

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 septembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 24/09/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis
le 24/09/2019*

CONCLUSIONS**ZILVER PTX**, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel)

Demandeur : Cook France

Fabricant : Cook Ireland LTD

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

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 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait 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 <i>al.</i> 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 associé à la prise de décision.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel 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 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. - l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie

Comparateur(s) retenu(s) :	ELUVIA
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Cinq nouvelles études ont été retenues dans le cadre de cette demande de renouvellement d'inscription : - Les résultats à 2 ans registre prospectif, multicentrique japonais post-commercialisation et incluant 905 patients dont 662 patients suivis à 2 ans. - L'étude prospective, multicentrique, randomisée, de non infériorité IMPERIAL comparant ELUVIA à l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX - L'analyse rétrospective du registre de Slaughter et al incluant 958 patients. - Les résultats de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS (rapport d'étude) et incluant ■■■ patients - Les résultats d'une l'analyse rétrospective, multicentrique (■ centres français) (rapport d'étude)

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 65 à 97% des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription :	La CNEDiMTS souhaite disposer des résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS dans son avis du 09 novembre 2010
Population cible	La population cible de ZILVER PTX est estimée à partir de la population rejointe et est au maximum à 17 278 patients.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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

L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 6,0 Fr (système d'introduction de 80 cm de longueur ou 125 cm).

L'endoprothèse ZILVER PTX est disponible en diamètres : 5, 6, 7, 8 mm.

Les longueurs disponibles sont : 40, 60, 80, 100 120 et 140 mm.

La demande de renouvellement d'inscription concerne les références avec le système d'introduction Thumbwheel :

Références avec système d'introduction Thumbwheel

Longueur de l'endoprothèse	Cathéters de 80 cm de long					
	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm	140 mm
Diam. 5,0 mm	ZISV6-35-80-5.0-40-PTX	ZISV6-35-80-5.0-60-PTX	ZISV6-35-80-5.0-80-PTX	ZISV6-35-80-5.0-100-PTX	ZISV6-35-80-5.0-120-PTX	ZISV6-35-80-5.0-140-PTX
Diam. 6,0 mm	ZISV6-35-80-6.0-40-PTX	ZISV6-35-80-6.0-60-PTX	ZISV6-35-80-6.0-80-PTX	ZISV6-35-80-6.0-100-PTX	ZISV6-35-80-6.0-120-PTX	ZISV6-35-80-6.0-140-PTX
Diam. 7,0 mm	ZISV6-35-80-7.0-40-PTX	ZISV6-35-80-7.0-60-PTX	ZISV6-35-80-7.0-80-PTX	ZISV6-35-80-7.0-100-PTX	ZISV6-35-80-7.0-120-PTX	ZISV6-35-80-7.0-140-PTX
Diam. 8,0 mm	ZISV6-35-80-8.0-40-PTX	ZISV6-35-80-8.0-60-PTX	ZISV6-35-80-8.0-80-PTX	ZISV6-35-80-8.0-100-PTX	ZISV6-35-80-8.0-120-PTX	
Longueur de l'endoprothèse	Cathéters de 125 cm de long					
	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm	140 mm
Diam. 5,0 mm	ZISV6-35-125-5.0-40-PTX	ZISV6-35-125-5.0-60-PTX	ZISV6-35-125-5.0-80-PTX	ZISV6-35-125-5.0-100-PTX	ZISV6-35-125-5.0-120-PTX	ZISV6-35-125-5.0-140-PTX
Diam. 6,0 mm	ZISV6-35-125-6.0-40-PTX	ZISV6-35-125-6.0-60-PTX	ZISV6-35-125-6.0-80-PTX	ZISV6-35-125-6.0-100-PTX	ZISV6-35-125-6.0-120-PTX	ZISV6-35-125-6.0-140-PTX
Diam. 7,0 mm	ZISV6-35-125-7.0-40-PTX	ZISV6-35-125-7.0-60-PTX	ZISV6-35-125-7.0-80-PTX	ZISV6-35-125-7.0-100-PTX	ZISV6-35-125-7.0-120-PTX	ZISV6-35-125-7.0-140-PTX
Diam. 8,0 mm	ZISV6-35-125-8.0-40-PTX	ZISV6-35-125-8.0-60-PTX	ZISV6-35-125-8.0-80-PTX	ZISV6-35-125-8.0-100-PTX	ZISV6-35-125-8.0-120-PTX	

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire et stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

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 7 mm après échec de l'angioplastie par ballonnet.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2010. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 6 septembre 2011 (Journal officiel du 09/09/2011).

La dernière demande de renouvellement d'inscription de l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX par la Commission date du 04 octobre 2016². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 28 août 2017 (Journal officiel du 05 septembre 2017³).

La date de fin de prise en charge de l'endoprothèse fenêtrée ZILVER PTX est fixée au 30 septembre 2019.

En 2015 et 2017, la CNEDIMTS a examiné des demandes de modification des conditions d'inscription de ZILVER PTX, correspondant à l'inscription de nouvelles références de ZILVER PTX. Pour ces nouvelles références, les modifications portaient sur le système de largage et sur l'ajout d'une nouvelle longueur de 14 cm.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, Lloyd's Register Quality Assurance Limited (n°0088), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

ZILVER PTX est une endoprothèse auto-expansible en nitinol, imprégnée de paclitaxel. Elle se compose d'un tube flexible à fentes. L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 6,0 Fr (2,1 mm). Elle ne peut pas être chargée à la main. Le déploiement de l'endoprothèse est contrôlé en tournant la molette située sur la poignée. Quatre marqueurs radio-opaques en or sont positionnés à chaque extrémité de l'endoprothèse.

Cette endoprothèse est compatible à l'IRM sous certaines conditions.

Les tailles des endoprothèses et la dose totale nominale de paclitaxel sur chaque endoprothèse basée sur la densité de dose établie de 3 µg/mm² sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Taille de l'endoprothèse (diamètre x longueur, mm)	Paclitaxel total (µg/endoprothèse)
5x40	383
6x40	383
7x40	383
8x40	356
5x60	552
6x60	552
7x60	579
8x60	722

¹ Arrêté du 6 septembre 2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel) ZILVER PTX de la société COOK France au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000024543595&fastPos=16&fastReqId=142760452&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 27/08/2019]

² Avis de la Commission du 04/10/2016 relatif à ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel). HAS ; 2019. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5101_ZILVER_PTX_\(5101\)_4_octobre_2016_occulte.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5101_ZILVER_PTX_(5101)_4_octobre_2016_occulte.pdf)

³ Arrêté du 28 août 2017 portant renouvellement et modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse vasculaire périphérique ZILVER PTX de la société COOK France au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000035505353&fastPos=10&fastReqId=269139189&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 27/08/2019]

Taille de l'endoprothèse (diamètre x longueur, mm)	Paclitaxel total (µg/endoprothèse)
5x80	722
6x80	722
7x80	722
8x80	757
5x100	934
6x100	934
7x100	934
8x100	935
5x120	1103
6x120	1103
7x120	1103
8x120	1112
5x140	1273
6x140	1273
7x140	1273

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

L'endoprothèse ZILVER PTX, 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 59, 01/09/2019), les actes associés à la pose d'une endoprothèse aortique abdominale sont référencés sous les chapitres « Pose d'endoprothèse dans l'aorte abdominale et l'artère iliaque commune ».

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 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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis d'inscription du 9 novembre 2010⁴ relatif à ZILVER PTX, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport aux endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet.

⁴ Avis de la Commission du 09/11/2010 relatif à ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel). HAS ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/zilver-09_novembre_2010_2807_avis.pdf.

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

Cette décision reposait sur 2 études spécifiques de ZILVER PTX :

- L'étude FDA⁵, IDE G030251 prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (55 centres aux États-Unis, en Allemagne et au Japon) de non infériorité incluant 479 patients (503 lésions) et ayant une lésion (≤ 14 cm) *de novo* ou une resténose des artères fémoropoplitées au-dessus du genou avec un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm. La durée de suivi prévue était de 5 ans.
- une étude prospective, non comparative, multicentrique (30 centres dans 13 pays dont 1 centre en France) a inclus 787 patients (900 lésions) ayant une sténose (resténose ou *de novo*) ou occlusion d'origine athéroscléreuse des artères fémoropoplitées au-dessus du genou (diamètre du vaisseau compris entre 4 et 9 mm).

La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX à la transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée. Cette étude avait pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie.

La Commission précisait que ces résultats pourraient aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.

Dans son avis de modification des conditions d'inscription du 7 avril 2015⁶ relatif à l'ajout de nouvelles références de ZILVER PTX (modifiant le système de largage), la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une absence d'amélioration du service attendu par rapport aux références de ZILVER PTX inscrites sur la LPPR.

Aucune donnée spécifique aux nouvelles références de ZILVER PTX n'était disponible.

Les données retenues comprenaient les résultats à 2 ans de l'étude IDE et de l'étude simple bras décrits dans la publication de Dake et al⁷.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 04 octobre 2016, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une amélioration du service attendu de niveau V par rapport aux endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet, sur la base des éléments suivants :

- Le registre⁸ prospectif, multicentrique post-commercialisation japonais incluant 907 patients avec un suivi maximum de 1 an,
- Le registre ZEPHYR⁹ prospectif multicentrique japonais incluant 690 patients avec un suivi de 1 an,
- Les résultats à 5 ans de l'étude IDE G030251 (rapport d'étude),
- Les résultats très préliminaires de l'étude post-inscription (rapport d'étude). Dix-huit patients étaient inclus.

La CNEDiMTS avait constaté l'absence de données en pratique française, permettant de connaître notamment de connaître les conditions réelles d'utilisation de ces endoprothèses en France et évaluant l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie sur une cohorte représentative de la population traitée.

⁵ Dake MD et al; Zilver PTX Investigators - Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011 Oct 1;4(5):495-504.

⁶ Avis de la Commission du 07/04/2015 relatif à ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel). HAS ; [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4858_ZILVER%20PTX_07_avril_2015_\(4858\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4858_ZILVER%20PTX_07_avril_2015_(4858)_avis.pdf).

⁷ Dake MD et al. on behalf of Zilver PTX Investigators. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 18;61(24):2417-27.

⁸ Yokoi H et al. Zilver PTX Post-Market Surveillance Study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan – 12 Month results. *J Am. Coll Cardiol Intv* 2016; 9: 271-7.

⁹ Iida O. et al. 1-year results of the ZEPHYR registry (Zilver PTX for the femoral artery and proximal popliteal artery) – Predictors of stenosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015; 8: 1105-12

Dans son avis de modification des conditions d'inscription du 11 juillet 2017 relatif à l'ajout de nouvelles références de ZILVER PTX (l'ajout d'une nouvelle longueur de 14 cm), la Commission avait considéré que les conclusions de l'avis du 04 octobre 2016 s'appliquaient à ces nouvelles références.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques disponibles sont :

- 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 Katsanos et al publiée en décembre 2018,
- L'analyse des données relatives aux dispositifs à élution de paclitaxel réalisée par la FDA.

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)¹⁰** 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.

❷ **La métaanalyse de Katsanos¹¹ 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 août 2018. Seuls les essais contrôlés randomisés ont été retenus. 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^{12, 13, 14}.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Kinstner CM, Lammer J, Willfort-Ehringer A, Matzek W, Gschwandtner M, Javor D, Funovics M, Schoder M, Koppensteiner R, Loewe C, Ristl R, Wolf F. Paclitaxel-eluting balloon versus standard balloon angioplasty in in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal artery: 1-year results of the PACUBA trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9:1386

¹³ Krankenberg H, Tubler T, Ingwersen M, Schluter M, Scheinert D, Blessing E, Sixt S, Kieback A, Beschoner U, Zeller T. Drug-coated balloon versus standard balloon for superficial femoral artery in-stent restenosis: the randomized femoral artery in-stent restenosis (FAIR) trial. Circulation. 2015; 132:2230-2236.

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 sont décrits dans le tableau 1.

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 paclitaxel	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)
Etudes multicentriques uniquement	1.48 (1.11–1.97)
Dose (beyond 1 y) Dose (beyond 1 y)	
3.5 µg/mm² paclitaxel balloon	2.31 (1.15–4.63)
3.0 µg/mm² paclitaxel stent	2.10 (1.15–3.83)
3.0 µg/mm² paclitaxel balloon	1.65 (0.95–2.87)
2.0 µg/mm² 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 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.

¹⁴ Ott I, Cassese S, Groha P, Steppich B, Voll F, Hadamitzky M, Ibrahim T, Kufner S, Dewitz K, Wittmann T, Kasel AM, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Fusaro M. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): a randomized trial. J Am Heart Assoc. 2017; 6:e006321

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.

⑤ Analyse des données par la FDA¹⁵¹⁶

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 ».

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Sept nouvelles études ont été fournies dans le cadre de cette demande de renouvellement d'inscription et 4 études ont été retenues :

- Les résultats à 2 ans du registre prospectif, multicentrique japonais¹⁷ post-commercialisation et incluant 905 patients dont 662 patients suivis à 2 ans.
- L'analyse en sous-groupe du registre japonais de Cipollari¹⁸ et al comparants les patients avec ou sans perméabilité au niveau du lit d'aval. Compte-tenu du nombre de patients inclus dans le groupe sans perméabilité du lit d'aval (54 patients) par rapport au nombre de patients inclus dans le groupe avec perméabilité du lit d'aval et du caractère exploratoire de l'analyse en sous-groupe non prévue au protocole, cette analyse n'a pas été retenue.
- L'analyse en sous-groupe du registre japonais d'Ogawa¹⁹ et al comparant l'efficacité et la tolérance de ZILVER PTX chez les patients ayant ou non une insuffisance rénale chronique (n = 321 patients *versus* n = 584 patients). Compte-tenu du caractère exploratoire de l'analyse en sous-groupe non prévue au protocole, cette analyse n'a pas été retenue.

¹⁵ 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>

¹⁶ <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel>. Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality – mise à jour 7 août 2019.

¹⁷ Kichikawa K, Ichihashi S, Yokoi H, Ohki T, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX Post-market Surveillance Study of Paclitaxel-Eluting Stents for Treating Femoropopliteal Artery Disease in Japan: 2-Year Results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Mar;42(3):358-364.

¹⁸ Cipollari S, Yokoi H, Ohki T, et al. Long-Term Effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Stent for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease in Patients with No Patent Tibial Runoff Vessels-Results from the Zilver PTX Japan Post-Market Surveillance Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2018 Jan;29(1):9-17.e1.

¹⁹ Ogawa Y, Yokoi H, Ohki T, et al. Impact of Chronic Renal Failure on Safety and Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Stents for Femoropopliteal Artery Disease: Subgroup Analysis from Zilver PTX Post-Market Surveillance Study in Japan. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Nov;40(11):1669-1677.

- L'étude prospective, multicentrique, randomisée, de non infériorité IMPERIAL²⁰ comparant l'endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA à l'endoprothèse à élution de paclitaxel ZILVER PTX.
- L'analyse rétrospective du registre²¹ de Slaughter et al/ incluant 958 patients.
- Les résultats de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS (rapport d'étude)
- Les résultats d'une l'analyse [REDACTED] réalisées dans [REDACTED] centres français (rapport d'étude).
- L'étude DEBATE²² prospective, multicentrique, randomisée en ouvert ayant pour objectif de déterminer si le traitement avec une endoprothèse nue, [REDACTED] et du cilostazol ou une endoprothèse à libération de principe actif constitue la stratégie la plus efficace pour réduire le taux de resténose intrastent à 1 an chez les patients présentant des lésions fémoro-poplitées symptomatiques. Les resténoses intra-stent ne faisant pas parties des indications revendiquées cette étude n'a pas été retenue.
- Les résultats à 2 ans de l'étude rétrospective, bicentrique de Oberto²³,²⁴ S et al/ incluant 67 patients avec un suivi moyen de 28 ± 5 mois, compte tenu du nombre de patients inclus, de son caractère rétrospectif cette étude n'a pas été retenue.

① Le registre prospectif, multicentrique (95 centres) post-commercialisation japonais avait pour objectif d'évaluer en pratique courante l'efficacité et la tolérance de ZILVER PTX chez des patients consécutifs ayant une sténose symptomatique au niveau de l'artère fémoro-poplitée. Entre mai 2012 et février 2013, 905 patients consécutifs (âge moyen 73,5 ± 8,5, 636 (70,3 %) hommes) (1 080 lésions traitées) ont été inclus. Les caractéristiques des lésions sont décrites dans le tableau 4. Les résultats à 1 an ont été décrits dans l'avis de la CNEDiMTS du 04 octobre 2016. Les données à 2 ans étaient disponibles pour 662 patients parmi les 709 patients éligibles à un suivi à 2 ans.

Tableau 4 : Caractéristiques des lésions (registre japonais)

Caractéristiques des lésions	N = 1 079 lésions
Longueur de la lésion (cm)	14,6 ± 9,6 (n = 1 079 lésions)*
Diamètre de l'artère de référence (mm)	5,7 ± 0,9 (n = 1 080 lésions)
Localisation**	
Artère fémorale superficielle proximale	657 (61,1)
Artère fémorale superficielle distale	693 (64,5)
Poplitée	101 (9,4)
Diamètre de sténose, en pourcentage	91,9 ± 10,7 (n = 1 075 lésions)
Occlusion totale	448 (41,5)
Resténose intra-stent	202 (18,7)
Ischémie critique (Catégorie de Rutherford (4 – 6)	218 (21,4)
Nombre de vaisseaux perméables en aval	

²⁰ 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

²¹ Jeon-Slaughter H, Khalili H, Tsai S, et al. Comparative Effectiveness Study of Drug-Eluting and Bare-Metal Peripheral Artery Stents in Endovascular Femoropopliteal Artery Revascularization. J Invasive Cardiol. 2018;30(10):373-379

²² Miura T, Miyashita Y, Soga Y, et al. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stent Implantation With or Without Cilostazol in the Treatment of the Superficial Femoral Artery. Circulation Cardiovascular Interventions. 2018;11(8)

²³ Oberto S. et al. A comparison of SFA treatment with Zilver PTX in diabetics vs non diabetics. Clinical and functional results after 24 months. J Cardiovasc Surg 2015 Mar 20.[Epub ahead of print]

²⁴ Oberto S, Cetta F, Trabattoni P, et al. Comparison of SFA lesion treatment with Zilver PTX in diabetics vs. non-diabetics: 2-year clinical and functional results. Journal of Cardiovascular Surgery. 2017;58(4):565-573

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

Caractéristiques des lésions	N = 1 079 lésions
0	71 (6,6)
1	340 (31,8)
2	347 (32,4)
≥ 3	312 (29,2)

*453 lésions (42,0 %) > 15 cm et 321 lésions (29,7 %) > 20 cm

**376 lésions couvraient plus de 2 segments

- Mortalité à 2 ans

La mortalité toute cause était de 10 % (seuls les pourcentages sont fournis dans la publication), aucun décès n'était lié au dispositif. Soixante-seize patients étaient perdus de vue au cours du suivi et 25 patients étaient sortis de l'étude avant la visite à 2 ans.

- Evénements indésirables

Aucun événement indésirable n'était rapporté comme lié au paclitaxel.

Au total, 10/905 (1,1 %) patients avaient une amputation dans les deux premières années après l'intervention. Huit amputations sur les 10 étaient réalisées chez des patients ayant une classe de Rutherford de 5 avant la procédure.

- Taux de revascularisation de la lésion cible (TLR)

L'absence de revascularisation de la lésion cible à 2 ans était de 83,7 % ((estimation de Kaplan-Meier) nombre de données censurées 189, données manquantes 135).

A 2 ans, l'estimation de Kaplan-Meier de l'absence de thrombose était de 95,9 % (seuls les pourcentages sont fournis dans la publication).

- Résultats cliniques

Le bénéfice clinique après traitement défini par l'absence de symptômes d'ischémie (claudication, douleur au repos, ulcère, perte de tissus) persistants ou d'aggravation des symptômes était de 80,0 % à 2 ans ((estimation de Kaplan-Meier) nombre de données censurées 181, données manquantes 164).

Parmi les 654 patients suivis, 563 (86,1 %) patients avaient évolué d'au moins une classe dans la classification de Rutherford. Une amélioration significative de l'index de pression systolique par rapport à l'inclusion était observée à 2 ans ($p < 0,01$).

Un écho-doppler a été réalisé chez 58 % des patients. La perméabilité était de 70,3 % à 2 ans.

Les lésions des patients inclus dans cette étude sont complexes : 42,0 % (451) avaient une lésion > 15 cm et 29,7 % (319) une lésion > 20 cm (TASC C ou D), 41,6 % (447) étaient des occlusions ; 18,6 % (200) des resténoses intra-stent. Les résultats sont disponibles chez environ 73,1 % des patients inclus. Les résultats de cette étude sont descriptifs. Cette étude observationnelle, dont les limites reposent sur l'absence de bras contrôle, les biais de confusion décrit les pratiques japonaises de prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

🔗 **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 (65 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 (≥ 70 %), une resténose de longueur comprise entre ≥ 30 mm et ≤ 140 mm ou une occlusion (≤ 120 mm) localisée dans l'artère fémorale superficielle et/ou l'artère poplitée proximale. Les patients ayant une lésion > 140 mm et ≤ 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'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. 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 prouvée²⁵ et de 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)

Les résultats sont détaillés dans le résumé tabulé.

Efficacité

- Critère de jugement principal d'efficacité

A 1 an, le nombre de patients suivis ou décédés (évaluable) était de 409 (276 dans le groupe ELUVIA et 133 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 5.

Tableau 5 : Résultat sur le critère de jugement principal d'efficacité

12 mois de suivi	ELUVIA N=274 patients	ZILVER PTX N=135 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						
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)

- 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 250/279 (89,6 %) patients dans le groupe ELUVIA et 118/142 (83,1 %) patients dans le groupe ZILVER PTX (p = NS).

Événements 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

²⁵ Un TLR cliniquement prouvé était défini par 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.

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=274 patients	ZILVER PTX N=135 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=274 patients	ZILVER PTX N=135 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

▸ Évènements indésirables majeurs

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

Les évènements indésirables majeurs à 12 mois sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Évènements indésirables évalués par le CEC et évènements indésirables rapportés par les sites

	Zilver PTX (n = 156)	Eluvia (n = 309)	Valeur p
Événements évalués par le CEC			
Décès de toute cause	4,0 % (6/150)	2,1 % (6/292)	NS
TLR	8,7 % (13/150)	4,5 % (13/292)	NS
TVR	8,7 % (13/150)	6,8 % (20/292)	NS
Amputation du membre cible	1,3 % (2/150)	0,3 % (1/292)	NS
Thrombose d'endoprothèse	4,0 % (6/150)	1,7 % (5/292)	NS
Événements rapportés par les sites			
Événements indésirables	107 (68,6 %)	211 (68,3 %)	NS
Non anticipés	0	0	NA
Événements indésirables graves	42,3 % (66/156)	41,4 % (128/309)	NS
Événements indésirables liés au dispositif	14,1 % (22/156)	8,1 % (25/309)	0,0423
Événements indésirables liés à l'intervention	17,3 % (27/156)	19,1 % (59/309)	NS

▸ Évènements liés à la procédure ou au dispositif

Dans le groupe ELUVIA 25/309 (8,1 %) patients avaient un évènement 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 évènement considéré comme lié à la procédure et 27/156 (17,3 %) 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.

❶ **L'analyse en sous-groupe rétrospective du registre multicentrique** (11 centres aux Etats-Unis) de **Slaughter et al** avait pour objectif de comparer le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) cliniquement justifié à 1 an, le taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR) cliniquement justifié à 1 an et le taux de revascularisation du membre cible chez des patients ayant des lésions fémoropoplitées traitées avec ZILVER PTX ou une endoprothèse nue.

Parmi les 969 patients inclus dans le registre « Excellence in Peripheral Artery Disease » (XLPAD), les données des patients ayant une lésion fémoro-poplitée et chez lesquels une endoprothèse était implantée, étaient extraites.

Afin d'assurer la comparabilité des groupes comparés, un score de propension était utilisé afin d'appariés les patients traités avec ZILVER PTX (n = 174) ou traités avec une endoprothèse nue²⁶ (n = 174). Les caractéristiques des patients et des lésions sont décrites dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients

	Non appariés			Appariés par score de propension	
	ZILVER PTX (n = 174)	Endoprothèse nue (n = 784)	Valeur p	Endoprothèse nue (n = 174)	Valeur p
Âge (ans)	64,7 ± 9,2	64,1 ± 9,3	NS	63,7 ± 9,0	NS
Sexe (homme)	80,5 % (140/174)	82,7 % (648/784)	NS	78,2 % (136/174)	NS
ICMI	23,0 % (40/174)	22,8 % (179/784)	NS	19,5 % (34/174)	NS
Classe de Rutherford	3,1 ± 1,0	3,2 ± 1,1	NS	3,0 ± 1,1	NS
Insuffisance rénale chronique	12,1 % (21/174)	14,8 % (116/784)	NS	12,1 % (21/174)	NS
Diabète sucré	44,3 % (77/174)	53,6 % (420/784)	0,03	42,5 % (74/174)	NS
Hyper-tension	90,2 % (157/174)	90,8 % (712/784)	NS	91,4 % (159/174)	NS
Tabagisme ¹ • Il y a ≤1 an • Il y a >1 an • Jamais	• 55,7 % (97/174) • 32,8 % (57/174) • 9,8 % (17/174)	• 62,2 % (488/784) • 28,4 % (223/784) • 8,4 % (66/784)	0,16	• 59,8 % (104/174) • 28,2 % (49/174) • 9,8 % (17/174)	NS

Tableau 9 : Caractéristiques des patients

	Non appariées			Appariées par score de propension	
	ZILVER PTX (n = 174)	Endoprothèse nue (n = 784)	Valeur p	Endoprothèse nue (n = 174)	Valeur p
Lésions traitées (n)	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,5	NS	1,2 ± 0,5	NS
Longueur de lésion (cm)	16,3 ± 11,9	15,7 ± 9,4	NS	16,5 ± 9,8	NS
Diamètre du vaisseau (mm)	5,4 ± 0,8	5,3 ± 0,7	NS	5,4 ± 0,8	NS
Vaisseau d'écoulement BTK	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	NS	2,2 ± 0,6	NS

²⁶ Les endoprothèses nues utilisées étaient l'endoprothèse SMART, ABSOLUTE, LIFESTENT, EVERFLEX, ZILVER nu, EPIC, SENTINEL et VISION RX, SUPERA STENT

		Non appariées		Appariées par score de propension	
Maladie pluri-vasculaire	31,0 % (54/174)	29,6 % (232/784)	NS	23,6 % (41/174)	NS
Lésion CTO	63,8 % (111/174)	63,6 % (499/784)	NS	63,8 % (111/174)	>0,99
Lésion diffuse	52,9 % (92/174)	63,8 % (500/784)	< 0,01	50,6 % (88/174)	NS
Lésion fortement calcifiée	32,2 % (56/174)	53,6 % (420/784)	< 0,001	32,8 % (57/174)	NS
Lésion RIS	26,4 % (46/174)	11,0 % (86/784)	< 0,001	27,6 % (48/174)	NS
Durée de l'intervention (minutes)	111,1 ± 48,1	122,8 ± 54,5	< 0,01	118,3 ± 46,2	NS

Les résultats relatifs aux TLR, la mortalité toute cause et le TVR sont décrits dans le tableau 10. Seuls les pourcentages sont disponibles.

Tableau 10 : TLR, TVR et mortalité toute cause

		Non appariés		Appariés par score de propension	
	ZILVER PTX (n = 174)	Endoprothèse nue (n = 784)	Valeur p	Endoprothèse nue (n = 174)	Valeur p
TLR	9,2 %	13,8 %	NS	18,4 %	0,01
TVR	9,8 %	13,8 %	NS	18,4 %	0,02
Mortalité toutes causes	5,3 %	1,8 %	0,03	1,3 %	0,04

Les taux de mortalité toutes causes étaient significativement plus élevés dans le groupe ZILVER PTX par rapport au groupe endoprothèse nue. Les décès à 1 an étaient d'origine cardiovasculaire (n= 2 dans le groupe ZILVER PTX *versus* 1 dans le groupe endoprothèse nue), une insuffisance rénale (n= 1 dans le groupe ZILVER PTX *versus* 1 dans le groupe endoprothèse nue), un cancer du poumon (n= 1 dans le groupe ZILVER PTX *versus* 0 dans le groupe endoprothèse nue), un décès accidentel (n= 1 dans le groupe ZILVER PTX *versus* 0 dans le groupe endoprothèse nue) et d'origine inconnue (n= 3 dans le groupe ZILVER PTX *versus* 1 dans le groupe endoprothèse nue)

Les résultats en sous-groupe concernant la resténose intra-stent non concernés par demande de renouvellement d'inscription ne sont pas rapportés.

④ Étude post-inscription

Une analyse intermédiaire des résultats de l'étude prospective, multicentrique (■■■■■■■■■■), post-inscription observationnelle demandée par la CNEDiMTS sont fournis. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances de l'endoprothèse ZILVER PTX pour le traitement des lésions de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou chez une population de patients français, dans des conditions réelles d'utilisation. Chaque centre incluait les patients de manière consécutive. Afin d'assurer la représentativité des patients, le nombre patients inclus par centre était limité à 30 % du nombre total de patients inclus (■■■■■■■■■■). Le nombre maximum de patients inclus dans les centres considérés comme ayant une forte activité (> 50 cas par an) était limité à 80 % de tous les patients inclus (96 patients au maximum). Les patients dans les centres à moyenne (3 à 50 cas par an) et faible activité (< 3 cas par an) était au minimum de 25 patients. La sélection des sites était fondée sur les ventes des endoprothèses ZILVER PTX en 2012.

Le critère de jugement principal était ■■■■■■■■■■ à ■■■■■■■■■■.

Entre le 22 décembre 2015 et le 4 avril 2017, ■■■■ patients consécutifs ont été recrutés dans ■■ centres (parmi les ■■ centres ouverts). Un total de ■■■■ patients a été initialement recruté

dans l'étude. Depuis la fin du recrutement, un site a détecté que [REDACTED] de ses patients n'avaient pas été traités avec le dispositif à l'étude et ces [REDACTED] patients ont ensuite été retirés de la base de données. En outre, [REDACTED] enregistrements vides ont également été supprimés du site qui avait été prématurément fermé. Les données d'un total de [REDACTED] patients [REDACTED] hommes/[REDACTED] femmes, âge moyen [REDACTED] sont en cours d'évaluation. La classification de Rutherford des patients inclus était de 0 [REDACTED] patients), 1 (n = [REDACTED] patients), 2 (n = [REDACTED] patients), 3 [REDACTED] patients), [REDACTED] patients), 5 [REDACTED] patients) et 6 [REDACTED] patients).

Le suivi des patients est décrit dans le tableau 11.

Tableau 11 : Suivi des patients inclus dans l'étude post-inscription

Visite	Patients éligibles pour le suivi ¹	Pourcentage de patients éligibles (nb/nb total)		Événements survenant avant le prochain suivi				Non éligible pour la visite suivante
		Visite clinique	Angiographie	Décès	Retrait	Perdu de vue	Autre	
Avant la procédure	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Procédure	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6 Mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12 Mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24 Mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ Patients éligibles pour le suivi = patients éligibles pour le suivi de la visite précédente - (décès du patient + retrait + perte de suivi depuis la visite précédente + patients n'ayant pas encore reçu de suivi à la visite spécifiée). N / R : non requis ; N / A non applicable.

Le nombre de patients inclus en fonction de l'activité des centres, du secteur de d'activité et de la répartition public/privé est décrit dans le tableau 12.

Tableau 12 : nombre de patients inclus en fonction de l'activité des centres, du secteur de d'activité et de la répartition public/privé

Caractéristique des centres	Nombre patients recrutés	% du total des patients recrutés
Activités		
Activité élevée (> 50 cas par an)	[REDACTED]	[REDACTED]
Activité moyenne (3 à 50 cas par an)	[REDACTED]	[REDACTED]
Activité faible (< 3 cas par an)	[REDACTED]	[REDACTED]
Secteur d'activité		
Privé	[REDACTED]	[REDACTED]
Public	[REDACTED]	[REDACTED]
Situation géographique		
Ile-de-France	[REDACTED]	[REDACTED]
Province	[REDACTED]	[REDACTED]

Aucun décès, aucun événement indésirable n'a été signalé.

Les caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques des lésions traitées

Caractéristiques de la lésion	Pourcentage de lésions (Nombre/nombre total)
Localisation de la lésion	[REDACTED]
AFS Proximale	
AFS Distale	
AFS Proximale / AFS Distale	
AFS Distale /Poplitée	
Poplitée	
Statut de la lésion	[REDACTED]
De novo	
Resténosée ¹	

Caractéristiques de la lésion	Pourcentage de lésions (Nombre/nombre total)
Statut du flux artériel	
Perméable	
50-99% sténosée	
Occlus	
Nombre de vaisseaux distaux perméables	
0	
1	
2	
3	
Calcification	
Aucune	
Légère	
Modérée	
Sévère	
Thrombus évident à l'angiographie	
Longueur (mm)	
DVR Proximal (mm)	
DVR Distal (mm)	
Diamètre de la sténose de la lésion étudiée (%)	

¹ Parmi les [] patients ayant subi un traitement en raison de lésions resténosées, [] avaient déjà eu une endoprothèse vasculaire, [] avaient déjà eu une angioplastie et un patient a été traité par un autre moyen non spécifié. AFS : artère fémorale superficielle

² Certaines des valeurs entrées (par exemple, un diamètre de vaisseau de 40 mm) considérées erronées. Les centres ont été invités à les vérifier. Veuillez noter que ces valeurs affectent la longueur moyenne de la lésion, le DVR proximal et le DVR distal présentés.

- Mortalité

Au moment du gel de la base [] patients étaient décédés. Les causes de décès étaient les suivantes :

[]

- Evénements indésirables

Au moment du gel de la base, [] événements étaient rapportés chez [] patients.

- Amputation

A 12 mois, [] patients avaient une amputation majeure.

- TLR

A 12 mois, l'estimation du taux de survie sans TLR²⁷ était de [] [] ([] censures).

- Succès clinique

Le succès clinique défini par le protocole comme une amélioration d'au moins une classe dans la catégorie de Rutherford sans revascularisation de la lésion cible à 12 mois était de [] L'échec du succès clinique pouvait être dû à la progression de la maladie en dehors de la lésion à l'étude.

⑤ Etude rétrospective dans [] centres français.

L'objectif de cette étude rétrospective française, multicentrique ([] centres) était de collecter des informations sur l'utilisation et sur l'expérience clinique acquise avec le stent périphérique ZILVER PTX. Les trois centres participant à l'étude avaient collecté des données du 28 janvier 2011 au 14 octobre 2017, du 19 août 2012 au 17 août 2017 et du 21 avril 2015 au 23 mars 2018, respectivement.

Les patients éligibles pour l'étude incluent tous les patients consécutifs ayant reçu un traitement avec le stent périphérique à élution de médicament ZILVER PTX dans les [] centres sélectionnés.

²⁷ la revascularisation de la lésion cible (TLR) est définie comme toute réintervention réalisée pour une sténose de diamètre $\geq$ 50% (confirmée par angiographie). La sténose devait être située à $\pm$ 5 mm du segment proximal et/ou distal de la lésion cible, après documentation des symptômes cliniques récurrents de la maladie artérielle périphérique suivant la procédure initiale.

Les critères recueillis étaient les suivants :

- Absence de revascularisation des lésions cibles (TLR) à 12 mois
- Absence de TLR à 24 mois
- Perméabilité primaire des lésions cibles à 12 et 24 mois
- Absence d'amputation majeure à 12 et 24 mois
- Absence de TLR et amputation majeure à 12 et 24 mois
- Succès clinique à 12 et 24 mois
- Mortalité toutes causes confondues à 12 et 24 mois

Au total [REDACTED] patients ([REDACTED] hommes/[REDACTED] femmes, âge moyen [REDACTED] ans) étaient inclus dont [REDACTED] dans [REDACTED] centre. La durée moyenne de suivi est de [REDACTED] mois allant de [REDACTED] à [REDACTED] mois. Les caractéristiques des lésions sont décrites dans le tableau 15.

Tableau 14 : Caractéristiques des lésions traitées

Lésion	Rapportée (Moyenne ± ET (N, Min-Max))
Longueur de lésion (mm)	[REDACTED]
Diamètre du vaisseau de référence proximal (mm)	[REDACTED]
Diamètre du vaisseau de référence distal (mm)	[REDACTED]
Sténose en pourcentage du diamètre dans la lésion cible (%)	[REDACTED]
Localisation de la lésion	
Artère iliaque primitive (commune)	[REDACTED]
Artère iliaque externe	[REDACTED]
Artère fémorale superficielle proximale	[REDACTED]
Artère fémorale superficielle intermédiaire	[REDACTED]
Artère fémorale superficielle distale	[REDACTED]
Artère poplitée au dessus du genou	[REDACTED]
Artère poplitée en dessous du genou	[REDACTED]
Autre	[REDACTED]
Type de lésion	
De novo	[REDACTED]
Resténose	[REDACTED]

- TLR

A 12 mois et 24 mois, l'estimation du taux de survie sans TLR²⁸ était respectivement de [REDACTED] % ([REDACTED] censures) et [REDACTED] censures).

- Amputation

A 12 mois, l'estimation du taux de survie sans amputation majeure était de [REDACTED] ([REDACTED] censures), avec un total de [REDACTED] patients ayant subi une amputation majeure à 12 mois et de [REDACTED] ([REDACTED] censures). Au total [REDACTED] patients avaient une amputation majeure à 24 mois.

- Mortalité

Le taux de mortalité toutes causes confondues sur 12 mois était de [REDACTED] À 24 mois, le taux de mortalité était de [REDACTED] (estimation de Kaplan-Meier).

Les limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes : données rétrospectives, absence de randomisation, multicritères évalués sans ajustement, nombre de patients évalué par critère non renseigné, absence d'information sur la sélection des centres, le recueil des données et les données manquantes. Les résultats sont exprimés en pourcentage. Un seul centre représente [REDACTED] des patients.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Entre 2016 et 2018, [REDACTED] unités ont été vendues dans le monde. Durant cette période 512 événements ont été rapportés dont 2 décès. L'imputabilité de ZILVER PTX dans les décès était considérée comme peu probable. En France, aucun signalement de décès n'a

²⁸ la revascularisation de la lésion cible (TLR) est définie comme toute réintervention réalisée pour une sténose de diamètre ≥ 50% (confirmée par angiographie). La sténose devait être située à ± 5 mm du segment proximal et/ou distal de la lésion cible, après documentation des symptômes cliniques récurrents de la maladie artérielle périphérique suivant la procédure initiale.

été rapporté au cours de ces 3 années. Les signalements de matériovigilance sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Année	Nombre d'unités vendues	Nombre d'événements reportables	Décès	Menaçant le pronostic vital	Amputation	Nécessitant une intervention chirurgicale ou médicale	Sans conséquence pour le patient
2016		202	1	0	3	165	33
2017		204	0	0	4	130	70
2018		106	1	0	0	41	64
TOTAL		512	2	0	7	336	167

Suite à la publication de la méta-analyse, l'ANSM²⁹ dans un point d'information³⁰ 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.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

La CNEDiMTS constate l'absence de données en pratique française à long terme, permettant de connaître notamment les conditions réelles d'utilisation de ces endoprothèses et évaluant l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie sur une cohorte représentative de la population traitée.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 5 études spécifiques de l'endoprothèse ZILVER PTX ont été fournies, dont les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS, incluant 119 patients dont 113 étaient suivis à 24 mois.

²⁹ 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>

³⁰ 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.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{31, 32, 33} :

- 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'ANSM³⁴ 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 :

³¹ 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

³² 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

³³ Guide – affection de longue durée. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

³⁴ 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>

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

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

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

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

En conclusion, la Commission considère que l'endoprothèse à élution de paclitaxel ZILVER PTX a une place dans la prise en charge des patients ayant une 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 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait 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 associé à la prise de décision.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse à élution de paclitaxel est établie dans la prise en charge des patients ayant une 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 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait 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 associé 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. ÉPIDEMIOLOGIE 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

ZILVER PTX répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

ZILVER PTX 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 sur le fait 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 associé à la prise de décision.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu de l'endoprothèse ZILVER PTX 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, dans l'indication suivante :

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 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait 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 associé à la prise de décision.

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.

65 à 97 % des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est l'endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA.

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 ZILVER PTX par rapport à l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ELUVIA dans les indications retenues.

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

La CNEDiMTS souhaite disposer des résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS dans son avis du 09 novembre 2010

08 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

09 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 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

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

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants entre 2014 et 2018 est la suivante:

Actes		2014	2015	2016	2017	2018
Nombres Procédures	Libellé de l'acte associé					
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	3444	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	4616	4 546
Total		32 908	34 113	35 841	38 192	37 819

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 une endoprothèse 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 EEAF002, EEAF004, EEAF006, 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 15).

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

Tableau 15 : 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.

À titre d'information, le nombre d'endoprothèses ZILVER PTX implantées depuis 2011 (données ATIH) est rapporté dans le tableau 16.

Tableau 16 : Nombre d'endoprothèse ZILVER PTX implantée (données ATIH)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Public (ex-DG)°	75	871	587	905	806	833	1 197	1 025
Privé (ex-OQN)	488	2 243	1 133	1 672	1 922	1 902	2 262	1 953
Total	563	3 114	1 720	2 577	2 728	2 735	3 459	2 978

La population cible de ZILVER PTX est estimée à partir de la population rejointe et est au maximum à 17 278 patients.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude IMPERIAL 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
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 trier 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	<u>Essai randomisé</u> 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 prouvée³⁵ 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 %.
RESULTATS	
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

³⁵ 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.

	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.				
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 424 patients avaient terminé le suivi à 12 mois Douze patients étaient décédés avant 12 mois				
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	
	Antécédent d'insuffisance rénale	8.1% (25/309)	7.1% (11/156)	NS	
	Caractéristiques des lésions dans l'essai contrôlé randomisé				
		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)			
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					

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

	Grade 0	100.0% (308/308)	100.0% (155/155)				
	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)				
Résultats inhérents au critère de jugement principal							
	12 mois de suivi	ELUVIA N=280 patients	ZILVER PTX N=141 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure IC 95% Farrington-Manning	Marge de non infériorité (Delta)	P non-inf ²
	Analyse en ITT (465 patients, 465 lésions)						
	Perméabilité primaire ¹	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 primaire ¹	87,1 % (229/263)	81,0 % (102/126)	6,1 % 5.3% [-2.5%, 13.1%]	0,08 %	-10 %	<.0001
Tolérance							
	12 mois de suivi	ELUVIA N=280 patients	ZILVER PTX N=141 patients	Différence [IC95%]	Borne inférieure 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%	<.0001

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

	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																																																								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Amélioration clinique A 12 mois, 84,5 % (120/142) des patients dans le groupe ZILVER PTX et 85,8 % (241/281) des patients dans le groupe ELUVIA n'avaient pas de claudication ou une claudication légère (catégorie de Rutherford de 0 ou 1).																																																													
	- 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 80,8% des patients ELUVIA et 78,7 % des patients ZILVER PTX (p=NS). Un ABI moyen de 1,0 est atteint pour les 2 groupes.																																																													
	- 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 pour les 2 groupes de patients. Aucune différence significative n'est mise en évidence en termes de qualité de vie entre les patients ELUVIA et les patients ZILVER PTX.																																																													
	<table><tr><th></th><th>Zilver PTX (n = 156)</th><th>Eluvia (n = 309)</th><th>Valeur p</th></tr><tr><td colspan="4">Résultats cliniques</td></tr><tr><td>Résultat clinique amélioré</td><td>83,1 % (118/142)</td><td>89,6 % (250/279)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Amélioration hémodynamique</td><td>78,7 % (111/141)</td><td>80,8 % (223/276)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Score au Walking Impairment Questionnaire</td><td>35,8 (39,5)</td><td>40,8 (36,5)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Test de marche de 6 minutes</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>• Distance (m)</td><td>• 51,8 (130,5)</td><td>• 44,5 (119,5)</td><td>• NS</td></tr><tr><td>• Vitesse (m/min)</td><td>• 7,9 (20,3)</td><td>• 5,4 (18,7)</td><td>• NS</td></tr><tr><td colspan="4">Événements évalués par le CEC</td></tr><tr><td>Tout décès</td><td>4,0 % (6/150)</td><td>2,1 % (6/292)</td><td>NS</td></tr><tr><td>TLR</td><td>8,7 % (13/150)</td><td>4,5 % (13/292)</td><td>NS</td></tr><tr><td>RVC</td><td>8,7 % (13/150)</td><td>6,8 % (20/292)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Amputation du membre cible</td><td>1,3 % (2/150)</td><td>0,3 % (1/292)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Thrombose d'endoprothèse</td><td>4,0 % (6/150)</td><td>1,7 % (5/292)</td><td>NS</td></tr></table>							Zilver PTX (n = 156)	Eluvia (n = 309)	Valeur p	Résultats cliniques				Résultat clinique amélioré	83,1 % (118/142)	89,6 % (250/279)	NS	Amélioration hémodynamique	78,7 % (111/141)	80,8 % (223/276)	NS	Score au Walking Impairment Questionnaire	35,8 (39,5)	40,8 (36,5)	NS	Test de marche de 6 minutes				• Distance (m)	• 51,8 (130,5)	• 44,5 (119,5)	• NS	• Vitesse (m/min)	• 7,9 (20,3)	• 5,4 (18,7)	• NS	Événements évalués par le CEC				Tout décès	4,0 % (6/150)	2,1 % (6/292)	NS	TLR	8,7 % (13/150)	4,5 % (13/292)	NS	RVC	8,7 % (13/150)	6,8 % (20/292)	NS	Amputation du membre cible	1,3 % (2/150)	0,3 % (1/292)	NS	Thrombose d'endoprothèse	4,0 % (6/150)	1,7 % (5/292)	NS
		Zilver PTX (n = 156)	Eluvia (n = 309)	Valeur p																																																										
	Résultats cliniques																																																													
	Résultat clinique amélioré	83,1 % (118/142)	89,6 % (250/279)	NS																																																										
	Amélioration hémodynamique	78,7 % (111/141)	80,8 % (223/276)	NS																																																										
	Score au Walking Impairment Questionnaire	35,8 (39,5)	40,8 (36,5)	NS																																																										
	Test de marche de 6 minutes																																																													
• Distance (m)	• 51,8 (130,5)	• 44,5 (119,5)	• NS																																																											
• Vitesse (m/min)	• 7,9 (20,3)	• 5,4 (18,7)	• NS																																																											
Événements évalués par le CEC																																																														
Tout décès	4,0 % (6/150)	2,1 % (6/292)	NS																																																											
TLR	8,7 % (13/150)	4,5 % (13/292)	NS																																																											
RVC	8,7 % (13/150)	6,8 % (20/292)	NS																																																											
Amputation du membre cible	1,3 % (2/150)	0,3 % (1/292)	NS																																																											
Thrombose d'endoprothèse	4,0 % (6/150)	1,7 % (5/292)	NS																																																											
¹ indique une variation par rapport à la valeur de référence																																																														

Effets indésirables	Évènements indésirables			
		Zilver PTX (n = 156)	Eluvia (n = 309)	Valeur p
	Événements évalués par le CEC			
	Décès de toute cause	4,0 % (6/150)	2,1 % (6/292)	NS
	TLR	8,7 % (13/150)	4,5 % (13/292)	NS
	TVR	8,7 % (13/150)	6,8 % (20/292)	NS
	Amputation du membre cible	1,3 % (2/150)	0,3 % (1/292)	NS
	Thrombose d'endoprothèse	4,0 % (6/150)	1,7 % (5/292)	NS
	Événements rapportés par les sites			
	Evènements indésirables	107 (68,6 %)	211 (68,3 %)	NS
Non anticipés	0	0	NA	
Événements indésirables graves	42,3 % (66/156)	41,4 % (128/309)	NS	
Événements indésirables liés au dispositif	14,1 % (22/156)	8,1 % (25/309)	0,0423	
Événements indésirables liés à l'intervention	17,3 % (27/156)	19,1 % (59/309)	NS	