

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

06 Novembre 2018

Faisant suite à l'examen du 22/10/2018, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 06/11/2018

CONCLUSIONS

IN.PACT ADMIRAL, ballonnet à élution de paclitaxel

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indication retenue :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : – l'intérêt thérapeutique du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL dans le Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère. – l'intérêt de santé publique du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie
Comparateur(s) retenu(s) :	Ballon nu
Amélioration du SA :	ASA III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de IN. PACT ADMIRAL inscrites sur la LPPR (15 mai 2022)
Données analysées :	Trois études ont été retenues: – L'étude FAIR prospective, multicentrique, randomisée incluant 119 patients

	suivis à 18 mois, - Les résultats du sous-groupe de l'étude prospective, multicentrique, randomisée INPACT GLOBAL incluant 166 patients (les résultats sont disponibles chez 131 patients à 12 mois), - L'étude de cohorte française PLAISIR prospective, multicentrique incluant 53 patients avec un suivi médian de 17 mois [1 à 19 mois].
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 comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur. - Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT ADMIRAL ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL, 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 IN.PACT ADMIRAL. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm. Cependant, l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL est limitée à 2 au cours d'une même intervention. L'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. L'utilisation du ballonnet IN.PACT ADMIRAL 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 :	Pour rappel, la CNEDiMTS dans son avis du 03 mai 2016, avait subordonné le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT ADMIRAL à la transmission : - des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA. - 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. Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi particulier.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologique fiable permettant d'évaluer le taux de resténose intra-stent des lésions fémoro-poplitées, la population cible spécifique dans cette extension d'indication ne peut pas être estimée. Pour rappel population cible du ballon à élution de principe actif INPACT ADMIRAL 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), était comprise entre 17 700 et 24 800 (données PMSI 2014). La population cible est estimée à partir des données du PMSI 2017 est comprise entre 19 100 et 26 730 patients an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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). Cette demande correspond à une extension des indications thérapeutiques chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputables à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm et nécessitant une revascularisation de l'artère.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références des ballonnets IN.PACT ADMIRAL sont constituées de la manière suivante :

AAA XXX YYY KKZ

AAA : Nom du produit IN.PACT (SBI = Admiral)

XXX : Diamètre nominal du ballon (ex : 040 = 4,0 mm), compris entre 4,0 mm à 7,0 mm

YYY : Longueur nominale du ballon (ex : 020 = 20 mm), allant de 20 mm à 150 mm

KK : longueur utile du catheter (ex : 40 mm = 04), avec une longueur de 80 cm et 130 cm

Z : (P = Drug Eluting Balloon = Ballon à élution de principe actif)

Diamètre (mm)	Références IN.PACT ADMIRAL		
	Longueur utile (cm)		
	40	80	130
4,0	SBI 040 020 04P	SBI 040 020 08P	SBI 040 020 13P
4,0	SBI 040 040 04P	SBI 040 040 08P	SBI 040 040 13P
4,0	---	SBI 040 060 08P	SBI 040 060 13P
4,0	---	SBI 040 080 08P	SBI 040 080 13P
4,0	---	SBI 040 120 08P	SBI 040 120 13P
4,0	---	SBI 040 150 08P	SBI 040 150 13P
5,0	SBI 050 020 04P	SBI 050 020 08P	SBI 050 020 13P
5,0	SBI 050 040 04P	SBI 050 040 08P	SBI 050 040 13P
5,0	SBI 050 060 04P	SBI 050 060 08P	SBI 050 060 13P
5,0	SBI 050 080 04P	SBI 050 080 08P	SBI 050 080 13P
5,0	SBI 050 120 04P	SBI 050 120 08P	SBI 050 120 13P
5,0	---	SBI 050 150 08P	SBI 050 150 13P
6,0	SBI 060 020 04P	SBI 060 020 08P	SBI 060 020 13P
6,0	SBI 060 040 04P	SBI 060 040 08P	SBI 060 040 13P
6,0	---	SBI 060 060 08P	SBI 060 060 13P
6,0	SBI 060 080 04P	SBI 060 080 08P	SBI 060 080 13P
6,0	SBI 060 120 04P	SBI 060 120 08P	SBI 060 120 13P
6,0	---	SBI 060 150 08P	SBI 060 150 13P
7,0	SBI 070 020 04P	SBI 070 020 08P	SBI 070 020 13P
7,0	SBI 070 040 04P	SBI 070 040 08P	SBI 070 040 13P
7,0	SBI 070 060 04P	SBI 070 060 08P	SBI 070 060 13P
7,0	---	SBI 070 080 08P	SBI 070 080 13P

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile et à usage unique.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'extension d'indication revendiquée est la suivante :

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué est l'**angioplastie par ballon nu** dans l'indication revendiquée.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL est inscrit sur la LPPR par arrêté du 4 mai 2017¹. Il s'agit d'une demande d'extension des indications thérapeutiques du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL.

Une première demande d'inscription avait été examinée par la CNEDiMTS le 03 mai 2016².

La Commission avait octroyé un SA suffisant et une ASA III par rapport au ballon nu dans l'indication suivante : 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 date de fin de prise en charge est fixée au 15 mai 2022.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système IN.PACT ADMIRAL se compose de quatre éléments :

- Un excipient : l'urée (IN.PACT ADMIRAL contient au maximum 1,2 mg d'urée) ;
- Le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à l'excipient ;
- Un cathéter à ballonnet périphérique.

IN.PACT ADMIRAL est un cathéter à ballonnet périphérique à élution de paclitaxel (longueur comprise entre 20 mm et 120 mm et de diamètre 4,0 à 7,0 mm) sur guide (OTW) à élution de paclitaxel. Le mélange médicamenteux utilisé est composé du principe actif, le paclitaxel, et d'urée comme excipient (revêtement FreePac).

Après une pré-dilatation par ballon nu, le ballon actif (Drug Coated Ballon = DCB) dilate physiquement la lumière du vaisseau par angioplastie transluminale percutanée, tandis que le revêtement médicamenteux (coating) est destiné à réduire la réaction proliférative associée à la resténose.

Le ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL est doté d'un corps à double lumière. L'extrémité proximale de ce corps se divise en deux tubes : un tube constitue l'entrée de la lumière centrale pour le fil-guide tandis que l'autre tube sert de passage pour le mélange de produit de contraste et de solution saline qui gonfle et dégonfle le ballonnet. Deux marqueurs en platine-iridium radio-opaques indiquent la longueur utile du ballonnet pour aider à

¹ Arrêté du 4 mai 2017 portant inscription du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL de la société MEDTRONIC France au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000034598865&fastPos=2&fastReqId=1417532937&oldAction=rechExpTexteJorf>

² Avis de la Commission du 22 mars 2016 relatif à INPACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5067_IN%20PACT%20Admiral_03_mai_2016_\(5067\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5067_IN%20PACT%20Admiral_03_mai_2016_(5067)_avis_caviarde.pdf)

positionner le ballonnet sur la lésion cible sous radioscopie. Le diamètre maximal du fil-guide est de 0,89 mm (0,035 pouces).

La dose de paclitaxel est de 3,5 µg/mm² de surface de ballon.

Les introducteurs utilisables sont de :

- 5 F pour les ballons de 4,0 mm de diamètre ;
- 6 F pour les ballons de 5,0 - 6,0 mm de diamètre ;
- 7 F pour les ballons de 7,0 mm de diamètre.

Les ballons de 4,0 mm sont pliés en 3 plis et ceux de 5, 6 et 7 mm en 4 plis.

La taille nominale du ballonnet est égale au diamètre interne de l'artère en distalité de la lésion. Le ballonnet doit dépasser d'environ 1 cm au-delà de la lésion aussi bien en proximalité qu'en distalité. L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Un même segment de vaisseau ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Une endoprothèse à élution de principe actif ne doit pas être implantée dans le segment traité avec IN.PACT ADMIRAL.

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

La majeure partie du médicament est libéré dans les 30 secondes qui suivent le gonflage du ballonnet. La durée de gonflage doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Afin d'optimiser la dilatation de la lésion des durées supérieures de gonflage sont possibles à la discrétion de l'utilisateur.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 54, 01/10/2018), 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

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 03 mai 2016, la CNEDiMTS avait octroyé un service attendu suffisant pour le ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL dans l'« Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 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)» et une amélioration du service attendu modérée (ASA III) par rapport au ballon nu.

Cette demande reposait sur :

- Les recommandations du KCE sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs,
- Deux études spécifiques d'IN.PACT ADMIRAL :
 - Un registre italien DES SFA^{3, 4} multicentrique, observationnel, prospectif incluant 105 patients avec un suivi de 27 ± 3 mois,
 - L'essai contrôlé, randomisé prospectif, multicentrique IN.PACT SFA^{5, 6} comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu incluant 331 patients suivis à 24 mois

La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT ADMIRAL à la transmission :

- des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA.
- 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.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois études ont été fournies dans le dossier :

- L'étude FAIR⁷ prospective, multicentrique, randomisée,
- Les résultats du sous-groupe de l'étude prospective, multicentrique, randomisée INPACT GLOBAL,
- L'étude de cohorte française PLAISIR⁸ prospective, multicentrique.

³ Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. JACC Cardiovasc Interv 2012 Mar;5(3):331-8.

⁴ Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. JACC Cardiovasc Interv 2013 Mar;6(3):282-9.

⁵ Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. Circulation. 2015 Feb 3;131(5):495-502.

⁶ Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H11, Hasenbank MS, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2329-38.

⁷ Krankenberg H, Tübler T, Ingwersen M, Schlüter M, Scheinert D, Blessing E, Sixt S, Kieback A, Beschoner U, Zeller T. Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. Circulation. 2015 Dec 8;132(23):2230-6.

❶ L'étude FAIR (Femoral Artery In-Stent restenosis) prospective, multicentrique (5 centres en Allemagne) avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance à moyen terme de l'angioplastie par ballonnet à élution de principe actif INPACT ADMIRAL à l'angioplastie seule dans traitement des resténoses intra-stent (de longueur ≤ 20 cm et un pourcentage de sténose > 70 %) de l'artère fémorale superficielle, chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Rutherford 2 à 4).

Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude sont décrits en annexe.

Le critère de jugement principal était l'incidence cumulée des resténoses intrastent récurrentes binaires⁹ à 6 mois.

Un taux de resténose intra-stent à 6 mois de 60¹⁰ % est attendu après angioplastie par ballon nu. En supposant une diminution de resténose intrastent de 30 % avec INPACT ADMIRAL, un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$, une puissance fixée à 80 % est atteinte dès lors que 59 patients par groupe ont complété le suivi. Le taux d'attrition est estimé à 20 %.

Les résultats des échographies duplex DUS étaient évalués par un core lab indépendant.

Entre Janvier 2010 et novembre 2012, 119 patients étaient inclus : 62 patients dans le groupe INPACT ADMIRAL et 57 patients dans le groupe ballon nu.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes (décrites dans le résumé tabulé). La claudication était modérée ou sévère (Rutherford 2 ou 3) pour 59 (94,1 %) patients. La longueur moyenne des lésions étaient de $82,3 \pm 70,9$ mm dans le groupe INPACT ADMIRAL et de $81,1 \pm 66,2$ mm dans le groupe ballon nu.

Une pré-dilatation était réalisée chez 56 patients (90,3 %) dans le groupe INPACT ADMIRAL et chez 7 patients (12,3 %) dans le groupe ballon nu ($p < 0,001$). Le temps d'inflation était de 153 ± 63 secondes dans le groupe ballon nu et de $131,1 \pm 46$ secondes dans le groupe INPACT ADMIRAL ($p < 0,021$).

– Taux de resténose intrastent binaire à 6 mois (critère de jugement principal)

Le taux de resténose intrastent était de 15,4 % (8/52) dans le groupe INPACT ADMIRAL et de 44,7 % (21/47) dans le groupe ballon nu ($p = 0,002$).

– Critères de jugement secondaires d'efficacité

Les critères de jugement secondaires sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères de jugement secondaire d'efficacité (étude FAIR)

	INPACT ADMIRAL N = 62	Ballon nu N = 57	p
Succès angiographique¹¹	58/61 (95,1 %)	45/47 (78,9 %)	NS
Resténose récurrente à 12 mois (DUS)	13/44 (29,5 %)	25/40 (62,5 %)	0,004
Absence de TLR (Kaplan-Meier)			
6 mois	96,4 $\pm$ 5 %	81,0 $\pm$ 5 %	0,0117
12 mois	90,8 % $\pm$ 6%	52,6 % $\pm$ 10 %	P<0,0001
Résultats hémodynamique *			
Amélioration hémodynamique, % (n/N) à 12 mois	61,1 (22/36)	50,0 (18/36)	NS
IPS à 6 mois	0,90 $\pm$ 0,25	0,84 $\pm$ 0,33	NS
IPS [†] à 12 mois	0,86 $\pm$ 0,30	0,90 $\pm$ 0,17	NS
Rutherford 0 -1			
6 mois	33/51 (64,7 %)	25/47 (53,2 %)	NS
12 mois	30/45 (66,7 %)	31/44 (70,4 %)	NS
Amélioration ≥ 1 d'une catégorie de Rutherford sans TLR à 1 an	35/45 (77,8 %)	23/44 (52,3 %)	0,015
Distance relative de claudication, m	126 $\pm$ 89	105 $\pm$ 82	NS
Distance absolue de claudication, m	218 $\pm$ 128	216 $\pm$ 136	NS

* succès hémodynamique défini par une amélioration de l'IPS $\geq 0,15$ par rapport à l'inclusion et sans TLR / IPS : indice de pression systolique

⁸ Bague N, Julia P, Sauguet A, Pernès JM, Chatelard P, Garbé JF, Penillon S, Cardon JM, Commeau P, Planché O, Guyomarch B, Gouëffic Y. Femoropopliteal In-stent Restenosis Repair: Midterm Outcomes After Paclitaxel Eluting Balloon Use (PLAISIR Trial). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017 Jan;53(1):106-113.

⁹ défini comme PSVR (ratio du pic de vélocité systolique) $\geq 2,4$ à 6 mois évalué par échographie duplex DUS et confirmé par un laboratoire indépendant en aveugle

¹⁰ Dick P, Sabeti S, Mlekusch W, Schlager O, Amighi J, Haumer M, Cejna M, Minar E, Schillinger M. Conventional balloon angioplasty versus peripheral cutting balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: initial experience. Radiology. 2008;248:297-302.

¹¹ Succès angiographique défini comme accès et le déploiement réussi du dispositif avec une sténose résiduelle $\leq 50\%$ sans procédure de sauvetage

- Tolérance

- Mortalité

Deux (3,2 %) patients sont décédés dans le groupe INPACT ADMIRAL et 3 (5,3 %) patients indésirables dans le groupe ballon nu (p = NS). Aucun décès n'était relatif à la procédure.

- Événements indésirables relatifs à la procédure

Dans le groupe INPACT ADMIRAL, 1 thrombose de stent tardive et 1 thrombose aigue de stent étaient rapportées après TLR.

Dans le groupe ballon nu 1 thrombose aigue de stent étaient rapportés après TLR.

- Amputation majeure, infarctus du myocarde (IDM), hémorragie majeure

Aucune amputation majeure, IDM, ni hémorragie majeure n'était rapportée quel que soit le groupe de traitement.

Dans le groupe INPACT ADMIRAL : 2 embolisations distales résolues sans réintervention et 2 accidents ischémiques transitoires non liés à la procédure étaient rapportées.

Les limites méthodologiques de cette étude reposent notamment sur le nombre de patients évalués à 1 an était de 44 (71,0 %) dans le groupe INPACT ADMIRAL et de 44 (70,2 %) dans le groupe ballon nu.

❶ **L'étude INPACT GLOBAL¹²** prospective, multicentrique (64 centres dans plus de 25 pays), internationale, simple bras avait pour objectif de recueillir et d'évaluer des données d'efficacité et de tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL, en condition de vie réelle, chez les patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4), associé à une lésion des artères fémorales superficielle et/ou poplitées.

Les objectifs de cette étude incluaient :

- Le recueil de nouvelles données cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance d'INPACT ADMIRAL dans une large base de données, et pouvant être comparées aux données existantes,
- L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'INPACT ADMIRAL dans le traitement des resténoses intrastent *de novo* (ISR), des lésions longues (≥ 15 cm) et les occlusions totales chroniques (CTO, ≥ 5 cm) : cohorte imagerie
- Le recueil de données d'efficacité et de tolérance chez les patients traités avec INPACT ADMIRAL 150 mm.

La « cohorte imagerie » regroupait 3 sous-groupe : les resténoses intra-stent *de novo*, les lésions longues ≥ 15 cm et les CTO ≥ 5 cm. Chaque sous-groupe devait inclure au moins 150 patients avec une cohorte totale de 450 patients suivis à 12 mois. Le critère de jugement principal était évalué pour chaque sous-groupe. La publication de Brodmann et al décrit les résultats de la cohorte ISR *de novo*.

Certaines mesures ont été prises pour éviter certains biais :

- Un design multicentrique permettant d'assurer un échantillon représentatif des médecins qui effectuent la procédure et fournissant une période d'inscription raisonnable
- Seuls des médecins qui possèdent une expérience documentée adéquate des procédures de PTA dans les artères fémoro-poplitées peuvent participer
- La formation des sites a été effectuée pour assurer une compréhension et un engagement complets à la conception de l'étude et à toutes les exigences du protocole
- Une sélection correcte des sites sera effectuée

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivant :

- Patients âgés de ≥ 18 ans ;
- Patients ayant une AOMI imputable à des lésions au niveau des artères fémorales et poplitées (niveau 2, 3 ou 4 de la catégorie de Rutherford) ;
- Lésions simple ou multiple ≥ 2 cm, ou occlusion (lésion *de novo*, ISR ou resténoses) documentées dans les vaisseaux cibles incluant affections bilatérales des deux membres traités dans les 35 jours ;

¹² Brodmann M, Keirse K, Scheinert D, Spak L, Jaff MR, Schmahl R, Li P, Zeller T; IN.PACT Global Study Investigators. Drug-Coated Balloon Treatment for Femoropopliteal Artery Disease: The IN.PACT Global Study De Novo In-Stent Restenosis Imaging Cohort. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Oct 23;10(20):2113-2123.

- Diagnostique positif d'utilisation d'un ballon à élution de principe actif compatible avec les indications décrites dans la notice d'utilisation ;
- Flux d'aval correct vers la cheville (au moins un vaisseau du mollet [tibial postérieur, tibial antérieur ou artère péronière]) perméable, défini comme $\leq 50\%$ de sténose), préexistant ou rétabli avant l'intervention sur la lésion cible ;
- Flux d'amont adéquat (50% diamètre de la sténose) préexistant ou rétabli avec succès avant le traitement de la lésion cible
- Patients ayant une espérance de vie estimée > 1 an

Les patients n'étaient pas inclus dans le sous-groupe ISR s'ils avaient un des critères suivants :

- Échec de passage du guide à travers la lésion cible,
- Lésion adjacente ou dans un anévrisme
- Antécédent de chirurgie
- Lésion cible nécessitant un traitement par une endoprothèse à élution de principe actif, laser, athérectomie, cryoplastie, cutting ballon

Le critère de jugement principal d'efficacité de la cohorte imagerie était la perméabilité¹³ primaire à 12 mois.

Le critère de jugement principal de sécurité (commun à toutes les cohortes) était l'absence de décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure, d'amputation majeure du membre ciblé et de TLR cliniquement motivé (revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois.

L'objectif de performance d'efficacité dans le groupe imagerie était fixé à 45% (référence non rapportée). Avec un taux de succès attendu de 60% pour INPACT ADMIRAL sur le critère de résultat principal d'efficacité, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20% à 12 mois, une puissance de 88% est atteinte dès lors que 120 patients ont complété le suivi à 12 mois.

Une taille d'échantillon de 800 sujets a été calculée pour obtenir une puissance de 95% sur le critère principal de sécurité à 12 mois.

Un comité d'évaluation clinique indépendant (CEC) a sélectionné les critères de jugements primaires et secondaires et a statué sur les événements indésirables.

Un laboratoire indépendant a analysé toutes les images angiographiques et ultrasonographiques (DUS).

Entre le 01 mai 2012 et le 31 décembre 2013, 1 535 étaient inclus dans la cohorte totale et 1 416 dans la cohorte clinique (figure 1). Quatre-cent quatre-vingt-quinze patients étaient inclus dans la cohorte imagerie et 166 patients dans le sous-groupe ISR. L'analyse décrite porte sur 131 patients (144 lésions (selon le corelab), âge moyen $67,8 \pm 10,1$, 91 hommes) pour lesquels l'ISR était la seule lésion cible traitée. Six patients n'avaient pas complétés le suivi à 13 mois : 4 patients avaient retirés leur consentement, 2 patients étaient perdus de vue. La longueur moyenne des lésions était de $17,17 \pm 10,47$ cm ($2,5 - 50,0$ cm). Quarante-huit ($48/141$, ($34,0\%$)) lésions étaient des occlusions.

Les principales caractéristiques des patients et des lésions sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des lésions dans l'étude INPACT GLOBAL (cohorte ISR)

INPACT Global (n=131 patients)

¹³ La perméabilité primaire était définie par l'absence de TLR cliniquement justifiée, et l'absence de resténose (définie par un pic de vélocité systolique $\leq 2,4$ (doppler). La resténose était déterminée par un PSVR $> 2,4$ ou une sténose $> 50\%$ évalué par un core lab indépendant.

Caractéristiques de la population		N = 131
Age moyen (années)		67,8 ± 10,1
Homme % (n)		69,5 (91/131)
IMC (kg/m ²)		26,1 ± 4,3
Obésité IMC ≥ 30kg/m ²		17,6 (23/131)
Diabète % (n)		35,1 (46/131)
Hypertension % (n/N)		81,5 (106/131)
Hyperlipidémie % (n/N)		72,1 (93/129)
Fumeurs actifs % (n/N)		35,9 (47/131)
Pathologie coronarienne % (n/N)		36,5 (46/126)
Pathologie carotidienne % (n/N)		19,8 (23/116)
Insuffisance rénale % (n/N)		9,9 (11/111)
Revascularisation périphérique préalable % (n/N)		100,0 (131/131)
Maladie touchant le segment artériel en dessous du genou % (n/N)		43,3 (55/127)
Vaisseaux d'aval occlus % (n/N)		
0		38,6 (49/127)
1		33,9 (43/127)
2		25,2 (32/127)
3		2,4 (3/127)
Classification Rutheford % (n/N)		
0-1		0,0 (0/130)
2		33,1 (43/130)
3		57,7 (75/130)
4		7,7 (10/130)
5		1,5 (2/130)
6		0,0 (0/130)
ABI, par membre mmHg		0,667 ± 0,187 (124)
Atteinte Bilatérale % (n/N)		2,3 (3/131)
Caractéristiques de la lésion		N = 131 (148 lésions)
Resténose intra-stent % (n/N)		100,0 (149/149)
Vaisseau :		
Artères fémorale superficielle		92,4 (133/144)
Artère proximale superficielle		29,2 (42/144)
Longueur moyenne de la lésion (cm) [max – min]		17,17 ± 10,47 (138) [2,5 ; 50]
Diamètre de la Sténose %		84,8 ± 14,9 (141)
Occlusion % (n/N)		34,0 (48/141)
Calcification % (n/N)		59,1 (78/132)
Calcification sévère % (n/N)		8,3 (11/132)
Diamètre de référence des vaisseaux, mm		5,222 ± 0,601 (149)
Type de lésion TASC : % (n/N)		
A		26,0 (34/131)
B		32,1 (42/131)
C		32,1 (42/131)
D		9,9 (13/131)
Caractéristiques de la procédure		
Pré-procédure (données investigateurs)		
Nombre de ballons utilisés par lésion		1,9 ± 1,1 (149)
Pré-dilatation		64,1 (84/131)
Post-dilatation		26,0 (34/131)
Stenting provisionnel		13,4 (20/149)
Post procédure		
Succès du dispositif		99,6 (282/283)
Succès de la procédure		99,3 (148/149)
Succès clinique		98,5 (129/131)
Dissection (données investigateurs)		
0		69,1 (103/149)
A-C		26,2 (39/149)
D-F		4,7 (7/149)

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la procédure (étude IN.PACT GLOBAL, cohorte resténose intra-stent)

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

Patients % (n/N)	N = 131 (149 lésion*)
0 ballon	0.0 (0/131)
1 ballon	34.4 (45/131)
2 ballons	31.3 (41/131)
3 ballons	22.1 (29/131)
> 3 ballons	12.2 (16/131)
Longueur totale des ballons par patients moyenne mm $\pm$ SD (N)	211.8 $\pm$ 122.3 (131)
Longueur totale de la lésion traitée avec les ballons, moyenne mm $\pm$ SD (N)	169.0 $\pm$ 104.7 (149)
Pression maximale, moyenne atm $\pm$ SD (N)	
1 ^{er} traitement	9.4 $\pm$ 2.2 (148)
2 ^{ème} traitement	9.5 $\pm$ 2.3 (78)

*Données investigateurs, SD

– Efficacité

▸ Perméabilité primaire

L'estimation de Kaplan Meier de la perméabilité primaire à 1 an était de 88,7 % (n = 113) et de 80,7 % à 13 mois (analyse en ITT).

L'estimation de Kaplan Meier de l'absence de TLR à 12 mois était de 92,9 % (n = 115) et de 89,9 % à 13 mois (analyse en ITT).

La perméabilité à 1 an de la cohorte stentée (n = 19) était de 83,3 % (n = 15) et de la cohorte non stentée (n = 112) de 89,6 % (n = 98).

▸ Critères d'efficacité secondaire à 12 mois

Les principaux critères d'efficacité secondaire à 12 mois sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Critères d'efficacité (étude IN.PACT GLOBAL, cohorte resténose intra-stent)

(n=131 patients)	Pré opératoire	12 mois
Changement de classification de Rutherford par rapport à l'inclusion		
4-5	9,2%(12/130)	3,3 % (4/120)
2-3	90,8 %(118/130)	20,0% (24/120)
0-1	0%	76,7% (92/120)
Changement IPS (mmHg)	0,241 $\pm$ 0,246 (n=124 membres)	0,909 $\pm$ 0,193 (n=112 membres)
Changement score WIQ	36,8 $\pm$ 25,5% (n=125)	76,7 $\pm$ 30,9% (n=116)

– Tolérance

▸ Critère de jugement principal

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

Tableau 5 : Critère de jugement principal de sécurité (étude IN.PACT GLOBAL, cohorte resténose intra-stent)

ALL-ITT	INPACT Global (n=124) ¹
Critère composite de sécurité*, %(n)	92,7 (115)
MAE**, %(n)	8,9 (11)
Thromboses, %(n)	0,8 (1)
Décès toute cause confondue, %(n)	0,0 (0)
Amputation majeure	0 (0)

¹ 6 patients non pas complétés les données liées au critère composite de sécurité au cours de la période de suivi

* absence de décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure, d'amputation majeure du membre ciblé et de TLR cliniquement motivé (revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois

*** MAE (Effets indésirables Majeurs) regroupe la mortalité toute cause confondue, TVR, les amputations majeures du membre cible et les thromboses au niveau de la lésion cible

▸ TLR à 12 mois

Le taux de revascularisation cliniquement prouvée¹⁴ de la lésion cible à 12 mois était de 9/124 (7,3 %).

Le taux de TLR était de 10 (8,1 %) et de TVR de 12 (9,7 %).

¹⁴ TLR cliniquement prouvé était défini par toute réintervention survenant sur la lésion cible en raison de symptômes, ou une diminution de l'IPS $\geq$ 20 % ou > 0,15 par rapport à l'IPS mesuré après la procédure.

Les limites de cette étude reposent notamment sur l'absence de bras comparateur. Aucun calcul du nombre de sujet n'était rapporté.

● **L'étude française PLAISIR**, multicentrique (10 centres), prospective, avait pour objectif d'établir la faisabilité et la sécurité d'utilisation en pratique courante française du ballon actif périphérique à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL dans le traitement des resténoses intra-stent (ISR) chez les patients ayant une AOMI symptomatique (Rutherford 1 à 5) imputable à des lésions artères fémoro-poplitée.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age $\geq$ 18 ans ;
- Patients symptomatiques d'après le classement de Rutherford (1 à 5), ou absence de toute guérison de lésions cutanées, dégradation d'au moins d'un stade de Rutherford
- Symptômes associés à ISR défini par un PSVR $>2,4$ dans les 3 à 24 mois après la pose d'un stent dans l'artère fémoro-poplitée imputable à une lésion *de novo* athéromateuse
- Chaque patient peut avoir un membre ou les deux membres traités
- La lésion cible de la resténose est délimitée entre le début de l'artère fémorale superficielle et le croisement fémoro-poplitée (passage par la SFA au bord médian du fémur dans la prolongation de l'artère poplitée)
- Flux sanguin d'amont et d'aval adéquat dans SFA préexistant ou rétabli (flux sortant défini comme la perméabilité d'au moins une artère infragéniculé)
- La lésion cible ne doit pas s'étendre au-delà de la marge du stent ;
- Passage réussi du cathéter guide à travers la lésion.

Une pré-dilatation était réalisée à l'aide d'un ballon standard. En cas d'échec de la pré-dilatation la procédure était considérée comme un échec. En de sténose résiduelle $> 50\%$ ou de dissection limitant le flux une endoprothèse nue auto-expansible était implantée. Le critère de jugement principal était le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifié¹⁵ à 1 an.

Entre janvier 2012 et juin 2013, 53 patients (55 membres ; âge moyen 69 ± 12 ans ; 42 hommes) étaient inclus. Dix patients étaient exclus pour déviation au protocole car le temps d'intervention entre la pose de l'endoprothèse initiale dans l'artère et le développement de la resténose intra-stent était > 2 ans.

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

Tableau 6 : Caractéristiques de la procédure

Caractéristiques de la procédure		N = 55 membres
Claudication (membre)		48
CLI (membre)		7
Longueur de la lésion (mm)		86 ± 32
Diamètre de la lésion (mm)		$6 \pm 0,57$
Classification Tosaka n (%)		
Classe I		25 (45)
Classe II		29 (53)
Classe III		1 (2)
Nombre de vaisseaux perméables		
1		8 (15)
2		10 (18)
3		37 (67)
Voie d'abord (Approche artérielle)		
Antegrade		22 (40)
Artère fémorale controlatérale		32 (58)
Artère brachiale		1 (2)

¹⁵ Taux de revascularisation cliniquement motivé à 12 mois au niveau de la lésion cible (TLR-CD) TLR est considéré comme cliniquement motivé dans le cas :

-D'une diminution d'au moins un niveau dans le classement de Rutherford ou l'absence de cicatrisation de toutes les lésions cutanées

-de Sténoses $\geq 50\%$ sur le site de pose de l'endoprothèse et/ou PSVR $\geq 2,4$

Le classement des ISR par examen angiographique (échographie duplex DUS) a été défini selon la classification Tosaka : classe I (resténose focale ou multifocale <5 cm), classe II (resténose diffuse > 5 cm) et classe III (occlusion totale)

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

Pré dilatation	54 (98)
Nombre de ballon posé par membre	
1	34 (62)
2	16 (29)
3	4 (7)
4	1 (2)
Durée d'inflation du ballon (secondes)	101 (60-480)
Succès technique	54 (98)
Succès du dispositif	100
Pose d'endoprothèse post intervention	1 (2)
Système de fermeture utilisé	22 (40)
Traitement concomitant des lésions	12 (21)
Durée d'hospitalisation (jours) (médiane)	2 (1 à 33 jours)
Perdu de vue à 1 an n (mois)	3 patients (M1, M7, M9)
Médiane de suivie	17 mois [1 à 19 mois]

A 1 an, 3 patients étaient perdus de vue.

Le taux de mortalité global était de 4 % (2/53).

L'absence de revascularisation de la lésion à 12 mois était de $90,2 \pm 4,2$ % (44) (estimation de Kaplan-Meier). Une revascularisation de la lésion était nécessaire chez 5 patients : 2 patients avaient nécessité un traitement chirurgical (pontage), 1 angioplastie par ballonnet conventionnel était effectuée chez 1 patient, et un stent avait été implanté chez 2 patients.

Les critères de jugement secondaires sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Critères de jugement secondaire (étude PLAISIR)

Total (N=55)	
Absence TLR à 18 mois (% $\pm$ EC (n))¹	90,2 $\pm$ 4,2 (40)
Absence de TER² (% $\pm$ EC (n))²	
12 mois	87,7 $\pm$ 4,7 (43)
18 mois	78,6 $\pm$ 6,1 (36)
Changement dans la classification de Rutherford : patients asymptomatiques, % (seuls les pourcentages sont disponibles)	
12 mois	77
18 mois	67
Amélioration clinique primaire maintenue¹⁶ (%) (seuls les pourcentages sont disponibles)	
12 mois	78,6 $\pm$ 5,7
18 mois	63,2 $\pm$ 6,7
Amélioration clinique 2aire maintenue (%)	
12 mois	92,0 $\pm$ 3,8
18 mois	79,2 $\pm$ 5,9
Taux de perméabilité primaire (%)	
12 mois	83,7
18 mois	78,1
IPS par rapport à l'inclusion	
Pré-opératoire	0,54 $\pm$ 0,37
12 mois	0,96 $\pm$ 0,54 (p<0,001)
18 mois	0,92 $\pm$ 0,22 (p=0,01)
Critères d'amélioration de la qualité de vie (EVA)	
Pré opératoire	68,8 $\pm$ 14,1
12 mois	76,2 $\pm$ 16,3 (p=0,10) NS
18 mois	72,3 $\pm$ 17,7 (p=0,14) NS

¹⁶ Amélioration clinique primaire maintenue définie comme amélioration d'un niveau dans la classification de Rutherford pour la claudication, la cicatrisation des plaies, le soulagement de la douleur au repos pour les patients atteints de CLI ne nécessitant pas de ré intervention et toujours en vie

Décès, n (%)	2 (4)
--------------	-------

*TER : revascularisation au niveau du membre cible permettant d'identifier la fréquence des procédures de réintervention (chirurgicale ou endovasculaire)
& une revascularisation étaient nécessaires chez 10 patients (traitement endovasculaire (n = 8))

Durant le suivi, une thrombose de stent a été rapportée chez 5 patients, et 12 cas de resténoses intra-stent étaient rapportés.

Les limites méthodologiques de cette étude de cohorte résident notamment dans l'absence de bras comparateur, le nombre de patients évalué non renseigné pour certains critères, la multiplicité des critères de jugement, l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. Les résultats concernant la perméabilité primaire et secondaire sont exprimés en pourcentage uniquement.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance présentées dans ce dossier s'étalent sur la période du 15 mars 2011 au 31 Décembre 2017. Dix-neuf (19) événements ont été rapportés en Europe et classés comme suit :

- Onze (11) éclatements du ballon sans conséquence pour le patient
- Une (1) fuite de ballon
- Deux (2) vasoconstrictions
- Un (1) défaut de pliage du ballon
- Un (1) défaut d'inflation
- Un (1) conditionnement endommagé
- Deux (2) difficultés de retrait du ballon

En France, durant cette période, [REDACTED] unités étaient vendues et 2 événements étaient rapportés. Dans le monde, [REDACTED] unités étaient vendues et 179 événements étaient rapportés, dont 15 décès.

Sur les quinze décès rapportés, la cause du décès était pour trois d'entre eux liée à leur cancer.

Pour dix décès rapportés, la cause du décès n'était pas imputable ni au dispositif, ni à la procédure.

Enfin pour les deux derniers décès, la cause n'a pas été identifiée. Cependant, il a été précisé que pour l'un d'entre eux, le patient présentait de multiples comorbidités.

Au total, trois études spécifiques du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL ont été fournies, dont une étude comparative multicentrique, prospective spécifique d'IN.PACT ADMIRAL incluant 119 patients chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputables à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. Cette étude a rapporté un taux de resténose binaire à 6 mois inférieur pour le ballonnet IN.PACT ADMIRAL (15,4 % (8/52) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL versus 44,7 % (21/47), (p = 0,002)).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{17, 18, 19} :

- Au stade claudication intermittente

¹⁷ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹⁹ Guide – affection de longue durée – Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

- 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.

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.

Selon les recommandations de l'ESC 2017²⁰, pour les lésions fémoro-poplitées les ballons à élution de principe actif peuvent être envisagés dans le traitement des resténoses intrastent (IIb, B).

En conclusion, la Commission considère que le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL a une place dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputables à une resténose intra-stent 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 IN.PACT ADMIRAL est établi chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique au stade ischémie critique ou

²⁰ Halliday A, Bax JJ [The 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery \(ESVS\)](#). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Mar;55(3):301-302

claudication intermittente imputables à une resténose intra-stent 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 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 an.

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 %²¹ dans la population et augmente entre 15 et 20 % chez les patients de plus de 70 ans¹⁶.

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 ans²¹.

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

IN.PACT ADMIRAL répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

IN.PACT ADMIRAL 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

²¹ 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

du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL 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 resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.

05 ÉLEMENTS 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 comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur.
- Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT ADMIRAL ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT ADMIRAL, 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 IN.PACT ADMIRAL. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm.

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est le ballonnet nu.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats de l'étude FAIR, contrôlé, randomisée, multicentrique comparant le ballonnet à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu mettent en évidence un taux de resténose binaire à 6 mois inférieur pour le ballonnet IN.PACT ADMIRAL (15,4 % (8/52) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL versus 44,7 % (21/47), ($p = 0,002$)).

Ces résultats s'accompagnent d'une absence de revascularisation de la lésion cible inférieure dans le groupe INPACT ADMIRAL inférieure par rapport au ballon nu à 6 mois et 12 mois (96,4 % versus 81,0 % ; $p = 0,0117$; 90,8 % versus 52,6 %, $p < 0,001$).

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu modérée (ASA III) du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL 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 resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Pour rappel, la CNEDiMTS dans son avis du 03 mai 2016, avait subordonné le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT ADMIRAL à la transmission :

- des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA.
- 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.

Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi particulier.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de INPACT.ADMIRAL inscrites sur la LPPR (15 mai 2022)

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.

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 Procédur es	Libellé de l'acte associé	2014	2015	2016	2017
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	10 836
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	3444
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale	15 398	16308	17581	19 296
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	4616
Total		32 908	34 113	35 841	38 192

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 EEAF 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 = 19 296) 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 %.

En l'absence de données épidémiologique fiable permettant d'évaluer le taux de resténose intra-stent des lésions fémoro-poplitées, la population cible spécifique dans cette extension d'indication ne peut pas être estimée.

Pour rappel population cible du ballon à élution de principe actif INPACT ADMIRAL 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), était comprise entre 17 700 et 24 800 (données PMSI 2014). La population cible est estimée à partir des données du PMSI 2017 est comprise entre 19 100 et 26 730 patients an.

Référence	Drug Coated Balloon versus Standard Balloon, for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis The randomized Femoral Artery In-Stent restenosis (FAIR) Trial H, Krakenberg et al, <i>Circulation</i> 2015
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Janvier 2010 à novembre 2012
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'angioplastie par ballon périphérique à élution de paclitaxel (IN.PACT Admiral) par rapport au ballon nu (PTA) dans le traitement des resténoses intra-stent des artères fémorales superficielles
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion - Lésion de l'artère fémorale superficielle $\leq 20\text{cm}$ - Diamètre de la sténose $\geq 70\%$ mis en évidence par échographie duplex DUS - En pré opératoire, l'artère poplitée et une des artères infrapoplitées (au-dessous du genou) doivent être perméables (sténose $\leq 50\%$) avec un écoulement distale durable - Patients atteints d'ischémie symptomatique chronique des membres de niveau 2 à 4 dans la classification de Rutherford - Consentement éclairé signé Critères de non inclusion - Sténose de l'artère iliaque ipsilatérale non traitée - Patients dialysé - Patients sous anticoagulants oraux ou antiplaquettaires
Cadre et lieu de l'étude	5 centres (Allemagne)
Produits étudiés	- INPACT ADMIRAL - Ballon nu (ADMIRAL XTREME)
Critère de jugement principal	Incidence cumulée des resténoses intrastent récurrentes binaires défini comme PSVR (ratio du pic de vélocité systolique) $\geq 2,4$ à 6 mois évalué par échographie duplex DUS et confirmé par un laboratoire indépendant en aveugle
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Succès angiographique défini comme : le succès de la procédure et du dispositif avec l'obtention d'une sténose résiduelles $\leq 50\%$ sans pose de stent secondaire) - Incidence cumulée des resténoses récurrentes binaires à 12 mois - Absence de TLR à 6 et 12 mois avec un TLR basé sur une resténose/ ré occlusion $\geq 50\%$ associé à la réapparition de symptômes (estimation Kaplan-Meyer) - IPS à 6 et 12 mois - Amélioration hémodynamique immédiate et maintenue définie par une amélioration de l'IPS $\geq 0,15$ entre la mesure initiale (pré opératoire) et la sortie du patient et à 6 mois et 12 mois ne nécessitant pas de ré intervention TLR - Amélioration clinique définie comme l'amélioration d'au moins une classe dans la classification de Rutherford - Amélioration de la distance relative et absolue de claudication à 6 et 12 mois - Événements Indésirables vasculaires majeurs regroupant la mortalité toute cause confondue, infarctus du myocarde, amputations majeures, saignements majeurs, thromboses, intervention chirurgicale relative du membre cible)

Taille de l'échantillon	En considérant le taux de resténose à 6 mois de 60% après une PTA classique et en supposant que l'utilisation du DCB réduirait de moitié ce taux de resténose à 30%, 59 patients ont été inclus par groupe pour obtenir une puissance de 80% avec un risque $\alpha=0,05$. Un taux de perdu de vue de 20% a été pris en compte dans le calcul.			
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1			
Méthode d'analyse des résultats	Variables continues : Test de Student <i>t</i> test ou test de Kolmogorov-Smirnov Variable catégorielle : Test de Fisher, χ^2 , Kruskal-Wallis Courbe de survie Kaplan-Meier utilisée pour estimer l'absence de TLR			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	119 patients : Groupe INPACT ADMIRAL : 62 patients Groupe ballon : 57 patients			
Durée du suivi	12 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques de la procédure et lésions cibles	INPACT ADMIRAL (n=62)	BALLON NU PTA (n=57)	P value
	Age (années)	69 ± 8	67 ± 9	NS
	Homme % (n)	53,2 (33)	70,2 (49)	NS
	Obésité (BMI ≥ 30kg/m ²), % (n)	19,4 (12)	21,1 (12)	NS
	Diabète sucré, %(n)	45,2 (28)	29,8 (17)	NS
	Diabète insulino-dépendant, % (n)	42,9 (12/28)	35,3 (12/17)	NS
	Hypertension, % (n)	83,9 (52)	93,0 (53)	NS
	Hyperlipidémie, % (n)	77,4 (48)	78,9 (45)	NS
	Insuffisance rénale, %(n)	12,9 (8)	17,5 (10)	NS
	Dialyse, %(n)	0,0 (0/8)	10,0 (1/10)	NS
	Fumeur, %(n)			NS
	Actif	29,0 (18)	35,1 (20)	
	Passif	41,9 (26)	45,6 (26)	
	Pathologie coronarienne, %(n)	41,9 (26)	38,6 (22)	NS
	Pathologie carotidienne, % (n)	22,6 (14)	17,5 (10)	NS
	Pathologie des artères infra-poplitée, %(n)	25,8 (16)	21,1 (12)	NS
	Index IPS	0,63 ± 0,27	0,64 ± 0,25	NS
	Distance de claudication, % (n)	79,2 ± 52,0	102,9 ± 70,9	NS
	Distance absolue de claudication, % (n)	131,4 ± 87,1	145,9 ± 93,7	NS
	Membre traité, % (n)			
	gauche	50,0 (31)	56,1 (32)	
	droit	50,0 (31)	43,9 (25)	
	Catégorie de Rutherford, % (n)			NS
	0	0,0 (0)	0,0 (0)	
	1	0,0 (0)	0,0 (0)	
	2	43,5 (27)	47,4 (27)	
	3	51,6 (32)	42,1 (27)	
	4	1,6 (1)	10,5 (6)	
5	3,2 (2)	0,0 (0)		
6	0,0 (0)	0,0 (0)		

	Lésion cibles, n (%)			NS
	SFA proximale	48,8 (30)	43,9 (25)	
	SFA centrale	38,7 (24)	45,6 (26)	
	SFA distale	38,7 (24)	29,8 (17)	
	Adjacent au premier segment, Artère poplitée	11,3 (7)	8,8 (5)	
	Diamètre des vaisseaux cibles, mm	5,1 ± 0,9	5,4 ± 0,5	NS
	Longueur de la lésion, mm	82,3 ± 70,9	81,1 ± 66,2	NS
	Diamètre de la sténose, %	89,0 ± 8,9	89,9 ± 9,6	NS
	Occlusion totale, n (%)	24,2 (15)	33,3 (19)	NS
	Ulcération, n (%)	6,2 (2)	1,8 (1)	NS
	Thromboses, n (%)	4,8 (4)	5,3 (3)	NS
	Calcification, n (%)			NS
	Faible	17,7 (11)	14,0 (8)	
	Modérée	21,0 (13)	10,5 (6)	
	Forte	9,7 (6)	8,8 (5)	
	Type de IRS, n (%)			
	Focale	25,8 (16)	28,1 (16)	
	Diffuse	51,6 (32)	52,6 (30)	
	Multifocale	22,6 (14)	19,3 (11)	
	Perméabilité des vaisseaux à l'écoulement			NS
	Tous les vaisseaux perméables, n (%)	54,8 (34)	57,9 (33)	
	≥ 1 vaisseau occlus, n (%)	43,5 (27)	42,1 (24)	
	Pré dilatation, n (%)	90,3 (56)	12,3 (7)	<0,001
	Temps d'inflation du ballon, s	131,1 46	153 63	0,021
	Post dilatation, n (%)	9,7 (6)	22,8 (13)	NS
	Pose de stent secondaire, n (%)	1,6 (1) *	7,0 (4) **	NS
	Moyenne écart-type ou n (%), *pose de stent pour les sténoses persistantes **pose de stent pour les sténoses persistantes (3,5%), complication occlusives (1,8%) et dissection (1,8%) SFA : Artère fémorale Superficielle IRS : Resténose Intra-Stent Moyenne écart-type ou n (%), *Amélioratio,8%) SFA : Artère fémorale Superficielle IRS : Resténose Intra-Stent			
Résultats inhérents au critère de jugement principal		INPACT ADMIRAL (n=62)	BALLON NU PTA (n=57)	P value
	Taux de resténose à 6 mois	15,4% (8/52)	44,7% (21/47)	0,002
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	A 6 mois	INPACT ADMIRAL (n=62)	BALLON NU (n=57)	P value
	Succès Angiographique, % (n)	95,1 (58/61)	78,9 (45/57)	NS
	Absence de TLR	96,4 ± 5%	81,0 ± 5%	0,0117
	Score Rutherford 0 ou 1 obtenu	64,7% (33/51)	53,2 (25/47)	NS
	Résultats hémodynamiques			
	Amélioration hémodynamique, % (n/N)	67,5 (27/40)	58,3 (21/36)	NS
	IPS ¹	0,90 ± 0,25	0,84 ± 0,33	NS

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

Effets indésirables	Résultats cliniques			
	Amélioration clinique, % (n/N) ²	70,6 (36/51)	57,4 (27/47)	NS
	Distance relative de claudication, m	115 ± 63	153 ± 107	NS
	Distance absolue de claudication, m	200 ± 128	216 ± 128	NS
	A 12 mois	INPACT ADMIRAL (n=62)	BALLON NU (n=57)	P value
	Taux de resténose binaire, % (n/N)	29,5 (13/44)	62,5 (25/40)	0,004
	Absence de TLR	90,8 ± 6%	52,6% ± 10%	<0,0001
	Score Rutherford 0 ou 1 obtenu, % (n/N)	66,7 (30/45)	70,5 (31/44)	NS
	Résultats hémodynamiques			
	Amélioration hémodynamique, % (n/N)	61,1 (22/36)	50,0 (18/36)	NS
	IPS ¹	0,86 ± 0,30	0,90 ± 0,17	NS
	Résultats cliniques			
	Amélioration clinique, % (n/N) ²	77,8 (35/45)	52,3 (22/44)	0,015
	Distance relative de claudication, m	126 ± 89	105 ± 82	NS
	Distance absolue de claudication, m	218 ± 128	216 ± 136	NS
	A 6 mois	INPACT ADMIRAL (n=62)	BALLON NU (n=57)	P value
	Résultats liés à la sécurité			
	Décès toute cause confondue, %(n)	0	2,1 (1/47)	NS
	Infarctus du myocarde	0	0	-
	Saignements majeurs	0	0	-
	Amputations majeures	0	0	-
	Thromboses, % (n)	1,8 (1/55)	2,1 (1/47)	NS
	Interventions chirurgicales	0	0	-
	A 12 mois	INPACT ADMIRAL (n=62)	BALLON NU (n=57)	P value
	Résultats liés à la sécurité			
	Décès toute cause confondue, %(n)	4,3 (2/47)	6,8 (3/44)	NS
	Infarctus du myocarde	0	0	-
	Saignements majeurs	0	0	-
	Amputations majeures	0	0	-
	Thromboses, %(n)	2,1 (1/47)	4,5 (2/44)	NS
	Interventions chirurgicales (ByPass), %(n)	2,1 (1/47)	0	NS