

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

10 mars 2020

Faisant suite à l'examen du 10/03/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 10/03/2020

CONCLUSIONS**IN.PACT PACIFIC, ballon à élution de paclitaxel**

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

Fabricant : MEDTRONIC Inc (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion <i>de novo</i> (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. La 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 associés à la prise de décision.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL (15 mai 2022).

Données analysées :	Données non spécifiques : - La métaanalyse de Kastanos et al/ publiée en décembre 2018, - L'analyse des données relatives aux dispositifs à élution de paclitaxel réalisée par la FDA. Aucune donnée spécifique à IN.PACT PACIFIC n'était fournie.
Éléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : Les modalités d'utilisation sont les suivantes : - La durée d'insufflation du ballonnet doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur. - Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT PACIFIC ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT PACIFIC. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT PACIFIC, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet IN.PACT PACIFIC. L'utilisation de stents métalliques nus est possible. L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT PACIFIC chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm ; ne pas chevaucher au-delà de 1 cm Cependant, l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT PACIFIC est limitée à 2 au cours d'une même intervention. L'utilisation d'un ballonnet IN.PACT PACIFIC nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu. L'utilisation du ballonnet IN.PACT PACIFIC est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties artérielles percutanées avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT PACIFIC à la transmission des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche. Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.
Population cible :	La population cible est estimée entre 19 100 et 26 730 patients an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

AAA XXX YYY KKZ

AAA : Nom du produit IN.PACT (PCF = PACIFIC)

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

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

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

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

IN.PACT PACIFIC		
Cathéter de 90 cm	Cathéter de 130 cm	Cathéter de 180 cm
PCF 040 040 09P	PCF 040 040 13P	PCF 040 040 18P
PCF 040 060 09P	PCF 040 060 13P	PCF 040 060 18P
PCF 040 080 09P	PCF 040 080 13P	PCF 040 080 18P
PCF 040 120 09P	PCF 040 120 13P	PCF 040 120 18P
PCF 050 040 09P	PCF 050 040 13P	PCF 050 040 18P
PCF 050 060 09P	PCF 050 060 13P	PCF 050 060 18P
PCF 050 080 09P	PCF 050 080 13P	PCF 050 080 18P
PCF 050 120 09P	PCF 050 120 13P	PCF 050 120 18P
PCF 060 040 09P	PCF 060 040 13P	PCF 060 040 18P
PCF 060 060 09P	PCF 060 060 13P	PCF 060 060 18P
PCF 060 080 09P	PCF 060 080 13P	PCF 060 080 18P
PCF 060 120 09P	PCF 060 120 13P	PCF 060 120 18P
PCF 070 040 09P	PCF 070 040 13P	PCF 070 040 18P
PCF 070 060 09P	PCF 070 060 13P	PCF 070 060 18P
PCF 070 080 09P	PCF 070 080 13P	PCF 070 080 18P
PCF 070 120 09P	PCF 070 120 13P	PCF 070 120 18P

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile et à usage unique

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), symptomatiques au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur $\leq$ 18 cm et $\geq$ 70 % ou occlusion $\leq$ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus de genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7mm. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est les ballons à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du ballons à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°2797), Hollande.

03.2. DESCRIPTION

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

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

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

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

Le ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC est doté d'un corps à double lumière. L'extrémité proximale de ce corps se divise en deux tubes : un tube constitue l'entrée de la lumière centrale pour le fil-guide tandis que l'autre tube sert de passage pour le mélange de produit de contraste et de solution saline qui gonfle et dégonfle le ballonnet. Deux marqueurs en platine-iridium radio-opaques indiquent la longueur utile du ballonnet pour aider à positionner le ballonnet sur la lésion cible sous radioscopie. Le diamètre maximal du fil-guide est de 0,46 mm (0,018 pouces).

La dose de paclitaxel est de 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de surface de ballon.

IN.PACT PACIFIC est une évolution de gamme de IN.PACT ADMIRAL. Le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC est le résultat de modifications apportées au ballon à élution de

paclitaxel IN.PACT ADMIRAL en ce qui concerne le diamètre du fil guide. Le tableau ci-dessous compare ces 2 dispositifs.

	IN.PACT PACIFIC	IN.PACT ADMIRAL
Ballon	Composant et matériaux constituant identiques (polyamide)	
	Diamètre : de 4 à 7 mm Longueurs : 40, 60, 80, 120 mm	Diamètre de 4 à 7 mm Longueurs : 40, 60, 80, 120 et 150 mm
Plateforme	Les matériaux des cathéters sont identiques.	
Principe actif	Le principe actif utilisé est identique en dose et concentration : paclitaxel 3,5 mg / mm ²	
Excipient	L'excipient utilisé est identique, il s'agit de l'urée qui est un excipient hydrophile et non toxique.	
Méthode de coating	La méthode de coating est identique : coating Freepac	
Pliage du ballon	Méthode de pliage identique des ballons	
Introduceurs recommandés	5F (ballons de 4 à 6 mm) 6F (ballons de 7 mm)	5F (Ballons de 4 mm) 6F (Ballons de 5 à 6 mm) 7F (Ballons de 7 à 10 mm)
Fil-guide recommandé	0,018"	0,035"

La taille nominale du ballonnet est égale au diamètre interne de l'artère en distalité de la lésion. Un même segment de vaisseau ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT PACIFIC. Une endoprothèse à élution de principe actif ne doit pas être implantée dans le segment traité avec IN.PACT PACIFIC.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'angioplastie périphérique repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. IN.PACT PACIFIC est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 62, 21/02/2020), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminaire et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code Acte	Libellé
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies dans le dossier sont :

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

❶ La métaanalyse de Katsanos¹ et al/, publiée en décembre 2018, avait pour objectif d'évaluer le risque de décès précoce et tardif associé à l'utilisation des ballons et des endoprothèses à élution de paclitaxel, chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, au stade claudication intermittente ou ischémie critique imputable à des lésions fémoropoplitées. La recherche bibliographique était effectuée sans restriction de date jusqu'en aout 2018. Seuls les essais contrôlés randomisés ont été retenues. Vingt-huit articles totalisant 4 663 patients ont été sélectionnés : une endoprothèse à élution de paclitaxel était utilisée dans 4 études et un ballon à élution de paclitaxel était utilisé dans 24 études. Parmi ces 24 études, 16 études comparaient un ballon à élution de paclitaxel seul à un ballon nu, 4 études comparaient un ballon à élution de principe actif associé à une endoprothèse nue

1 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.

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^{2, 3, 4}.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

² 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

³ 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.

⁴ 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

d'origine cardiovasculaire étaient rapportés dans le groupe paclitaxel mais également plus de décès d'origine cancéreuses, infectieuses, pulmonaires et autres.

Tableau 3 : Causes de décès

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

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.

② Analyse des données par la FDA⁵

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

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à IN.PACT PACIFIC n'est fournie dans le dossier.

Les données cliniques fournies dans le dossier étaient les suivantes :

- Un registre italien incluant 105 patients avec un suivi de 27 ± 3 mois
- L'essai contrôlé, randomisé avec collecte prospective des données, multicentrique IN.PACT SFA comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT Admiral à un ballon nu incluant 331 patients suivis à 24 mois.

Ces données non spécifiques de IN.PACT PACIFIC et décrites dans l'avis de la CNEDiMTS du 03 mai 2016 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ne sont pas rapportées dans cet avis.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Suite publication de la méta-analyse, l'ANSM⁶ dans un point d'information⁷ 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

⁵ 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>

⁶ Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel- Point d'Information <https://www.anism.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>

⁷ Recommandation de traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel. <https://www.anism.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.

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.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2014 et 2018, 2 événements de matériovigilance ont été déclarés aux autorités compétentes en France, 173 événements en Europe, et 12 événements en France. La nature de ces événements est décrite dans le tableau ci-dessous.

Nature des événements	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
FRANCE						
Problème de pliage du ballon		1				1
Mauvaise inflation					1	1
EUROPE						
Problème de pliage du ballon		32				32
Mauvaise inflation		15	31	37	35	118
Eclatement du ballon			3	1	4	8
Mauvaise déflation			1	1	1	3
Vasoconstriction			1			1
Fuite du ballon		1		3		4
Fuite au niveau du cathéter				1		1
Cathéter tordu					4	4
MONDE						
Problème de pliage du ballon		3				3
Mauvaise inflation		3			3	6
Eclatement du ballon			1	1		2
Détachement d'un composant					1	1

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Les données spécifiques de la pratique française ne sont pas fournies.

L'ensemble des données disponibles sont :

- *Les données portant sur le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL, version antérieure d'IN.PACT PACIFIC.*
- *La méta-analyse de Katsanos et al, le rapport d'analyse de la FDA ainsi que les recommandations de l'ANSM.*

Aucune donnée spécifique a IN.PACT PACIFIC n'est disponible. Néanmoins, la Commission considère que les modifications apportées à IN.PACT PACIFIC par rapport à IN.PACT ADMIRAL (modification de la taille du guide) sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC.

La Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL en faveur du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{8, 9, 10} :

- 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

⁸ 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

⁹ 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

¹⁰ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

et la morphologie de la pathologie sont également prises en compte dans le choix de la technique.

Conformément aux recommandations de l'ANSM¹¹ publiées le 13 mai 2019, les alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel doivent être utilisées préférentiellement.

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

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

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

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

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

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

En conclusion, la Commission considère que le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC a une place dans la prise en charge de l'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou. La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs 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 associés à la prise de décision.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC est établi chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à une seule sténose (de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 %) ou occlusion (≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

¹¹ 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>

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 associés à la prise de décision.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

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

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

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

04.2.2. 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 asymptomatique. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

04.2.3. IMPACT

IN.PACT PACIFIC répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

IN.PACT PACIFIC a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur l'AOMI qui est une pathologie grave susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

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 associés à la prise de décision.

Conclus En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription des nouvelles références du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indications suivantes : Patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion *de novo* (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

La 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 associés à la prise de décision.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur.
- Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT PACIFIC ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT PACIFIC. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT PACIFIC, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet IN.PACT PACIFIC. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.

L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT PACIFIC chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm ; ne pas chevaucher au-delà de 1 cm

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC est une évolution du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL, qui est par conséquent le comparateur retenu.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude n'a comparé Le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC au ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu des nouvelles références du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC par rapport au ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT PACIFIC à la transmission des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche.

Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL (15 mai 2022).

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions *de novo* (de longueur ≤ 18 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après pré-dilatation.

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2014, 2015, 2016, 2017 et 2018 est la suivante:

Actes Nombre s Procédu res	Libellé de l'acte associé	2014	2015	2016	2017	2018
EEAF00 4	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
EEAF00 2	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 734	2981	3094	3 444	3 504
EEAF00 6	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
EEPF00 1	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : en deuxième intention comme alternative à la chirurgie, qui est le traitement de référence de l'obstruction de l'artère fémorale profonde ; oblitération courte inférieure à 10 cm de l'artère fémorale superficielle ; ischémie critique de la jambe	3 947	4123	4342	4 616	4 546
Total		32 908	34 113	35 841	38 192	37 819

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs procédures peuvent être réalisées pour un patient.

L'indication associée à l'acte EEAF 006 étant l'échec ou l'insuffisance d'une dilatation, si l'échec de l'angioplastie survient au cours de la même année, ces patients (n = 19 296) ont donc déjà été traités par angioplastie seule. A l'inverse 18 200 patients n'ont pas été traités par angioplastie seule.

Selon les experts, le nombre d'actes correspondant au sous-groupe des lésions fémoro-poplitées est compris entre 50 et 70 %.

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