HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 septembre 2018

Faisant suite à l'examen du 29/05/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/06/2018
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 25/09/2018.

CONCLUSIONS

LUTONIX 035, ballonnet à élution de paclitaxel

Demandeur : BARD France SAS (France)

Fabricant : LUTONIX, Inc. (États-Unis)

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

Indications revendiquées :	Traitement des lésions sténotiques *de novo* et de réintervention de fistules de dialyse artérioveineuses natives d'une longueur maximale de 10 cm et d'un diamètre de 4 mm à 12 mm.
Service Attendu (SA) :	**Insuffisant** Les données disponibles sont insuffisantes pour démontrer l'intérêt du ballon à élution de paclitaxel chez les patients ayant une sténose ou une resténose de fistule artérioveineuse native d'une longueur maximale de 10 cm et d'un diamètre de 4 mm à 12 mm.

Données analysées :	L'argumentaire de la demande repose sur 3 études: - L'étude Kitrou et *al*, rétrospective monocentrique incluant 39 patients avec un suivi moyen de 8,4 mois (1 – 17,73 mois). - L'essai contrôlé randomisé multicentrique de Kitrou et *al* incluant 40 patients avec un suivi moyen de 180 jours (5 – 479 jours). - Un essai prospectif contrôlé randomisé multicentrique (étude IDE) comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif LUTONIX à un ballon nu incluant 285 patients suivis à 18 mois.

Avis 2 définitif

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

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le ballon à élution de principe actif existe avec une longueur utile de LUTONIX 035 de 75 cm, 100 cm ou 130 cm, des diamètres du ballon compris entre 4 et 12 mm et des longueurs comprises entre 20 et 150 mm.

Les modèles et référence proposés dans cette indication sont les suivants :

Références des cathéters LUTONIX 035, modèle 9004 sans marqueur GeoAlign de longueur 75 cm

	Longueur ballon						
Diamètre	**20**	**40**	**60**	**80**	**100**	**120**	**150**
4	9020475 400020	9020475 400040	9020475 400060	9020475 400080	9020475 400100	9020475 400120	9020475 400150
5	9020475 500020	9020475 500040	9020475 500060	9020475 500080	9020475 500100	9020475 500120	9020475 500150
6	9020475 600020	9020475 600040	9020475 600060	9020475 600080	9020475 600100	9020475 600120	9020475 600150
7	9020475 700020	9020475 700040	9020475 700060				
8	9020475 800020	9020475 800040	9020475 800060				
9	9020475 900020	9020475 900040	9020475 900060				
10	9020475 100020	9020475 100040	9020475 100060				
12	9020475 120020	9020475 120040					

Références des cathéters LUTONIX 035, modèle 9004 avec marqueurs GeoAlign de longueur 75 cm

	Longueur ballon						
Diamètre	**20**	**40**	**60**	**80**	**100**	**120**	**150**
4	9090475 400020	9090475 400040	9090475 400060	9090475 400080	9090475 400100	9090475 400120	9090475 400150
5	9090475 500020	9090475 500040	9090475 500060	9090475 500080	9090475 500100	9090475 500120	9090475 500150
6	9090475 600020	9090475 600040	9090475 600060	9090475 600080	9090475 600100	9090475 600120	9090475 600150
7	9090475 700020	9090475 700040	9090475 700060				
8	9090475 800020	9090475 800040	9090475 800060				
9	9090475 900020	9090475 900040	9090475 900060				
10	9090475 100020	9090475 100040	9090475 100060				
12	9090475 120020	9090475 120040					

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

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Les indications revendiquées sont les suivantes : « Traitement des lésions sténotiques *de novo* et de réintervention de fistules de dialyse artérioveineuses natives d'une longueur maximale de 10 cm et d'un diamètre de 4 mm à 12 mm. »

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le ballon nu.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du ballonnet à élution de principe actif LUTONIX 035 dans cette indication.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par The British Standards Institute (BSI) (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système LUTONIX 035 se compose de trois éléments :

- Un excipient à base de polysorbate et de sorbitol ;
- Le paclitaxel, molécule anti-prolifération, associé à l'excipient ;
- Un cathéter à ballonnet périphérique.

LUTONIX 035 se compose d'un cathéter coaxial muni d'un ballonnet recouvert de paclitaxel fixé à son extrémité distale. Deux repères radio-opaques délimitent la longueur utile du ballonnet et se situent sous ses extrémités proximale et distale afin de faciliter sa visualisation fluoroscopique lors de sa mise en place et de son positionnement.

LUTONIX 035 comporte un ballonnet semi-compliant, présentant une extrémité effilée. La partie proximale du cathéter comprend un embout Luer-Lock femelle destiné à gonfler et à dégonfler le ballonnet et un embout Luer-Lock femelle pour le guide.

Chaque produit est emballé avec un protecteur de ballonnet, placé sur ce dernier et un stylet dans la lumière du guide jetable à enlever avant d'utiliser le dispositif.

Le cathéter LUTONIX 035 fonctionne sur le principe d'une pressurisation hydraulique appliquée grâce à un ballonnet gonflable fixé à l'extrémité distale. Lorsqu'il est gonflé, le ballonnet s'élargit pour atteindre un diamètre et une longueur spécifiques, définis par le tableau de conformité figurant sur l'étiquette du produit.

Le revêtement de médicament est une formulation sans polymère composée de paclitaxel comme substance active et de polysorbate et de sorbitol, des substances inactives qui font office de vecteur de médicament. Le revêtement de paclitaxel est appliqué uniformément sur la longueur utile du ballonnet, à une concentration de surface de 2 µg/mm^2.

La longueur utile de LUTONIX 035 est de 75 cm dans cette indication. Les diamètres du ballon sont compris entre 4 et 12 mm et des longueurs comprises entre 20 et 150 mm.

Le cathéter LUTONIX 035 est compatible avec un guide de 0,89 mm (0,035 po).

LUTONIX 035 avec marqueurs GeOAlign correspond à un complément de gamme du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035. Aucune modification n'a été apportée sur le ballon à élution de principe actif, seul le cathéter est concerné par l'ajout d'un système de repérage GeoAlign. Ces références correspondent à la présence de marqueurs non radioopaques sur le corps du cathéter. Les graduations sont indiquées par des bandes espacées de 1 cm. La distance depuis l'extrémité distale du cathéter est marquée tous les 10 cm. Les bandes plus larges indiquent le point intermédiaire (5 cm) entre les distances marquées.

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. LUTONIX 035 est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-prolifération (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.
LUTONIX 035 doit être gonflé pendant au moins 2 minutes. Le ballonnet peut rester gonflé aussi longtemps que l'exige le protocole de soins pour assurer la réussite de l'angioplastie.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM version CCAM version 51 applicable au 02/04/2018), les actes associés l'utilisation de LUTONIX 035 sont référencés sous le chapitre « Désobstruction d'un accès vasculaire artérioveineux».

Code	Libellé
EZAF001	Dilatation intraluminale d'un accès vasculaire artérioveineux d'un membre sans pose d'endoprothèse, par voie vasculaire transcutanée
EZPF004	Désobstruction mécanique d'un accès vasculaire artérioveineux avec dilatation intraluminale sans pose d'endoprothèse, par voie vasculaire transcutanée
EFAF002	Dilatation intraluminale d'une veine du membre supérieur sans pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée.
EZJF002	Thromboaspiration d'un accès vasculaire artérioveineux d'un membre avec dilatation intraluminale sans pose d'endoprothèse, par voie vasculaire transcutanée.
EZNF001	Fibrinolyse in situ d'un accès vasculaire artérioveineux d'un membre avec dilatation intraluminale sans pose d'endoprothèse, par voie vasculaire 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 SPECIFIQUES

Trois études ont été fournies dans le dossier :

- Un essai prospectif contrôlé randomisé multicentrique (étude IDE) comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif LUTONIX à un ballon nu incluant 285 patients suivis à 24 mois

- L'étude Kitrou et *al*, rétrospective monocentrique incluant 39 patients avec un suivi moyen de 8,4 mois (1 – 17,73 mois).
- L'essai contrôlé randomisé multicentrique de Kitrou et *al* incluant 40 patients avec un suivi moyen de 180 jours (5 – 479 jours).

❶ **L'étude IDE** contrôlée, prospective, multicentrique (23 centres aux États-Unis), simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 au ballon nu chez les patients ayant des sténoses (resténose ou lésion *de novo*, ≥ 50 %, de longueur ≤ 10 cm et de diamètre compris entre 4 mm et 12 mm) hémodynamiquement et cliniquement significatives ou des occlusions localisées dans le bras. Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion sont décrits dans le résumé tabulé en annexe

Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire de la lésion cible à 6 mois définie comme l'intervalle entre la procédure étudiée et la première thrombose ou réintervention cliniquement justifiée au niveau de la lésion cible à 6 mois. L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la supériorité du traitement par LUTONIX par rapport au ballon nu à 6 mois.

Avec un taux de perméabilité primaire de la lésion attendu de 70[1] % avec LUTONIX 035 et de 50[2] % avec un ballon nu, avec un risque de première espèce fixé à α = 0,025 suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 %, une puissance de 90 % est atteinte dès lors que 284 patients ont été inclus.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'absence d'évènement indésirable grave (local ou systémique) impliquant directement accès vasculaire d'hémodialyse à 30 jours.

L'analyse du critère principal de sécurité visait à démontrer la non-infériorité de LUTONIX par rapport au ballon nu, avec une limite de non infériorité fixée à 10 %. L'inclusion de 284 patients assure une puissance de 96 %, avec un risque de première espèce α = 0,005 suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 5 %.

Les patients étaient randomisés après pré-dilatation réussie de la lésion à l'aide d'un ballon nu (sténose résiduelle ≤ 30 %, absence de dissection ou d'extravasation).

Résultats

Au total 285 patients étaient inclus : 141 patients dans le groupe LUTONIX 035 et 144 patients dans le groupe ballon nu.

Le suivi des patients au moment du gel de la base au 28 avril 2017 est décrit dans le tableau 1.

Tableau 1 : Suivi réalisé chez les patients (étude IDE)

Nombre de patients	Patients traités (ITT)	Après la procédure/ sortie de l'hôpital	30 jours	6 mois	9 mois	12 mois	18 mois
Nombre de patients suivis	285/285 (100 %)	285/285 (100 %)	268/285 (94,0 %)	258/285 (90,5 %)	249/285 (87,4 %)	242/285 (84,9 %)	72/285 (25,3 %)
Arrêt prématuré	0	0	4	23	31	39	44
Suivi des patients éligibles au suivi	285 (100 %)	285 (100 %)	268/281 (95,4 %)	258/262 (98,5 %)	249/254 (98,0 %)	242/246 (98,4 %)	72/241 (29,9 %)

[1] Dans une revue systématique de la littérature (non publiée) le taux de perméabilité primaire de la lésion cible après utilisation de LUTONIX était compris entre 50 % et 96 %

[2] L'analyse de la littérature rapportait des taux de perméabilité primaire de la lésion cible à 6 mois avec les ballons nus compris entre 0 et 77 %. Les recommandations du KDOQI rapportaient des taux de sténose de 50 % après angioplastie avec un ballon nue.

Les caractéristiques des patients (démographiques et cliniques) étaient comparables entre les groupes de traitement. Les caractéristiques des patients et des lésions sont décrites dans le résumé tabulé en annexe.
Une pré-dilatation était réalisée chez tous les patients traités avec LUTONIX 035 (141/141) et chez 143/144 (99,3 %) patients traités avec un ballon nu. Une post-dilatation était réalisée était réalisée chez 15 (10,6 %) patients traités avec LUTONIX 035 (141/141) et chez 5 (3,5 %) patients traités avec un ballon nu.
Le nombre de ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 utilisé était de 154 (dont 150 utilisés pour traités la lésion cible), le nombre de ballon nu de 145.
L'analyse sur les critères de jugement principal d'efficacité et de sécurité était réalisée sur la population en intention de traitée modifiée (mITT). Cette population correspondait à l'ensemble des patients randomisés, et traités.

- Efficacité
  - Perméabilité

Le nombre de sujets évaluables pour le critère de jugement principal d'efficacité est décrit dans le tableau 2.

Tableau 2 : Nombre de sujets disponibles pour l'évaluation de l'efficacité

	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n=144)
Nombre de patients[1] évaluables pour le critère de jugement principal d'efficacité	89,4 % (126)	97,2 % (140)
Non évaluable	10,64 % (15)	2,8 % (4)
Décès avant 6 mois (j 150)	6,4 % (9)	2,1 % (3)
Perdus de vue avant 6 mois (j 150)	0,7 % (1)	0
Arrêt avant 6 mois (J 150)	2,1 % (3)	0
Abandon de la fistule artérioveineuse	1,4 % (2)	0,7 % (1)

1 inclus les patients ayant terminés le suivis à 6 mois ou ayant une revascularisation de la lésion c ble cliniquement justifiée (TLR) ou une thrombose de l'accès vasculaire à 6 mois
2 J150 représente le premier jour de la fenêtre de 6 mois

Le taux de perméabilité primaire à 6 mois (critère de jugement principal) était de 71,4 % IC95 % [62.7%, 78.4%] dans le groupe LUTONIX 035 et de 63,0 % IC95 % [54.4%, 70.4%] dans le groupe ballon nu (p = NS).

Tableau 3 : Perméabilité primaire à 6 mois (critère de jugement principal) et 12 mois, analyse en intention de traiter modifiée, mITT)

mITT	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n=144)	Différence [95 % IC]	p
Perméabilité à 6 mois (survie sans évènement) IC 95 % [ ] Critère de jugement principal	71,4 % [62.7%, 78.4%]	63,0 % [54.4%, 70.4%]	8,4 % [- 2,8 %, 19,6 %]	NS
Nombre d'évènements, n (%)	37 (26,7 %)	52 (36,1 %)		
Censures n (%)	104 (73,8 %)	92 (63,9 %)		
Arrêt prématuré	16 (11,3 %)	7 (4,9 %)		
Aucun évènement	88 (62,4 %)	85 (59,0 %)		
Perméabilité à 12 mois				
Nombre d'évènements, n (%)	70 (49,6 %)	91 (63,2 %)		
Censures n (%)	71 (50,4 %)	53 (36,8 %)		
Arrêt prématuré	27 (19,1 %)	14 (9,7 %)		
Aucun évènement	44 (31,2 %)	39 (27,1 %)		
Délai jusqu'à l'évènement (médiane, jours)	292,0	236,0	56,0	
J 210 (survie sans évènement)	64.1%	52.5%	11.6% [-0,2%, 23,4%]	
J 270 (survie sans évènement)	58,2 %	46,4 %	11.8% [-0,3%, 23,4 %]	
J 300 (survie sans évènement)	48,6 %	42,5 %	6,1% [-6,0 %, 18,3 %]	
J 365 (survie sans évènement)	43,8 %	36,0 %	7,8 % [-4,3 %, 19,9 %]	
J 395 (survie sans évènement)	42,9 %	32,7 %	10,2 % [-1,9 %, 22,2 %]	

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

1 IC à 95 % de la différence à chaque point était calculée à l'aide de l'estimateur de Greenwood de la variance de l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie et aucun ajustement prenant en compte la multiplicité des tests n'était réalisé
IC : intervalle de confiance

- Réinterventions

A 1 an le nombre de réinterventions nécessaires pour maintenir la perméabilité dans le groupe ballon nu était de 115 (n = 69 patients) et de 138 (n = 87 patients) dans le groupe LUTONIX 035. Le nombre de réintervention à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois sont décrits dans le résumé tabulé.

- Tolérance

Le nombre de sujets disponibles pour l'évaluation du critère de jugement principal d'efficacité est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Nombre de sujets disponibles pour l'évaluation du critère de jugement principal de sécurité

	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n = 144)
Nombre de patients[1] évaluables pour le critère de jugement principal de sécurité à 30 jours	97,2 % (137)	100 % (144)
Non évaluable	2,8 % (4)	0
Décès avant 30 jours	1,4 % (2)	-
Perdus de vue avant 6 mois (J 150)	1,4 % (2)	-

1 inclus les patients ayant terminés le suivis à 30 jours ou ayant un évènement indésirable dans les 30 jours

Les résultats sur le critère de jugement principal de sécurité sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Critère de jugement principal de sécurité, (analyse en intention de traiter ITT)

mITT	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n = 144)	Différence [95 % IC]	P[1] value*
Nombre de patients sans évènement indésirable grave associé à l'abord vasculaire ≤ 30 jours	130/137 (94,9 %)	138/144 (95,8 %)	-0,9 % [-7,1 % ; - 5,2 %]	0,0019

IC : intervalle de confiance
1 test de Farrington et Manning pour la non infériorité (marge de non infériorité de 10 %)

- Évènements indésirables graves

Quatre-vingt-quatorze (66,7 %, 196 évènements indésirables graves) patients ont eu au moins un évènement indésirable grave dans le groupe LUTONIX 035 et 104 (72,2 %, 201 évènements indésirables graves) dans le groupe ballon nu à 12 mois.
La nature des évènements indésirables adjudiqués par le CEC est décrite dans le résumé tabulé en annexe.

Tableau 6 : Nombre de patients sans évènement indésirable grave jusqu'à 18 mois (courbe de Kaplan Meier

mITT	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n = 144)	Différence [95 % IC]
Nombre d'évènements, n (%)	82 (58,2 %)	102 (70,8 %)	
Censures n (%)	59 (41,8 %)	42 (29,2 %)	
Arrêt prématuré	23 (16,3 %)	8 (5,6 %)	
Aucun évènement	7 (5,0 %)	5 (3,5 %)	
En cours	29 (20,6 %)	29 (20,1 %)	
Sécurité à 6 mois	59,2 % (4,3 %)	54,0 % (4,2 %)	5,1 % (-6,6 %, 16,9 %)
Sécurité à 12 mois	37,7 % (4,3 %)	28,7% (3,9%)	9.0% (5.8%) (-2,4% ; 20,4%)
Sécurité à 18 mois	34.3% (4.7%)	22.6% (4.4%)	11.6% (6.4%) (-0,9 % ; 24,2 %)

- Succès de la procédure[3] et succès clinique[4]

[3] Succès de la procédure ; succès hémodynamique en l'absence d'évènement indésirable grave périprocédural
[4] Succès clinique : reprise de la dialyse pour au moins une session

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

Le taux de succès de la procédure était de 138/141 (97,6 %) dans le groupe LUTONIX 035 et de 143/144 (99,3 %) dans le groupe ballon nu.
Le taux de succès clique était de 140/141 (99,3 %) dans le groupe LUTONIX 035 et de 144/144 (100 %) dans le groupe ballon nu.

- Décès

A 12 mois, 18 (12,8 %) patients sont décédés dans le groupe LUTONIX 035 et 14 (9,7 %) patients dans le groupe ballon nu.

L'étude IDE est une étude de bonne qualité méthodologique. A 30 jours, 94,0 % des patients étaient suivis et 90,5 % à 6 mois. Les intervalles de confiance des critères secondaires doivent être interprétés avec précaution en effet aucune mesure prenant en compte le risque d'inflation du risque alpha n'a été précisée.

❷ **L'étude Kitrou**[5] et *al* rétrospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de LUTONIX pour le traitement des sténoses en cas de dysfonctionnement de l'abord vasculaire pour hémodialyse.
Entre juillet 2014 et aout 2015, 164 patients avaient subi au moins une intervention (307 interventions) pour le traitement d'un dysfonctionnement du circuit hémodialyse. Parmi ces procédures, 67 (45 patients) étaient réalisées à l'aide de LUTONIX (75 ballons utilisés). Les autres patients étaient exclus en raison de sténoses anastomotiques d'un pontage artérioveineux ou l'utilisation d'un autre ballon à élution de principe actif ou patients soumis à un autre protocole. Les données étaient disponibles pour 39 patients (23 hommes, âge moyen 62,1 ± 18,5 ans ; 61 interventions, 69 ballons à élution de principe actif). Une fistule artério-veineuse native avait été réalisée chez 20 patients et un implant prothétique était utilisé chez 19 patients. La majorité des lésions traitées étaient situées au niveau de la veine céphalique (23/39), 25 lésions étaient des resténoses et 14 des lésions *de novo*.
Une prédilatation était réalisée avant l'utilisation de LUTONIX, en cas de sténose résiduelle > 30 % une nouvelle prédilatation était réalisée. LUTONIX était utilisé en cas de sténose résiduelle < 30 % et après une durée d'insufflation de 2 min.
Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire à 6 mois défini comme un circuit de dialyse fonctionnel ne nécessitant pas une réintervention au niveau de la lésion cible cliniquement documentée.
Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la perméabilité primaire était de 72,2 %.
Aucune complication majeure n'était rapportée.
Les courbes de Kaplan Meier comparant la perméabilité primaire des fistules artérioveineuses natives et des pontages artérioveineux, des lésions de novo et des resténoses, ne mettaient pas en évidence de différences entre les groupes.

Les limites de cette étude résident dans son caractère monocentrique et rétrospectif. Seuls 20 patients avaient une fistule artério-veineuse native.

❸ **L'étude de Kitrou**[6] et *al*, monocentrique contrôlée, randomisée avait pour objectif de comparer la période sans réintervention après utilisation de LUTONIX 035 à celle observée après utilisation d'un ballon chez des patients ayant une sténose veineuse centre de leur accès vasculaire de dialyse.
Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age ≥ 18 ans et ≤ 90 ans;
- Patient traité par dialyse avec une fistule artérioveineuse ou un pontage artérioveineux ;

[5] Kitrou PM, Spiliopoulos S, Papadimatos P, Christeas N, Petsas T, Katsanos K, et al. Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Dysfunctional Dialysis Access. Results from a Single-Center, Retrospective Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Jan;40(1):50–4.
[6] Kitrou PM, Papadimatos P, Spiliopoulos S, Katsanos K, Christeas N, Brountzos E, et al. Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Symptomatic Central Venous Stenosis in Dialysis Access: Results from a Randomized Controlled Trial. J Vasc Interv Radiol. 2017 ;28(6):811–7.

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

- Patient ayant une sténose des veines centrales (veine sous-clavière, veine brachiocéphalique, SVC) ;
- Signe clinique d'une sténose d'une veine centrale, oedème du bras, douleur, sensibilité et/ou érythème ipsilatéral du membre ;
- Gonflement du thorax ipsilatéral ;
- Gonflement du cou
- Réseau veineux collatéral visible ;
- Performance de dialyse inadéquate ;

Avec un taux d'absence de réintervention à 6 mois attendu de 75 % avec LUTONIX 035 et de 50 % avec un ballon nu, avec un risque de première espèce fixé à α = 0,05 et un taux d'attrition de 15 %, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 34 patients ont été inclus. Quarante patients étaient inclus 20 dans chaque groupe de traitement.
La durée moyenne de suivi était de 180 jours (5 – 479 jours). Deux patients étaient perdus de vue dans le groupe ballon nu.
Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients

Variable	LUTONIX 035, N = 20	Ballon nu N = 20
Homme	14	15
Age moyen	56,7	57
Comorbidité		
Diabète	11	13
Maladie artérielle périphérique	5	4
Troubles cardiovasculaires	8	6
Symptôme clinique		
Dialyse inadéquate	14	13
Gonflement du cou	1	0
Oedème de la main ipsilatérale	5	7
Insertion d'un ancien cathéter	13	12
Accès vasculaire		
FAV	10	9
PAV	10	11
Age moyen de l'accès vasculaire (an)	2,83	2,42
Lésions		
Localisation		
Veine sous-clavière	12	13
Veine brachiocéphalique	5	5
Veine cave supérieure	3	2
Antécédent d'intervention		
De Novo	5	8
Resténose	15	12
Occlusion	4	4
Procédure		
Nombre de ballons	23	20
Post-dilatation	11	/
Taille du ballon		
Diamètre Moyenne	9,75	9,45
Longueur Moyenne	58	59

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

La durée de survie sans réintervention était de 179 jours dans le groupe LUTONIX 035 et de 124,5 jours dans le groupe ballon nu, p = NS.
Les analyses en sous-groupe en fonction du type d'accès vasculaire, de la nature des lésions n'ont pas mis en évidence de différence entre les groupes de traitement.

Les limites de cette étude résident dans son caractère monocentrique. Seuls 19 patients avaient une fistule artérioveineuse native.

❹ Études en cours
2 PHRC ont été identifiés et sont en cours :
- Un PHRC national « FAVABED » Fistule artérioveineuse : Angioplastie par ballon à élution de drogue) dont l'objectif principal est d'évaluer la perméabilité primaire à 1 an de la FAV native chez les patients traités par ballon actif en comparaison à celle retrouvée chez des patients traités par angioplastie conventionnelle.
- Un PHRC régional : étude « ABISS » : l'objectif principal était de comparer l'angioplastie au ballon imprégné de paclitaxel versus angioplastie standard pour le traitement des sténoses veineuses des fistules artérioveineuses.

04.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Entre Juillet 2012 et Août 2017, [redacted] unités du dispositif LUTONIX 035, modèle 9004 ont été vendues. Sur cette même période, 1 138 réclamations ont été enregistrées. Il convient de noter qu'une grande partie de ces réclamations (665/1138, 58,5%) provient des registres de suivi du LUTONIX 035 où les évènements indésirables graves survenus sont intégrés en tant que réclamation sous le code 2993 « problème non connu ». La ventilation des 1138 réclamations est détaillée dans le Tableau 8.
Onze réclamations ont été rapportées en France, une en 2014, cinq en 2015, cinq en 2016 et aucune en 2017. Ces réclamations portaient sur un problème de déflation (n=3), un problème de date d'expiration (n=2), un problème d'inflation (n=1), une difficulté de positionnement (n=1), une rupture de matériau (n=1), une perforation du matériau (n=1) et une difficulté à faire avancer le dispositif (n=1).

Ces données de matériovigilance concernent l'ensemble des dispositifs LUTONIX 035, quelle que soit l'indication.

Tableau 8. Ventilation des réclamations sur la période juillet 2012 – août 2017 selon la typologie d'évènement.

Description	Nombre
Cathéter coudé	2
Rupture	10
Problématique de déflation	28
Problématique date d'expiration	5
Effritement du dispositif	3
Echec de repliement	2
Problématique d'inflation	22
Difficulté d'insertion	5
Entortillement	15
Fuite du ballon	3
Packaging non scellé	1
Problématique qualité	3
Difficulté de positionnement	16
Difficulté de retrait	4
Résultat incorrect ou inadéquat	2
Rupture du matériau	63
Étirement	2
Echec de dépliement	1
Matériau perforé	2
Composant manquant	2
Packaging déchiré, abimé ou troué	1

Incapacité à faire avancer le dispositif	170
Matériau déformé	4
Echec de séparation	4
Détachement du dispositif ou d'un composant	10
Dispositif mal assemblé lors de la fabrication ou du transport	6
Incompatibilité dispositif-dispositif	46
Difficulté à faire avancer le dispositif	7
Difficulté d'ouverture et de retrait du packaging	26
Dispositif désassemblé ou disloqué	1
Présence de matériau étranger dans le dispositif	2
Déformation du matériau	2
Problème inconnu	665
Matériau déchiré	3
Autre	1
TOTAL	**1138**

Trois études étaient fournies dont l'étude contrôlée randomisée IDE comparant LUTONIX 035 au ballon nu chez des patients ayant des sténoses ou des resténoses de fistules artérioveineuses natives (≤ 10 cm de longueur et diamètre compris entre 12 et 14 mm) et incluant 285 patients.
Les résultats de l'essai contrôlé randomisé mettent en évidence un taux de perméabilité primaire à 6 mois supérieur (critère de jugement principal) chez les patients traités par LUTONIX (71,4 %) par rapport au ballon nu (63,0 %), cette différence n'est pas statistiquement significative. La Commission souhaite cependant souligner la réduction du nombre de réintervention afin de maintenir la perméabilité de 31 % à 6 mois, 26 % à 9 mois et 17 % à 12 mois (critère secondaire) dans le groupe LUTONIX 035 par rapport au groupe ballon nu.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'IRCT nécessite la mise en œuvre de techniques de suppléance de la fonction rénale par transplantation ou dialyse. Hormis quelques greffes préemptives (3 % des patients incidents), dans la majorité des cas, le traitement de première intention est l'épuration extra-rénale, par dialyse. Il existe deux méthodes d'épuration extra-rénale qui se distinguent par la technique : la dialyse péritonéale utilisant le péritoine comme membrane d'échange et l'hémodialyse utilisant une membrane artificielle et une circulation extracorporelle.
L'hémodialyse nécessite la mise en place d'un accès vasculaire pour hémodialyse : fistule artérioveineuse native qui constitue le traitement de première intention, pontages artérioveineux ou mise en place d'un cathéter veineux central tunnelisé. La mise en place d'un cathéter veineux central est réservée en recours[7] en raison des risques importants d'infection et de thrombose.
Les fistules artéiorveineuses natives sont le plus souvent radiocéphalique ou brachiocéphalique.
Les complications des fistules artérioveineuses sont les thromboses, celles-ci peuvent être précoces (dans les 6 premières semaines suivant la création de la FAV), les défauts de maturation, les sténoses, le vol vasculaire et les anévrismes vasculaires.
Les sténoses peuvent se former au niveau de l'artère ou de la veine[8] mais apparaissent le plus souvent au niveau de l'anastomose artérioveineuse.

[7] Xavier BERARD, Vincenzo BRIZZI, Sébastien DEGLISE Accès vasculaire pour hémodialyse. Collège français de chirurgie vasculaire, 2013.
http://www.cfcv.fr/site_des_reperes/BERARD%20BRIZZI%20DEGLISE%20RINCKENBACH%20Acc%C3%A8s%20vasculaires%20pour%20h%C3%A9modialyse.pdf
[8] Luc Turmel-Rodrigues, Claude J. Renaud. Diagnostic interventional radiology of arteriovenous accesses for hemodialysis. Springer Verlag France . 2013

Les alternatives thérapeutiques pour le traitement des sténoses sont la chirurgie, la dilation (à l'aide d'un ballon nu ou d'un ballon à élution de principe actif), la mise en place d'une endoprothèse.
Les recommandations actuelles préconisent une intervention en cas de sténose > 50 % avec des conséquences hémodynamique[9]. Une angioplastie est indiquée en cas de sténose > 50 % de la veine de drainage ou de l'artère en association avec une anomalie clinique ou physiologique (réduction du débit, augmentation de la pression veineuse lors de séances…).
Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de LUTONIX 035 dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des sténoses ou des resténoses des fistules artérioveineuses natives.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données disponibles sont insuffisantes pour démontrer l'intérêt du ballon à élution de paclitaxel chez les patients ayant une sténose ou une resténose de fistule artérioveineuse native d'une longueur maximale de 10 cm et d'un diamètre de 4 mm à 12 mm.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est généralement classée en 5 stades de sévérité ; le stade 5 correspond à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) défini par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m²[10].
La probabilité de survie des nouveaux patients à partir du premier jour du traitement de suppléance est de 84 % à 1 an, 65 % à 3 ans, 52 % à 5 ans, 33 % à 10 ans et 29 % à 12 ans. La médiane de survie est de 63,5 (62,8-64,2) mois toutes modalités de traitement confondues. La probabilité de survie des patients est fortement liée à l'âge (93 % à un an chez les moins de 65 ans contre 78 % chez les plus de 65 ans) et à l'existence de cormorbidités (diabète, une ou plusieurs comorbidités vasculaires).
Les maladies cardiovasculaires représentent 24 % des causes de décès, devant les maladies infectieuses (13 %) et les cancers (10 %).

Entre 2002 et 2016, 9 628 décès (18 %) sont intervenus après arrêt de la dialyse, dans un délai médian de 7 jours après l'arrêt (écart interquartile : 4-16). Ainsi, pour 665 patients le décès est intervenu dans un délai de moins de 3 jours compatible avec un délai «normal» inter-dialytique. Pour ces patients, l'arrêt de dialyse ne peut donc être considéré comme la cause de décès.
Les patients décédés après arrêt de dialyse ont en moyenne 81 ans versus 77 ans chez ceux décédés sans interruption de traitement. Le motif d'arrêt de dialyse est renseigné dans plus de 90 % des cas : refus du patient de poursuivre la dialyse 15 %, complication médicale 57 %, les deux dans 8 % des cas, autre cause, 9 % des cas.
En 2016, 7 134 décès en dialyse ont été enregistrés pour 39 213 personnes-années à risque de décéder en dialyse.

---

[9] Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, *et al.* EBPG on vascular access. Nephrol Dial Transplant 2007;22(Suppl 2):ii88-117.
[10] Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1064297/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-ladulte-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtcr=13

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Au 31 décembre 2016[11], la prévalence globale de l'insuffisance rénale terminale était de 84 683 personnes en suppléance dont 46 872 en dialyse et 37 811 personnes porteuses d'un greffon rénale fonctionnel. Elle est 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.
Depuis 2012, l'écart entre les taux standardisés de prévalence de l'IRTT par dialyse et par greffe diminue, la prévalence de la greffe augmentant de +3% contre +2 % pour la dialyse, du fait de l'augmentation du nombre annuel de greffes et de la meilleure survie des greffés.

En 2016, 11 029 personnes (10 590 dialyses et 439 greffes rénales) ont commencé un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale (IRT) en France. L'incidence globale de l'IRTT qui était stable de 2009 à 2011, tendait à augmenter jusqu'en 2015, de 2,3 % par an, dans toutes les tranches d'âge au-dessus de 45 ans, a diminué de 2,4 % entre 2015 et 2016.

04.2.3. IMPACT

Le ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 dans cette indication répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 dans cette indication ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu du ballon à élution de principe actif LUTONIX 035 est insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans la prise en charge des patients ayant une sténose ou une resténose de fistule artérioveineuse native.

[11] Agence de biomédecine. Rapport annuel REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie) 2016. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Saint-Denis La Plaine: Agence de la Biomédecine; 2013. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.compressed.pdf.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	BARD. Lutonix AV Clinical Study Summary: A Prospective, Global, Multicenter, Randomized, Controlled Study Comparing Lutonix 035 AV Drug Coated Balloon PTA Catheter vs. Standard Balloon PTA Catheter for the Treatment of Dysfunctional AV Fistulae (Lutonix AV) **Rapport d'étude**
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé multicentrique prospectif
Date et durée de l'étude	Entre le 30 juin 2015 et le 30 mars 2016
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif LUTONIX au ballon nu chez les patients ayant une sténose, avec un retentissement hémodynamique et clinique, d'une fistule artérioveineuse native localisée dans le bras
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Age ≥ 21 ans - Patient ayant une fistule artérioveineuse (FAV) native localisée dans le bras et associée à des anomalies clinique, physiologique ou hémodynamique et objectivée par angiographie conformément aux recommandations du KDOQI - Patient chez lequel la FAV native était créée depuis au moins 30 jours et ayant effectué au moins une séance d'hémodialyse utilisant 2 aiguilles et le cathéter devait être retiré depuis au moins 30 jours (le FAV immatures n'étaient pas autorisées) - Sténose veineuse de la FAV : o Située entre l'anastomose et la jonction axillo-sous-clavière o D'une longueur < ou = 10 cm o D'un diamètre de référence compris entre 14 et 12 mm o ≥ 50 % mesurée par angiographie o Et au moins une anomalie clinique, hémodynamique ou physiologique due à la sténose (défini par le KDOQI) - Prédilatation réussie de la lésion cible (pas de dissection cliniquement significative, aucune extravasation nécessitant un traitement, sténose résiduelle ≤ 30 % mesuré par angiographie - La lésion cible ou la lésion en tandem (séparation ≤ 2 cm doivent pouvoir être traitées par un ballon d'une longueur ≤120 mm. Critères de non inclusion : - Accès vasculaire d'hémodialyse situé dans la jambe - Nombre de lésions > 2 - Patient ayant une seconde lésion ne pouvant pas être traitée avec succès - Patient ayant une lésion située dans une voie veineuse centrale jusqu'à la jonction axillo-sous-clavière - Patient ayant une seconde lésion située dans le système veineux central et qui est selon les experts cliniquement significative (le traitement d'une lésion asymptomatique n'était pas autorisé) - Patients ayant une thrombose ou une thrombose traitée depuis moins de 30 jours avant la procédure - Reprise chirurgical de l'accès vasculaire planifié ou attendu dans les 6 mois après la procédure - Antécédent d'intervention chirurgicale sur l'accès vasculaire ≤ 30 jours avant la procédure, - Patient ayant une endoprothèse nue ou à élution de principe actif dans la lésion cible ou la lésion secondaire
Cadre et lieu de l'étude	23 centres aux États-Unis
Produits étudiés	Bras étudié : LUTONIX 035 Bras contrôle : Ballon standard nu (semi-compliant, pression standard)
Critère de jugement principal	<u>Critère de jugement principal d'efficacité</u> Perméabilité primaire (définie comme l'intervalle de temps entre la procédure étudiée et la première thrombose ou réintervention cliniquement justifiée au niveau de la lésion cible à 6 mois). <u>Critère de jugement principal de sécurité</u> Absence d'évènement indésirable grave (local ou systémique) impliquant directement accès vasculaire d'hémodialyse à 30 jours

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

<table>
<tr><td>Critère(s) de jugement secondaire(s)</td><td>Perméabilité primaire de la lésion cible à 3, 9 12, 18 et 24 mois
Nombre de réinterventions nécessaire pour maintenir la perméabilité à 12 mois
Perméabilité de l'accès vasculaire[12] à 3, 6, 9 12, 18 et 24 mois,
Succès de la procédure[13], du dispositif[14] et clinique[15]</td></tr>
<tr><td>Taille de l'échantillon</td><td>285 patients inclus :

LUTONIX 035 : 141 patients
Bras contrôle : 144 patients</td></tr>
<tr><td>Méthode de randomisation</td><td>Randomisation 1 : 1</td></tr>
<tr><td>Méthode d'analyse des résultats</td><td>L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la supériorité du traitement par LUTONIX par rapport au ballon nu à 6 mois.

L'analyse du critère principal de sécurité visait à démontrer la non-infériorité de LUTONIX par rapport au ballon nu, avec une limite de non infériorité fixée à 10 %. L'inclusion de 284 patients assure une puissance de 96 %, avec un risque de première espèce α = 0,005 suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 5 %.</td></tr>
<tr><td colspan="2">RESULTATS</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets analysés</td><td>Suite à une revue systématique de littérature (non publiée) le taux de perméabilité primaire de la lésion cible après utilisation de LUTONIX était estimé à 70 % (taux compris entre 50 % et 96 % dans la littérature). L'analyse de la littérature rapportait des taux de perméabilité primaire de la lésion cible à 6 mois avec les ballons nus compris entre 0 et 77 %. Les recommandations du KDOQI rapportaient des taux de sténose de 50 % après angioplastie avec un ballon nue.
Avec un taux de perméabilité primaire de la lésion attendu de 70 % avec LUTONIX 035 et de 50 % avec un ballon nu, avec un risque de première espèce fixé à α = 0,025 suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 %, une puissance de 90 % est atteinte dès lors que 284 patients ont été inclus (128 patients dans chaque bras).</td></tr>
<tr><td>Durée du suivi</td><td>
<table>
<tr><th>Nombre de patients</th><th>Patients traités (ITT)</th><th>Après la procédure/ sortie de l'hôpital</th><th>30 jours</th><th>6 mois</th><th>9 mois</th><th>12 mois</th><th>18 mois</th></tr>
<tr><td>Nombre de patients suivis</td><td>285/285 (100 %)</td><td>285/285 (100 %)</td><td>268/285 (94,0 %)</td><td>258/285 (90,5 %)</td><td>249/285 (87,4 %)</td><td>242/285 (84,9 %)</td><td>72/285 (25,3 %)</td></tr>
<tr><td>Arrêt prématuré</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>23</td><td>31</td><td>39</td><td>44</td></tr>
<tr><td>Suivi des patients éligibles au suivi</td><td>285 (100 %)</td><td>285 (100 %)</td><td>268/281 (95,4 %)</td><td>258/262 (98,5 %)</td><td>249/254 (98,0 %)</td><td>242/246 (98,4 %)</td><td>72 :241 (29,9 %)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</td><td>Caractéristiques des patients
<table>
<tr><th>Variable</th><th>LUTONIX 035, (N = 141)</th><th>Ballon nu (N = 144)</th><th>Total (N = 285)</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Age Moyen (ET)</td><td>63,6 (14,46)</td><td>61,0 (13,36)</td><td>62,3 (13,95)</td><td>NS</td></tr>
<tr><td>Sexe</td><td></td><td></td><td></td><td>NS</td></tr>
<tr><td>Homme</td><td>87 (61,7 %)</td><td>85 (59,0 %)</td><td>172 (60,4 %)</td><td></td></tr>
<tr><td>Femme</td><td>54 (38,3 %)</td><td>59 (41,0 %)</td><td>113 (39,6 %)</td><td></td></tr>
<tr><td>Poids (kg) Moyenne (ET)</td><td>84,11 (22,25)</td><td>83,70 (24,03)</td><td>83,90 (23,12)</td><td>NS</td></tr>
<tr><td>IMC (kg/m²) Moyenne (ET)</td><td>29,20 (7,18)</td><td>29,37 (8,02)</td><td>29,29 (7,60)</td><td>NS</td></tr>
<tr><td>Facteurs de risque</td><td>138 (97,9 %)</td><td>143 (99,3 %)</td><td>281 (98,6 %)</td><td>NS</td></tr>
<tr><td>Diabète</td><td>82 (58,2 %)</td><td>94 (65,3 %)</td><td>176 (61,8 %)</td><td></td></tr>
<tr><td>Type 1</td><td>3 (2,1 %)</td><td>7 (4,9 %)</td><td>10 (3,5 %)</td><td></td></tr>
<tr><td>Type 2</td><td>79 (56,0 %)</td><td>87 (60,4 %°</td><td>166 (58,2 %°</td><td></td></tr>
<tr><td>Dyslipidémie</td><td>85 (60,3 %)</td><td>84 (58,3 %)</td><td>169 (59,3 %)</td><td></td></tr>
<tr><td>Hypertension</td><td>133 (94,3 %)</td><td>142 (98,6 %)</td><td>275 (96,5 %°</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

[12] Perméabilité de l'accès vasculaire défini comme l'intervalle de temps entre la création de l'accès vasculaire et sa première thrombose ou toute nouvelle réintervention

[13] Succès de la procédure : Au moins un indicateur hémodynamque de succès (examen physique avec restauration du thrill, ou mesure directe du flux) en l'absence d'évènement indésirable grave péri-procédural

[14] Succès du dispositif : déploiement puis retrait du dispositif au niveau de la lésion cible. Si un dispositif était inséré mais non utilisé suite à une erreur de l'utilisateur (ballon de longueur inapproprié ou temps de tansit trop long) ce dispositif ne sera pas inclus dans l'évaluation du taux de réussite

[15] Succès clinique : reprise de la dialyse pour au moins une séance après la procédure

Fumeur	64 (45,4 %)	66 (45,8 %)	130 (45,6 %)	
Maladie cardiovasculaire	83 (58,9 %)	96 (66,7 %)	179 (62,8 %)	NS
Insuffisance cardiaque congestive	33 (23,4 %)	33 (22,9 %)	66 (23,2 %)	
AVC	18 (12,8 %)	13 (9,0 %)	31 (10,9 %)	
Maladie artérielle coronaire	43 (30,5 %)	40 (27,8 %)	83 (29,1 %)	
Infarctus du myocarde	16 (11,3 %)	23 (16,0 %)	39 (13,7 %)	
Maladie vasculaire périphérique	14 (9,9 %)	26 (18,1 %)	40 (14,0 %)	
Autre	47 (33,3 %)	41 (28,5 %)	88 (30,9 %)	
Autre pathologie	123 (87,2 %)	133 (92,4 %)	256 (89,8 %)	NS
Trouble hémorragique	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (0,7 %)	
Cancer	33 (23,4 %)	26 (18,1 %)	59 (20,7 %)	
Glomérulonéphrite	7 (5,0 %)	1 (0,7 %)	8 (2,8 %)	
Syndrome d'hémodétournement	4 (2,8 %)	2 (1,4 %)	6 (2,1 %)	
Réaction allergique ou contre-indication aux produits de contraste ou au paclitaxel	1 (0,7 %)	4 (2,8 %)	5 (1,8 %)	
Autre	119 (84,4 %)	129 (89,6 %)	248 (87,0 %)	

Caractéristiques des lésions

Variable	LUTONIX 035, (N = 141)	Ballon nu (N = 144)	Total (N = 285)	p
Délais depuis la création de la FAV (jours)				
Moyenne (ET)	1164 (973)	1056 (1122)	1109 (1050)	NS
Min-Max	123-6149	154-10795	123-10795	
Médiane	896	756	829	
Membre cible				NS
Bras droit	47/141 (33.3%)	34/143 (23.8%)	81/285 (28,4 %)	
Bras gauche	94/141 (66.7%)	109/143 (76.2%)	204/285 (71,6 %)	
Localisation de la FAV				
Au poignet	6/141 (4,3 %)	8/144 (5,6 %)	14/285 (4,9 %)	
Avant-bras	47/141 (33,3 %)	31/144 (21,5 %)	78/285 (27,4 %)	
Bras	88/141 (62,4 %)	105/144 (72,9 %)	193/285 (67,7 %)	
Localisation de la lésion				
Sténose anastomotique	6/139 (4.3%)	5/142 (3.5%)	11/281 (3.9%)	
Crosse de la veine céphalique	26/139 (18.7%)	32/142 (22.5%)	58/281 (20.6%)	
Zone de ponction	6/139 (4.3%)	14/142 (9.9%)	20/281 (7.1%)	
Inflow	47/139 (33.8%)	47/139 (33.8%)	89/281 (31.7%)	
Outflow	34/139 (24.5%)	32/142 (22.5%)	66/281 (23.5%)	
swing point	20/139 (14.4%)	17/142 (12.0%)	37/281 (13.2%)	
Lésion en tandem	4/141 (2.8%)	10/143 (7.0%)	14/284 (4.9%)	
Longueur moyenne de la lésion (mm) (ET)	28.4 (15.09)	29.5 (18.69) (n = 143)	28.9 (16.98)	
Lésion de novo	43/141 (30.5%)	39/144 (27.1%)	82/285 (28.8%)	
Diamètre du vaisseau (mm)	7.85 (1.99)	7.68 (2.01)	7.77 (2.00)	

Caractéristiques des dispositifs utilisés

Variable	LUTONIX 035, (N = 141)	Ballon nu (N = 144)	Total (N = 285)
Nombre de ballon			
1	128 (90,8 %)	143 (99,3 %)	271 (95,1 %)
2	13 (9,2 %)	1 (0,7 %)	14 (4,9 %)
Diamètre du ballon (mm) moyenne (ET)	N = 154 8,31 (1,79)	8,12 (1,79)	8,22 (1,79)
Longueur moyenne du ballon (mm) (ET)	51,2 (12,1)	45,7 (12,41)	48,5 (12,53)
Dispositif inséré dans le patient	151/154 (98,1 %)	145/145 (100 %)	296/299 (99,0 %)
Dispositif utilisé pour traiter la lésion cible	150/154 (97,4 %)	145/145 (100 %)	295/299 (98,7 %)
Durée totale de l'insufflation (sec)	115,1 (33,78)	89,7 (40,88)	101,4 (39,75)
% de sténose moyen après dilatation [core lab]	16,6 (11,02)	17,0 (10,27)	16,8 (10,64)

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

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Efficacité

mITT	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n=144)	Différence [95 % IC]	p
Perméabilité à 6 mois (survie sans évènement) IC 95 % [ ] (Critère de jugement principal)	71,4 % [62.7%, 78.4%]	63,0 % [54.4%, 70.4%]	8,4 % [- 2,8 %, 19,6 %]	NS
Nombre d'évènements, n (%)	37 (26,7 %)	52 (36,1 %)		
Censures n (%)	104 (73,8 %)	92 (63,9 %)		
Arrêt prématuré	16 (11,3 %)	7 (4,9 %)		
Aucun évènement	88 (62,4 %)	85 (59,0 %)		

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau ci-dessous

Variable	LUTONIX 035, (N = 141)	PTA (N = 144)	Total (N= 285)
Durée de la procédure (min)			
Moyenne (ET)	36,1 (13,35)	34,0 (14,25)	35,0 (13,83)
Médiane	33.0	31.0	32.0
Min-Max	13 – 95	14 – 105	13 – 105
Lésion non-ciblée présente dans l'accès vasculaire			
Oui	28/141 (19.9%)	35/144 (24.3%)	63/285 (22.1%)
Non	113/141 (80.1%)	109/144 (75.7%)	222/285 (77.9%)
Si oui, lésion non-ciblée traitée avant l'utilisation du ballon			
Oui	27/28 (96.4%)	35/35 (100.0%)	62/63 (98.4%)
Non	1/28 (3.6%)	0	1/63 (1.6%)
% sténose pré-opératoire adjudiqué par un Core Lab			
N	141	143	284
Moyenne (ET)	63.9 (8.95)	64.2 (9.94)	64.0 (9.45)
Médiane	63.8	63.7	63.8
Min-Max	41.2 – 88.4	41.0 – 85.6	41.0 – 88.4
Pré-dilatation réalisée sur la lésion cible			
Oui	141/141 (100.0%)	143/144 (99.3%)	284/285 (99.6%)
Non	0	1/144 (0.7%)	1/285 (0.4%)
Post-dilatation réalisée sur la lésion cible			
Oui	15/141 (10.6%)	5/144 (3.5%)	20/285 (7.0%)
Non	126/141 (89.4%)	139/144 (96.5%)	265/285 (93.0%)
Procédure accessoire sur le circuit vasculaire artérioveineux			
Oui	7/141 (5.0%)	2/144 (1.4%)	9/285 (3.2%)
Non	134/141 (95.0%)	142/144 (98.6%)	276/285 (96.8%)
Dysfonctionnement du dispositif	4/141 (2.8 %)	0	4/285 (1.4%)
Complication per-procédure	2/141 (1.4 %)	2/144 (1.4%)	4/285 (1.4%)
Si oui, période de complication			
Durant la Pré-dilatation	0	1/2 (50.0%)	1/4 (25.0%)
Durant le traitement par le LUTONIX	1/2 (50.0%)	0	1/4 (25.0%)
En post-opératoire	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)	2/4 (50.0%)

	Au moins un indicateur de succès hémodynamique avant la sortie d'hôpital			
	Oui	141/141 (100.0%)	144/144 (100.0%)	285/285 (100.0%)
	Si oui, indicateur du succès hémodynamique			
	Thrill détecté	97/141 (68.8%)	99/144 (68.8%)	196/285 (68.8%)
	Examen de l'accès vasculaire normal	100/141 (70.9%)	100/144 (69.4%)	200/285 (70.2%)
	Réduction de la pression veineuse	8/141 (5.7%)	7/144 (4.9%)	15/285 (5.3%)
	Autre	11/141 (7.8%)	5/144 (3.5%)	16/285 (5.6%)
	Reprise d'au moins une séance de dialyse après l'intervention sur la lésion cible et avant tout autre réintervention sur le circuit d'accès artérioveineux			
	Oui	140/141 (99.3%)	144/144 (100.0%)	284/285 (99.6%)
	Non	1/141 (0.7%)	0	1/285 (0.4%)

Perméabilité

mITT	LUTONIX 035 (n = 141)	Ballon nu (n=144)	Différence [95 % IC]
Délai jusqu'à l'évènement (médiane, jours)	292,0	236,0	56,0
J 210 (survie sans évènement)	64.1%	52.5%	11.6% [-0,2%, 23,4%]
J 270 (survie sans évènement)	58,2 %	46,4 %	11.8% [-0,3%, 23,4 %]
J 300 (survie sans évènement)	48,6 %	42,5 %	6,1% [-6,0 %, 18,3 %]
J 365 (survie sans évènement)	43,8 %	36,0 %	7,8 % [-4,3 %, 19,9 %]
J 395 (survie sans évènement)	42,9 %	32,7 %	10,2 % [-1,9 %, 22,2 %]
J 605 (survie sans évènement)	35,7%	26,1%	9,6% [-4,5% ; 23,8%]

Réinterventions

Nombre de réintervention nécessaire	LUTONIX 035 (N = 141)	Ballon nu (N = 144)	% de réduction
3 mois	11 (n = 10)	19 (n =19)	42,1 % (8/19)
6 mois	44 (n = 37)	64 (n = 52)	31,3 % (20/64)
9 mois	76 (n = 53)	103 n = 74)	26,2 % (27/103)
12 mois	115 (n = 69)	138 (n = 87)	16,7 % (23/138)

Effets indésirables

Évènements indésirables graves à 12 mois

Evènements	LUTONIX 035 (N= 141)	PTA (N=144)
Evènements indésirables majeurs	196	201
Nombre de sujet présentant au moins un évènement indésirable majeur	94 (66,7 %)	104 (72,2 %)
Trouble cardiaque	7 (5.0%)	6 (4.2%)
Syndrome coronaire aigüe	1 (0.7%)	0
Arrêt cardiaque	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Choc cardiogénique	0	1 (0.7%)
Dysfonction de la valve mitrale	1 (0.7%)	0
Infarctus du myocarde	0	2 (1.4%)
Activité électrique sans électrode	1 (0.7%)	0
Tachycardie ventriculaire	1 (0.7%)	0
Trouve gastrointestinal	1 (0.7%)	0
Colite ischémique	1 (0.7%)	0

Trouble général	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Mort d'origine cardio vasculaire	1 (0.7%)	0
Mort	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Infection et infestation	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Pneumonie	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Choc septique	1 (0.7%)	0
Blessure, empoisonnement ou complications procédurales	79 (56.0%)	96 (66.7%)
Anévrisme de la FAV	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Occlusion de FAV	0	1 (0.7%)
Complication au site de la FAV	76 (53.9%)	90 (62.5%)
Hémorragie au site de la FAV	1 (0.7%)	0
Thrombose de la FAV	6 (4.3%)	10 (6.9%)
Thrombose du pontage artérioveineux	1 (0.7%)	0
Trouble du métabolisme et de nutrition	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Complications liées au diabète	0	1 (0.7%)
Hyperkaliémie	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hypervolémie	0	1 (0.7%)
Troubles liés au système nerveux	1 (0.7%)	0
AVC	1 (0.7%)	0
Trouble rénal ou urinaire	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Insuffisance rénale chronique	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Trouble respiratoire, thoracique	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Insuffisance respiratoire aigüe	0	1 (0.7%)
Insuffisance respiratoire	1 (0.7%)	0
Trouble de peau et des tissus sous-cutanés	1 (0.7%)	0
Ulcère cutané	1 (0.7%)	0
Hémorragie d'ulcère cutané	1 (0.7%)	0
Troubles vasculaire	3 (2.1%)	4 (2.8%)
Artériosclérose	0	1 (0.7%)
Thrombose de la veine profonde	0	1 (0.7%)
Hypertension	0	1 (0.7%)
Syndrome de Steal	2 (1.4%)	0
Thrombose	0	1 (0.7%)
Occlusion veineuse	1 (0.7%)	0

Décès
A 12 mois, 18 (12,8 %) patients sont décédés dans le groupe LUTONIX 035 et 14 (9,7 %) patients dans le groupe ballon nu.