

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 février 2018

Faisant suite à l'examen du 6 février 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20 février 2018.

CONCLUSIONS

SEQUENT PLEASE OTW, ballonnet à élution de paclitaxel

Demandeur : B. BRAUN Medical (France)

Fabricant : B. BRAUN Melsungen (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur à l'exception des références de diamètres supérieurs à 7 mm et inférieurs à 4 mm. (cf. pages 3 et 4)

Indications retenues :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : – l'intérêt thérapeutique du ballonnet à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 %) ou occlusion (≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. – l'intérêt de santé publique du ballonnet à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie.
Comparateur retenu :	Ballon nu
Amélioration du SA :	ASA IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	L'étude CONSEQUENT comparative, contrôlée, randomisée multicentrique (9 centres en Allemagne) ayant pour objectif de comparer les performances du ballonnet à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW 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 cinquante-trois patients ont été inclus : 78 patients traités par le ballonnet actif SEQUENT PLEASE OTW et 75 patients traités par ballon nu. Les résultats à 24 mois 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 SEQUENT PLEASE OTW ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs SEQUENT PLEASE OTW. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet SEQUENT PLEASE OTW, 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 SEQUENT PLEASE OTW. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs SEQUENT PLEASE OTW 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 SEQUENT PLEASE OTW est limitée à 2 au cours d'une même intervention. L'utilisation d'un ballonnet SEQUENT PLEASE OTW nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. L'utilisation du ballonnet SEQUENT PLEASE OTW 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 SEQUENT PLEASE OTW 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 :	La population peut être estimée entre 19 000 et 26 500 patients par an.

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

Seules les références figurées en gras sont retenues. Les dimensions des références non retenues n'étaient pas adaptées à l'angioplastie dans les indications retenues.

Références pour les ballons à élution de principe actif SEQUENT PLEASE OTW :

Références	Dénomination commerciale	Diamètre du ballon (mm)	Longueur du ballon (mm)	Longueur du cathéter (cm)
Références avec un guide de 0,035"				
35040040	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 40 75	4,0	40	75
35140060	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 60 75	4,0	60	75
35140080	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 80 75	4,0	80	75
35140120	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 120 75	4,0	120	75
35140150	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 150 75	4,0	150	75
35150040	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 40 75	5,0	40	75
35150060	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 60 75	5,0	60	75
35150080	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 80 75	5,0	80	75
35150120	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 120 75	5,0	120	75
35150150	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 150 75	5,0	150	75
35160040	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 40 75	6,0	40	75
35160060	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 60 75	6,0	60	75
35160080	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 80 75	6,0	80	75
35160120	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 120 75	6,0	120	75
35160150	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 150 75	6,0	150	75
35170040	SEQUENT PLEASE OTW 35 7.0 x 40 75	7,0	40	75
35170060	SEQUENT PLEASE OTW 35 7.0 x 60 75	7,0	60	75
35180040	SEQUENT PLEASE OTW 35 8.0 x 40 75	8,0	40	75
35180060	SEQUENT PLEASE OTW 35 8.0 x 60 75	8,0	60	75
35340040	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 40 130	4,0	40	130
35340060	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 60 130	4,0	60	130
35340080	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 80 130	4,0	80	130
35340120	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 120 130	4,0	120	130
35340150	SEQUENT PLEASE OTW 35 4.0 x 150 130	4,0	150	130
35350040	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 40 130	5,0	40	130
35350060	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 60 130	5,0	60	130
35350080	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 80 130	5,0	80	130
35350120	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 120 130	5,0	120	130
35350150	SEQUENT PLEASE OTW 35 5.0 x 150 130	5,0	150	130
35360040	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 40 130	6,0	40	130
35360060	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 60 130	6,0	60	130

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

Références	Dénomination commerciale	Diamètre du ballon (mm)	Longueur du ballon (mm)	Longueur du cathéter (cm)
35360080	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 80 130	6,0	80	130
35360120	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 120 130	6,0	120	130
35360150	SEQUENT PLEASE OTW 35 6.0 x 150 130	6,0	150	130
Références avec un guide de 0,014"				
14215040	SEQUENT PLEASE OTW 14 1.5 x 40 130	1,5	40	130
14215080	SEQUENT PLEASE OTW 14 1.5 x 80 130	1,5	80	130
14215120	SEQUENT PLEASE OTW 14 1.5 x 120 130	1,5	120	130
14220040	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.0 x 40 130	2,0	40	130
14220080	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.0 x 80 130	2,0	80	130
14220120	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.0 x 120 130	2,0	120	130
14220150	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.0 x 150 130	2,0	150	130
14225040	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.5 x 40 130	2,5	40	130
14225080	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.5 x 80 130	2,5	80	130
14225120	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.5 x 120 130	2,5	120	130
14225150	SEQUENT PLEASE OTW 14 2.5 x 150 130	2,5	150	130
14230040	SEQUENT PLEASE OTW 14 3.0 x 40 130	3,0	40	130
14230080	SEQUENT PLEASE OTW 14 3.0 x 80 130	3,0	80	130
14230120	SEQUENT PLEASE OTW 14 3.0 x 120 130	3,0	120	130
14230150	SEQUENT PLEASE OTW 14 3.0 x 150 130	3,0	150	130

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile et à usage unique

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade critique ou de la claudication intermittente, imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur ≥ 4 cm et ≤ 27 cm) avec un taux de sténose ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou et dans des vaisseaux ayant un diamètre de référence ≥ 4 mm et ≤ 7 mm.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le compareteur revendiqué est le ballon nu.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription du ballonnet à élution de principe actif SEQUENT PLEASE OTW.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

SEQUENT PLEASE OTW est un cathéter à ballonnet périphérique à élution de paclitaxel. Le revêtement à libération de principe actif se trouve à la surface du ballonnet. Il contient 3 µg de paclitaxel par mm². Le paclitaxel est intégré dans une matrice d'administration (resvératrol).

Le ballonnet à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW est constitué d'un corps de cathéter coaxial à double lumière, l'une pour gonfler et dégonfler le ballonnet à l'extrémité distale du cathéter, l'autre pour permettre l'introduction d'un guide permettant de naviguer dans le système vasculaire jusqu'à la lésion cible.

Les 2 repères sur le corps du cathéter apparaissent quand l'extrémité du cathéter portant le ballonnet sort de la gaine d'introduction.

Le corps du cathéter est constitué d'un tube de polyamide doté d'un adaptateur Luer, qui est relié à la lumière du ballonnet. Deux repères radio-opaques indiquent la longueur de la partie cylindrique du ballonnet.

Le ballonnet est protégé par une gaine amovible.

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. SEQUENT PLEASE OTW 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. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50, 01/01/2018), 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^{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 ; 0.75), p=0,01
18 mois et 24 mois (2 études)	13/93 (14%)	42/94 (44.7%)	RR : 0.31 (0.18 ; 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 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

L'étude CONSEQUENT⁶ est la seule étude spécifique fournie dans le dossier. Les résultats de cette étude sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

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

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

Cette étude prospective, multicentrique, randomisée, avait pour objectif de comparer les résultats angiographiques à 6 mois et l'efficacité clinique du ballon à élution de principe actif SEQUENT PLEASE OTW 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 *de novo* ou resténose ($\geq 70\%$) ou occlusion, de longueur comprise entre 40 et 270 mm, et de diamètre compris entre 4 et 7 mm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale a été fournie

Les principaux critères de non inclusion incluaient les resténoses intrastent, les resténoses après utilisation d'un ballon à élution de principe actif, la présence d'une seconde lésion dans le vaisseau cible nécessitant un traitement, une occlusion de plus de 10 cm.

La mise en place d'une endoprothèse était autorisée en cas de dissection limitant le flux ou en cas de recoil ($> 30\%$).

Le critère de jugement principal était la perte⁷ tardive de lumière dans le segment traité évaluée par angiographie par un laboratoire indépendant, à 6 mois (6 – 8 mois) après la procédure d'angioplastie.

Avec une perte de lumière tardive attendue^{8,9} de $0,5 \pm 0,8$ mm dans le groupe ballons à élution de principe actif et de $1,0 \pm 1,1$ mm dans le groupe ballon nu, un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20% à 6 mois, une puissance de 80% est atteinte dès lors que 75 patients par groupe ont été inclus.

Résultats

Entre novembre 2013 et avril 2015, 153 patients (171 lésions traitées) ont été inclus : 78 patients traités par le ballon actif SEQUENT PLEASE OTW et 75 patients traités par ballon nu. Les caractéristiques des patients sont comparables entre les 2 groupes seuls le nombre de patients masculins est significativement plus important dans le groupe ballon nu et la créatininémie est significativement plus élevée dans le groupe ballon nu. Les caractéristiques des lésions sont comparables entre les 2 groupes à l'exception du diamètre de références des vaisseaux, significativement plus élevé dans le groupe ballon nu.

La durée de suivi moyenne était de $24,6 \pm 1,8$ mois dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW et de $24,4 \pm 3,0$ mois dans le groupe ballon nu (les données à 24 mois sont issues d'un rapport d'étude).

Les caractéristiques des patients et des lésions sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe. Selon la classification de Rutherford, $5,1\%$ des patients étaient au stade 2, $94,9\%$ au stade 3 dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW, et $5,3\%$ des patients étaient au stade 2, $94,7\%$ au stade 3 dans le groupe ballon nu.

Au total, 128 ballons à élution de principe actif SEQUENT PLEASE OTW avec un guide de $0,035''$ ont été utilisés pour dilater 87 lésions et 118 ballons nus pour dilater 84 lésions.

Quatre-vingt-cinq lésions ($55,6\%$) ont été pré-dilatées dans la population totale. Aucune différence concernant le nombre de lésions nécessitant une pré-dilatation n'était observée entre les groupes de traitement.

Une endoprothèse était mise en place dans 11 lésions ($14,1\%$) dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW et dans 14 lésions ($18,7\%$) dans le groupe ballon nu ($p = \text{NS}$). Le taux de succès de la procédure était de 100% dans les 2 groupes.

⁶ Tepe G, Gögebakan Ö, Redlich U, Tautenhahn J, Ricke J, Halloul Z, Meyer DR, Waliszewski M, Schnorr B, Zeller T, Müller-Hülsbeck S, Ott I, Albrecht T. Angiographic and Clinical Outcomes After Treatment of Femoro-Popliteal Lesions with a Novel Paclitaxel-Matrix-Coated Balloon Catheter. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Oct;40(10):1535-1544.

⁷ La perte de lumière tardive était une différence entre la entre le diamètre luminal minimal (DLM) de l'angiogramme postopératoire et d'un angiogramme de à 6 mois

⁸ Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwaldler U, BeregiJP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. N Engl J Med. 2008;358(7):689-99.

⁹ Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation. 2008;118(13):1358-65.

– Critère de jugement principal

À 6 mois, la perte tardive de lumière¹⁰ était de 0,72 mm IC_{95 %}[0,68 , 1,22] dans le groupe ballon nu et de 0,35 mm IC_{95 %}[0,19 , 0,79] dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW (p = 0,006).

Seuls 112 (73,2 %) patients (54 (69,2 %) dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW et 58 (77,3 %) patients dans le groupe ballon nu) avaient un suivi angiographique (nécessaire pour évaluer le critère de jugement principal), alors que le taux d'attrition prévu au protocole était de 20 % à 6 mois.

– Critères de jugement secondaires

• Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)

Le TLR était significativement inférieur dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW par rapport au groupe ballon nu à 6 mois, 1 an et 24 mois.

• Taux de resténose

Le taux de resténose était significativement inférieur dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW par rapport au groupe ballon nu à 1 an.

L'évolution des taux de resténose, de TLR et de la perméabilité au cours du temps est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Évolution des taux de resténose, de TLR et de la perméabilité au cours du temps

	Groupe ballon nu	Groupe SEQUANT PLEASE OTW	p
6 mois	N = 75	N = 78	
Taux de resténose > 50 % (lésions)	43,1 % (25) (n = 58)	22,2 % (12) (n = 54)	0.019
Taux de resténose sans TLR	13,8 % (8) (n = 58)	11,1 % (6) (n = 54)	NS
TLR	23 (31,1 %)	7 (9,3 %)	0,001
Perméabilité ^a	60,3 % (41/68)	80,6 % (54/67)	0.0049
12 mois	N** = 69	N** = 73	
Taux de resténose > 50 % (lésions)	53,6 % (37)	27,8 % (20)	0.002
TLR	26 (37,7 %)	13 (17,8 %)	0,008
Perméabilité ^a	37 (54,4 %) (n=68)	49 (74,2 %) (n=66)	0,017
24 mois	N = 64	N = 68	
Perméabilité ^a	31 (48,4 %)	47 (72,3 %) (n = 65)	
TLR	26 (40,6 %)	13 (19,1 %)	0,007

^aDéfinie comme une resténose > 50% mesurée par angiographie ou PSVR > 2.4 (sonographie)

^{**}Nombre de suivi incluant les TLR prématuré

• Occlusion

A 6 mois 4 (7,4 %) patients dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW avaient une occlusion et 2 (3,4 %) dans le groupe ballon nu (p = ns).

• Distance de marche

L'augmentation de la distance de marche censurée¹¹ était significativement supérieure dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW par rapport au groupe ballon nu à 6 mois, 1 an et 2 ans.

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

¹¹ Les patients ayant une dyspnée associée à une pathologie coronarienne, une pathologie pulmonaire, ou ayant des difficultés à la marche en raison d'une arthroplastie et/ou une revascularisation du membre cible étaient exclus de cette analyse.

Cependant le nombre de patients pour lequel ce critère secondaire était évalué était très faible 85 (55,5 %) patients à 6 mois, 77 (50,3 %) à 1 an et 48 (29,4 %) à 2 ans. De plus la pertinence clinique de cette augmentation n'est pas discutée. L'évolution de la distance de marche censurée est décrite dans le tableau 2.

Tableau 2 : évolution de la distance de marche censurée

	Groupe ballon nu	Groupe SEQUANT PLEASE OTW	p
6 mois	N = 75	N = 78	
Augmentation de la distance de marche censurée (moyenne ± écart-type)	71±130 (n = 43)	137±160 (n = 42)	0,039
12 mois	N = 69	N = 73	
Augmentation de la distance de marche censurée (moyenne ± écart-type)	94±136 (n=34)	165±105 (n=43)	0.012
24 mois	N = 64	N = 68	
Augmentation de la distance de marche censurée (moyenne ± écart-type)	52±136 (n=20)	172±103 (n=28)	0,001

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

La mesure de l'index bras cheville était disponible chez 108 patients (70,6 %) (16 perdus de vu, 29 patients chez lesquels ce critère n'a pas été mesuré) à 6 mois, 95 (62,1 %) patients à 1 an et 112 (73,2 %) à 2 ans.

L'ABI moyen était significativement supérieur dans le groupe SEQUANT PLEASE OTW par rapport au groupe ballon nu à 6 mois. A 1 an et 2 ans la différence n'était pas significative.

– Mortalité

Le taux de mortalité toute cause est décrit dans le tableau 3.

Tableau 3 : Mortalité toute cause à 6 mois, 1 an et 2 ans

	Groupe ballon nu	Groupe SEQUANT PLEASE OTW	p
6 mois	N = 75	N = 78	
Mortalité	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	NS
12 mois	N = 69	N = 73	
Mortalité	1 (1,4 %)	2 (2,8 %)	NS
24 mois	N = 64	N = 68	
Mortalité	1 (1,5 %)	2 (2,9 %)	NS

- Amputations

Une amputation mineure était rapportée à 6 mois dans le groupe SEQUANT PLEASE OTW, et 2 amputations mineures à 1 an. Aucune n'était rapportée dans le groupe ballon nu.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Depuis 2015, [REDACTED] [REDACTED] ont été vendues dans le monde. Durant cette période aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté.

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 SEQUENT PLEASE OTW au ballon nu ayant pour critère de jugement principal la perte de lumière tardive à 6 mois est fournie dans le dossier. 153 patients étaient inclus : À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé chez 41 (26,7 %) patients.

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 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.

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-obliterante-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-obliterante-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 anatomiques impactant sur la perméabilité sont :
 - la sévérité de la pathologie dans le lit vasculaire d'aval ;
 - la longueur de la sténose/occlusion ;
 - le nombre de lésions traitées.
- Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :
 - le diabète ;
 - l'insuffisance rénale ;
 - le tabac ;
 - la sévérité de l'ischémie.

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes¹⁵.

En conclusion, la Commission considère que le ballon à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW a une place 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 longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW est établi 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 longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
 - l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.
- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur

¹⁵ [Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czemy M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Navlor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venemo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 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.. \[Epub ahead of print\]](#)

pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI.

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

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

04.2.3. IMPACT

SEQUENT PLEASE OTW répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

SEQUENT PLEASE OTW 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 SEQUENT PLEASE OTW 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 : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

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

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

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est le ballonnet nu

06.2. NIVEAU D'ASA

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

Ces résultats sur un critère de jugement radiologique s'accompagnent d'un taux de revascularisation de la lésion (critère secondaire) significativement inférieur chez les patients traités le ballonnet à élution de principe actif SEQUENT PLEASE OTW par rapport aux patients traités par un ballon nu à 1 an et 2 ans. Cependant, la Commission souligne, en dépit de l'augmentation de la distance de marche (censurée) significativement plus importante dans le groupe SEQUENT PLEASE OTW, le caractère exploratoire de ces résultats obtenus sur des critères de jugement secondaires. Le faible nombre de patients suivi à 12 mois et 24 mois.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du ballonnet à élution de paclitaxel SEQUENT PLEASE OTW par rapport au ballon nu 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 longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif SEQUENT PLEASE OTW 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 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm).

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant l'indication demandée.

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2014, 2015 et 2016 est la suivante:

Actes					
Nombres Procédu res	Libellé de l'acte associé	2014	2015	2016	
Sans pose d'endoprothèse					
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	5 773	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	15 398	16308	17581	

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

	avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale			
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 = 17 581) ont donc déjà été traités par angioplastie seule. A l'inverse 18 200 patients n'ont pas été traités par angioplastie seule.

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

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

Référence	Étude CONSEQUENT Tepe G, Gögebakan Ö, Redlich U, Tautenhahn J, Ricke J, Halloul Z, Meyer DR, Waliszewski M, Schnorr B, Zeller T, Müller-Hulsbeck S, Ott I1, Albrecht T. Angiographic and Clinical Outcomes After Treatment of Femoro-Popliteal Lesions with a Novel Paclitaxel-Matrix-Coated Balloon Catheter. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Oct;40(10):1535-1544. Rapport d'étude
Type de l'étude	Prospective, randomisée, multicentrique, contrôlée
Date et durée de l'étude	Novembre 2013 – avril 2015
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de SEQUENT PLEASE OTW par rapport à un ballon 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 40 mm et 270 mm, le diamètre était compris entre 4 et 7 mm et la sténose était $\geq 70\%$ sous angiographie
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 <i>de novo</i> ou une resténose (non inclusion des resténoses intra-stent) localisée l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée – Diamètres de référence des vaisseaux traités ≥ 4.0 mm et ≤ 7.0 mm – lésions de longueurs ≥ 4 cm et ≤ 27 cm (évalué par angiographie) avec un taux de sténose $\geq 70\%$. – Deux lésions au maximum pouvaient être traitées – si 2 lésions étaient traitées chez 1 patient la lésion la plus longue était considérée comme la lésion cible Les lésions séparées de moins de 2 cm étaient considérées comme une seule lésion – Le membre concerné devait posséder un flux d'aval correct jusqu'au pied. Critères de non inclusions : – AVC dans les 6 mois précédents l'inclusion – infarctus du myocarde dans les 2 semaines précédentes – Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) – Intervention sur le membre controlatéral dans les 15 jours avant l'angioplastie – Intervention planifiée dans les 30 jours avant ou après l'angioplastie – Resténose intra-stent – occlusion chronique < 10 cm – Lésions en-dessous du genou nécessitant un traitement – Traitement pas un ballon à élution de principe actif dans les 12 mois – Lésions fortement calcifiées avec calcifications circonférentielles et de longueur > 4 cm – espérance de vie < 24 mois
Cadre et lieu de l'étude	9 centres en Allemagne
Produits étudiés	Ballonnet à élution de principe actif SEQUENT PLEASE OTW Ballonnet nu
Critère de jugement principal	Perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois (6 à 8 mois) après la procédure d'angioplastie.

Critères de jugement secondaires	– Taux de resténose binaire : – taux d'amélioration clinique mesuré par l'évolution dans la classification de Rutherford (évolution de 1 niveau ou plus). – changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras (IPS ou ABI: Ankle-Brachial Index). – Taux de revascularisation de la lésion cible – Index de pression systolique bras cheville (IPS) du membre cible – Distance de marche – Décès toutes causes
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 SEQUENT PLEASE OTW par rapport à un ballonnet nu. Avec une perte de lumière tardive attendue¹⁶, ¹⁷ de $0,5 \pm 0,8$ mm dans le groupe ballons à élution de principe actif et de $1,0 \pm 1,1$ mm dans le groupe ballon nu, un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 75 patients par groupe ont été inclus.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 : 1 randomisation par bloc
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 continues : par le t-test ou par le test de Mann-Whitney U dans le cas où le test de Shapiro-Wilk révélait une importante déviation par rapport à une distribution normale des valeurs. – Pour les variables nominales : test de χ^2 ou test de Fisher
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	153 patients inclus (171 lésions) : 78 traités par SEQUENT PLEASE OTW et 75 par ballon nu
Durée du suivi	24 mois

¹⁶ Tepe G, Zeller T, A brecht T, Heller S, Schwarzwald U, BeregiJP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. N Engl J Med. 2008;358(7):689–99.

¹⁷ Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation. 2008;118(13):1358–65.

Caractéristiques des patients/des lésions	Caractéristiques des patients				
		Tous les patients N = 153	Groupe SEQUENT PLEASE OTW N = 78	Groupe ballon nu N = 75	p
	Nbre de lésions par patient n(%)				NS
	1	135(88.2)	69(88.5)	66(88.0)	
	2	18(11.8)	9(11.5)	9(12.0)	
	Age (années) (moyenne ± ET)	68.1 ± 8.7	68.2 ± 8.5	68 ± 9.0	NS
	Hommes n (%)	104 (68.0)	47 (60.3)	57 (76.0)	0.037
	IMC (moyenne ± ET)	27.6 ± 4.8	27.3 ± 5.2	27.9 ± 4.3	NS
	Diabétiques n(%)	56 (36.6)	27 (34.6)	29 (38.7)	NS
	insulino dépendant n(%)	24 (31.6)	9 (23.1)	15 (40.5)	NS
	antidiabétiques oraux n(%)	39 (55.7)	19 (54.3)	20 (57.1)	NS
	Hypertension artérielle n (%)	120 (78.4)	60 (76.9)	60 (80.0)	NS
	Hypercholestérolémie n (%)	83 (54.4)	44 (56.4)	39 (52.0)	NS
	Insuffisance rénale (dialysés) n(%)	6 (3.9)	2 (2.6)	4 (5.3)	NS
	Créatininémie (md/dl)	1.02 ± 0.67	0.91 ± 0.22	1.16 ± 0.93	0.027
	Accident ischémique transitoire (AIT) durant les 2 dernières années n (%)	9 (5.9)	5 (6.4)	4 (5.3)	NS
	Pathologie coronarienne n (%)	63 (41.2)	33 (42.3)	30 (40.0)	NS
	Obésité (IMC≥30) n (%)	40 (26.1)	21 (26.9)	19 (25.3)	NS
	Fumeur n (%)	73 (47.7)	36 (46.2)	37 (49.2)	NS
	ATCD d'amputation n (%)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	NS
	Symptômes d'AOMI mois (moyenne ±ET)	27.3 ± 31.4	28.3 ± 27.4	26.1 ± 35.6	NS
	Rutherford catégorien5%)				
	2	-	4 (5.1)	4 (5.3)	NS
	3	-	74 (94.9)	71 (94.7)	
	4	-	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Caractéristiques des lésions				
	Tous les patients N = 153	Groupe SEQUENT PLEASE OTW N = 78	Groupe ballon nu N = 75	p	
Nbre de lésions cibles*	153	78	75	NA	
Jambe traitée (lésion cible) n(%)				NS	
gauche	82(53.6)	41(52.6)	41(54.7)		
droite	71(46.4)	37(47.4)	34(45.3)		
Artère fémorale superficielle (AFS)	122(79.7)	63(80.8)	59(78.7)	NS	
2 premiers segments de l'artère poplitée (P1 + P2)	9 (5.9)	4 (5.1)	5 (6.7)	NS	
AFS + P1 + P2	22 (14.4)	11 (14.1)	11 (14.7)	NS	
insulino dépendant n(%)	24 (31.6)	9 (23.1)	15 (40.5)	NS	
antidiabétiques oraux n(%)	39 (55.7)	19 (54.3)	20 (57.1)	NS	
TASC II n (%)					
A	54 (35.3)	28 (35.9)	26 (34.7)	NS	
B	63 (41.2)	31 (39.7)	32 (42.7)		

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

		C	26 (17.0)	13 (16.7)	13 (17.3)	
		D	10 (6.5)	6 (7.7)	4 (5.3)	
		Diamètre de référence du vaisseau (mm) (moyenne ±ET)	5.22±0.87	5.06±0.77	5.38±0.94	0.050
		Longueur de la lésion (cm) (moyenne ±ET)	13.2±10.4	13.7±12.2	12.6±8.2	NS
		Occlusion totale de la lésion cible n (%)	40 (26.1)	18 (23.1)	22 (29.3)	NS
	*la lésion la plus longue est considérée comme la lésion cible					
	Données relatives à la procédure et aux dispositifs implantés					
		Procédure	SEQUENT PLEASE OTW N = 78	Ballon nu N = 75	p	
		Nbre de dispositifs implantés	128 (87 lésions)	118 (84 lésions)	-	
		Pré-dilatation de la lésion cible n (%)	41 (52.6)	44 (58.7)	NS	
		Diamètre du ballon de pré-dilatation (mm) (moyenne ± ET)	4.00 ± 0.8	4.19 ± 0.82	NS	
		Diamètre du ballon étudié (mm) (moyenne ± ET)	5.15 ± 0.71	5.33 ± 0.82	NS	
		Pression d'inflation (atm) (moyenne ± ET)	8.7 ± 2.3	8.8 ± 2.6	NS	
		Durée d'inflation du ballon (sec) (moyenne ± ET)	149.8 ± 41.8	143.7 ± 44.8	NS	
		Lésions ayant nécessité la mise en place d'une endoprothèse dans la lésion cible n(%)	11 (14.1)	14 (18.7)	NS	
		Taux de succès de la procédure n(%)	78 (100)	75 (100)	-	
Résultats inhérents au critère de jugement principal		SEQUENT PLEASE OTW N = 54		Ballon nu N = 58	p	
	Perte tardive de lumière (LLL: Late Lumen Loss)	0.35 mm (0.19-0.79 mm)*		0.72 CI [0.68; 1.22]	0,0006	
		0.49 ± 1.10 mm**		0.95 ± 1.03 mm**	0,025	
		*test Mann-Whitney U **test t				
Résultats inhérents aux critères de jugements secondaires	Résultats angiographiques : Resténose, et taux de perméabilité					
			SEQUENT PLEASE OTW	Ballon nu	p	
	Nombre de lésions cibles		78	75	-	
	Pre intervention					
	Diamètre minimal (mm) (moyenne ± ET)		1.20±0.94	1.22 ±1.03	NS	

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

% de sténose (moyenne $\pm$ ET)	76.0 $\pm$ 17.7	77.1 $\pm$ 18.5	NS
Occlusions totales de la lésion-cible N (%)	21 (24.1)	25 (29.8)	NS
Post intervention			
Diamètre minimal (mm) (moyenne $\pm$ ET)	3.40 $\pm$ 0.75	3.55 $\pm$ 0.91	NS
Gain luminal (mm) (moyenne $\pm$ ET)	2.19 $\pm$ 0.91	2.32 $\pm$ 1.00	NS
Résultats à 6 mois de suivi			
Durée du suivi (mois) (moyenne $\pm$ ET)	6.5 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 1.0	NS
Lésions disponibles pour analyse n (%)	54/78 (69.2)	58/75 (77.3)	-
Diamètre minimal (mm) (moyenne $\pm$ ET)	2.89 $\pm$ 1.25	2.61 $\pm$ 1.27	NS
Remodelage positif (perte de lumière tardive <0) n (%)	19 (35.2)	9 (15.5)	0.016
taux de sténose (%) (moyenne $\pm$ ET)	43.9 $\pm$ 23.5	52.3 $\pm$ 20.7	NS
Taux de resténose binaire (> 50 %) n (%)	12 (22.2)	25 (43.1)	0.019
Taux de resténose binaire (%) sans les TLR	6 (12.8)	8 (21.6)	NS
Occlusion du vaisseau de la lésion cible n (%)	4 (7.4)	2 (3.4)	NS
Résultats à 12 mois de suivi			
Taux de resténose binaire (>50%) n(%)	20 (27.8) n=72	37 (53.6) n=69	0.002
– Résultats cliniques			
	SEQUENT PLEASE OTW	Ballon nu	p
Nombre de patients	78	75	
Pre procédure			
Distance de marche censurée (m) (moyenne $\pm$ ET)	149 $\pm$ 97	163 $\pm$ 77	NS
Index de la pression bras cheville (IPS) de la jambe cible (moyenne $\pm$ ET)	0.83 $\pm$ 0.17	0.82 $\pm$ 0.14	NS
Post procédure			
Index bras cheville de la jambe cible	0.94 $\pm$ 0.16	0.91 $\pm$ 0.14	NS
A 6-8 mois de suivi			
Nombre de suivi (angiographique, sonographique, clinique et par téléphone) n (%)	75 (96.2)	74 (98.7)	NS
TLR n (%)	7(9.3)	23(31.1)	0.001
Perméabilité	54 (80,6 %) (n = 67)	41 (60,3 %) (n =68)	

Revascularisation d'une autre lésion que la lésion cible n(%)	14 (18.7)	19 (25.7)	NS
Augmentation de la distance de marche (censurée ¹⁸) (moyenne ± ET)	137±160 (n = 42)	71±130 (n = 43)	0.039
Index bras cheville (lésions non censurées) (moyenne ± ET)	0.96±0.14	0.89±0.21	0.043
amputations au niveau de la jambe cible n(%)			NS
majeure	0(0.0)	0(0.0)	
Mineure	1(2.4)	0(0.0)	
Décès d'origine cardiaque n(%)	1(1.4)	0(0.0)	-
Décès d'origine non cardiaque n(%)	0(0.0)	1(1.4)	-
9 – 15 mois			
Suivi incluant les TLR prématurés	73 (93.6%)	69 (92.0%)	NS
TLR n (%)	13 (17.8%)	26 (37.7%)	0.008
Perméabilité	49 (74.2%) (n=66)	37 (54.4%) (n=68)	0.017
Mortalité toute cause	2 (2.8%)	1 (1.4%)	NS
Augmentation de la distance de marche (censurée ¹⁸) (moyenne ± ET)	165±105 (n=42)	94±136 (n=34)	0.012
Index bras cheville (lésions non censurées) (moyenne ± ET)	0.91±0.20 (n=53)	0.91±0.25 (n=42)	NS
21 - 27 mois			
Suivi angiographique, sonographique, clinique et téléphonique pour le TLR	68 (87.2%)	64 (85.3%)	NS
Durée moyenne de suivi, mois	24.6±1.8	24.4±3.0	NS
TLR n (%)	13 (19.1%)	26 (40.6%)	0.007
Perméabilité	47 (72.3%) (n=65)	31 (48.4%) (n=64)	0.006
Mortalité toute cause	2 (2.9%) (n=70)	1 (1.5%) (n=65)	NS
Augmentation de la distance de marche (censurée ¹⁸) (moyenne ± ET)	172±103 (n=28)	52±136 (n=20)	0.001
Index bras cheville (lésions non censurées) (moyenne ± ET)	0.92±0.19 (n=56)	0.90±0.20	NS

¹⁸ Censuré patients avec un ATCD d'une revascularisation de la lésion cible étaient exclus ainsi que les patients avec une limitation à la marche pour des raisons non vasculaires. les raisons étaient dans l'ordre d'importance : dyspnée (pulmonaire, cardiaque), articulaires, cancéreuses ATCD de thrombo-endarterectomie (TE)

