion index sur une jambe index sera « en traitement ». Cependant les deux jambes pouvaient être traitées au cours de la procédure index ou au cours d'autres procédures. - passage réussi du guide au travers de la lésion cible. - degré de sténose $\geq 70\%$ par évaluation visuelle des angiographies. - longueur totale de la lésion : ≥ 20 mm et ≤ 150 mm (pour être couverte par un ou deux ballons avec minimum d'overlap). - patient ayant au moins une artère infrapoplitée fonctionnelle vers le pied ($< 50\%$ sténose) avant la procédure index et avant randomisation. Critères de non inclusions : - Patients ayant entrepris un traitement chirurgical l'artère fémorale superficielle et /ou de l'artère poplitée du membre traité - Antécédent d'amputation dans le même membre que la lésion - Espérance de vie < 1 an
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne, Autriche, France
Produits étudiés	Ballonnet à élution de principe actif RANGER Ballonnet nu STERLING
Critère de jugement principal	Perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie. Le critère de succès est une différence positive entre la perte tardive de lumière observée après traitement par ballon nu et celle observée après traitement avec le ballon RANGER.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- succès technique: aptitude à traverser et dilater la lésion pour obtenir une sténose résiduelle sous angiographie $\leq 30\%$. - succès de la procédure: succès technique sans évènement majeur indésirable observé dans les 24 h post procédure.

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

	- perméabilité primaire: % de lésion atteignant le critère sans sténose significative sous Ultra Son et sans revascularisation de la lésion cible ou pontage pour maintenir ou restaurer la perméabilité. - perméabilité primaire assistée: % de lésions sans TLR (Target Lesion Revascularisation, revascularisation de la lésion cible) et lésions avec TLR (non liée à une occlusion totale ou pontage) atteignant le critère sans resténose. - perméabilité secondaire: % de lésions avec TLR pour occlusion ayant atteint le critère sans resténose. - Taux de resténose binaire à 6 mois et à 12 mois: sténose de diamètre >50% sous duplex ultrason avec PSVR> 2,4 et évaluation par le laboratoire central. - taux d'amélioration clinique mesuré par l'évolution dans la classification de Rutherford (évolution de 1 niveau ou plus). - taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras (IPS ou ABI: Ankle-Brachial Index). - Évolution de la qualité de vie. - Statut fonctionnel mesuré par les changements dans le questionnaire d'amélioration de la marche (WIQ : Walking Impairment Questionnaire). - Niveau de qualité de vie général mesuré par l'évolution des scores SF-12 et EQ5D.
Taille de l'échantillon	L'analyse du critère de jugement principal (perte de lumière tardive) visait à démontrer la supériorité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport à un ballonnet nu. Avec une différence attendue supérieure ou égale à 0,6 mm $\pm$ 1 mm, pour RANGER sur le critère de résultat principal, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 25 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 105 patients ont complété le suivi à six mois.
Méthode de randomisation	Randomisation 2 : 1 permutation des blocs
Méthode d'analyse des résultats	Les comparaisons entre les deux groupes de patients ont été réalisées en utilisant les tests statistiques suivants : - Pour les variables par plage de valeur : test de Kolmogorov-Smirnov à 2 échantillons - Pour les variables ordinales : test de Kruskal Wallis - Pour les variables nominales : test de χ^2 - - Pour les courbes de survies Kaplan-Meier : Log-rank test Pour l'ensemble des tests le seuil de significativité est fixé à 0,05.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	105 patients inclus : 71 traités par RANGER et 34 par ballon nu



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

	Antécédent cardiaque											
	Angor stable	5,9 % (2/34)	2,8 % (2/71)	NS								
	Angor instable	2,9 % (1/34)	1,4 % (1/71)									
	Insuffisance cardiaque	2,9 % (1/34)	5,6 % (4/71)	NS								
	Pontage coronaire	8,8 % (3/34)	14 % (10/71)	NS								
	Maladie coronaire	38 % (13/34)	34 % (24/71)	NS								
	Infarctus du myocarde	15 % (5/34)	14 % (10/71)	NS								
	Intervention coronaire percutanée	21 % (7/34)	18,3 % (13/71)	NS								
	Antécédent neurologique											
	Accident vasculaire cérébral	2,9 % (1/34)	9,9 % (7/71)	NS								
	Accident ischémique transitoire	0 % (0/34)	2,8 % (2/71)	NS								
	Historique maladie vasculaire périphérique											
	Claudication	94,1 % (32/34)	98,6 % (70/71)	NS								
	Intervention vasculaire percutanée	38,2 % (13/34)	36,6 % (26/71)	NS								
	Chirurgie vasculaire périphérique	5,9 % (2/34)	9,9 % (7/71)	NS								
	Historique rénal											
	Insuffisance rénale	2,9 % (1/34)	11 % (8/71)	NS								
	Intervention rénale percutanée	2,9 % (1/34)	1,4 % (1/71)	NS								
	Stade de Rutherford avant la procédure % (n)			NS								
	0	0,0 % (0/33)	0,0 % (0/71)									
	1	0,0 % (0/33)	1,4 % (1/71)									
	2	39,4%(13/33)	45,1%(32/71)									
	3	54,5 % (18/33)	53,5 % (38/71)									
	4	6,1 % (2/33)	0,0 % (0/71)									
	5	0,0 % (0/33)	0,0 % (0/71)									
	6	0,0 % (0/33)	0,0 % (0/71)									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td></td><td>Patients traités avec ballon nu Groupe Contrôle</td><td>Patient traités avec ballon actif RANGER</td><td>p^a</td></tr><tr><td>Perte tardive de lumière (LLL: Late Lumen Loss)</td><td>0,76 ± 1,4</td><td>- 0,16 ± 0,99</td><td>0,0017</td></tr></table>					Patients traités avec ballon nu Groupe Contrôle	Patient traités avec ballon actif RANGER	p ^a	Perte tardive de lumière (LLL: Late Lumen Loss)	0,76 ± 1,4	- 0,16 ± 0,99	0,0017
		Patients traités avec ballon nu Groupe Contrôle	Patient traités avec ballon actif RANGER	p ^a								
Perte tardive de lumière (LLL: Late Lumen Loss)	0,76 ± 1,4	- 0,16 ± 0,99	0,0017									
	*test unilatéral											
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire (s)	Succès technique et procédural											
		Groupe contrôle (N=34)	Groupe RANGER (N=71)	p								
	Succès technique ^a	94.1% (32/34)	91.5% (65/71)	0.9433								
	Succès procédural ^b	91.2% (31/34)	91.5% (65/71)	1.0000								
	Pose d'endoprothèse	12% (4/34)	21% (15/71)	0.3707								
	^a Aptitude à traverser et dilater la lésion pour obtenir une sténose résiduelle sous angiographie ≤ 30%.											
	^b Succès technique sans évènement majeur indésirable observé dans les 24 h post procédure.											

Resténose et taux de perméabilité

Les taux de perméabilité à 6 mois sont décrits dans le tableau 4. Le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) ne différait pas entre les 2 groupes (5,6% vs 12%, $p = \text{NS}$, seuls les pourcentages sont fournis).

Le TLR à 1 an était de 8,5 % dans le groupe RANGER et de 26 % dans le groupe contrôle, $p = 0,03$ (seuls les pourcentages sont fournis).

	Groupe contrôle	Groupe Ranger	p
6 mois			
Perméabilité sous US ^a	64 % (16/25)	91,7 % (55/60)	0.0049
Perméabilité primaire ^b	60 % (15/25)	87 % (52/60)	0.0143
Perméabilité primaire assistée ^c	60 % (15/25)	90% (54/60)	0.0035
Perméabilité secondaire ^d	64 % (16/25)	91,7% (55/60)	0.0049
12 mois			
Perméabilité sous US ^a	78 % (21/27)	92 % (47/51)	NS
Perméabilité primaire ^b	52 % (14/27)	86 % (44/51)	0,0024
Perméabilité primaire assistée ^c	74 % (20/27)	90 % (46/51)	NS
Perméabilité secondaire ^d	78 % (16/25)	92 % (47/51)	NS

^aDéfinie comme une sténose < 50% par échodoppler avec PSVR ≤ 2.4 évaluée par le laboratoire central.

^bPourcentage de lésion atteignant le critère sans sténose significative sous US (PSVR (pic de vélocité systolique) > 2.4) et sans revascularisation de la lésion cible (TLR) ou pontage pour maintenir ou restaurer la perméabilité.

^cPourcentage de lésions sans TLR et lésions avec TLR (non lié à une occlusion totale ou bypass) atteignant le critère sans resténose.

^d Pourcentage de lésions avec TLR pour occlusion ayant atteint le critère sans resténose.

Évolution dans la classification de Rutherford :

Dans le groupe de patients traités par ballon actif RANGER la majorité des patients ne présentait pas de symptômes (59,4% (38/64) stade de Rutherford 0) ou présentait des symptômes modérés (21,9% (14/64)) stade de Rutherford 0 à 6 mois de suivi. La distribution entre les deux groupes n'est pas significativement différente quel que soit le point de suivi.

Index bras cheville (ABI : taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras).

À 6 mois de suivi, l'index ABI moyen était significativement supérieur dans le groupe RANGER ($0,95 \pm 0,17$ vs $0,87 \pm 0,32$; $p=0,0099$) par rapport au groupe contrôle. À 12 mois la différence n'était pas significative.

	Groupe contrôle	Groupe RANGER	P
Pré procédure	0.7 ± 0.17	0.68 ± 0.21	NS
Post procédure	1 ± 0.5	0.94 ± 0.18	NS
6 mois	0.87 ± 0.32	0.95 ± 0.17	0.0099
12 mois			

Qualité de vie

Le statut fonctionnel a été évalué par les scores obtenus au travers du questionnaire sur l'évaluation de la marche (WIQ:Walking Improvement Questionnaire) relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et à 6 mois et 12 mois post procédure. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

	Groupe contrôle		Groupe RANGER	p
	Distance			
	Pré procédure	24 ± 23	33 ± 30	NS
	6 mois	62 ± 38	75 ± 30	NS
	Vitesse			
	Pré procédure	28 ± 24	29 ± 20	NS
	6 mois	50 ± 33	54 ± 30	NS
	Escaliers			
	Pré procédure	48 ± 31	54 ± 30	NS
	6 mois	65 ± 33	69 ± 28	NS
	Distance et vitesse			
	Pré procédure	26 ± 22	31 ± 23	NS
	6 mois	56 ± 34	64 ± 28	NS
	Distance et escaliers			
	Pré procédure	36 ± 23	43 ± 26	NS
	6 mois	63 ± 33	71 ± 26	NS
	Vitesse et escaliers			
	Pré procédure	38 ± 25	42 ± 22	NS
	6 mois	58 ± 31	61 ± 27	NS
	Total			
Pré procédure	33 ± 22	38 ± 22	NS	
6 mois	59 ± 32	66 ± 26	NS	

Effets indésirables

Au total, 211 évènements indésirables, chez 78 patients ont été rapportés jusqu'au 03 mars 2017.

	Groupe contrôle		Groupe RANGER		p ^a
	% de patients	Nombre d'évènements	% de patients	Nombre d'évènements	
Évènements indésirables (EI)					
EI inattendus					
EI graves					
liés au dispositif					
liés à la procédure ^b					

^a valeur de p calculée sur le nombre de patients.

^bTous les EI grave liés au dispositif étaient également liés à la procédure.

Le taux d'évènements est similaire dans les deux groupes.

Les 14 évènements liés à la procédure concernent 12 patients et inclus : un pseudoanévrisme au site de ponction, une angioplastie sur l'artère fémorale commune non cible (l'angioplastie a été réalisée afin de traiter une sténose liée à la ponction du vaisseau controlatéral survenue durant la procédure index), 12 revascularisations du vaisseau cible (2 reportées comme liées à la procédure et 10 reportées comme potentiellement liées à la procédure).