

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 décembre 2018

Faisant suite à l'examen du 04/12/2018, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18/12/2018

ELUVIA, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel)

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Corp. (États-Unis)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (page 3). Il s'agit des références correspondant à des longueurs de l'endoprothèse de 40, 60, 80, 100 et 120 mm.

Indications retenues :	Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet
Service Attendu / Rendu (SA/SR) :	- Service rendu suffisant de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA dans les indications retenus en raison : ▸ l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA dans cette indication, ▸ l'intérêt de santé publique à élution de principe actif ELUVIA dans cette indication, compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. - Service rendu insuffisant des références de 150 mm de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA Les données fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt des références de 150 mm l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA dans l'indication retenue. - Service attendu insuffisant de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions pour des lésions de longueur >14 cm et ≤ 19 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. Les données fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA dans cette indication.
Comparateur(s) retenu(s) :	Endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX

Amélioration du SR :	ASR V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Deux études spécifiques sont fournies dans le dossier : - L'étude prospective, simple bras, multicentrique MAJESTIC - L'étude prospective, multicentrique, randomisée, de non infériorité IMPERIAL comparant ELUVIA à l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX. - Les données de matériovigilance et la notification d'information de sécurité relative au système ELUVIA 150 mm
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	Au maximum 17 278 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale (dite LPPR dans la suite du document). La demande de renouvellement d'inscription concerne le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à **des lésions de longueur ≤ 14 cm** des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet (indication inscrite sur la LPPR).

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). La demande concerne l'extension au traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique **pour des lésions de longueur >14 cm et ≤ 19 cm** des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA faisant l'objet de la demande sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Les 4 références en gras n'ont pas été retenues par la Commission.

	Diamètre Nominal du stent (mm)	Longueur déployée (mm)	Longueur du système de pose (cm)	Diamètre Du vaisseau de référence (mm)	Teneur nominale en paclitaxel (μ g)
H74939295600470	6	40	75	4,0 – 5,0	135
H74939295600670	6	60	75		207
H74939295600870	6	80	75		272
H74939295601070	6	100	75		344
H74939295601270	6	120	75		409
H74939295601570	6	150	75		517
H74939295600410	6	40	130		135
H74939295600610	6	60	130		207
H74939295600810	6	80	130		272
H74939295601010	6	100	130		344
H74939295601210	6	120	130		409
H74939295601510	6	150	130		517
H74939295700470	7	40	75	5,0 – 6,0	135
H74939295700670	7	60	75		207
H74939295700870	7	80	75		272
H74939295701070	7	100	75		344
H74939295701270	7	120	75		409
H74939295701570	7	150	75		517
H74939295700410	7	40	130		135
H74939295700610	7	60	130		207
H74939295700810	7	80	130		272
H74939295701010	7	100	130		344
H74939295701210	7	120	130		409
H74939295701510	7	150	130		517

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Indications revendiquées :

- Renouvellement d'inscription : traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des **lésions de longueur ≤ 14 cm** des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet (indication inscrite sur la LPPR)
- Extension d'indication thérapeutique : le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable pour des lésions de **longueur >14 cm et ≤ 19 cm** des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont :

- le stent à libération de principe actif ZILVER PTX dans le cadre de la renouvellement d'inscription
- les autres stents métalliques nus dans le cadre de la demande d'extension des indications thérapeutiques

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

En 2016, la révision de la ligne générique « implant endovasculaire dit stent, aortique, rénal, iliaque ou fémoral » a conduit à une modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de ces implants publiée au JO du 15 septembre 2017 (arrêté du 14 septembre 2017).

Cette modification a conduit à :

- la création de 4 nouvelles descriptions génériques : «Endoprothèse nue auto-expansible», «Endoprothèse nue expansible par ballonnet», «Endoprothèse couverte auto-expansible» et «Endoprothèse couverte expansible sur ballonnet».
- L'inscription sous nom de marque pour les endoprothèses à libération de principe actif et notamment l'inscription de l'endoprothèse périphérique ELUVIA sous nom de marque, avec une fin de prise en charge fixée au 30 septembre 2019.

L'endoprothèse est inscrite sur la LPPR dans les indications :

«Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.».

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Hollande.

03.2. DESCRIPTION

Le système ELUVIA se compose de l'endoprothèse implantable et du système de mise en place.

L'endoprothèse auto-expansible est constituée :

- D'une plate-forme métallique coupée au laser en alliage de nickel et de titane (nitinol),
- D'un enrobage polymérique en PBMA (polyméthacrylate de n-butyle) entre le stent métallique et le paclitaxel destiné à améliorer l'adhérence de la couche externe.

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

- La couche de matrice médicamenteuse est constituée d'un copolymère de polyfluorure de vinylidène et hexafluoropropylène (PVDF-HFP) mélangé au paclitaxel (substance active). Le paclitaxel est incorporé à la dose de 0.167 µg/mm² dans la substance polymérique.

Sur les extrémités proximale et distale du stent figurent des repères radio-opaques en tantale.

L'endoprothèse est préchargée dans un système de mise en place de 6,0 Fr (diamètre maximal de 2,1 mm). Ce dernier a une conception triaxiale, avec un corps externe permettant de le stabiliser, un corps central pour protéger et comprimer le stent et un corps interne pour fournir une lumière de guide. Le système de mise en place est compatible avec les guides de 0,035 in (0,89mm). Le système de mise en place est disponible en 2 longueurs utiles (75 cm et 130 cm).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

ELUVIA exerce une poussée radiale contre la surface luminale du vaisseau (effet de tuteur sur la paroi du vaisseau), restaurant la perméabilité.

L'endoprothèse ELUVIA, comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), qui vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 54.10, 01/11/2018), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur ».

Code CCAM	Libellé de l'acte associé
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
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

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

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

Deux études sont fournies dans le dossier :

- L'étude prospective, simple bras, multicentrique MAJESTIC^{1, 2},
- L'étude prospective, multicentrique, randomisée, de non infériorité IMPERIAL³ comparant ELUVIA à l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX (rapport d'étude).

¹ Müller-Hülsbeck S, Keirse K, Zeller T, Schroë H, Diaz-Cartelle J. Twelve-Month Results From the MAJESTIC Trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for Treatment of Obstructive Femoropopliteal Disease. *J Endovasc Ther*. 2016 Oct;23(5):701-7.

Keirse K, Zeller T, Schroë H, Diaz-Cartelle J. Long-Term Results from the MAJESTIC Trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for Femoropopliteal Treatment: 3-Year Follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Dec;40(12):1832-1838.

³ Gray WA, Keirse K, Soga Y, Benko A, Babaev A, Yokoi Y, Schroeder H, Prem JT, Holden A, Popma J, Jaff MR, Diaz-Cartelle J, Müller-Hülsbeck S; IMPERIAL investigators. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 392: 1541-51

❶ L'étude prospective, simple bras, multicentrique MAJESTIC avait pour objectif d'évaluer les performances de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique au stade claudication intermittente modérée ou sévère (stade 2 ou 3 de la classification de Rutherford) ou ischémie critique chronique (stade 4 de la catégorie de Rutherford) associée à une sténose ($\geq 70\%$ mesurée par angiographie) ou une resténose (suite à une angioplastie par ballon nu uniquement) ou une occlusion, de longueur comprise entre ≥ 30 mm et ≤ 110 mm localisée dans l'artère fémorale superficielle ou l'artère poplitée proximale.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- AOMI symptomatique chronique définie suivant les catégories de Rutherford 2, 3, ou 4
- sténose(s) ou resténose (s) (suite à une angioplastie seule, avec exclusion si antécédent de traitement par ballon à élution de principe actif) ou lésions occlusives situées dans l'artère native fémorale superficielle ou l'artère poplitée proximale
- degré de sténose $\geq 70\%$ par évaluation visuelle des angiographies
- diamètre de vaisseau ≥ 4 mm et ≤ 6 mm
- longueur totale de la lésion (ou de la série de lésions) ≥ 30 mm et ≤ 110 mm
- lésion cible située au moins 3 cm au-dessus du bord inférieur du fémur
- une artère infrapoplitée ou poplitée perméable

Les resténoses intrastent n'étaient pas incluses dans l'étude.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 9 mois définie par un ratio de vitesse systolique maximale (PSVR, Peak Systolic Velocity Ratio) $\leq 2,5$ en l'absence de revascularisation de la lésion cible (TLR), de pontage de la lésion cible ou amputation majeure du membre traité (évaluation par échographie duplex (DUS) avec adjudication par un laboratoire indépendant).

Ce critère était comparé à un objectif de performance de 75^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}% issu de la littérature.

L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA par rapport à un objectif de performance fondé sur la perméabilité d'endoprothèses périphériques nues et à élution de principe actif. Une revue systématique de littérature a été réalisée pour identifier un objectif de performance. Six études décrivant l'efficacité de ces dispositifs ont été identifiées. Une méta-analyse de ces études avec un modèle à effets aléatoires a conduit à estimer à 88,9 % [IC 95 % : 85 - 93,5 %] la perméabilité primaire à 9 mois.

L'objectif de performance était fixé à 75 %. Avec un taux de succès attendu de 90 % pour l'endoprothèse ELUVIA sur le critère de résultat principal d'efficacité, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20 % à 9 mois, une puissance de 82 % est atteinte dès lors que 55 patients ont complété le suivi à 9 mois.

⁴ Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006;354:1879–1888

⁵ Krankenberg H, Schlüter M, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the Femoral Artery Stenting Trial (FAST). *Circulation*. 2007;116:285–292.

⁶ Bosiers M, Torsello G, Gissler HM, et al. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *J Endovasc Ther*. 2009;16:261–269.

⁷ Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:267–276.

⁸ Mewissen MW. Self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal segment: technique and mid-term results. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2004;7:2–5

⁹ Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther*. 2006;13:701–710.

¹⁰ Dearing DD, Patel KR, Compoginis JM, et al. Primary stenting of the superficial femoral and popliteal artery. *J Vasc Surg*. 2009;50:542–547.

¹¹ Dick P, Wallner H, Sabeti S, et al. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:1090–1095.

Les résultats à 3 ans sont fournis. Les résultats cliniques à 2 ans sont disponibles chez 53 patients, et les résultats angiographiques chez 52 patients : 2 patients sont décédés et 1 patient est sorti de l'étude.

Les résultats cliniques à 2 ans sont disponibles chez 54 patients.

Entre aout 2013 et mars 2014, 57 patients étaient inclus dans 13 centres. Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (étude MAJESTIC)

Caractéristiques cliniques des patients étude MAJESTIC (n=57)	
Age (années)	69.3± 9.3
Hommes n (%)	47 (82.5%)
Antécédent médical	
Historique de fumeur	50 (87.7%)
Diabète sucré	20 (35.1%)
Hyperlipidémie avec traitement	36 (63.2%)
Hypertension avec traitement	42 (73.7%)
Maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO)	6 (10.5%)
Maladie coronaire	22 (38.6%)
Infarctus du myocarde	9 (15.8 %)
Insuffisance cardiaque chronique	3 (5.3%)

Les caractéristiques des lésions sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des lésions (étude MAJESTIC)

Caractéristiques des lésions (n = 57)		
Segment de l'artère fémoral superficiel		
Segment artériel – Proximal		1 (2%)
Segment artériel – Médian		34 (60%)
Segment artériel – Distal		44 (77%)
Si distal, artère poplitée proximale impliquée		5 (8.8%)
Diamètre vaisseau de référence de la lésion cible (mm)		5,2±0,8
Lésion cible % diamètre de la sténose		86,3 ±16,2
Longueur de la lésion, mm		70,8±28,1
Thrombus		aucun
Classification	A	25 (43,90%)
TASC II	B	26 (45,60%)
	C	6 (10,50%)
	D	0 (0%)

– Succès technique

Le taux de succès technique défini par le passage de l'endoprothèse à travers la lésion, son déploiement avec une sténose résiduelle ≤ 30 % était de 97 % (55/57).

Les 2 échecs techniques étaient dus à une sténose résiduelle > 30 %.

Le diamètre moyen de la sténose après la procédure était de 8,5 ± 16,1 %.

– Perméabilité primaire

► Perméabilité primaire à 9 mois (critère de jugement principal)

La perméabilité primaire à 9 mois (critère de jugement principal) était de 94 % (51/54) IC95 % [86,3 % - 98,5].

Tableau 3 : Perméabilité primaire à 9 mois (critère de jugement principal)

		Analyse de non infériorité		
		Global	IC 90 %	Borne inférieure 1-Sided 95% CI
Perméabilité primaire à 9 mois	94.4% (51/54)	[86.3%, 98.5%]	86.3%	75%

Les 3 échecs incluait : 1 patient avec un PSVR > 2,5. Ce patient ne présentait aucun problème à l'échographie et n'avait pas nécessité de réintervention. La lésion a par la suite

été considérée comme perméable. Les deux autres patients avaient nécessités une revascularisation de la lésion cible avant 9 mois.

- Perméabilité primaire à 12 et 24 mois

La perméabilité primaire à 12 mois était de 96 % (49/51) [IC95 % 86,5 % - 99,5 %].

L'estimation de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire à 12 mois était de 96,4 % $\pm$ 2,5% (1 censure).

L'estimation de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire à 24 mois était de 83,6 % [IC95 % 73,6 % - 93,3 %] (3 censures).

- Évolution de la classification de Rutherford

Une évolution d'au moins une catégorie dans la classification de Rutherford par rapport à l'inclusion était rapportée chez 54/56 (96 %) patients à 12 mois et chez 48/53 (90,6 %) à 2 ans. A 1 an, 43/53 (81 %) des patients ne montraient aucun symptôme clinique (classe 0) et 7/53 (13 %) avaient une légère claudication (classe 1). A 2 ans, 35/53 (66,0 %) des patients ne montraient aucun symptôme clinique (classe 0) et 13/53 (24,5 %) avaient une légère claudication (classe 1).

L'ABI (index de pression systolique) moyen était de 0,73 $\pm$ 0,22 à l'inclusion à 1,02 $\pm$ 0,20 à 12 mois et 0,93 $\pm$ 0,26 à 24 mois

Aucune fracture de stent n'a été rapportée à 12 mois de suivi.

- Taux de revascularisation de la lésion cible

A 12 mois, 2 patients avaient nécessité une revascularisation de la lésion cible.

Au cours du suivi, 8 patients avaient nécessité une revascularisation de la lésion cible. L'estimation de Kaplan Meier du taux de survie sans TLR à 36 mois était de 85,3 % [IC95 % 75,9 – 94,7 %].

- Évènements indésirables majeurs¹²

Le taux d'évènements indésirables majeurs était de 3,6 % (2/53) à 12 mois.

Aucune amputation n'était rapportée.

Aucune fracture de stent n'était rapportée à 24 mois.

Les limites de cette étude reposent notamment sur l'absence de bras comparateur.

🔗 **L'étude IMPERIAL** (A randomized trial coMParing the ELUVIA dRug-eluting stent versus ZILVER PTX stent for treatment of superficiAL femoral and/or proximal popliteal arteries) prospective, multicentrique (73 centres), contrôlée, randomisée, en simple aveugle de non infériorité avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle (SFA) et/ou de l'artère poplitée proximale (PPA). Les patients inclus avaient une artériopathie oblitérante des membres inférieures (stade 2, 3 ou 4 de Rutherford) associé à une sténose ($\geq$ 70 %), une resténose de longueur comprise entre $\geq$ 30 mm et $\leq$ 140 mm ou une occlusion ($\leq$ 120 mm) localisée dans l'artère fémorale superficielle et/ou l'artère poplitée proximale.

Les patients ayant une lésion > 140 mm et $\leq$ 190 mm étaient inclus dans un sous-groupe « lésion longue ».

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

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux d'évènements indésirables majeurs (MAE), associant la mortalité de toute cause à 1 mois de suivi, une amputation majeure du membre traité à 12 mois de suivi et/ou le taux de TLR à 12 mois de suivi. L'objectif était de montrer la non infériorité d'ELUVIA par rapport à ZILVER PTX.

Le critère de jugement principal d'efficacité perméabilité primaire évaluée à 12 mois de suivi, définie par un ratio de vitesse systolique maximale (PSVR, Peak Systolic Velocity Ratio) $\leq$ 2,4 en l'absence de revascularisation de la lésion cible (TLR) cliniquement prouvée¹³ et de

¹² Le taux d'évènements indésirables majeurs (MAE - Major Adverse Events) associait tout décès de toute cause survenu au cours du premier mois suivant l'implantation, toute amputation majeure du membre cible au cours des 9 mois de suivi et toute revascularisation de la lésion cible au cours des 9 mois de suivi.

¹³ Un TLR cliniquement prouvé était défini par une réintervention dans les 5 mm proximal ou distal de la lésion initiale pour des sténoses $\geq$ 50 % en présence de symptômes récurrents ($\geq$ 1 modification de la catégorie de Rutherford) ou associé à une diminution de l'ABI/TBI $\geq$ 20 % ou $\geq$ 0,15 dans le segment traité.

pontage de la lésion cible (évaluation par échographie duplex – DUS, évaluation par un corelab indépendant).

Entre le 3 décembre 2015 et le 15 février 2017, 524 patients étaient inclus dans l'étude :

- 465 patients (465 lésions) dans l'essai contrôlé randomisé : 309 patients dans le groupe ELUVIA (319 endoprothèses ELUVIA implantées) et 156 patients dans le groupe ZILVER PTX (197 endoprothèses ZILVER PTX implantées)
- 50 patients dans le groupe lésion longue (94 endoprothèses ELUVIA implantées)

Le rapport fourni rapporte les résultats au 28 décembre 2017. À cette date, 440/465 (94,6 %) des patients inclus dans l'essai contrôlé randomisé et 49/50 (98 %) dans l'étude lésion longue étaient éligibles un suivi à 1 an. Le suivi des patients au moment du gel de la base est décrit dans le résumé tabulé en annexe.

Efficacité

- Critère de jugement principal d'efficacité

A 1 an, le nombre de patients suivis ou décédés (évaluable) était de 421 (280 dans le groupe ELUVIA et 141 dans le groupe ZILVER PTX) (analyse en ITT), parmi les 440 patients éligibles à un suivi à 1 an (12 patients décédés avant 1 an et 13 patients sortis de l'étude).

Les résultats sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultat sur le critère de jugement principal d'efficacité

12 mois de suivi	ELUVIA N=280 patients	ZILVER PTX N=141 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure (unilatéral) IC 95% Farrington-Manning	Marge de non infériorité (Delta)	P non-inf ²
Analyse en ITT (465 patients, 465 lésions)						
Perméabilité primaire¹	86.8% (231/266)	81.5% (106/130)	5.3% [-2.5%, 13.1%]	- 0.66%	-10%	<.0001
Analyse en PP (457 patients, 457 lésion)³						
	ELUVIA N=277 patients	ZILVER PTX N=137 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure IC 95% Farrington-Manning	Marge de non infériorité (Delta)	P non-inf ²
Perméabilité primaire¹	87,1 % (229/263)	81,0 % (102/126)	6,1 % 5.3% [-2.5%, 13.1%]	0,08 %	-10 %	<.0001

1 à 12 mois toutes les données d'imagerie évaluables ont été prises en compte, ne respectant pas la « fenêtre » des visites

2 valeur de p à partir d'un test de Farrington-Manning et fondé sur une distribution normale standard

3 Seuls les patients répondant aux critères d'éligibilité dans l'analyse et ayant reçu le traitement assigné étaient inclus. Les patients chez lesquels le dispositif n'était pas implanté et les patients ayant une déviation majeure au protocole étaient exclus de l'analyse PP (8 patients ont été exclus)

- Perméabilité primaire pour les lésions longues

La perméabilité primaire à 12 mois pour les lésions longues est décrite dans le tableau 5.

Tableau 5 : Perméabilité primaire à 12 mois pour les lésions longues

	ELUVIA N=50 patients, 50 lésions	[IC95%]
Perméabilité primaire¹	86.4% (38/44)	[72.6%, 94.8%]

1 ces résultats prennent en compte toutes les données disponibles y compris les patients ayant effectué une visite en dehors de la fenêtre définie

- Succès technique

Le taux de succès technique était de 308/309 dans le groupe ELUVIA et de 156/156 dans le groupe ZILVER PTX.

- Amélioration clinique

A 12 mois une amélioration d'une catégorie ou plus de Rutherford par rapport à l'inclusion sans TLR (maintien de l'amélioration clinique principal) était rapportée chez 238/266

(89,5 %) patients dans le groupe ELUVIA et 108/130 (83,8 %) patients dans le groupe ZILVER PTX. Les résultats sont détaillés dans le résumé tabulé.

Évènements indésirables

– Critère de jugement principal

Le pourcentage d'absence de MAE à 12 mois était de 94,9 % pour ELUVIA et 91,0 % pour ZILVER PTX, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de – 0,46% sur la différence entre les 2 groupes et supérieure au seuil de non infériorité fixé à priori (-10 %) (p non infériorité < 0,0001).

Tableau 6 : Critère de jugement principal de sécurité

12 mois	ELUVIA N=280 patients	ZILVER PTX N=141 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure (unilatéral) IC 95% Farrington- Manning	Marge de non infériorité (Delta)	P non- inf ²
Analyse en ITT (465 patients, 465 lésions)						
Absence d'évènement indésirable à 12 mois	94.9% (259/273)	91.0% (121/133)	3.9% [-1.6%, 9.4%]	- 0.46%	-10%	<.00 01
	ELUVIA N=277 patients	ZILVER PTX N=137 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure IC 95% Farrington- Manning	Marge de non infériorité (Delta)	P non- inf ²
Analyse en PP (457 patients, 457 lésion) ³						
Absence d'évènement indésirable à 12 mois	95,2 % (257/270)	90,7 % (117/129)	4,5 % [-1,1%, 10,1%]	0,09 %	-10 %	<.00 01

– Critères de jugements secondaires

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

Tableau 7 : Évènement indésirable majeur

	ELUVIA N=309	ZILVER PTX N=156	Risque relatif [IC95%]	Différence [IC95%]	p
MAE (critère composite) à 12 mois	5.1% (14/273)	9.0% (12/133)	0.57 [0.27, 1.19]	-3.9% [-9.4%, 1.6%]	NS
Décès de toute cause (1 mois de suivi)	0.0% (0/273)	0.0% (0/133)	NA	0.0% [NA, NA]	NA
Amputation majeure du membre-cible	0.4% (1/273)	0.0% (0/133)	NA	0.4% [-0.4%, 1.1%]	NS
TLR	4.8% (13/273)	9.0% (12/133)	0.53 [0.25, 1.12]	-4.3% [-9.7%, 1.2%]	NS
cliniquement motivé	4.8% (13/273)	9.0% (12/133)	0.53 [0.25, 1.12]	-4.3% [-9.7%, 1.2%]	NS
non cliniquement motivé	0.0% (0/273)	0.0% (0/133)	NA	0.0% [NA, NA]	NA

► Événements indésirables majeurs

Tous les événements indésirables majeurs (décès, TLR, TVR, amputation et thrombose de stents) ont été revus par un comité indépendant des événements (CEC) pour adjudication et pour confirmation de leur conformité aux définitions du protocole.

Les événements indésirables majeurs à 12 mois sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 8 : Événement indésirable majeur rapportés dans l'étude IMPERIAL

MAE	ELUVIA N=309	ZILVER PTX N=156
Tous décès, amputation, TVR	9.4 % (26/278) (31 événements)	13.8 % (19/138) (22 événements)
Tous décès, amputation, TLR	7.2 % (20/278) (25 événements)	13.8% (19/138) (22 événements)
Tous décès	2.2% (6/278)	4.3% (6/138)
cardiaque	1.1% (3/278)	3.6% (5/138)
vasculaire	0.0% (0/278)	0.7% (1/138)
non-cardiovasculaire	1.1% (3/278)	0.0% (0/138)
Amputation	0.4% (1/278)	0.7% (1/138)
majeure	0.4% (1/278)	0.0% (0/138)
mineure	0.4% (1/278)	0.7% (1/138)
TVR	6.8% (19/278)	8.7% (12/138)
TLR	4.7% (13/278)	8.7% (12/138)
motivé cliniquement	4.7% (13/278)	8.7% (12/138)
non motivé cliniquement	0.0% (0/278)	0.0% (0/138)
Thrombose de stent	1.8% (5/278)	3.6% (5/138)
Occlusion complète	1.8% (5/278)	2.9% (4/138)
Limitant le flux	0.0% (0/278)	0.7% (1/138)

► Événements indésirables graves

Dans l'essai contrôlé randomisé, 242 événements indésirables graves (128 (41,4 %) patients) dans le groupe ELUVIA et 140 événements indésirables graves (66 (42,3 %) patients) dans le groupe ZILVER PTX étaient rapportés par les sites. La nature de ces événements était notamment troubles vasculaires (n = 93 dans le groupe ELUVIA versus 55 dans le groupe ZILVER PTX), des troubles cardiaques (n = 32 dans le groupe ELUVIA versus 20 dans le groupe ZILVER PTX), des infections (n = 18 dans le groupe ELUVIA versus 21 dans le groupe ZILVER PTX).

► Événements liés à la procédure ou au dispositif

Dans le groupe ELUVIA 25/309 (8,1 %) patients avaient un événement considéré comme lié au dispositif et 22/156 (14,1 %) dans le groupe ZILVER PTX. Dans le groupe ELUVIA 59/309 (19,1 %) patients avaient un événement considéré comme lié à la procédure et 27/156 (17,3 %) dans le groupe ZILVER PTX.

► Décès

Vingt décès étaient rapportés dans IMPERIAL RCT et IMPERIAL PK au moment de l'extraction des données (24 juin 2018), soit avec un suivi pouvant aller jusqu'à 593 jours

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

après la procédure. Aucun décès n'est survenu dans IMPERIAL LL. Selon les investigateurs, 17 décès n'étaient imputables ni à la procédure et ni l'endoprothèse. Pour 2 décès l'imputabilité de la procédure ou du dispositif était considérée comme peu probable. Pour un autre décès, l'imputabilité de la procédure ou du dispositif n'est pas connue à ce jour, le site poursuit actuellement l'analyse.

► Fracture de stent

Une fracture de stent de grade 3 était rapportée pour 1/319 stent.

► Absence d'évènement indésirable majeur pour les lésions longues

Le nombre d'évènement indésirables majeurs est décrit dans le tableau 9.

Tableau 9 : Évènement indésirable majeur rapportés dans l'étude IMPERIAL (lésions longues)

ELUVIA N=50 patients, 50 lésions		
[IC95%]		
Absence de MAE	93.2% (41/44)	[81.3%, 98.6%]

► Autres évènements indésirables

Aucun évènement indésirable non attendu n'était rapporté. Un anévrisme chez 6 patients était rapporté dans le groupe ELUVIA, aucun anévrisme n'a été décrit dans le groupe ZILVER PTX.

L'étude contrôlée randomisée multicentrique comparant ELUVIA à ZILVER PTX est satisfaisante d'un point de vue méthodologique. Seuls les résultats à 12 mois sont disponibles. L'analyse en sous-groupe chez les patients ayant des lésions longues est uniquement descriptive et de faible niveau de preuve.

04.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

– Données de matériovigilance

Selon le demandeur, en Europe, entre le 19/02/2016 et le 31/05/2018, [REDACTED] unités d'ELUVIA ont été vendues. Le nombre d'évènement rapporté était de 115. La nature de ces évènements est décrite dans le tableau ci-dessous.

Nature des évènements rapportés	N = 115
Déploiement partiel du stent	49
Thrombose du stent (stent/vaisseau traité)	20
Resténose intrastent	17
Cathéter bloqué sur le guide	5
Fracture du stent*	5
Problème sur le profil du stent	4
Stent endommagé	3
Stent bloqué/occlu	2
Déploiement du stent involontaire	2
Difficulté de retrait du système de pose	1
Complications patients	1
Pseudo anévrisme	1
Dissection	1
Perforation	1
Problème produit inconnu	1
Fragment du dispositif non retiré	1
Difficulté de positionnement du stent	1

* 3 survenues lors de la procédure de pose, 2 suspicions de fracture dans l'étude clinique Imperial lors du suivi angiographique à 12 mois

Durant cette période, [REDACTED] unités ont été vendues en France et 24 évènements rapportés.

– Notification d'information de sécurité

En novembre 2017, Boston Scientific a initié un retrait volontaire¹⁴ du système de stent vasculaire à élution médicamenteuse 150 mm ELUVIA en raison d'un taux élevé de réclamations rapportées relative au déploiement partiel des stents.

¹⁴ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Stents-peripheriques-ELUVIA-150-mm-et-Innova-180-mm-et-200-mm-Boston-Scientific-Corporation-Retrait-du-marche>; ANSM 2018

Aucune autre taille des systèmes de stent ELUVIA n'était concernée par ce retrait ni les dispositifs déjà implantés.

A la date d'examen de ce dispositif par la CNEDiMTS (04 décembre 2018), selon le demandeur, ces références sont temporairement retirées du marché mais devraient être à nouveau disponibles au cours de l'année 2019.

Au total, deux études cliniques sont fournies dans le dossier dont l'étude IMPERIAL contrôlée randomisée comparant ZILVER PTX à ELUVIA chez des patients le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (94,8 % des patients étaient au stade 2 ou 3 de la classification de Rutherford dans le groupe ELUVIA) imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm. Les résultats sur un sous-groupe de patients (n= 50) ayant des lésions longues (> 14 cm et ≤ 19 cm) sont décrits dans l'étude IMPERIAL. Une notification d'information de sécurité a rapporté le retrait volontaire du système de stent vasculaire à élution médicamenteuse 150 mm ELUVIA en raison d'un taux élevé de réclamations rapportées relative au déploiement partiel des stents.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{15, 16, 17} :

- Au stade claudication intermittente
 - de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques,
 - de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
 - d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.
- Au stade ischémie critique de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.

La prise en charge doit tenir compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter.

- stade clinique

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

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

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

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

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

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit

¹⁵ 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

¹⁶ 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

¹⁷ Guide – affection de longue durée _ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

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

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

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

À l'étage fémoro-poplitée, le traitement endovasculaire est recommandé pour les lésions courtes (< 25 cm)¹⁸ (classe I, niveau C). La mise en place d'une endoprothèse en première intention peut être envisagée pour les lésions courtes (< 25 cm) (classe IIa, niveau A). L'utilisation d'un ballon à élution de principe actif (classe IIb, niveau A) et la mise en place d'une endoprothèse à élution de principe actif (classe IIb, niveau B) peuvent être envisagés pour des lésions courtes (< 25 cm).

Chez les patients à haut risque chirurgical, la chirurgie est indiquée pour les lésions longues (≥ 25 cm) de l'artère fémorale superficielle quand une veine autologue est disponible et l'espérance de vie est > 2 ans¹⁸ (classe I, niveau B). Chez les patients non éligibles à la chirurgie, le traitement endovasculaire peut être envisagé pour les lésions fémoropoplitées longues¹⁸ (classe IIb, niveau C).

En conclusion, le traitement endovasculaire avec pose d'une endoprothèse a un intérêt dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres, notamment chez les patients symptomatiques ayant une AOMI imputable à des lésions fémoro-poplitées au-dessus du genou.

L'intérêt des endoprothèses ELUVIA de longueur de 150 mm ne peut être déterminé en l'absence de données spécifiques.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vue des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ELUVIA:

- est établi pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.
- N'est pas établi pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable pour des lésions de longueur >14 cm et ≤ 19 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet
- N'est pas établi pour l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ELUVIA de longueur 150 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 ¹⁶:

¹⁸ 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..

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

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

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

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 %¹⁶ 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 ans¹⁶.

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

Une autre endoprothèse périphérique à élution de principe actif est inscrite sur la LPPR. ELUVIA répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ELUVIA a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies artérielles occlusives.

En conclusion, au vu des données fournies la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que

- le service rendu de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA (de l'ensemble des références faisant l'objet de la demande exceptées les références de 150 mm) est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

- le service rendu des références de 150 mm de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA est insuffisant pour l'inscription sur la liste des

produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

- le service attendu de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (pour des lésions de longueur >14 cm et ≤ 19 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multi-disciplinaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX.

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Les résultats de l'étude IMPERIAL mettent en évidence la non-infériorité de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA par rapport à l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX :

- Sur la perméabilité primaire à 12 mois (critère de jugement principal d'efficacité) (87,1 % dans le groupe ELUVIA versus 81,0 % dans le groupe ZILVER PTX, $p < 0,0001$, analyse en PP)
- Sur l'absence d'évènement indésirable majeur à 12 mois (critère de jugement principal de sécurité) (95,2 % dans le groupe ELUVIA versus 90,7 % dans le groupe ZILVER PTX, $p < 0,0001$, analyse en PP)

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu de l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ELUVIA par rapport à l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante au stade ischémie permanente imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

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

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour l'année 2017 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 poses d'endoprothèses peuvent être faites pour un patient.

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients ayant reçu un stent périphérique pour le traitement d'une artériopathie oblitérante des artères fémoro-poplitées, une analyse des données brutes de la base du PMSI a été réalisée pour l'année 2016. Les données se

rapportent à l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO). Pour chaque séjour, les informations recueillies sont anonymisées et de type administratives et médicales car elles contiennent l'ensemble des prestations de séjour et de soins délivrés aux patients.

Pour cette analyse, les séjours sélectionnés étaient ceux au cours desquels :

- la réalisation d'au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique a été effectué (codage CCAM EAAF002, EAAF004, EAAF006, EEPF001).
- un diagnostic principal ou associé d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été posé selon des codes CIM 10 décrivant au mieux la pathologie (code CIM10 I7020, I7080, I7021, I7081, I7090, I7091, I738, I739, I771 cf. tableau 10).

Tableau 10 : Codes CIM 10 utilisés pour décrire l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Code CIM 10	Libellé du code associé
I7020	Athérosclérose des artères distales, sans gangrène
I7021	Athérosclérose des artères distales, avec gangrène
I7080	Athérosclérose d'autres artères, sans gangrène
I7081	Athérosclérose d'autres artères, avec gangrène
I7090	Athérosclérose généralisée et sans précision, sans gangrène
I7091	Athérosclérose généralisée et sans précision, avec gangrène
I738	Autres maladies vasculaires périphériques précisées
I739	Maladie vasculaire périphérique sai
I771	Sténose d'une artère

Source OMS 2010

Un patient pouvant avoir plusieurs séjours au cours d'une même année, le nombre de patients concernés par ces séjours a été ensuite calculé.

Au total, en 2016, 17 278 patients ont reçu une endoprothèse périphérique dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs selon les données du PMSI.

Néanmoins, ces données ne permettent pas de connaître le nombre de patients traités par la pose d'une endoprothèse intéressant l'artère fémoro-poplitée.

La population cible d'ELUVIA peut donc être estimée au maximum à 17 278 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude IMPERIAL Etude IMPERIAL : A randomized trial coMParing the ELUVIA dRug-eluting stent versus Zilver PTX stent for treatment of superficial femoral and/or proximal popliteal arteries (rapport d'étude) Gray WA, Keirse K, Soga Y, Benko A, Babaev A, Yokoi Y, Schroeder H, Prem JT, Holden A, Popma J, Jaff MR, Diaz-Cardelle J, Müller-Hülsbeck S; IMPERIAL investigators. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial. Lancet 2018; 392: 1541–51
Type de l'étude	Étude multicentrique, comparative, randomisée (2 :1) simple aveugle, contrôlée de non infériorité
Date et durée de l'étude	Entre le 3 décembre 2015 et le 15 février 2017
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'ELUVIA à l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle (SFA) et/ou de l'artère poplitée proximale (PPA). Une étude en ouvert, non randomisée pour les lésions longues (> 140 mm) était réalisée simultanément.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion - Patients âgés de plus de 18 ans - Patients ayant une AOMI au stade 2, 3, ou 4 de la classe Rutherford. - sténose(s) ou resténose (s) ou occlusion(s) situées dans l'artère native fémorale superficielle et/ou l'artère poplitée proximale : • degré de sténose $\geq 70\%$ par évaluation visuelle des angiographies • diamètre de vaisseau ≥ 4 mm et ≤ 6 mm • longueur totale de la lésion (ou de la série de lésions) ≥ 30 mm et ≤ 140 mm (pour l'étude lésions longues : longueur totale des lésions > 140 mm et ≤ 190 mm, impliquant le chevauchement de 2 stents ELUVIA). • longueur de lésion ≤ 120 mm pour les lésions occlusives nécessitant l'utilisation d'un dispositif de re-entrée (pour l'étude LL : longueur > 120 mm et ≤ 170 mm). • lésion cible située au moins 3 cm au-dessus du bord inférieur du fémur - une artère infrapoplitée ou poplitée perméable Critères de non inclusion (principaux) - Lésion stentée précédemment - Lésion cibles traitées avec un ballon à élution de principe actif < 12 mois avant l'inclusion dans l'étude - Patients ayant eu un traitement chirurgical de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale afin de traiter une pathologie athérosclérotique - Antécédents d'amputation du membre cible - Espérance de vie < 24 mois pour des raisons médicales autres
Cadre et lieu de l'étude	54 centres aux États-Unis, en Allemagne, Canada et au Japon
Produits étudiés	Endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA Bras contrôle : endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX
Critère de jugement principal	Essai randomisé Le critère de jugement principal de sécurité était le taux d'événements indésirables majeurs (MAE), associant la mortalité de toute cause à 1 mois de suivi, une amputation majeure du membre traité à 12 mois de suivi et/ou le taux de TLR à 12 mois de suivi. Le critère de jugement principal d'efficacité perméabilité primaire évaluée à 12 mois de

	suivi, définie par un ratio de vitesse systolique maximale (PSVR, Peak Systolic Velocity Ratio) $\leq 2,4$ en l'absence de revascularisation de la lésion cible (TLR) cliniquement prouvée¹⁹ et de pontage de la lésion cible (évaluation par échographie duplex – DUS, évaluation par un corelab indépendant). <u>Sous-groupe lésions longues</u> Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 12 mois après la procédure.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères secondaires évaluent notamment : - le succès technique et le succès procédural - le taux de MAE à 1 mois de suivi - la perméabilité primaire assistée évaluée à 6, 12, 24 et 60 mois de suivi - les taux de TLR et TVR cliniquement motivés, à chaque terme de suivi - les événements indésirables (inattendus, majeurs, sévères, liés à la procédure/au dispositif médical), à chaque terme de suivi - les événements indésirables non sévères et non liés à la procédure/au dispositif médical, à chaque terme du suivi jusqu'à 12 mois, - le taux de fracture de stent, à 12, 24 et 60 mois de suivi (définitions VIVA) - la distribution des patients dans la classification de Rutherford évaluée à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi en comparaison à l'inclusion - les taux de maintien d'amélioration clinique, principal et secondaire, évalués à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi par l'évolution dans la classification de Rutherford en comparaison à l'inclusion - le taux d'amélioration hémodynamique, évalué par l'indice de pression systolique cheville-bras (ABI) à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi en comparaison à l'inclusion - l'amélioration de la marche à 12 mois de suivi (test de marche « 6 minutes » ou 6MHW) - l'amélioration de la marche et l'état de santé (valeurs d'utilité) évalués à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi par les questionnaires WIQ et EQ-5D™ en comparaison à l'inclusion.
Taille de l'échantillon	527 – 535 patients devraient être inclus dans l'étude : - 465 dans l'essai contrôlé randomisé : 310 patients dans le groupe ELUVIA et 155 patients dans le groupe ZILVER PTX - 12 – 20 patients dans l'étude de pharmacocinétique - 50 patients dans le sous-groupe lésions longues
Méthode de randomisation	Randomisation 2 :1
Méthode d'analyse des résultats	<u>Essai randomisé</u> L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité de l'endoprothèse ELUVIA par rapport à l'endoprothèse ZILVER PTX : test unilatéral de Farrington - Manning avec un risque de première espèce $\alpha = 0,05$, seuil de non infériorité de 10 %, L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à démontrer la non-infériorité de l'endoprothèse ELUVIA par rapport à l'endoprothèse ZILVER PTX : test unilatéral de Farrington - Manning avec un risque de première espèce $\alpha = 0,05$, seuil de non infériorité de 10 %. <u>Lésions longues</u> Un critère de performance de 60 % (non statistically driven) établi à partir de données de la littérature. Si la perméabilité primaire à 12 mois était supérieure à cet objectif de performance ELUVIA serait considéré comme ayant une efficacité acceptable dans les lésions longues
RESULTATS	

¹⁹ Cliniquement prouvée une réintervention dans les 5 mm proximal ou distal de la lésion initiale pour des sténoses ≥ 50 % en présence de symptômes récurrents (≥ 1 modification de la catégorie de Rutherford) ou associé à une diminution de l'ABI/TBI ≥ 20 % ou $\geq 0,15$ dans le segment traité.

Nombre de sujets analysés	<u>Essai randomisé</u> Avec une perméabilité primaire attendue à 1 an pour ELUVIA et ZILVER PTX de 83,0 %, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 15 % à 6 mois, et une marge de non infériorité de -10 %, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 465 patients sont randomisés. Avec un critère de sécurité attendu de 90 %, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 15 % à 6 mois, et une marge de non infériorité de -10 %, 92 % est atteinte dès lors que 465 patients sont randomisés.
	<u>Lésions longues</u> Une population d'environ 50 patients était estimée pertinente pour établir l'efficacité d'ELUVIA chez les patients présentant une longue lésion.
Durée du suivi	Entre le 3 décembre 2015 et le 15 février 2017, 524 patients étaient inclus dans l'étude : - 465 patients dans l'essai contrôlé randomisé : 309 patients dans le groupe ELUVIA et 156 patients dans le groupe ZILVER PTX - 50 patients dans le groupe lésion longue - 13 patients dans l'étude de pharmacocinétique Le rapport fourni rapporte les résultats au 28 décembre 2017. À cette date, 452/465 (97,2 %) des patients inclus dans l'essai contrôlé randomisé avaient un suivi à 1 an ; 13/13 (100 %) patients dans l'étude de pharmacocinétique et 50/50 (100 %) dans l'étude lésion longue.

Visite	Visite effectuée	Visite non effectuée					En attente des données
	Décès	Perdu de vue ou retrait de consentement	Visite manquée	Fenêtre fermée	Fenêtre ouverte		
Essais contrôlés randomisés							
ELUVIA (n = 309)							
1 mois	305	0	2	2	0	0	0
6 mois	292	2	4	11	0	0	0
12 mois	274	6	9	8	0	9	3
ZILVER PTX (n = 156)							
1 mois	154	0	1	1	0	0	0
6 mois	145	3	3	5	0	0	0
12 mois	135	6	4	4	0	0	6
Etude de pharmacocinétique							
ELUVIA (n = 13)							
1 mois	13	0	0	0	0	0	0
6 mois	13	0	0	0	0	0	0
12 mois	12	1	0	0	0	0	0
Lésions longues							
ELUVIA (n = 50)							
1 mois	50	0	0	0	0	0	0
6 mois	49	0	0	1	0	0	0
12 mois	46	0	1	2	0	0	1

*10 patients dans l'essai contrôlé randomisé avaient retiré leur consentement/ 1 patient dans l'étude de pharmacocinétique avait retiré son consentement
\$ 2 patients avaient arrêtés l'étude en raison d'évènements indésirables (non liés au dispositif ou à la procédure selon les investigateurs)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

	ELUVIA N=309	ZILVER PTX N=156	p
Age	68.5±9.5	67.8±9.4	NS
Sexe masculin	66.0% (204/309)	66.7% (104/156)	NS
Statut tabagisme			
- actuel	35.3% (109/309)	40.4% (63/156)	NS
- antécédent	50.8% (157/309)	43.6% (68/156)	NS
- jamais	13.6% (42/309)	14.1% (22/156)	NS
- inconnu	0.3% (1/309)	1.9% (3/156)	NS
Diabète (actuel)	41.7% (129/309)	43.6% (68/156)	NS
- type 1	2.3% (3/129)	4.4% (3/68)	NS
- type 2	92.2% (119/129)	94.1% (64/68)	NS
- inconnu	5.4% (7/129)	1.5% (1/68)	NS
Traitement du diabète			
- régime	31.0% (40/129)	25.0% (17/68)	NS
- régime (seul)	9.3% (12/129)	4.4% (3/68)	NS
- pharmacologique	89.9% (116/129)	94.1% (64/68)	NS
per os	72.1% (93/129)	75.0% (51/68)	NS
insuline	38.0% (49/129)	38.2% (26/68)	NS
autre	1.6% (2/129)	0.0% (0/68)	NS
inconnu	0.8% (1/129)	1.5% (1/68)	NS
Antécédent d'hyperlipidémie nécessitant un traitement	76.3% (235/308)	75.6% (118/156)	NS
Antécédent d'hypertension nécessitant un traitement	82.2% (254/309)	85.3% (133/156)	NS
Antécédent de BPCO	15.6% (48/308)	18.1% (28/155)	NS
Antécédent de maladie coronaire	50.8% (156/307)	45.2% (70/155)	NS
Antécédent d'IDM	19.6% (60/306)	17.5% (27/154)	NS
Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive	8.5% (26/307)	7.8% (12/154)	NS
Classification NYHA			
I	19.2% (5/26)	25.0% (3/12)	NS
II	23.1% (6/26)	41.7% (5/12)	NS
III	15.4% (4/26)	8.3% (1/12)	NS
IV	0.0% (0/26)	0.0% (0/12)	NS
inconnu	42.3% (11/26)	25.0% (3/12)	NS
Antécédent de PCI	32.5% (100/308)	34.2% (53/155)	NS
Antécédent de pontage chirurgical	14.0% (43/308)	13.5% (21/156)	NS
Statut angineux (actuel)			
- stable	10.4% (32/309)	12.2% (19/156)	NS
- instable	0.0% (0/309)	0.0% (0/156)	NS
- absence	86.7% (268/309)	86.5% (135/156)	NS
- inconnu	2.9% (9/309)	1.3% (2/156)	NS
Antécédent d'AIT	4.5% (14/308)	3.9% (6/155)	NS
Antécédent d'AVC	9.7% (30/309)	9.0% (14/156)	NS
Antécédent d'insuffisance rénale	8.1% (25/309)	7.1% (11/156)	NS
Antécédent d'intervention rénale percutanée	1.9% (6/309)	0.6% (1/155)	NS
Antécédent de chirurgie vasculaire périphérique	13.0% (40/308)	9.6% (15/156)	NS
Antécédent d'intervention endovasculaire sur le vaisseau cible	8.7% (27/309)	11.0% (17/155)	NS
Type d'intervention			
- athérectomie	1.3% (4/309)	3.2% (5/156)	NS
- ballon actif	2.6% (8/309)	1.9% (3/156)	NS
- PTA	6.1% (19/309)	7.7% (12/156)	NS
- stent	0.6% (2/309)	0.0% (0/156)	NS
- autre	1.0% (3/309)	1.9% (3/156)	NS
Antécédent d'autre intervention endovasculaire périphérique (hors vaisseau cible)	36.2% (112/309)	31.6% (49/155)	NS
Intervention la plus récente			
- athérectomie	8.4% (26/309)	7.7% (12/156)	NS
- ballon actif	9.4% (29/309)	7.7% (12/156)	NS
- PTA	16.8% (52/309)	12.8% (20/156)	NS
- stent	23.9% (74/309)	21.8% (34/156)	NS
- autre	0.6% (2/309)	2.6% (4/156)	NS
Antécédent de claudication	98.4% (303/308)	97.4% (151/155)	NS

Caractéristiques des lésions dans l'essai contrôlé randomisé

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

	ELUVIA N=309	ZILVER PTX N=156
Membre traité		
Droite	51.5% (159/309)	55.1% (86/156)
Gauche	48.5% (150/309)	44.9% (70/156)
Segment traité		
Ostium	1.6% (5/309)	0.6% (1/156)
Proximal	12.9% (40/309)	10.3% (16/156)
Milieu	65.0% (201/309)	66.7% (104/156)
Distal	66.3% (205/309)	65.4% (102/156)
Artère poplitée proximale	18.0% (37/205)	12.7% (13/102)
Mm de l'ostium (mm)	168.0±73.4 (270) (0.0, 379.6)	168.5±71.2 (126) (4.4, 343.1)
Longueur (mm)	86.5±36.9 (308) (12.6, 171.3)	81.8±37.3 (154) (12.6, 164.6)
Diamètre proximal du vaisseau (lésion traitée)	5,4 ±0,6 (309) (4.0,6.2)	5,5 ±0,6 (156) (4.0,6.0)
Diamètre distal du vaisseau (lésion traitée)	5,4 ±0,6 (309) (4.0,6.2)	5,4 ±0,6 (156) (4.0,6.0)
Type de lésion		
Eccentrique	66.9% (206/308)	67.1% (104/155)
Concentrique	33.1% (102/308)	32.9% (51/155)
Courbure (degré)		
>45°	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
>90°	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
Thrombus		
Grade 0	100.0% (308/308)	100.0% (155/155)
Grade 1	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
Grade 2	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
Grade 3	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
Grade 4	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
Grade 5	0.0% (0/308)	0.0% (0/155)
Calcification		
Aucune/légère	36.5% (112/307)	32.3% (50/155)
Modérée	22.8% (70/307)	34.8% (54/155)
Sévère	40.1% (123/307)	32.3% (50/155)
Inconnu	0.7% (2/307)	0.6% (1/155)
Ulcérations	5.2% (16/309)	2.6% (4/156)
Anévrisme	0.0% (0/309)	2.6% (4/156)
Perméabilité jusqu'au pied	94.8% (293/309)	93.6% (146/156)
Artère tibiale antérieure (perméabilité)	42.1% (130/309)	47.4% (74/156)
Artère tibiale postérieure	57.9% (179/309)	60.9% (95/156)
Artère peronière	71.5% (221/309)	64.7% (101/156)
Artère profunda femoris	83.2% (257/309)	82.7% (129/156)
% de sténose	80.7±16.5 (308) (30.4, 100.0)	80.8±16.4 (155) (39.0, 100.0)
< 50 %	1.6% (5/308)	1.9% (3/155)
50 % - < 100 %	67.2% (207/308)	67.7% (105/155)
100 (occlusion)	31.2% (96/308)	30.3% (47/155)

Lésions longues	
	ELUVIA N=50
Age	68.2±8.9 (51.0, 84.0)
Sexe masculin	64.0% (32/50)
Statut tabagisme	
- actuel	32.0% (16/50)
- antécédent	52.0% (26/50)
- jamais	16.0% (8/50)
- inconnu	0.0% (0/50)
Diabète (actuel)	40.0% (20/50)
- type 1	5.0% (1/20)
- type 2	90.0% (18/20)
- inconnu	5.0% (1/20)
Traitement du diabète	
- régime	20.0% (4/20)
- régime (seul)	5.0% (1/20)
- pharmacologique	95.0% (19/20)

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

	per os	85.0% (17/20)
	insuline	40.0% (8/20)
	autre	0.0% (0/20)
	inconnu	0.0% (0/20)
	Antécédent d'hyperlipidémie nécessitant un traitement	82.0% (41/50)
	Antécédent d'hypertension nécessitant un traitement	92.0% (46/50)
	Antécédent de BPCO	18.0% (9/50)
	Antécédent de maladie coronaire	56.0% (28/50)
	Antécédent d'IDM	18.0% (9/50)
	Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive	16.0% (8/50)
	Classification NYHA	
	I	25.0% (2/8)
	II	50.0% (4/8)
	III	0.0% (0/8)
	IV	0.0% (0/8)
	inconnu	25.0% (2/8)
	Antécédent de PCI	36.0% (18/50)
	Antécédent de pontage chirurgical	14.3% (7/49)
	Statut angineux (actuel)	
	- stable	10.0% (5/50)
	- instable	0.0% (0/50)
	- absence	88.0% (44/50)
	- inconnu	2.0% (1/50)
	Antécédent d'AIT	10.0% (5/50)
	Antécédent d'AVC	18.0% (9/50)
	Antécédent d'insuffisance rénale	6.0% (3/50)
	Antécédent d'intervention rénale percutanée	0.0% (0/50)
	Antécédent de chirurgie vasculaire périphérique	4.0% (2/50)
	Antécédent d'intervention endovasculaire sur le vaisseau cible	6.0% (3/50)
	Type d'intervention	
	- athérectomie	2.0% (1/50)
	- ballon actif	0.0% (0/50)
	- PTA	4.0% (2/50)
	- stent	0.0% (0/50)
	- autre	0.0% (0/50)
	Antécédent d'autre intervention endo-vasculaire périphérique (horsvaisseau cible)	40.0% (20/50)
	Intervention la plus récente	
	- athérectomie	16.0% (8/50)
	- ballon actif	12.0% (6/50)
	- PTA	26.0% (13/50)
	- stent	26.0% (13/50)
	- autre	0.0% (0/50)
	Antécédent de claudication	98.0% (49/50)
Caractéristiques des lésions longues (rapportées par le Core Lab)		
ELUVIA N=50		
Membre traité		
Droite		64.0% (32/50)
Gauche		36.0% (18/50)
Segment traité		
Ostium		2.0% (1/50)
Proximal		54.0% (27/50)
Milieu		90.0% (45/50)
Distal		76.0% (38/50)
Artère poplitée proximale		18.4% (7/38)
Mm de l'ostium (mm)		93.5±58.6 (46) (0.0, 260.5)
Longueur (mm)		162.8±34.7 (49) (55.6, 243.8)
Type de lésion		
Eccentrique		64.0% (32/50)

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

	Concentrique	36.0% (18/50)					
	Courbure (degré)						
	>45°	0.0% (0/50)					
	>90°	0.0% (0/50)					
	Thrombus						
	Grade 0	100.0% (50/50)					
	Grade 1	0.0% (0/50)					
	Grade 2	0.0% (0/50)					
	Grade 3	0.0% (0/50)					
	Grade 4	0.0% (0/50)					
	Grade 5	0.0% (0/50)					
	Calcification						
	Aucune/légère	28.0% (14/50)					
	Modérée	42.0% (21/50)					
	Sévère	28.0% (14/50)					
	Inconnu	2.0% (1/50)					
	Ulcerations	8.0% (4/50)					
	Anévrisme	2.0% (1/50)					
	Perméabilité jusqu'au pied	100.0% (50/50)					
	Artère tibiale antérieure (perméabilité)	40.0% (20/50)					
	Artère tibiale postérieure	56.0% (28/50)					
	Artère peronière	72.0% (36/50)					
	Artère profunda femoris	86.0% (43/50)					
	% de sténose	81.9±15.0 (50) (49.8, 100.0)					
	< 50 %	2.0% (1/50)					
	50 % - < 100 %	66.0% (33/50)					
	100 (occlusion)	32.0% (16/50)					
Résultats inhérents au critère de jugement principal							

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

	Absence d'évènement indésirable à 12 mois	94.9% (259/273)	91.0% (121/133)	3.9% [-1.6%, 9.4%]	- 0.46%	-10%	<.0001
		ELUVIA N=277 patients	ZILVER PTX N=137 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure IC 95% Farrington -Manning	Marge de non infériorité (Delta)	P non-inf ²
	Analyse en PP (457 patients, 457 lésion) ³						
	Absence d'évènement indésirable à 12 mois	95,2 % (257/270)	90,7 % (117/129)	4,5 % [-1,1%, 10,1%]	0,09 %	-10 %	<.0001
	Lésions longues La perméabilité primaire à 12 mois et le nombre d'évènement indésirables majeurs sont décrits dans le tableau ci-dessous. IMPERIAL LL – Critères principaux d'efficacité et sécurité à 12 mois Analyse ITT (N=50 patients, 50 lésions)						
			ELUVIA N=50	[IC95%]			
	Perméabilité primaire ¹		86.4% (38/44)	[72.6%, 94.8%]			
	Absence de MAE		93.2% (41/44)	[81.3%, 98.6%]			
	1 ces résultats prennent en compte toutes les données disponibles y compris les patients ayant effectué une visite en dehors de la fenêtre définie						
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Amélioration clinique La distribution dans la classification de Rutherford des patients inclus dans l'étude IMPERIAL est décrite dans le tableau ci-dessous.						
	ELUVIA (N=365)						
	Catégorie Rutherford	Inclusion		12 mois			
	0	0.0% (0/307)		69.4% (186/268)			
	1	0.0% (0/307)		16.8% (45/268)			
	2	32.6% (100/307)		8.2% (22/268)			
	3	62.2% (191/307)		4.9% (13/268)			
	4	5.2% (16/307)		0.0% (0/268)			
	5	0.0% (0/307)		0.7% (2/268)			
	6	0.0% (0/307)		0.0% (0/268)			
	Maintien d'amélioration clinique, principal		89.5% (238/266)				
	Maintien d'amélioration clinique, secondaire		92.1% (245/266)				
	Détérioration clinique		1.5% (4/266)				
	Pas de changement		6.4% (17/266)				
	ZILVER PTX (N=156)						
	Catégorie Rutherford	Inclusion		12 mois			
	0	0.0% (0/156)		63.1% (82/130)			
	1	0.0% (0/156)		22.3% (29/130)			
	2	28.2% (44/156)		6.2% (8/130)			
	3	64.7% (101/156)		5.4% (7/130)			
	4	7.1% (11/156)		2.3% (3/130)			

5	0.0% (0/156)	0.8% (1/130)
6	0.0% (0/156)	0.0% (0/130)
Maintien d'amélioration clinique, principal		83.8% (109/130)
Maintien d'amélioration clinique, secondaire		90.0% (117/130)
Détérioration clinique		3.8% (5/130)
Pas de changement clinique		6.2% (8/130)

La distribution dans la classification de Rutherford des patients inclus dans l'étude IMPERIAL pour les lésions longues est décrite dans le tableau ci-dessous.

ELUVIA (N=50)		
Catégorie Rutherford	Inclusion	12 mois
0	0.0% (0/50)	73.3% (33/45)
1	0.0% (0/50)	13.3% (6/45)
2	24.0% (12/50)	11.1% (5/45)
3	74.0% (37/50)	2.2% (1/45)
4	2.0% (1/50)	0.0% (0/45)
5	0.0% (0/50)	0.0% (0/45)
6	0.0% (0/50)	0.0% (0/45)
Maintien d'amélioration clinique, principal		1.1% (41/45)
Maintien d'amélioration clinique, secondaire		97.8% (44/45)
Détérioration clinique		0.0% (0/45)
Pas de changement clinique		2.2% (1/45)

- amélioration hémodynamique (indice de pression systolique cheville-bras - ABI)

Dans IMPERIAL RCT, par rapport à l'inclusion, il est rapporté à 12 mois de suivi une amélioration hémodynamique chez 80,7% des patients ELUVIA et 80,8% des patients ZILVER PTX ($p=0,9835$), ces pourcentages augmentant à 84,3% et 88,3% en incluant les TLR ($p=0,2922$). Un ABI moyen de 1,0 est atteint pour les 2 groupes.

Dans IMPERIAL LL, par rapport à l'inclusion, il est rapporté à 12 mois de suivi une amélioration hémodynamique chez 81,4% des patients (88,4% des patients en incluant les TLR), avec atteinte d'un ABI moyen de 1,0.

**IMPERIAL RCT – Distribution ABI
ITT (N=465 membres inférieurs)**

ELUVIA (309 membres inf)	Inclusion	12 mois
ABI	0.7±0.2 (289) (0.2, 1.6)	1.0±0.2 (261) (0.4, 1.6)
Evolution ABI		0.2±0.2 (248) (-0.6, 1.0)
Amélioration hémodynamique		80.7% (213/264)
Amélioration hémodynamique (TLR inclus)		84.3% (220/261)
ZILVER PTX (156 membres inf)	Inclusion	12 mois
ABI	0.8±0.2 (149) (0.3, 2.4)	1.0±0.2 (128) (0.4, 1.7)
Evolution ABI		0.2±0.3 (124) (-1.5, 1.3)
Amélioration hémodynamique		80.8% (105/130)
Amélioration hémodynamique (TLR inclus)		88.3% (113/128)

**IMPERIAL LL – Distribution ABI
ITT (N=50 membres inférieurs)**

ELUVIA (50 membres inf)	Inclusion	12 mois
ABI	0.7±0.2 (46) (0.3, 1.2)	1.0±0.1 (43) (0.6, 1.3)
Evolution ABI		0.3±0.2 (40) (-0.1, 0.6)
Amélioration hémodynamique		81.4% (35/43)
Amélioration hémodynamique (TLR inclus)		88.4% (38/43)

- amélioration de la marche et de l'état de santé (test de marche « 6 minutes », questionnaires WIQ et EQ-5D)
La distance, la vitesse de marche et la capacité de monter les escaliers sont améliorées significativement par rapport à l'inclusion à 12 mois de suivi dans IMPERIAL RCT pour les 2 groupes de patients ainsi que dans IMPERIAL LL.
Aucune différence significative n'est mise en évidence en termes de qualité de vie entre les patients ELUVIA et les patients ZILVER PTX.

- Perméabilité primaire assistée
La perméabilité primaire à 6 mois et 12 mois et la perméabilité primaire assistée à 6 mois et 12 mois sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Perméabilité primaire à 6 mois et 12 mois

ITT	ELUVIA N=280 patients	ZILVER PTX N=141 patients
6 mois		
Perméabilité primaire	274/290 (92,4 %)	129/147 (87,8 %)
Perméabilité primaire assistée	273/283 (96,5 %)	137/144 (95,1 %)
12 mois		
Perméabilité primaire	213/266 (86,8 %)	106/130 (81,5 %)
Perméabilité primaire assistée	237/255 (92,9 %)	114/127 (89,8%)

Effets indésirables

Événements indésirables

	ELUVIA N=309	ZILVER PTX N=156	Risque relatif [IC95%]	Différence [IC95%]	p
MAE (critère composite)	5.1% (14/273)	9.0% (12/133)	0.57 [0.27, 1.19]	-3.9% [-9.4%, 1.6%]	0.1325
Décès de toute cause (4 mois de suivi)	0.0% (0/273)	0.0% (0/133)	NA	0.0% [NA, NA]	NA
Amputation majeure du membre-cible	0.4% (1/273)	0.0% (0/133)	NA ^f	0.4% [-0.4%, 1.1%]	1.0000
TLR	4.8% (13/273)	9.0% (12/133)	0.53 [0.25, 1.12]	-4.3% [-9.7%, 1.2%]	0.0937
cliniquement motivé	4.8% (13/273)	9.0% (12/133)	0.53 [0.25, 1.12]	-4.3% [-9.7%, 1.2%]	0.0937
non cliniquement motivé	0.0% (0/273)	0.0% (0/133)	NA	0.0% [NA, NA]	NA

IMPERIAL LL – Critères secondaires de sécurité à 12 mois ITT (N=50 patients)

	ELUVIA N=50	[IC95%]
MAE (critère composite)	6.8% (3/44)	[1.4%, 18.7%]
Décès de toute cause (1 mois de suivi)	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
Amputation majeure du membre-cible	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
TLR	6.8% (3/44)	[1.4%, 18.7%]
cliniquement motivé	6.8% (3/44)	[1.4%, 18.7%]
non cliniquement motivé	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]

MAE	ELUVIA N=50	[IC95%]
Tous décès, amp, TVR	9.1% (4/44)	[2.5%, 21.7%]
Tous décès, amp, TLR	6.8% (3/44)	[1.4%, 18.7%]
Tous décès	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
cardiaque	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
vasculaire	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
non-cardiovasculaire	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
Amputation	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
majeure	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
mineure	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
TVR	9.1% (4/44)	[2.5%, 21.7%]
TLR	6.8% (3/44)	[1.4%, 18.7%]
cliniquement motivé	6.8% (3/44)	[1.4%, 18.7%]
non cliniquement motivé	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
Thrombose de stent	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
Occlusion complète	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]
Limitant le flux	0.0% (0/44)	[0.0%, 8.0%]

Dans le sous-groupe lésion longue 26 événements indésirables (15/50 patients) graves étaient rapportés.