

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 04/04/2019 et du 02/07/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 16/07/2019

CONCLUSIONS

iVASCULAR LUMINOR 35, ballon à élution de paclitaxel

Demandeur : iVASCULAR France SAS (France)

Fabricant : LVD Biotech (Espagne)

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

Indications retenues :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur ≤ 15 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 5 et 7 mm. La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Katsanos et al. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, en raison de : – l'intérêt thérapeutique du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 dans cette indication, – l'intérêt de santé publique du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
Comparateur(s) retenu(s) :	Ballon nu
Amélioration du SA:	ASA IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : – Les recommandations du KCE de 2014 relatives à la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs, – Les recommandations concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques rédigées en 2017 par l'<i>European Society of Cardiology (ESC)</i> en collaboration avec l'<i>European Society for Vascular Surgery (ESVS)</i>, – La métaanalyse de Kastanos et al publiée en décembre 2018, – L'analyse des données relatives aux dispositifs à élution de paclitaxel réalisée par la FDA. Deux études spécifiques d'iVASCULAR LUMINOR 35 : – Les résultats de l'étude EFFPAC (rapport d'étude) spécifique d'iVASCULAR LUMINOR 35, – Les résultats du registre espagnol (rapport d'étude)
Éléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques : – Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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. – Un site précédemment dilaté avec un ballonnet actif iVASCULAR LUMINOR ne doit pas être dilaté de nouveau avec un ballonnet actif. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet actif iVASCULAR LUMINOR l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux (ballonnet nu). – Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet iVASCULAR LUMINOR. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs iVASCULAR LUMINOR chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Chaque segment doit être traité au moins une fois avec un ballonnet neuf et essayer de minimiser le chevauchement des segments traités. – Cependant, l'utilisation d'un ballonnet iVASCULAR LUMINOR est limitée à 2 au cours d'une même intervention. – L'utilisation d'un ballonnet iVASCULAR LUMINOR nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. – L'utilisation du ballonnet actif iVASCULAR LUMINOR est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplastie artérielle percutanée avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif iVASCULAR LUMINOR à la transmission : – des résultats à long terme de l'étude EFFPAC. – des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche. Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.
Population cible :	La population cible est estimée entre 19 100 et 26 730 patients an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

IVascular Luminor 35

Références des cathéters de longueur 80 cm							
Diamètre Ballonnet (mm)	Longueur du ballonnet (mm)						
	20	40	60	80	120	150	200
5.0	BP DPC35 080 500 020	BP DPC35 080 500 040	BP DPC35 080 500 060	BP DPC35 080 500 080	BP DPC35 080 500 120	BP DPC35 080 500 150	NA
6.0	BP DPC35 080 600 020	BP DPC35 080 600 040	BP DPC35 080 600 060	BP DPC35 080 600 080	BP DPC35 080 600 120	BP DPC35 080 600 150	NA
7.0	BP DPC35 080 700 020	BP DPC35 080 700 040	BP DPC35 080 700 060	BP DPC35 080 700 080	BP DPC35 080 700 120	NA	NA

Références des cathéters de longueur 140 cm							
Diamètre Ballonnet (mm)	Longueur du ballonnet (mm)						
	20	40	60	80	120	150	200
5.0	BP DPC35 140 500 020	BP DPC35 140 500 040	BP DPC35 140 500 060	BP DPC35 140 500 080	BP DPC35 140 500 120	BP DPC35 140 500 150	NA
6.0	BP DPC35 140 600 020	BP DPC35 140 600 040	BP DPC35 140 600 060	BP DPC35 140 600 080	BP DPC35 140 600 120	BP DPC35 140 600 150	NA
7.0	BP DPC35 140 700 020	BP DPC35 140 700 040	BP DPC35 140 700 060	BP DPC35 140 700 080	BP DPC35 140 700 120	NA	NA

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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 **≤ à 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**.

Les indications du marquage CE d'IVASCULAR LUMINOR 35 sont les suivantes :

Le dispositif est indiqué pour dilater des sténoses localisées dans les artères iliaques, fémorales, iliofémorales, poplitées, infrapoplitées, et rénales ainsi que pour le traitement de lésions obstructives de fistules artérioveineuses originaux ou artificielles, se présentant avec des diamètres entre **5 et 7 mm** et des longueurs de **20 à 150 mm**. Il est aussi indiqué pour la post-dilatation du stent dans le système vasculaire périphérique.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur revendiqué pour le cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 ou 18 est le **ballonnet nu**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par « l'Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios » (n°0318), Espagne.

03.2. DESCRIPTION

Le ballon à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 est un cathéter à ballonnet coaxial (à double conduit depuis le connecteur à la pointe), appelé aussi OTW (Over The Wire), dessiné pour angioplasties transluminales percutanées de petites artères périphériques.

Une lumière est destinée à l'insertion d'un fil-guide, menant le cathéter à la lésion, tandis que l'autre lumière permet le passage d'un liquide de contraste vers le ballonnet.

Le ballonnet est recouvert du principe actif (paclitaxel) et d'un excipient lipophile (ester organique biocompatible). La dose de paclitaxel est 3,0 µg/mm² de surface de ballonnet.

Aux deux extrémités du ballonnet se trouvent deux marqueurs radio-opaques.

Le diamètre maximal du guide ne doit pas dépasser 0,89 mm (0,035 po) pour iVASCULAR LUMINOR 35. La longueur utile du cathéter est de 80 cm ou 140 cm en fonction de la référence.

Les différences entre iVASCULAR LUMINOR 18 et 35 reposent :

- sur le diamètre du fil guide : Le diamètre maximal du guide ne doit pas dépasser 0,89 mm (0,035 po) pour iVASCULAR LUMINOR 35.
- Sur la longueur utile du cathéter qui varie entre 80 et 140 cm pour iVASCULAR LUMINOR 35 et 100 et 140 cm iVASCULAR LUMINOR 18,
- Sur le diamètre des ballons disponibles compris entre diamètre compris entre 4 et 7 mm pour iVASCULAR LUMINOR 18 et compris entre 5 et 7 mm pour iVASCULAR LUMINOR 35.

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. iVASCULAR LUMINOR 35 est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.

La durée du gonflage doit se situer entre 30 secondes et 1 minute.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 55,5, 01/04/2019), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code Acte	Libellé
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminale 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 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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies dans le dossier sont :

- Les recommandations du KCE de 2014 relatives à la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs,
- Les recommandations concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques rédigées en 2017 par l'*European Society of Cardiology* (ESC) en collaboration avec l'*European Society for Vascular Surgery* (ESVS),
- La métaanalyse de Jongsma¹ et al avait pour objectif de comparer l'efficacité des ballons à élution de paclitaxel à celle des ballons nus dans le traitement des lésions fémoropoplitées. Neuf études étaient retenues dont les études LEVANT 1, LEVANT 2, INPACT, BIOLUX P1, PACIFIER. Ces études ayant déjà été décrites dans les avis de la HAS, cette métaanalyse n'a pas été retenue.
- La métaanalyse de Kastanos et al publiée en décembre 2018,
- L'analyse des données relatives aux dispositifs à élution de paclitaxel réalisée par la FDA.

❶ En 2014, le KCE a élaboré une recommandation sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs. Cette recommandation a été établie à partir d'une revue systématique de la littérature et l'avis d'expert. Les niveaux de preuve des études et la force des recommandations ont été évalués selon la méthodologie GRADE. Quatre études

¹ Jongsma, H., Bekken, J. A., de Vries, J.-P. P. M., Verhagen, H. J. & Fioole, B. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. *J. Vasc. Surg.* **64**, 1503–1514 (2016)

comparant les ballons nus aux ballons à élution de principe ont été retenues^{2, 3, 4, 5}, 2 incluait des patients ayant des lésions fémoro-poplitées, une étude incluant des patients ayant des lésions fémoro-poplités au-dessus et en dessous du genou, une étude incluait des patients diabétiques au stade ischémie critique et ayant des lésions sous-poplitées.

Les niveaux de preuves étaient considérés comme faibles ou très faible.

Pour les lésions fémoro-poplitées :

- le taux de revascularisation de la lésion cible à 6, 12 18 et 24 mois était significativement inférieur chez les patients traités avec un ballon à élution de principe actif quel que soit le stade clinique:

TLR	Ballon à élution de principe actif	Ballon nu	RR
6 mois (1 étude)	3/45 (6.7%)	14/42 (33,3%)	0,42 (0.06 ; 0,65), p 0,007
12 mois (1 étude)	5/48 (10.4%)	18/52 (34.6%)	RR 0.3 (0.12 to 0.75), p=0,01
18 mois et 24 mois (2 études)	13/93 (14%)	42/94 (44.7%)	RR 0.31 (0.18 to 0.54), p< 0,001=

Aucune différence significative n'était mise en évidence pour la mortalité, le taux d'amputation.

Aucune conclusion n'avait été émise concernant la tolérance en raison du très faible niveau de preuve des données disponibles. Aucune donnée n'était disponible concernant la qualité de vie.

Le KCE⁶ en 2014 recommandait pour les lésions fémoro-poplitées qui doivent subir une revascularisation quel que soit le stade clinique l'utilisation d'un ballon à élution de principe actif ou d'une endoprothèse nue en première intention.

❶ Les recommandations concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques rédigées en 2017 par l'European Society of Cardiology (ESC)

en collaboration avec l'European Society for Vascular Surgery (ESVS)⁷ sont fournies dans le dossier. Ces recommandations sont fondées sur une analyse de la littérature ainsi que l'avis d'experts. La force des recommandations ainsi que le niveau des preuves scientifiques ont été élaborés selon des échelles prédéfinies. Pour la prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade claudication intermittente et ischémie critique chronique ces recommandations concluent qu' :

- Un traitement endovasculaire est recommandé en première intention pour les lésions courtes (< 25 cm) (classe I, niveau C) ;
- Un traitement par ballon à élution de principe actif peut être envisagé pour des lésions courtes (< 25 cm) (classe IIb, niveau A). Les études sont référencées mais les résultats ne sont décrits et aucune analyse critique de ces études n'a été rapportée.

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

3 Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ducci K, Ventoruzzo G et al. Drug eluting balloon for below the knee angioplasty evaluation: The DEBATE BTK study. *European Heart Journal*. 2012; 33:245

4 Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi JPet al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):689-699

5 Werk M, Langer S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation*. 2008; 118(13):1358-1365

⁶ Revascularisation en cas d'artériopathie périphérique du membre inférieur. Centre fédéral d'expertise de Soins et de Santé, 2014. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_221Bs_revascularisation_Synthese_03.pdf

⁷ Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816.

❶ **La métaanalyse de Katsanos⁸ et al**, publiée en décembre 2018, avait pour objectif d'évaluer le risque de décès précoce et tardif associé à l'utilisation des ballons et des endoprothèses à élution de paclitaxel, chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, au stade claudication intermittente ou ischémie critique imputable à des lésions fémoropoplitées. La recherche bibliographique était effectuée sans restriction de date jusqu'en aout 2018. Seuls les essais contrôlés randomisés ont été retenues. Vingt-huit articles totalisant 4 663 patients ont été sélectionnés : une endoprothèse à élution de paclitaxel était utilisée dans 4 études et un ballon à élution de paclitaxel était utilisé dans 24 études. Parmi ces 24 études, 16 études comparaient un ballon à élution de paclitaxel seul à un ballon nu, 4 études comparaient un ballon à élution de principe actif associé à une endoprothèse nue à un ballon nu à une endoprothèse nue et 3 études comparaient un ballon à élution de paclitaxel à un ballon nu dans le traitement de la resténose intrastent.

88,6 % des patients (4 133/4 663 patients) étaient au stade claudication intermittente et 11,4 % (530/4 663) des patients au stade ischémie critique.

La durée médiane de suivi des essais était de 2 ans (1 – 5 ans) : dans 15 études le suivi était de 1 an, dans 10 études de 2 ans, dans 1 étude de 4 ans et dans 2 études de 5 ans. Toutes les études étaient multicentriques excepté 3 études monocentriques et 3 études bicentriques

Les taux mortalité toute cause à 1 an, 2 ans et 4 et 5 ans.

A 2 ans, les taux de mortalité étaient décrits dans 12 des 28 essais, et à 4-5 ans dans 3 essais.

Tableau 1 : Mortalité à 1 an, 2 ans, 4-5 ans (métaanalyse de Katsanos et al)

	Ballon à élution de paclitaxel/endoprothèse à élution de principe actif	Bras contrôle	RR (modèle aléatoire)	I ² , T
Mortalité à 1 an	58/2506 (2,3 %)	45/1926 (2,3 %)	1,08 [IC 95 % 0,72 – 1,61]	0%
Mortalité à 2 ans	101/1397 (7,2 %)	35/919 (3,8 %)	1,68 [IC 95 % 1,15 – 2,47]	0%
Mortalité à 4-5 ans	78/529 (14,7 %)	27/334 (8,1 %)°	1,93 [IC 95 % 1,27 – 2,93]	0%

Des analyses en sous-groupe en fonction du type de dispositif utilisé, de la dose de paclitaxel ainsi qu'une analyse ne prenant en compte que les essais contrôlés randomisés ont été effectuées. Les résultats observés étaient comparables à ceux observés sur l'ensemble des essais.

Tableau 2 : Analyse en sous-groupe en fonction de la dose et du dispositif

Random effects model	RR [IC95%]
Sous-groupe (random effects)	
Paclitaxel DES seul	1.87 (1.11–3.15)
Paclitaxel DCB seul	1.44 (1.04–2.00)
Multicenter studies only	1.48 (1.11–1.97)
Dose (beyond 1 y)	
3.5 µg/mm ² paclitaxel balloon	2.31 (1.15–4.63)
3.0 µg/mm ² paclitaxel stent	2.10 (1.15–3.83)
3.0 µg/mm ² paclitaxel balloon	1.65 (0.95–2.87)
2.0 µg/mm ² paclitaxel balloon	1.27 (0.70–2.32)

CI indicates confidence interval; DCB, drug-coated balloon; DES, drug-eluting stent.

D'un point de vue méthodologique : les sources de données sont décrites (articles, présentations orales, données FDA), les critères d'inclusion sont décrits, la qualité des études retenues pour l'analyse est indiquée. L'évaluation du risque de biais des essais sélectionnés était réalisée par deux lecteurs indépendants à l'aide de la grille développée par la collaboration Cochrane. La sélection et l'analyse a été réalisée par 3 des auteurs de

8 Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2018 Dec 18;7(24):e011245.

manière indépendante. Toutes les études retenues étaient jugées de bonne qualité méthodologique. Ces études étaient associées à un risque élevé de biais lié à l'absence d'insu des patients et des opérateurs. Il est à noter que l'objectif principal de ces études n'était pas d'évaluer la mortalité.

D'un point de vue clinique : les causes de décès ne sont pas connues sauf de rares cas. Le tableau 3 rapporte les causes de décès dans les études utilisant le ballon à élution de principe de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL et le stent à élution de paclitaxel ZILVER PTX. Plus de décès d'origine cardiovasculaire étaient rapportés dans le groupe paclitaxel mais également plus de décès d'origine cancéreuses, infectieuses, pulmonaires et autres.

Tableau 3 : Causes de décès

	IN.PACT SFA à 3 ans		ZILVER PTX à 2 ans	
	Paclitaxel	Contrôle	Paclitaxel	Contrôle
Cardiovasculaire	9	0	18	8
Cancer	2	2		
Infectieux	5	0		
Pulmonaire	3	0		
Autres	3	0	NA	NA

A 5 ans, seuls 3 essais sont pris en compte et le nombre de perdus de vue est important. Les données individuelles sont inconnues : nombre exact de dispositif par patient, informations relatives aux causes de décès ne sont pas connues dans tous les essais.

④ Analyse des données par la FDA⁹

Afin de pallier les limites de la métaanalyse de Katsanos, une analyse prenant notamment en compte les données individuelles des 5 essais contrôlés randomisés approuvés par la FDA a été réalisée. Dans son rapport la FDA a analysé : la mortalité, les causes de décès, de l'influence des données manquantes, des caractéristiques des patients, de la dose de paclitaxel. Les conclusions de ce rapport étaient les suivantes : « L'analyse des données disponibles pour les dispositifs approuvés par la FDA montre une augmentation de la mortalité tardive (entre 2 et 5 ans) avec les dispositifs à élution de paclitaxel ayant des lésions fémoro-poplitées. Cependant, l'imputabilité de l'augmentation des décès tardifs n'a pas pu être déterminée. De nouvelles données sont nécessaires pour évaluer l'amplitude de ce signal d'augmentation de mortalité, déterminer les causes, identifier les patients à risque et réévaluer le bénéfice/risque de ces dispositifs ».

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études spécifiques d'iVASCULAR LUMINOR sont fournies dans le dossier :

- Les résultats de l'étude EFFPAC¹⁰ (rapport d'étude) spécifique d'iVASCULAR LUMINOR 35,
- Les résultats du registre espagnol (rapport d'étude)

❶ **L'étude EFFPAC**, prospective, multicentrique, randomisée avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 à un ballon nu chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4) imputable à une lésion (sténose ou resténose ($\geq 70\%$) ou une occlusion) et de longueur ≤ 150 mm (TASC A ou B) au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.

Une seule lésion par membre et par patient pouvait être traitée. La randomisation était effectuée après le franchissement de la lésion par le guide.

⁹ FDA Executive Summary. "Paclitaxel-Coated Drug Coated Balloon and Drug Eluting Stent Late Mortality Panel. Circulatory System Devices Panel Meeting June 19 and 20, 2019. <https://www.fda.gov/media/127698/download>

¹⁰ Teichgräber U, Aschenbach R, Scheinert D, Zeller T, Brechtel K, Thieme M, Blessing E, Treitl M, Lichtenberg M, von Flotow P, Vogel B, Werk M, Riambau V, Wienke A, Lehmann T, Sixt S. [The effectiveness of the paclitaxel-coated Luminor® balloon catheter versus an uncoated balloon catheter in superficial femoral and popliteal arteries in preventing vessel restenosis or reocclusion: study protocol for a randomized controlled trial](#). Trials. 2016 Oct 28;17(1):528. doi: 10.1186/s13063-016-1657-x. Erratum in: Trials. 2017 Apr 26;18(1):193.

Après randomisation, la durée de la dilatation était de 60 ± 10 secondes dans chaque groupe de traitement. En cas de dissection limitant ou non le flux, l'inflation était prolongée pendant 120 secondes. En cas de dissection persistante, une endoprothèse était mise en place et le patient était inclus dans l'étude.

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

Le critère de jugement principal était la perte¹¹ tardive de lumière dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie.

L'analyse du critère de jugement principal (perte de lumière tardive) visait à démontrer la supériorité du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 par rapport à un ballonnet nu.

Avec une perte de lumière tardive attendue dans le groupe ballon à élution de principe actif $0,5 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$ ¹², et de $1,0 \pm 1,1 \text{ mm}$ dans le groupe ballon nu, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test bilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 172 patients ont été randomisés.

Entre septembre 2015 et décembre 2016, 171 patients (âge moyen $68,1 \pm 8,2$ ans, 64,9 % d'hommes) étaient randomisés : 86 dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et 85 dans le groupe ballon nu.

Cent soixante-six patients (97,6 %) des patients avaient un score de Rutherford de 2 ou 3.

La longueur moyenne des lésions était de $59 \pm 43 \text{ mm}$ dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et de $56 \pm 39 \text{ mm}$.

Une pré-dilatation était effectuée chez 170 patients.

Au moment de l'analyse :

- 6 patients étaient perdus de vue (2 dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et 4 dans le groupe ballon nu) et
- 11 patients étaient sortis de l'étude (6 dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et 5 dans le groupe ballon nu)
- 3 patients étaient décédés (1 dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et 2 dans le groupe ballon nu)
- 1 patient était exclu dans le groupe ballon nu,
- 1 patient nécessitant un cathéter $< 4 \text{ mm}$ de diamètre (critère de non inclusion) était exclu dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35.

Les caractéristiques des patients et des lésions sont comparables entre les groupes de traitement.

– Critère de jugement principal

A 6 mois, 53/85 (62,4 %) des patients ont eu une angiographie dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et 63/83 (73,3 %) dans le groupe ballon nu.

À 6 mois, la perte moyenne de lumière¹³ tardive était de $1,06 \text{ mm}$ [IC 95 % $0,54 - 1,59$] dans le groupe contrôle et de $0,16 \text{ mm}$ [IC 95 % $-0,38 - 0,67$] dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35. La différence entre les 2 groupes était de $-0,92 \text{ mm}$ [IC $-1,36 - -0,49$] ($p < 0,001$, test t bilatéral).

– Critères de jugement secondaires

- ▀ Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)

Le TLR était :

- à 6 mois de 1/76 (1,3 %) dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et de 13/76 (17,1 %) dans le groupe ballon nu ($p = 0,001$).
- À 1 an 1/76 (1,3 %) dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et de 14/76 (18,7 %) dans le groupe ballon nu ($p < 0,001$).

¹¹ La perte de lumière tardive était une différence entre la perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) observée après traitement par ballon nu et celle observée après traitement avec le ballon iVASCULAR LUMINOR à 6 mois

¹² Werk M, Langer S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation. 2008; 118(13):1358-1365

¹³ Perte de lumière tardive : différence (exprimée en mm) entre le diamètre luminal minimal (DLM) de l'angiogramme postopératoire et un angiogramme à 6 mois

► Resténoses et taux de perméabilité¹⁴

Les taux de perméabilité à 6 mois et 1 an et de resténose sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Taux de perméabilité primaire et de resténose à 6 mois et 1 an

	Ballonnet nu N = 76	iVascular Luminor 35 n = 76	p-value
Resténose : n (%)			
6 mois	24 (31,6%)	10 (13,2%)	0,004
1 an	30 (39,5%)	15 (19,7%)	0,005
Perméabilité primaire : n (%)			
6 mois	57 (75,0%)	72 (94,7%)	<0,001
1 an	47 (65,3%)	65 (90,3%)	<0,001

– Évolution des critères fonctionnels

L'évaluation des tests de marche, de la qualité de vie, de l'index bras cheville à 12 mois par rapport à l'inclusion ne différait pas entre les groupes de traitement.

Sécurité

Les événements indésirables étaient adjudiqués par un comité indépendant.

– Événements indésirables graves

Au total, 161 événements indésirables graves étaient rapportés : 73 événements (dont 2 événements liés à la procédure) dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 et 88 événements (dont 10 événements liés au dispositif) dans le groupe ballon nu.

Les 2 événements liés au dispositif étaient les suivants : 1 thrombose en raison d'une embolie de l'artère fibulaire gauche et résolue par une aspiration et angioplastie, et 1 claudication persistante après traitement et résolu après réintervention et mise en place d'une endoprothèse.

Après évaluation par un comité scientifique d'experts (Data Safety and Monitoring Board) qui ceux étaient considérés comme n'étant pas liés au dispositif iVascular Luminor 35.

– Mortalité

A 1 an, deux (2,3 %) patients dans le groupe ballon nu et 1 (1,2 %) patient dans le groupe iVASCULAR LUMINOR 35 étaient décédés.

– Amputation

Une seule amputation mineure dans le groupe ballon nu était rapportée à 6 mois

EFFPAC est une étude contrôlée, prospective, multicentrique randomisée avec un critère de jugement principal radiologique. Le taux d'attrition prévu à 6 mois était de 10 %. Une angiographie était disponible à 6 mois chez 116 patients (67,8 %), remettant ainsi en cause la puissance de l'étude. Afin d'estimer l'impact des données manquantes des analyses de sensibilité ont été effectuées. Les résultats obtenus sont comparables à ceux observés dans l'analyse principale.

❷ **Le registre espagnol iVASCULAR LUMINOR** observationnel, multicentrique (10 centres espagnol) simple bras avait pour objectif d'évaluer en condition réelle d'utilisation l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif iVASCULAR LUMINOR.

Les patients ayant une AOMI symptomatique au stade 2-5 de la catégorie de Rutherford et ayant un impact sur la qualité de vie des patients imputable à une sténose > 50 % une resténose (y compris resténose intrasten) ou une occlusion dans l'artère fémorale superficielle, poplitée ou tibiale étaient inclus.

La longueur de la lésion devait être comprise entre 20 et 200 mm et le diamètre entre 2 et 7 mm. L'espérance de vie des patients inclus devait être supérieure à 12 mois.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire défini par une par un ratio entre le pic de vélocité systolique au niveau de la sténose et dans le segment sain adjacent ≥ 3 . Dans l'artère tibiale, la perméabilité primaire était évaluée par le TLR.

¹⁴ La perméabilité primaire était définie par l'absence de revascularisation de la lésion (TLR) et l'absence de resténose binaire correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR) < 2,5 par duplex ultrasound (DUS) ou angiographie et évalué par un corelab.

Le nombre de sujet nécessaire est évalué à partir d'un objectif de performance fixé à 66 %. La puissance de l'étude, le risque de première espèce ainsi que le taux d'attrition n'étaient pas décrits. Un minimum de 200 patients devait être inclus.

Le premier patient était inclus en septembre 2014 (la durée d'inclusion n'était pas rapportée). Le suivi à 12 mois du dernier patient inclus était réalisé en mai 2017.

Deux cent-sept patients (âge moyen $70,5 \pm 11,8$ ans, 72,0 % hommes) étaient inclus. La longueur moyenne des lésions était de $78,7 \pm 49,9$ mm. Le pourcentage d'occlusion traité était de 47,8 %. Les lésions étaient fémoropoplitées dans 63,3% des cas et sous le genou dans 36,7 % des cas.

Le taux de mortalité toute cause à 1 an était de 10,6 %

Le taux d'amputation majeure à 1 an de 10,1 %.

Le taux de perméabilité primaire de 89,0 % et le TLR de 6,1 %.

Les limites de ce registre sont l'absence de randomisation, les multicritères évalués sans ajustement, la présentation des résultats uniquement sous forme de pourcentage. Seuls 63,3 % des patients inclus étaient traités pour des lésions fémoropoplitées correspondant à l'indication revendiquée.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2014 et octobre 2018, [REDACTED] unités d'iVASCULAR LUMINOR 18 et 35 ont été vendues dans le monde. Durant cette période, 32 événements ont été rapportés. La nature de ces événements est décrite dans le tableau ci-dessous.

Zone géographique : Europe, Asie, Moyen Orient et Amérique Latine	2015	2016	2017	2018 (Jusqu'au 31/10/2018)	TOTAL
Nombre d'unités vendues	1506	3401	7201	11166	35086
Résumé des données de matériovigilance					
Nombre total d'événements rapportés	1	0	6	15	32
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0,07 %	0,00 %	0,08 %	0,13 %	NA
Type d'événements rapportés					
Rupture du ballonnet	0	0	0	0	1
Décès	0	0	0	0	0
Marqueurs radio opaques mal positionnés	0	0	1	7	9
Manifold détaché du cathéter lors de l'ouverture de l'emballage	0	0	0	0	1
Impossible de retirer le cathéter au travers de l'introducteur	0	0	0	1	4
Dégradation de l'état du patient sans cause liée au produit	0	0	0	0	1
Gaine de protection du ballonnet restée dans l'emballage à l'ouverture	0	0	0	0	1
Revêtement médicamenteux d'aspect non homogène	1	0	0	1	3

Zone géographique : Europe, Asie, Moyen Orient et Amérique Latine	2015	2016	2017	2018 (Jusqu'au 31/10/2018)	TOTAL
Étiquette scellant l'emballage externe, déchirée	0	0	1	0	1
Cathéter plié à l'ouverture de l'emballage	0	1	1	0	2
Cathéter tombé au sol à l'ouverture de l'emballage	0	0	1	0	1
Lumière pour fil-guide obstruée	0	0	1	0	1
Inflation du ballonnet impossible	0	4	2	1	7
Total événements rapportés	1	6	15	10	32

4.1.1.3.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES

Suite publication de la méta-analyse, l'ANSM¹⁵ dans un point d'information¹⁶ publié le 13 mai 2019, a recommandé dans l'attente de leur conclusion définitives de :

- Utiliser préférentiellement les options thérapeutiques alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel.
- Réserver l'utilisation de ces dispositifs aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.
- Maintenir une surveillance des patients traités avec des ballons recouverts et des stents à élution de paclitaxel. En l'absence de donnée sur l'origine du risque de surmortalité suggéré par la méta-analyse et dans l'attente de données complémentaires, cette surveillance doit se focaliser particulièrement sur un suivi cardiovasculaire.
- Veiller à ce que les patients reçoivent un traitement médical optimal pour la prévention de la morbidité et mortalité cardiovasculaires selon les recommandations en vigueur des sociétés savantes, incluant des conseils d'adaptation du mode de vie visant la lutte contre la sédentarité par la pratique d'une activité physique régulière, le contrôle du poids avec notamment une alimentation équilibrée et le sevrage tabagique.
- Il est important de rappeler que les patients et les professionnels de santé assurant leur suivi doivent être informés de la nature des dispositifs utilisés au cours des interventions.

Les données disponibles sont :

- Les données spécifiques d'IVASCULAR LUMINOR 35. Elles regroupent 2 études, dont 1 étude contrôlée randomisée comparative (versus ballon nu) incluant 171 patients dont 152 suivis à 6 mois et 12 mois.
- Les données non spécifiques d'IVASCULAR LUMINOR, dont la méta-analyse de Katsanos et al, le rapport d'analyse de la FDA ainsi que les recommandations de l'ANSM.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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

¹⁵ Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel- Point d'Information <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-artériopathie-oblitérante-des-membres-inférieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-médicaux-au-paclitaxel-Point-d-Information>

¹⁶ Recommandation de traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-traitement-de-l-artériopathie-oblitérante-des-membres-inférieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-médicaux-au-paclitaxel-Point-d-information> ANSM 2019.

- Au stade claudication intermittente
 - de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques,
 - de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
 - d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.
- Au stade ischémie critique de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.
- La prise en charge doit tenir compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter.
- stade clinique

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

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

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

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

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

Conformément aux recommandations de l'ANSM²⁰ publiées le 13 mai 2019, les options thérapeutiques alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel doivent être utilisées préférentiellement.

Les dispositifs à élution de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.

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.

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

²⁰ Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel- Point d'Information <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-larteriopathie-oblitterante-des-membres-inferieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-medicaux-au-paclitaxel-Point-d-Information>

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

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

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes (les lésions TASC A – C).

En conclusion, la Commission considère que le ballon à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 a une place dans la prise en charge de l'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou. La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs qu'ils doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Kastanos et al. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel d'iVASCULAR LUMINOR 35 est établi dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 15 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 5 et 7 mm.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Kastanos et al. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

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

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

04.2.3. IMPACT

iVASCULAR LUMINOR répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

iVASCULAR LUMINOR 35 a un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Katsanos et al. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu pour l'inscription du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, est suffisant pour les sténoses de longueur $\leq$ 150 mm et $\geq$ 70 % ou occlusion ($\leq$ 10 cm) ayant un diamètre de référence compris entre 5 et 7 mm.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament.
- Un site précédemment dilaté avec un ballonnet actif iVASCULAR LUMINOR ne doit pas être dilaté de nouveau avec un ballonnet actif. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet actif iVASCULAR LUMINOR l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux (ballonnet nu).
- Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet iVASCULAR LUMINOR. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

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

- Cependant, l'utilisation d'un ballonnet iVASCULAR LUMINOR est limitée à 2 au cours d'une même intervention.
- L'utilisation d'un ballonnet iVASCULAR LUMINOR nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu.

L'utilisation du ballonnet actif iVASCULAR LUMINOR est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplastie artérielle percutanée 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 ballon nu

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats de l'étude EFFPAC prospective, comparative, randomisée, multicentrique comparant le ballonnet à élution de principe actif iVASCULAR LUMINOR à un ballon nu, mettent en évidence une perte de lumière tardive à 6 mois (critère de jugement principal) inférieure pour le ballonnet iVASCULAR LUMINOR par rapport au ballon nu (0,16 mm *versus* 1,06 mm $p < 0,001$) et un taux de revascularisation de la lésion cible à 1 an inférieur pour le ballonnet iVASCULAR LUMINOR par rapport au ballon nu (1,3 % *versus* 18,7 % $p < 0,001$).

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 par rapport au ballon nu dans les indications retenues.

07 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif iVASCULAR LUMINOR à la transmission :

- des résultats à long terme de l'étude EFFPAC.
- 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.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou.

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, 2016, 2017 et 2018 est la suivante:

Actes Nombres Procédures	Libellé de l'acte associé	2014	2015	2016	2017	2018
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	10 147
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	3 444	3 504
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	19 622
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	4 616	4 546
Total		32 908	34 113	35 841	38 192	37 819

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car des données relèvent du secret commercial et industriel.

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 %.

La population cible est estimée entre 19 100 et 26 730 patients an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	EFFPAC Rapport d'étude Teichgräber, U. et al. The effectiveness of the paclitaxel-coated Luminor balloon catheter versus an uncoated balloon catheter in superficial femoral and popliteal arteries in preventing vessel restenosis or reocclusion: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 17, 528 (2016)
Type de l'étude	Étude prospective multicentrique contrôlée randomisée.
Date et durée de l'étude	entre septembre 2015 à janvier 2018 :
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de paclitaxel iVASCULAR LUMINOR 35 à un ballon nu chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4) imputable à une lésion (sténose ou resténose ($\geq 70\%$) ou une occlusion) et de longueur ≤ 150 mm (TASC A ou B) au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.
METHODE	
Critères de sélection	Les principaux critères d'inclusion de l'étude sont les suivants : • Age ≥ 18 ans • Patients devaient être d'accord d'effectuer un suivi angiographique à 6 mois et un suivi clinique à 12 mois après la procédure • Patients souffrant d'une maladie vasculaire périphérique de catégorie 2, 3 ou 4 selon la classification de Rutherford ; • Lésion <i>de novo</i>, resténose ou occlusion de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée ; • Dans les cas d'une resténose, le traitement endovasculaire de la lésion doit avoir été réalisé au minimum 30 jours avant le traitement de la lésion dans l'étude • Sténose ou occlusion $\geq 70\%$ du diamètre • Lésion de longueur ≤ 15 cm (TASC II, types A et B) • Traitement d'une seule lésion par patient et par jambe • Patient ayant au moins une artère infrapoplitée fonctionnelle jusqu'au pied dans le membre concerné • Passage réussi du fil-guide au travers de la lésion cible • Pré-dilatation de la lésion avant randomisation • Espérance de vie > 1 an Les principaux critères d'exclusion sont les suivants : • Antécédent de traitement chirurgical dans le vaisseau cible • Patients nécessitant l'utilisation d'un ballonnet de diamètre $\leq 4,00$ mm ou $> 7,00$ mm • Amputation majeure dans le même membre que la lésion cible • Infarctus aigu du myocarde dans les 30 jours avant l'intervention • Lésions cibles sévèrement calcifiées dans l'artère fémorale superficielle ou l'artère poplitée, résistantes à l'angioplastie • Femmes en âge de procréer, à l'exception des femmes répondant aux critères suivants : ○ Post-ménopausée (aménorrhée de 12 mois ou de 6 mois avec un taux de FSH >40 mIU/ml) ○ Stérilisée (86 semaines après une ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie)

	○ Utilisation d'une méthode contraceptive efficace durant la période de l'étude ○ Abstinence ○ Partenaire vasectomisé • Femme enceinte ou allaitante • Thrombose aiguë ou anévrisme dans le membre ou le vaisseau cibles (stent dans la lésion cible) • Resténose intra-stent dans la lésion cible • Insuffisance rénale avec créatininémie > 2,0 mg/dl • Taux de plaquettes < 50 G/l ou > 600 G/l • Hypersensibilité ou contre-indication aux produits de contraste • Allergie connue au paclitaxel • Patient intolérant aux traitements antiplaquettaires, anticoagulants ou thrombolytiques • Dialyse ou traitement immunosuppresseur à long terme • Participation actuelle (ou au cours des trois derniers mois) à une autre étude interventionnelle • Le traitement de la resténose intra-stent de la lésion cible n'est pas autorisé, mais le traitement d'une resténose intra-stent en dehors de la lésion cible dans le vaisseau cible n'est pas un critère de non inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	11 centres d'étude situés en Allemagne.
Produits étudiés	Bras contrôle : ballonnet nu standard Bras test : ballonnet à élution de paclitaxel iVascular LUMINOR 35
Critère de jugement principal	Perte ²¹ tardive de lumière dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie. Perte tardive de lumière (LLL pour Late Lumen Loss) dans le segment traité, définie angiographiquement comme la différence entre le diamètre intraluminal du vaisseau (en mm) à 6 mois de suivi et le diamètre mesuré immédiatement après l'intervention.
Critères de jugement secondaires	Critères d'efficacité : • Taux de resténose à 6 et 12 mois (sténoses ≥ 50 %) ; • Absence de revascularisation des lésions cibles (TLR - définie comme l'absence d'intervention percutanée sur la lésion cible) à 6 et 12 mois ; • Absence de revascularisation des vaisseaux cibles (TVR- définie comme l'absence d'intervention chirurgicale bypass sur le vaisseau cible) à 6 mois et 12 mois ; • Changement par rapport à la valeur initiale dans la classification Rutherford : (0) asymptomatique, (1) claudication légère, (2) claudication modérée, (3) claudication sévère, (4) douleur ischémique au repos, (5) perte mineure de tissus, (6) ulcération ou gangrène, à 6 et 12 mois ; • Changement par rapport à la valeur initiale de l'indice de pression systolique cheville-brachiale (IPS) à 6 et 12 mois ; • Changement par rapport à la valeur initiale des scores de la qualité de vie des patients selon les questionnaires WIIQ²² et EuroQoL 5 dimensions (EQ-5D)²³ à 6 et 12 mois ; • Perméabilité primaire à 6 et 12 mois suivant la procédure définie comme l'absence de resténose de la lésion cible déterminée par la mesure par échographie doppler d'un ratio des pics de vitesses systoliques ≤ 2,5, et de l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

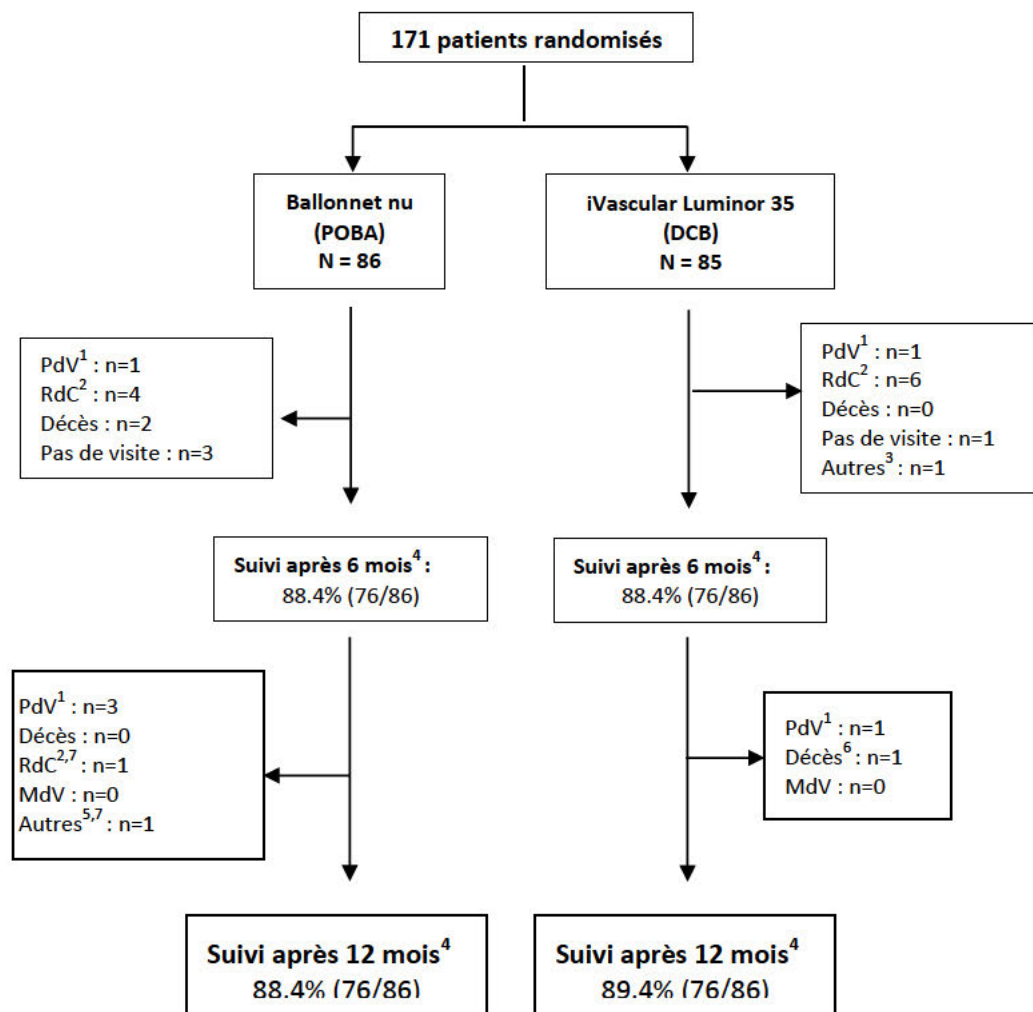
²¹ La perte de lumière tardive était une différence entre la perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) observée après traitement par ballon nu et celle observée après traitement avec le ballon RANGER

²² Walking Impairment Questionnaire : Questionnaire composé de 9 items évaluant la difficulté de marche et le handicap qui en résulte

²³ EuroQoL 5 dimensions : Questionnaire évaluant 5 dimensions de la qualité de vie (la mobilité, l'autonomie, l'activité quotidienne, la douleur/inconfort, l'anxiété/dépression)

	Critères de sécurité : • Taux d'amputations majeure et mineure au niveau du membre atteint à 6 et 12 mois ; • Mortalité toutes causes confondues • Évènements indésirables majeurs relatifs à la procédure ou au dispositif
Taille de l'échantillon	Dans une étude pilote²⁴, la perte luminale moyenne après 6 mois était de 0,5 mm (écart-type = 1,1 mm) dans le bras test (ballonnets à élution de principe actif) et de 1,0 mm (écart-type = 1,1 mm) dans le bras contrôle (ballonnets nus). le calcul du nombre de sujets a été réalisé pour un test de Student bilatéral sur échantillons non appariés, avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%. Pour une quantité d'effet de 0,45, le nombre de patients dans chaque bras est de 77 (calcul via nQuery Advisor 7.0). En tenant compte d'un taux d'attrition pour les données du critère d'évaluation du critère de jugement principal de 10 %, 172 patients devraient être randomisés au total (soit 86 patients par bras).
Méthode de randomisation	Patients randomisés dans les deux bras de l'étude (Ballonnet nu standard ou iVascular LUMINOR 35) selon un ratio 1:1. 171 patients : 86 dans le bras ballonnet nu et 85 dans le bras iVascular Luminor. La randomisation a lieu après la pré-dilatation par ballonnet nu. La randomisation utilise une méthode par bloc et une stratification sur les centres est réalisée.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse des critères de jugements est réalisée sur la population en intention de traiter (ITT) et est effectuée pour tous les participants en fonction du groupe dans lequel ils ont été randomisés. Des modèles d'imputation multiple des valeurs manquantes seront utilisés pour le critère de jugement primaire afin d'évaluer la robustesse des conclusions. Les tests utilisés seront, selon la distribution des données, un test de Student sur échantillons indépendants ou un test non paramétrique de Mann-Whitney. Concernant les critères de jugement secondaires, les tests suivants seront utilisés : • Des courbes de Kaplan Meier couplées à un test du log-rank pour les critères de sécurité ; • Un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'évolution du score sur l'échelle de Rutherford ; • Un test de Student sur échantillons indépendants ou un test non paramétrique de Mann-Whitney pour le score IPS et les scores de qualité de vie ; • Un test exact de Fisher pour la fréquence de resténose, les scores TLR et TVR et le nombre de perdus de vue. • Pour l'ensemble des tests le seuil de significativité est fixé à 0,05.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés et répartition des patients dans l'étude	La répartition des patients dans l'étude est détaillée dans le schéma ci-après :

²⁴ Werk et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation. 2008 Sep



1Perdus de vue : Patient ayant refusé de venir à la visite ou ne pouvant être joint par téléphone ou voie postale

2Retrait de consentement sur demande du patient ou de son représentant légal

3Pas de ballonnet disponible pour ce diamètre vasculaire

4Patients avec des données pour au moins l'un des critères de jugement

5Patient ayant eu une revascularisation ou une resténose avant 12 mois et étant donc analysable concernant le critère de jugement secondaire TLR/resténose ≤12 mois

6Patient ayant eu une revascularisation ou une resténose avant 12 mois et étant donc analysable concernant le critère de jugement secondaire TLR/resténose ≤12 mois

7Critère de non inclusion sur la longueur de la lésion (PTA <4mm)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques clinique	Ballonnet nu (n=86)	iVascular Luminor 35 (n=85)
Age - années	68,1 ± 8,8 (86)	68,0 ± 7,5 (85)
Sexe masculin % (n)	69,8% (60)	60,0% (51)
Diabète % (n)	40,7% (35)	36,5% (31)
Hypertension % (n)	84,9% (73)	87,1% (74)
Hyperlipidémie (%) (n)	68,6% (59)	70,6% (60)
Poids - kg	78,9 ± 14,6	80,2 ± 15,1
IMC* moyen - kg/m²	27.7±4.7	27.4±4.8
Statut tabagique - % (n)		

Fumeur actif	43,0% (37)	40,5% (34)
Ancien fumeur	40,7% (35)	42,9% (36)
Jamais fumé	16,3% (14)	16,7% (14) ^a
Insuffisance rénale - % (n)	15,1% (13)	17,6% (15)
Angor - % (n)	4,7% (4)	1,2% (1)
Arythmie - % (n)	11,6% (10)	15,3% (13)
Insuffisance cardiaque congestive - % (n)	7,0% (6)	7,1% (6)
Affection coronarienne - % (n)	24,4% (21)	30,6% (26)
Infarctus du Myocarde - % (n)	12,8% (11)	10,6% (9)
AVC - % (n)	3,5% (3)	7,1% (6)
ICT - % (n)	2,3% (2)	3,5% (3)
Classification de Rutherford (%)		
1 Claudication légère	0 % (0/85)	0% (0/85)
2 Claudication moyenne	21,2 % (18/85)	15,3% (13/85)
3 Claudication sévère	77,6% (66/85)	81,2% (69/85)
4 Douleur de repos	1,2% (1/85) ^b	2,4% (2/85)
5 Perte mineure de substance	0% (0/85)	1,2% (1/85)
6 Perte majeure de substance	0% (0/85)	0% (0/85)
Index de pression systolique	0,74 ± 0,23 (69)	0,73 ± 0,23

^a Le statut tabagique est manquant pour 1 patient et l'IMC est manquant pour 2 patients

^b Donnée manquante pour 1 patient (stade Rutherford à l'inclusion)

Caractéristiques angiographiques	Ballonnet nu	iVascular Luminor 35	Total (N=171)
Longueur de la lésion (mm)	55,8 ± 39,1	59,1 ± 43,4	57,4 ± 41,2
Occlusion totale (%)	25,6% (22/86)	20,2% (17/84) ^a	22,9% (39/170)
Degré de sténose -%	90,1 ± 8,8	88,0 ± 9,8	89,1 ± 9,3
Diamètre minimal de la lumière (mm)	0,8±0,7	0,9±0,7	0,9±0,7
Longueur totale traitée	84,9±45,1	89,8±48,6	87,3±46,8
Calcification (%)			
Aucune/légère	44,2% (38)	54,2% (45)	49,1% (83)
Modérée	44,2 % (38)	42,2% (35)	43,2% (73)
Sévère	11,6% (10)	3,6% (3)	7,7% (13)
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	5,4 ± 0,7 (86)	5,4 ± 0,6 (85)	5,4 ± 0,6
Nombre de vaisseaux perméables, permettant un flux d'aval correct avant la procédure (%)			
0	1,2% (1)	0% (0)	0,6%(1)
1	22,1% (19)	22,4 % (19)	22,2%(38)
2	31,4% (27)	41,2% (35)	36,3% (62)
3	45,3% (39)	36,5% (31)	40,9% (70)
Membre concerné - % (n)			
Droite	52,3% (45)	54,1% (46)	53,2% (91)
Gauche	47,7% (41)	45,9% (39)	46,8% (80)
Localisation de la lésion cible			
SFA proximale	11,6% (10)	16,5% (14)	14,0% (24)
SFA moyenne	31,4% (27)	30,6% (26)	31,0% (53)
SFA distale	43,0% (37)	41,2% (35)	42,1% (72)
Poplitée proximale	16,3% (14)	14,1% (12)	15,2% (26)
Poplitée moyenne	10,5% (9)	15,3% (13)	12,9% (22)
Poplitée distale	3,5% (3)	3,5% (3)	3,5% (6)
Classification selon la TASC II			
A	67,4% (58)	64,7% (55)	66,1% (113)
B	32,6% (28)	35,3% (30)	33,9% (58)

^a Donnée non disponible pour 1 patient

Caractéristiques	Ballonnet nu (n=86)	iVascular Luminor 35 (n=84)	Total (N=170)
Pré-dilatation réalisée (%)^a	98,8% (85/86)	100% (84/84)	99,4% (169)
Dissection (%)	40,7% (35/86)	37,6% (32/85)	39,2% (67)
Mise en place d'une endoprothèse (%)	18,8% (16/85)	15,3% (13/85)	17,1% (29)
Pré-dilatation : ballons/lésion % (n)			
1	72.9% (62)	84.5% (71)	133 (78.7)
2	21.2% (18)	7.1% (6)	24 (14.2)
3	5.9% (5)	4.8% (4)	9 (5.3)
4	0% (0)	2.4% (2)	2 (1.2)
5	0% (0)	1.2 % (1)	1 (0.6)
Pré-dilatation : Longueur (mm)	57.4±33.4	54.6±34.2	56.0±33.7
Pré-dilatation : Diamètre (mm)	5.0±0.6	4.8±0.6	4.9± 0.6
Pré-dilatation : Pression (ATM)	9.4±2.6	9.8±3.0	9.6±2.8
Pré-dilatation : Temps (sec)	35.8±25.5	41.3±33.2	38.6±29.6
Pression d'inflation pressure (ATM)	8.8±2.0	8.4±2.3	8.6±2.1
Procédure index			
Diamètre de la sténose (%) post pré-dilatation selon une estimation visuelle	8.3±10.1	7.6±9.3	7.9±9.7
Diamètre de la sténose (%) après la procédure selon une estimation visuelle	14.9±16.2	15.5±16.7	15.2±16.5
Angioplastie			
Temps de la procédure (min)	48.1±21.7	48.8±19.2	48.5±20.4
Temps de fluoroscopie (min)	8.2±4.6	7.9±4.0	8.1±4.3
Volume du produit de contraste (ml)	99.1±40.1	98.1±36.3	98.6±38.2
Accès utilisé			
Fémoral controlatéral	73 (84.9)	69 (81.2)	142 (83.0)
Fémoral ipsilatéral	13 (15.1)	16 (18.8)	29 (17.0)

^a Pour 1 patient donnée manquante concernant la pré-dilatation

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Perte moyenne de lumière tardive à 6 mois (mm) [IC à 95%]	Ballonnet nu	iVascular Luminor 35	Différence (iVascular Luminor - ballonnet nu)	p-value
	1,06 IC : [0,54 ; 1,59]	0,14 IC : [-0,38 ; 0,67]	- 0,92 IC : [-1,36 ; - 0,49]	< 0,001

A 6 mois, la perte de lumière tardive était significativement moins importante dans le bras des patients traités par iVascular Luminor ($p<0,001$) avec une différence entre les deux bras de - 0,92 mm (IC 95% [-1,36 ; - 0,49]).

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Critères d'efficacité :

	Ballonnet nu		iVascular Luminor		p-value
	n		n		
Resténose : n (%)					
6 mois	76	24 (31,6%)	76	10 (13,2%)	0,004
12 mois	76	30 (39,5%)	76	15 (19,7%)	0,005
TLR : n (%)					
6 mois	76	13 (17,1%)	76	1 (1,3%)	0,001
12 mois	75	14 (18,7%)	76	1 (1,3%)	<0,001
TVR : n (%)					
6 mois	76	16 (21,1%)	76	3 (3,9%)	0,001
12 mois	75	17 (22,7%)	76	4 (5,3%)	0,002

Perméabilité primaire : n (%)					
6 mois	76	57 (75,0%)	76	72 (94,7%)	<0,001
12 mois	72	47 (65,3%)	72	65 (90,3%)	<0,001
Changement par rapport à la valeur initiale de l'indice de pression systolique cheville-brachiale (IPS)					
6 mois	57	0,22 ± 0,31	60	0,24 ± 0,28	
12 mois	55	0,29 ± 0,27	61	0,28 ± 0,27	
Changement par rapport à la valeur initiale dans la classification Rutherford :					
6 mois	72		74		0,021
12 mois	57		74		NS
Détérioration d'un stade					
6 mois		0		1 (1,4%)	
12 mois		1 (1,4%)		1 (1,4%)	
Pas d'amélioration					
6 mois		18 (25,0%)		10 (13,5%)	
12 mois		7 (10,1%)		6 (8,1%)	
Amélioration d'un stade					
6 mois		15 (20,8%)		9 (12,2%)	
12 mois		11 (19,3%)		13 (17,6%)	
Amélioration de deux stades					
6 mois		19 (26,4%)		21 (28,4%)	
12 mois		17 (29,8%)		17 (23,0%)	
Amélioration de trois stades					
6 mois		20 (27,8%)		33 (44,6%)	
12 mois		21 (36,8%)		37 (50,0%)	
Changement par rapport à la valeur initiale des scores de la qualité de vie des patients selon					
Le questionnaire WIQ					
6 mois	60	24,3 ± 27,6	64	27,0 ± 29,3	NS
12 mois	70	21,9 ± 29,4	74	26,7 ± 30,7	NS
Le questionnaire EQ5D VAS					
6 mois	74	7,4 ± 16,6	75	4,5 ± 16,2	NS
12 mois	70	8,0 ± 18,8	74	3,2 ± 16,4	NS
Analyse additionnelle					
Remodelage négatif (LLL < 0 mm) après 6 mois – n (%)	60	9 (15,0%)	53	16 (30,2%)	NS

Critères de sécurité :

Une (1) amputation mineure (1,2 %) et deux décès (2,3 %) ont été rapportés dans le groupe POBA et un (1) décès dans le groupe DCB (1,2 %) après 12 mois. Aucune amputation n'a été rapportée dans le groupe DCB.

Aucun des trois décès rapportés dans les deux groupes n'était lié à la procédure ou à l'utilisation de l'un des deux dispositifs.

Abandons et patients perdus de vue :

	Perdus de vue	Abandon	Décès	Critères d'exclusion (ballon < 5 mm)	DCB de 4 mm de diamètre disponible	Total
DCB	2	6	1	0	1	10
POBA	4	5	2	1	0	12
Total	6	11	3	1	1	22

Événements indésirables

Au total 161 événements indésirables graves ont été rapportés pendant l'étude. Sur ces 161 événements, 10 événements dans le groupe POBA ont été évalués comme étant liés à la procédure et 2 événements du groupe DCB comme étant (probablement) liés au dispositif utilisé dans l'étude.

Les 2 événements indésirables graves rapportés dans le groupe iVascular Luminor ont ensuite été soumis à un comité scientifique d'experts (Data Safety and Monitoring Board) qui les a finalement évalués comme n'étant pas liés au dispositif iVascular Luminor.