

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****IN.PACT ADMIRAL****Ballon à élution de paclitaxel**

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 1er mars 2022**

Faisant suite à l'examen du 15 février 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 1er mars 2022.

**Demandeur** : MEDTRONIC France S.A.S (France)**Fabricant** : MEDTRONIC Inc (États-Unis)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

<b>Indications retenues</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémique critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur <math>\leq 18</math> cm et <math>\geq 70</math> % ou occlusion <math>\leq 10</math> cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.</li><li>– Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémique critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.</li></ul>
<b>Service rendu (SR)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateur retenu</b>	Ballon nu
<b>Service rendu (ASR)</b>	<b>ASR de niveau III</b>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque
<b>Durée d'inscription</b>	5 ans
<b>Données analysées</b>	<b>Nouvelles données non spécifiques :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Une analyse de données supplémentaires sur le risque de mortalité tardive réalisée par la FDA publiées sur son site au 2 décembre 2021</li></ul>

et une publication de la FDA de 2021 sur les considérations cliniques de l'utilisation des dispositifs recouverts de paclitaxel.

- La méta-analyse de Dinh publiée en 2021 dont l'objectif principal était d'évaluer la mortalité toutes causes confondues associée au dispositif médical recouvert de paclitaxel (ballon ou stent jusqu'à 60 mois de suivi).

#### **Nouvelles données spécifiques :**

- Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription à 1 an de suivi des patients implantés avec un dispositif IN.PACT ADMIRAL réalisée à partir des données extraites du SNDS (protocole et rapport d'étude intermédiaire fournis) dont l'objectif était d'évaluer à 1 an de suivi la sécurité et l'efficacité du dispositif IN.PACT ADMIRAL.
- Les résultats de l'étude IN.PACT SFA à 3 et 5 ans publiés respectivement en 2018 par Schneider et al. et en 2019 par Laird et al. Cette étude prospective, multicentrique contrôlée randomisée (2 :1), avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu chez des patients au stade de la claudication intermittente ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4) associée à une sténose comprise entre 70 % et 99 % (de novo ou resténose) de longueur comprise entre 4 et 18 cm ou une occlusion  $\leq$  10 cm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.
- Les résultats de l'étude IN.PACT GLOBAL à 1 et 3 ans publiés respectivement en 2019 par Zeller et al et en 2020 par Torsello et al. Cette étude prospective, multicentrique, internationale, simple bras avait pour objectif de recueillir et d'évaluer des données d'efficacité et de tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL, en condition de vie réelle, chez les patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente et/ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4), et une occlusion ou une sténose sévère à l'angiographie (lésion de longueur  $\geq$  2 ; de novo ou resténose, intra stent ou pas), des artères fémorales superficielle et/ou poplitées.
- La méta-analyse de Schneider publiée en 2019 réalisée à partir de données individuelles qui avait pour objectifs de déterminer l'existence d'une corrélation entre l'exposition au paclitaxel et la mortalité et entre l'augmentation de la dose de paclitaxel et les décès chez des patients ayant une artériopathie artérielle périphérique symptomatique.

#### **Éléments conditionnant le Service rendu (SR)**

##### **– Spécifications techniques**

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

<p><b>– Modalités de prescription et d'utilisation</b></p>	<p>Les modalités d'utilisation sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La durée d'insufflation du ballon doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballon supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur.</li> <li>– Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT ADMIRAL ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballon IN.PACT ADMIRAL, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballon de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballon IN.PACT ADMIRAL. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.</li> <li>– L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballons supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm. Cependant, l'utilisation d'un ballon IN.PACT ADMIRAL est limitée à 2 au cours d'une même intervention.</li> <li>– L'utilisation d'un ballon IN.PACT ADMIRAL nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballon nu.</li> <li>– L'utilisation du ballon IN.PACT ADMIRAL est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties artérielles percutanées avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballons à élution de principe actif.</li> </ul>
<p><b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b></p>	<p>La Commission maintient sa demande de disposer des résultats de l'EPI notamment ceux de l'analyse finale à 3 ans de suivi et des résultats de l'étude qualité de vie.</p>
<p><b>Population cible</b></p>	<p>La population cible est de l'ordre de 25 000 patients par an en 2019 et de 23 000 patients par an en 2020. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population cible au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.</p>

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

<b>1. Objet de la demande</b>	<b>5</b>
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
<b>2. Historique du remboursement</b>	<b>6</b>
<b>3. Caractéristiques du produit</b>	<b>7</b>
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
<b>4. Service rendu (SR)</b>	<b>9</b>
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	27
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	28
<b>5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)</b>	<b>28</b>
5.1 Spécifications techniques minimales	28
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	28
<b>6. Service rendu (ASR)</b>	<b>29</b>
6.1 Comparateur retenu	29
6.2 Niveau d'ASR	29
<b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>	<b>29</b>
<b>8. Durée d'inscription proposée</b>	<b>29</b>
<b>9. Population cible</b>	<b>29</b>
<b>Annexes</b>	<b>32</b>

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification de la demande

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

Les modifications de condition d'inscription portent sur l'ajout de référence de longueur de 6 à 20 cm selon les diamètres de 4, 5, 6 et 7 mm et l'ajout de références de diamètres de 8, 9, 10 et 12 mm pour les 3 longueurs utiles de cathéter en lien avec l'extension d'indication pour la prise en charge des sténoses de fistules artério-veineuses de l'avis de la CNEDiMTS du 27/07/2021 pas encore traduit au Journal Officiel.

## 1.2 Modèles et références

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

AAA XXX YYY KKZ

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

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

YYY : Longueur nominale du ballon (ex : 020 = 20 mm), allant de 20 mm à 200 mm

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

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

Les références sont celles décrites dans le tableau 1 ci-dessous avec **en bleu** les nouvelles références faisant l'objet de la modification des conditions d'inscription.

Tableau 1 : références IN.PACT ADMIRAL

Diamètre du ballon	Longueur utile du cathéter		
	40cm	80cm	130cm
<b>4,0 mm</b>	SBI 040 020 04P	SBI 040 020 08P	SBI 040 020 13P
4,0 mm	SBI 040 040 04P	SBI 040 040 08P	SBI 040 040 13P
4,0 mm	<b>SBI 040 060 04P</b>	SBI 040 060 08P	SBI 040 060 13P
4,0 mm	<b>SBI 040 080 04P</b>	SBI 040 080 08P	SBI 040 080 13P
4,0 mm	<b>SBI 040 120 04P</b>	SBI 040 120 08P	SBI 040 120 13P
4,0 mm	<b>SBI 040 150 04P</b>	SBI 040 150 08P	SBI 040 150 13P
4,0 mm	---	<b>SBI 040 200 08P</b>	<b>SBI 040 200 13P</b>
<b>5,0 mm</b>	SBI 050 020 04P	SBI 050 020 08P	SBI 050 020 13P
5,0 mm	SBI 050 040 04P	SBI 050 040 08P	SBI 050 040 13P
5,0 mm	SBI 050 060 04P	SBI 050 060 08P	SBI 050 060 13P
5,0 mm	SBI 050 080 04P	SBI 050 080 08P	SBI 050 080 13P
5,0 mm	SBI 050 120 04P	SBI 050 120 08P	SBI 050 120 13P
5,0 mm	<b>SBI 050 150 04P</b>	SBI 050 150 08P	SBI 050 150 13P
5,0 mm	---	<b>SBI 050 200 08P</b>	<b>SBI 050 200 13P</b>
<b>6,0 mm</b>	SBI 060 020 04P	SBI 060 020 08P	SBI 060 020 13P
6,0 mm	SBI 060 040 04P	SBI 060 040 08P	SBI 060 040 13P
6,0 mm	<b>SBI 060 060 04P</b>	SBI 060 060 08P	SBI 060 060 13P
6,0 mm	SBI 060 080 04P	SBI 060 080 08P	SBI 060 080 13P
6,0 mm	SBI 060 120 04P	SBI 060 120 08P	SBI 060 120 13P
6,0 mm	<b>SBI 060 150 04P</b>	SBI 060 150 08P	SBI 060 150 13P
6,0 mm	---	<b>SBI 060 200 08P</b>	<b>SBI 060 200 13P</b>
<b>7,0 mm</b>	SBI 070 020 04P	SBI 070 020 08P	SBI 070 020 13P
7,0 mm	SBI 070 040 04P	SBI 070 040 08P	SBI 070 040 13P
7,0 mm	SBI 070 060 04P	SBI 070 060 08P	SBI 070 060 13P
7,0 mm	<b>SBI 070 080 04P</b>	SBI 070 080 08P	SBI 070 080 13P

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile et à usage unique.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

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

### 1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est le ballon nu.

### 1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une amélioration du service rendu modérée (ASR III) par rapport au ballon nu.

## 2. Historique du remboursement

La prise en charge par l'Assurance Maladie du ballon actif IN.PACT ADMIRAL dans l'indication « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique 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 du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm) », sous nom de marque fait suite à l'arrêté 4 mai 2017<sup>1</sup> (Journal officiel du 06 mai 2017).

La prise en charge par l'Assurance Maladie du ballon actif IN.PACT ADMIRAL dans l'indication « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable **à une resténose intra-stent** de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère. », sous nom de marque suite à l'arrêté du 22 avril 2020<sup>2</sup> (Journal officiel du 28 avril 2020).

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

<sup>2</sup> **Arrêté du 22 avril 2020** portant modification des conditions d'inscription du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL de la société MEDTRONIC FRANCE inscrit au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041825097?init=true&page=1&query=ADMIRAL&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041825097?init=true&page=1&query=ADMIRAL&searchField=ALL&tab_selection=all)

Le 27 juillet 2021<sup>3</sup>, la Commission a rendu un avis favorable à la modification des conditions d'inscription du ballon actif IN.PACT ADMIRAL pour l'extension des indications dans le « traitement des lésions sténotiques, de novo et de réintervention (non stentée), **de fistules artérioveineuses** d'une longueur maximale de 10 cm, chez les patients hémodialysés » et à l'ajout de références en lien avec l'extension de cette indication thérapeutique pour des diamètres de ballon de 8,0 ; 9,0 ; 10 ; 12 mm des cathéters de longueur utile de 40, 80 et 130 cm [\[lien\]](#). **Cet avis n'a pas été traduit au Journal Officiel.**

La date de fin de prise en charge était fixée au 15 mai 2022.

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe III, notification par NSI (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

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

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

IN.PACT ADMIRAL est un cathéter à ballon périphérique à élution de paclitaxel sur guide (OTW) à élution de paclitaxel (voir paragraphe [1.2 pour les références de longueur et diamètre](#)).

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 ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL est doté d'un corps à double lumière. L'extrémité proximale de ce corps se divise en deux tubes : un tube constitue l'entrée de la lumière centrale pour le fil-guide tandis que l'autre tube sert de passage pour le mélange de produit de contraste et de solution saline qui gonfle et dégonfle le ballon. Deux marqueurs en platine-iridium radio-opaques indiquent la longueur utile du ballon pour aider à positionner le ballon sur la lésion cible sous radioscopie. Le diamètre maximal du fil-guide est de 0,89 mm (0,035 pouces).

La concentration en paclitaxel est de 3,5 µg/mm<sup>2</sup> de surface de ballon correspondant à une dose maximale en paclitaxel de 15 098 (µg) (pour un ballon de diamètre 6 mm et de longueur 20 cm).

Les introducteurs utilisables sont de :

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

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

<sup>3</sup> **Avis de la Commission du 27/07/2021** relatif à INPACT ADMIRAL ballon à élution de paclitaxel. HAS ; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/inpact\\_admiral\\_-\\_avis\\_de\\_la\\_cnedimts\\_du\\_27\\_07\\_2021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/inpact_admiral_-_avis_de_la_cnedimts_du_27_07_2021.pdf)

La taille nominale du ballon est égale au diamètre interne de l'artère en distalité de la lésion. Le ballon doit dépasser d'environ 1 cm au-delà de la lésion aussi bien en proximalité qu'en distalité.

### 3.3 Fonctions assurées

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

La majeure partie du médicament est libéré dans les 30 secondes qui suivent le gonflage du ballon. 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.

### 3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 68, 09/12/2021), les actes associés sont référencés sous les chapitres « **Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur** » et « **Désobstruction d'artère du membre inférieur** ».

Tableau 2 : Actes CCAM associés

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



## 4. Service rendu (SR)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son **avis d'inscription du 03 mai 2016**<sup>4</sup>, la CNEDiMTS avait octroyé un service attendu suffisant pour le ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL dans l'« Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable **à une lésion de novo** (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm)» et une amélioration du service attendu modérée (ASA III) par rapport au ballon nu. »

Cette demande reposait sur :

- Les recommandations du KCE sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs,
  - Deux études spécifiques d'IN.PACT ADMIRAL :
    - Un registre italien DES SFA<sup>5, 6</sup> multicentrique, observationnel, prospectif incluant 105 patients avec un suivi de 27 ± 3 mois,
    - L'essai IN.PACT SFA<sup>7, 8</sup> contrôlé, randomisé prospectif, multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu incluant 331 patients suivis à 24 mois.
- La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA et 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.

Dans son **avis de modification des conditions d'inscription du 06 novembre 2018**<sup>9</sup>, la CNEDiMTS avait octroyé un service attendu suffisant pour le ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL dans l'« Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable **à une resténose intra-stent** de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère» et une amélioration du service attendu modérée (ASA III) par rapport au ballon nu.

Cette demande reposait sur 3 études spécifiques :

<sup>4</sup> Avis de la commission du 03/05/2016 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif .HAS 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5067\\_IN%20PACT%20Admiral\\_03\\_mai\\_2016\\_\(5067\)\\_avis\\_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5067_IN%20PACT%20Admiral_03_mai_2016_(5067)_avis_caviarde.pdf)

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

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

<sup>7</sup> Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A et al. IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease : 12 months results from the IN.PACT SFA randomized trial. Circulation.2015 febr 3; 131 (5) :495-502.

<sup>8</sup> Laird Jr, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C et al. IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24 Months Results of INPACT SFA. J Am Coll Cardiol.2015 Dec 1 ; 66(21) :2329-38.

<sup>9</sup> Avis de la commission du 06/11/2018 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif .HAS 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5655\\_INPACT%20ADMIRAL\\_06\\_novembre\\_2018\\_\(5655\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5655_INPACT%20ADMIRAL_06_novembre_2018_(5655)_avis_occultation.pdf)

- L'étude FAIR<sup>10</sup> prospective, multicentrique, randomisée incluant 119 patients suivis 18 mois,
- Les résultats d'un sous-groupe de l'étude INPACT GLOBAL<sup>11</sup> prospective, multicentrique, randomisée incluant 166 patients (les résultats sont disponibles chez 131 patients à 12 mois),
- L'étude de cohorte française PLAISIR<sup>12</sup> prospective, multicentrique incluant 53 patients avec un suivi médian de 17 mois [1 à 19 mois].

Dans son **avis de modification des conditions d'inscription du 27 juillet 2021**<sup>3</sup>, la CNEDiMTS avait octroyé un service attendu suffisant pour le ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL en particulier dans le « traitement des lésions sténotiques, de novo et de réintervention (non stentée), de **fistules artérioveineuses** d'une longueur maximale de 10 cm, chez les patients hémodialysés » et une amélioration du service attendu modérée (ASA III) par rapport au ballon nu.

De plus, la CNEDiMTS attirait 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 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.

Cette demande reposait sur :

- L'étude spécifique IDE INPACT AV Access<sup>13</sup>, multicentrique (29 centres aux États-Unis, Japon et Nouvelle-Zélande), randomisée, simple aveugle, avec collecte prospective des données ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT AV au ballon nu chez les patients ayant des sténoses de novo ou resténoses (lésions non stentées) de fistule artérioveineuse, de longueur jusqu' à 100 mm et incluant 330 patients.

L'avis du 27 juillet 2021 n'est à ce jour pas traduit au Journal Officiel.

#### 4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les nouvelles données non spécifiques à IN.PACT ADMIRAL fournies par l'industriel sont les suivantes :

- **Les recommandations de la FDA** à la suite de la réunion du 19 et 20 juin 2019 ainsi que les lettres aux professionnels de santé (du 15 mars 2019 mise à jour le 7 août 2019 aux fournisseurs de soins et du 17 janvier 2019 aux médecins), ne sont pas retenues au motif que des recommandations françaises de l'ANSM existent et sont applicables en France.
- **Les recommandations de l'ANSM** aux utilisateurs et aux fabricants de ballons ou de stents au paclitaxel dans l'AOMI publiées dans un point d'information du 13/05/2019 mises à jour le 30/03/2021<sup>14</sup> décrites dans l'avis du 27 juillet 2021<sup>3</sup> ne sont donc pas reprises ici à l'exception de celles modifiant la place dans la stratégie thérapeutique de ces ballons (voir chapitre 4.1.2).

<sup>10</sup> Krankenberg H, Tübler T, Ingwersen M ; Schlüter M, Scheinert D, Blessing E et al. Drug Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In Stent Restenosis (Fair) Trial. Circulation 2015 Dec 8; 132 (23):2230-6.

<sup>11</sup> Brodmann M, Keirse K, Scheinert D, Spak L, Jaff MR, Schmahl R et al. IN.PACT Global Study Investigators. Drug-Coated Balloon Treatment for Femoropopliteal Artery Disease: The IN.PACT Global Study De Novo In-Stent Restenosis Imaging Cohort. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Oct 23;10(20):2113-2123.

<sup>12</sup> Bague N, Julia P, Sauguet A, Pernès JM, Chatelard P, Garbé JF et al.. Femoropopliteal In-stent Restenosis Repair :Midterm Outcomes After Paclitaxel Eluting Balloon Use (PLAISIR Trial). Eur J Vasc Endovasc Surg.2017 Jan ; 53 (1) : 106-113.

<sup>13</sup> Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, Weinberg I, Lei L, Cihlar S, Holden A; IN.PACT AV Access Investigators. Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):733-742.

<sup>14</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-larteriopathie-oblitterante-des-membres-inferieurs-aomi-lutilisation-de-ballons-ou-de-stents-au-paclitaxel-doit-toujours-etre-reservee-aux-patients-les-plus-severes>

- **La méta-analyse de Anantha-narayanan** publiée en 2019. Cette étude a été retenue et ses résultats sont décrits en suivant.

En complément, la Commission a identifié :

- **Une analyse de données supplémentaires réalisée par la FDA** sur le risque de mortalité tardive (par rapport à sa propre méta-analyse présentée à la réunion du 19 et 20 juin 2019<sup>15</sup>) publiée sur son site le 2 décembre 2021 et une publication de la FDA de 2021 sur les considérations cliniques de l'utilisation des dispositifs recouverts de paclitaxel.
- **La méta-analyse de Dinh** publiée en 2021 dont l'objectif principal était d'évaluer la mortalité toutes causes confondues associée au dispositif médical recouvert de paclitaxel (ballon ou stent jusqu'à 60 mois de suivi).

### ❶ Analyse de données supplémentaires réalisée par la FDA et publication de la FDA<sup>16,17</sup>

Sur la base de 8 nouvelles études analysées, la FDA au 02/12/2021 sur son site, ne rapporte aucun signal de sécurité sur la mortalité tardive associée à l'utilisation de dispositifs médicaux recouverts de paclitaxel mais souligne que la quantité de données à long terme est limitée.

Dans sa publication de 2021, elle indique la nécessité de définir des stratégies de traitement optimales des patients sur la base de leur profil de risque de resténose incorporant des facteurs spécifiques des patients et des lésions.

### ❷ Méta-analyse de Anantha-Narayanan et al. 2019<sup>18</sup>

Elle avait pour objectif de comparer les bénéfices et risques des ballons actifs à élution de paclitaxel (DCB<sup>19</sup>) aux ballons nus (POBA<sup>20</sup>) chez les patients ayant un artériopathie des membres inférieurs. Le critère de jugement principal était la revascularisation de la lésion cible (TLR).

Elle portait sur 22 études contrôlées randomisées soit 3 217 inclus dans l'analyse (sans précision sur la répartition par groupe) dont 5 études concernaient des patients avec une resténose intra-stent (soit 483 patients). La durée de suivi moyenne était de 21,6 ± 14,4 mois. La sélection basée sur une revue systématique a été réalisée par 2 lecteurs indépendants à partir de 5 bases de recherche de janvier 2000 à septembre 2018. Toutefois, le biais de publication ne peut être écarté, en l'absence de funnel plot (uniquement Forest plot).

#### - Résultats

Les caractéristiques des patients dans le bras DCB pour chaque étude incluse sont rapportées sur 3063 patients au total.

Les résultats sur le critère de jugement principal, le TLR chez tous les patients et ceux traités spécifiquement pour une resténose intra-stent sont décrits dans le tableau 3 suivant :

<sup>15</sup> 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>

<sup>16</sup> December 2, 2021 Update: The FDA [launched a new web page](#) about paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents that are approved to treat obstructed lesions in arteries of the legs. Additional Data Assessing Late Mortality Risk

<sup>17</sup> Farb A, Malone M, Maisel W.H. Perspective drug-coated devices for peripheral arterial disease. N Eng J Med. January 2021 ; 384 :2. DOI :10.1056/NEJMp2031360.

<sup>18</sup> Anantha-Narayanan M, Shah SM, Jelani Q-U-A, Garcia S, Ionescu C, Regan C, et al. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 ; 1 :94 (1):139-148.DOI: 10.1002/ccd.28176

<sup>19</sup> DCB : Drug Coated Balloon

<sup>20</sup> POBA : Plain Balloon Angioplasty

**Tableau 3 : résultats sur le critère de jugement principal et les autres critères de sécurité**

	RR (DCB/PTA)	IC 95%	I <sup>2</sup>	p	Nombre études prises en compte
TLR*	0,49*	0,40 ; 0,61	62%	<0,0001	22
TLR (RIS)	0,55**	0,37 ; 0,81	NR	0,002	NR
Décès <sup>‡</sup>	1,33	0,97 ; 1,84	0%	NS	17
Décès (RIS)	1,07	0,36 ; 3,18	NR	NS	NR
Resténoses binaires	0,50	0,39 ; 0,64	64%	<0,0001	14
Resténoses binaires (RIS)	0,51	0,37 ; 0,70	NR	<0,0001	NR
Amputation majeure	0,75	0,28 ; 2,02	0%	NS	8

TLR : revascularisation de la lésion cible. RIS : groupe resténose intra stent.

I<sup>2</sup> : hétérogénéité [0% (homogène) à 100% (hétérogène)].

\* : analyse de sensibilité en excluant l'étude avec le maximum de poids n'affectait pas le résultat (RR : 0,48 IC95% 0,39 ; 0,58, p <0,0001).

\*\* : DCB (groupe testé) associé à une diminution de 51% sur le TLR comparé au ballon nu.

\*\*\* : DCB (groupe testé) associé à une diminution de 45% sur le TLR comparé au ballon nu.

‡ : analyse de sensibilité en excluant l'étude avec le maximum de poids n'affectait pas le résultat (RR : 1,28 IC95% 0,90 ; 1,81, p =NS).

### ③ Méta-analyse de Dinh et al. 2021<sup>21</sup>

Elle avait pour objectif principal d'évaluer la mortalité toutes causes confondues associée au dispositif médical recouvert de paclitaxel (ballon/DCB ou stent/DES<sup>22</sup>) comparé au ballonnu (PTA<sup>23</sup>) chez des patients ayant une maladie occlusive des artères fémoro-poplitée. Le critère de jugement principal était les décès toutes causes.

Elle a porté sur 34 études contrôlées randomisées (30 multicentriques et 4 monocentriques) soit 7 654 patients : 4147 traités par DCB ou DES (groupe test) et 3 507 traités par PTA (groupe témoin) avec une médiane de suivi de 24 mois (12-60 mois). Sur les 34 études, 27 concernaient des DCB, 6 des DES et 1 des DCB et DES.

La dose de paclitaxel était administrée était comprises entre 0,167 µg/mm<sup>2</sup> pour un DES et 3,5 µg/mm<sup>2</sup> pour DCB.

La recherche documentaire systématique a été mise en œuvre à partir de 5 bases de recherche jusqu'au 10 décembre 2020 de façon exhaustive sans restriction de langue ni de statut. La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par 2 lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus. Les risques de biais ont été évalué pour chaque étude inclus notamment les biais de publication (funnel plot). Une analyse de sensibilité a également été menée pour évaluer les études séparément selon la dose de paclitaxel.

#### – Résultats

84% des patients du groupe test avaient une claudication intermittente et 16% une ischémie critique.

Les résultats sur le critère de jugement principal (décès toutes causes confondues) sont rapportés dans le tableau 4 suivant :

**Tableau 4 : taux de décès toutes causes (critère de jugement principal) au total et à 12, 24 et 36 mois**

Décès causes	toutes	DCB ou DES	PTA	RR	IC95%	p	I <sup>2</sup>	Nombre études prises en compte
<b>Au total (N= 7654)</b>		622 /4 147 (15%)	475 /3 507 (13,5%)	1,07	0,96 ; 1,20%	NS	0%, p=NS	

<sup>21</sup>Dinh K, Limmer AM, Chen AZL, Thomas SD, Holden A, Schneider PA, et al. Mortality Rates After Paclitaxel-Coated Device Use in Patients With Occlusive Femoropopliteal Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec. 9 juin 2021;152660282111023504.

<sup>22</sup> DES : Drug Eluting Stent et DCB : Drug Coated Balloon

<sup>23</sup> PTA : Percutaneous Transluminal Angioplasty

À 12 mois (N=7654)	186/4 147 (4,5%)	174 /3 507 (5,0%)	0,99	0,81 ; 1,22%	NS	0%, p=NS	34
À 24 mois (N= 3799)	139 / 2 214 (6,3%)	78 /1 585 (4,9%)	1,16	0,87 ;1,55%	NS	0%, p=NS	20
À 60 mois (N= 2228)	275/1 466 (18,8%)	131/822 (15,9%)	1,19	0,98 ;1,45%	NS	0%, p=NS	9

Valeurs en nombre de décès /N

A 12,24 et 60 mois, le taux le plus élevé de décès dans une étude n'était pas associé à la plus haute dose de paclitaxel.

### 4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouvelles données spécifiques à IN.PACT ADMIRAL fournies par l'industriel sont les suivantes :

#### Études post-inscription :

- Les résultats intermédiaires à 1 an de l'étude post-inscription demandée par la Commission (protocole et rapport d'étude fournis) pour le renouvellement d'inscription.
- Les résultats de l'étude de qualité de vie également demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription ne sont pas disponibles (plan d'investigation clinique<sup>24</sup>, plan d'analyse statistique<sup>25</sup>, et rapport intermédiaire d'avancement<sup>26</sup> fournis).

#### Études cliniques :

- Les résultats de l'étude IN.PACT SFA à 3 et 5 ans publiés respectivement en 2018 par Schneider et al. et en 2019 par Laird et al demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription . Cette étude a été retenue et ces résultats sont décrits en suivant.
- .
- Les résultats de l'étude IN.PACT SFA JAPON à 1<sup>27</sup> et 3<sup>28</sup> ans publiés respectivement en 2018 par Lida et al. et en 2020 par Soga et al. Cette étude qui est réalisée au Japon et dont l'objectif est le même que l'étude précédente n'est pas retenue au motif que son effectif est plus faible (N=100) et que sa durée de suivi est identique ou plus courte que ceux de l'étude IN PACT SFA. Elle est de plus prise en compte dans la méta-analyse de Schneider décrite ci-après.
- Les résultats de l'étude IN.PACT GLOBAL à 1 et 3 ans publiés respectivement en 2019 par Zeller et al et en 2020 par Torsello et al. Cette étude a été retenue et ces résultats sont décrits en suivant.
- L'étude « Belgian diabetic IN PACT trial » publiée en 2017 par Debing<sup>29</sup> contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du ballon au paclitaxel IN.PACT ADMIRAL, PACIFIC et AMPHIRION par rapport à une angioplastie par ballon standard pour bloquer le processus de resténose des artères fémorales superficielles (SFA), fémorales poplitées et fémoro-poplitée au-dessous le genou chez 106 patients belges diabétiques. Cette étude n'est pas retenue compte tenu de la population étudiée qui ne fait pas l'objet d'une surveillance dans le cadre de l'évaluation de ces dispositifs et de son effectif faible.

#### Méta-analyse :

<sup>24</sup> IN.PACT QoL PRS CIP (Quality of Life Post Reimbursement Study Clinical Investigation Plan. Version 2 du 30/03/2018.

<sup>25</sup> IN.PACT QoL PRS SAP (Quality of Life Post Reimbursement Study Analysis Plan). Version 1 du 16/07/2020.

<sup>26</sup> Interim clinical study report. Version 1.0 du 28/10/2021

<sup>27</sup> Lida O, Soga Y, Urasawa K, Saito S, Jaff MR, Wang H, et al. Drug-Coated Balloon vs Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: One-Year Results of the MDT-2113 SFA Japan Randomized Trial. J Endovasc Ther. 2018;25(1):109-17. DOI: 10.1177/1526602817745565.

<sup>28</sup> Soga Y, Lida O, Urasawa K, Saito S, Jaff MR, Wang H, et al. Three-Year Results of the IN.PACT SFA Japan Trial Comparing Drug-Coated Balloons With Percutaneous Transluminal Angioplasty. Journal of Endovascular Therapy 2020, Vol. 27(6) 946–955. DOI: 10.1177/1526602820948240

<sup>29</sup> Debing E, Aerden D, Vanhulle A, Gallala S, von Kemp K, TRIAL Investigators. Paclitaxel-coated versus plain old balloon angioplasty for the treatment of infrainguinal arterial disease in diabetic patients: the Belgian diabetic IN.PACT Trial. J Cardiovasc Surg (Torino).2017;58(4):528-34

- La méta-analyse de Schneider publiée en 2019 retenue est décrite en suivant.

### ❶ Étude post-inscription : « Suivi des patients après angioplastie avec le ballon IN.PACT ADMIRAL »<sup>30,31</sup>

Il s'agit des résultats intermédiaires à 1 an de l'étude observationnelle, en vie réelle, longitudinale réalisée à la demande de la Commission pour le renouvellement d'inscription. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif IN.PACT ADMIRAL à 1 an de suivi sur les critères suivants :

- La survie globale : correspondant à la date de décès
- Le taux sauvetage du membre : correspondant au taux d'amputation majeure<sup>32</sup> suivant l'angioplastie avec IN.PACT ADMIRAL étant donné la bilatéralité des lésions et de l'absence de codes CCAM précisant la latéralité de l'intervention.
- Le taux de ré-interventions : correspondant au taux de revascularisation infra-inguinale<sup>33</sup> (incluant les revascularisations endovasculaires et les interventions en chirurgie ouverte) suivant l'angioplastie avec IN.PACT ADMIRAL étant donné la bilatéralité des lésions et de l'absence de codes CCAM précisant la latéralité de l'intervention.

Les objectifs secondaires étaient évalués sur les critères suivants :

- la survie globale, le taux de sauvetage du membre et le taux de ré-interventions à 3 ans de suivi ;
- le nombre d'endoprothèses implantées à la suite de l'angioplastie par un ballon à élution de principe actif à 3 ans ;
- les consommations de soins au cours, suivant l'implantation et sur les 3 ans ;
- les caractéristiques des patients ;
- les caractéristiques des angioplasties en distinguant notamment celles sur lésions de novo de celle pour réinterventions.
- les caractéristiques des établissements ayant implanté IN.PACT ADMIRAL en termes de secteur d'activité et de volume d'activité.

Les analyses en sous-groupe prévues au protocole concernaient l'âge, le sexe, la présence de diabète, le type de lésion, les antécédents de prise en charge retrouvés dans les 3 ans, la nature des réinterventions sur la lésion (ballons et/ou stent).

#### - Méthode

Cette étude a été réalisée sur la base des données du Système National des Données de Santé (SNDS) regroupant les données de soins de ville, les Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) et les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information d'hospitalisation (PMSI). Les données recueillies concernent tous les patients adultes implantés avec le ballon IN.PACT ADMIRAL pour AOMI entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 31 décembre 2018<sup>34</sup>.

<sup>30</sup> Protocole Medtronic de l'« étude nationale post-inscription de suivi des patients après angioplastie avec le ballon IN.PACT ADMIRAL ». Version du 17/03/2018.

<sup>31</sup> et Rapport Medtronic de l'« étude nationale post-inscription de suivi des patients après angioplastie avec le ballon IN.PACT ADMIRAL ». Version 4.0 du 15/11/2021 ; Référence1529533.

<sup>32</sup> Taux d'amputation correspondant à la 1<sup>ère</sup> hospitalisation avec réalisation d'au moins un acte CCAM d'amputation majeure au niveau du membre inférieur (amputation transtibiale, transfémorale, ou désarticulation du genou ou de la hanche).

<sup>33</sup> Taux de réinterventions ou de nouvelle revascularisation correspondant à la première hospitalisation avec acte de revascularisation à l'étage infra-inguinal (hors aorto-iliaque) incluant les revascularisations endovasculaires (avec ou sans pose de stents) et les interventions en chirurgie ouverte.

<sup>34</sup> Les patients inclus devaient avoir eu au moins un remboursement de ballon IN-PACT ADMIRAL identifiée par un code LPP (5189700) IN.PACT ADMIRAL croisé avec un code CCAM (correspondant à une dilatation d'une ou plusieurs artères des

## – Résultats

Au total 3595 patients traités avec un dispositif IN.PACT ADMIRAL et au moins une angioplastie ont été inclus dans l'étude et suivis pendant 1 an (330 patients ont été exclus du fait de l'existence d'une intervention similaire à  $\pm$  30 jours).

L'analyse finale à 3 ans de suivi prévue sur les données recueillies du 1er janvier 2018 jusqu'au 31 décembre 2021 n'est pas rapportée ici.

## – Critères de jugement principaux (CJP)

Les résultats sur les critères de jugement principaux évalués à 1 an de suivi sont décrits dans le tableau 5 suivant :

**Tableau 5 : résultats sur les CPJ à 1 an de suivi (tous les patients)**

A 1 an de suivi	IN.PACT ADMIRAL (N=3595)
<b>Décès toute cause<sup>35</sup></b>	<b>276 (7,7 %)</b>
<b>Amputation majeure<sup>32</sup></b>	<b>90 (2,5 %)</b>
<b>Revascularisation infra-inguinale global<sup>33</sup></b>	<b>895 (24,9 %)</b>
– endovasculaire	– 776 (21,6 %)
– en chirurgie ouverte	– 240 (6,7 %)

Valeur en n (%)

Les résultats de l'analyse groupe (définie a posteriori) selon le profil clinique<sup>36</sup> sur les critères de jugement principaux (CJP) sont décrits dans le tableau 6 suivant :

**Tableau 6 : résultats selon le profil clinique (ischémie critique et claudication intermittente) sur les CJP à 1 an**

A 1 an de suivi, sous-groupe	Ischémie critique (n=1268)	Claudication intermittente (n=2327)	
<b>Décès toute cause</b>	<b>177 (14,0 %)</b>	<b>99 (4,3 %)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Amputation majeure<sup>32</sup></b>	<b>65 (5,1 %)</b>	<b>25 (1,1 %)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Revascularisation infra-inguinale global<sup>33</sup></b>	<b>365 (28,8 %)</b>	<b>530 (22,8 %)</b>	<b>&lt;0,001</b>
– endovasculaire	– 307 (24,2 %)	– 469 (20,2 %)	– 0,005
– en chirurgie ouverte	– 125 (9,9 %)	– 115 (4,9 %)	– <0,001

Valeurs en n (%)

Les résultats de l'analyse groupe<sup>37</sup> selon les antécédents de revascularisation dans les 2 ans précédant l'intervention<sup>38</sup> sur les critères de jugement principaux (CJP) sont décrits dans le tableau 7 suivant :

membres inférieurs avec ou sans pose de stent sans autre intervention vasculaire programmée dans les 30 jours avant et 30 jours après) entre les 1er janvier et le 31 décembre 2018. L'exclusion des interventions à  $\pm$  30 jours était basée notamment sur l'absence d'indication sur la localisation de la lésion qui ne permettait pas d'identifier avec précision les antécédents lésionnels et dans l'intervalle, elles correspondaient plutôt selon la firme à des interventions programmées (probablement bilatérale) qu'à des resté-noses.

<sup>35</sup> A partir des données du DCIR et taux de survie estimés selon la méthode de Kaplan-Meier dont les sujets sans événements recherchés sur la période de suivi ont été censurés.

<sup>36</sup> Patients définis avec un profil ischémie critique si au moins un code diagnostique associé à la présence de troubles trophiques (code CIM-10 L97 - Ulcère du membre inférieur, non classé ailleurs) était reporté au cours du séjour index ou si ce dernier durait plus de 2 nuitées.

<sup>37</sup> Sous-groupes antécédents de prise en charge dans les 3 ans

<sup>38</sup> Les antécédents de revascularisation sur le membre inférieur ont été recherchés dans la période de 30 jours à 2 ans avant l'angioplastie avec le dispositif IN.PACT ADMIRAL car en l'absence d'information sur les lésions traitées, il n'était pas possible de distinguer les lésions de novo et les lésions déjà traitées et selon la firme les patients identifiés comme n'ayant eu aucune intervention de revascularisation dans les 2 années précédant l'intervention correspondait plus probablement une lésion de novo.

**Tableau 7 : résultats selon les antécédents de revascularisation (sans ou avec) à 2 ans sur les CJP à 1 an**

A 1 an de suivi, sous-groupe	Sans antécédents (n=2304)	Avec antécédents (n=1291)	p
<b>Décès toute cause</b>	172 (7,5 %)	104 (8,1 %)	NS
<b>Amputation majeure</b>	37 (1,6 %)	53 (4,1 %)	<0,001
<b>Revascularisation infra-inguinale</b>	512 (22,2 %)	383 (29,7 %)	<0,001
– endovasculaire	– 445 (19,3 %)	– 331 (25,6 %)	– <0,001
– en chirurgie ouverte	– 123 (5,3 %)	– 117 (9,1 %)	– <0,001

Valeurs en n (%)

– Critères de jugements secondaires

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 8 suivant :

**Tableau 8 : caractéristiques des patients**

	IN.PACT ADMIRAL (N=3595)
Hommes	2310 (64,3 %)
Age (en années), moyenne (ET)	71,2 (11,77)
Tabagisme*	1413 (39,3 %)
Ischémie critique	1268 (35,3 %)
Profil claudiquant	2327 (64,7 %)
Patients avec antécédents de revascularisation <sup>38</sup>	1291 (35,9 %)
Diabète	1375 (38,2 %)
Patients diabétiques traités par insuline	622 (45,2 %)
Hypertension	1946 (54,1 %)
Cardiopathies ischémiques	1230 (34,2 %)
Insuffisance rénale terminale	419 (11,7 %)

Valeurs en n (%)

\* approché via les hospitalisations pour tabagisme, maladies associées, les traitements spécifiques de la BPCO et les traitements nicotiques.

Les caractéristiques de procédures sont décrites dans le tableau 9 suivant :

**Tableau 9 : caractéristiques de procédures**

	IN.PACT ADMIRAL (N=3595)
<b>Nombre de IN.PACT ADMIRAL enregistrés lors du séjour index</b>	
Moyenne (ET)	1,3 (0,62)
Médiane (Q1 - Q3)	1,0 (1,0-1,0)
<b>Nombre d'angioplasties enregistrées lors du séjour index</b>	
Moyenne (ET)	1,2 (0,55)
Médiane (Q1 - Q3)	1,0 (1,0-1,0)
<b>Nombre de stent de la liste en sus enregistrés à la date index</b>	
Moyenne (ET)	0,8 (1,05)
Médiane (Q1 - Q3)	1,0 (0,0-1,0)
<b>Regroupement des interventions par type</b>	
Sans stent	2033 (56,6 %)
Avec stent	1562 (43,4 %)

Résultats en n (%) et moyenne (ET)

**Commentaires** : Au total, cette étude sur les données du SNDS correspond aux résultats intermédiaires à 1 an sur les critères de jugement principaux définis par la Commission :

– Les résultats de l'analyse finale à 3 ans de suivi (jusqu'au 31/12/2021) ne sont pas disponibles. Elle fera donc l'objet d'un prochain rapport.



- Les lésions traitées lors de l’angioplastie initiale en termes de type, de longueur et de localisation ne sont pas renseignées en l’absence de données cliniques dans les données du SNDS analysées.
- Les taux d’amputation majeure et de revascularisation (critères de jugement principaux) sont des taux globaux en raison de la bilatéralité des lésions et de l’absence de code CCAM précisant le côté de l’intervention dans les données du SNDS analysées. Les données analysées ne permettaient pas non plus de distinguer l’étage, la localisation de la lésion et donc de faire le lien avec les données de l’angioplastie initiale.

② **Études IN.PACT SFA : Schneider et al., 2018<sup>39</sup> et Laird et al., 2019<sup>40</sup>** (Identifiant clinical trial.gov : NCT01566461)

Il s’agit des résultats à 36 et 60 mois de suivi de l’étude IN.PACT SFA dont les résultats à 12 et 24 mois de suivi ont été rapportés dans l’avis de la [CNEDiMTS du 3 mai 2016](#) et dont les résultats à long terme étaient demandés par la Commission pour le renouvellement d’inscription.

IN.PACT SFA est une étude contrôlée randomisée (randomisation 2.1), prospective, multicentrique ayant pour objectif de comparer l’efficacité et la tolérance du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu chez des patients au stade de la claudication intermittente ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4) associée à une sténose comprise entre 70 % et 99 % (de novo ou resténose) de longueur comprise entre 4 et 18 cm ou une occlusion ≤ 10 cm au niveau de l’artère superficielle fémorale et de l’artère poplitée proximale.

La méthodologie de cette étude est détaillée dans le résumé tabulé en annexe.

### – Résultats

Au total, 331 patients ont été inclus dans 57 centres, dans cette étude poolée.

En termes de caractéristiques cliniques, dans le 2 groupes, les patients inclus étaient majoritairement des hommes âgés en moyenne de 67,5 ans dans le groupe IN.PACT ADMIRAL et de 68 ans dans le groupe ballon nu. Plus de 90% des patients étaient au stade II ou III de la classification de Rutherford correspondant au stade de claudication ou d’ischémie de repos dans les 2 bras. En termes de lésions dans le bras ADMIRAL, 95% des patients avaient des lésions de novo et 5% des lésions de resténoses et les lésions étaient en moyenne de 8,94±4,89 cm.

Les données de suivi à 36 et 60 mois sont décrites dans le tableau 10 suivant :

**Tableau 10 : données de suivi des patients à 36 et 60 mois**

	IN.PACT ADMIRAL (n=220)	Ballon nu (n=111)	IN.PACT ADMIRAL (n=220)	Ballon nu (n=111)
	36 mois		60 mois	
<b>Patients éligibles</b>	173	99	155	88
<b>Décès</b>	22	2	29	10
<b>Sorti d’essai</b>	25	10	36	13
<b>Compliance</b>	93,1%	92,9%	94,8%	96,6%

<sup>39</sup> Schneider P, Laird J, Gunnar T, Brodmann M, Zeller T, Scheinert D et al. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries : Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):e00589. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005891.

<sup>40</sup> Laird J, Schneider P, Jaff M, Brodmann M, Zeller T, Metzger C et al. Long-Term Clinical Effectiveness of a Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Lesions : Five-Year Outcomes From the IN.PACT SFA Randomized Trial *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12(6): e007702. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007702.

## – Critères d'efficacité

Les résultats à 36 et 60 mois de la perméabilité primaire<sup>41</sup> (critère de jugement principal évalué à 12 mois) sont décrits dans tableau 11 suivant :

Tableau 11 : perméabilité primaire à 36 et 60 mois (résultat à 12 mois pour rappel)

	IN.PACT ADMIRAL (n=220)	Ballon nu (n=111)	Différence [IC95%]	p
Perméabilité primaire <sup>41</sup> à 12 mois	157/191 (82,2 %)	54/103 (52,4 %)	-18,1 % [-26,1 %, -10,2 %]	<0,001
Perméabilité primaire à 36 mois <sup>1</sup>	59 (69,5 %)	59 (45,1%)	-10% [-21,2 ; 1,1%]	<0,001 <sup>2</sup>
Perméabilité primaire à 60 mois	Non évalué	Non évaluée		

Résultats en n ou événement/N (%)

<sup>1</sup> : Perméabilité à 36 mois estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

<sup>2</sup> : valeur log rank

Les résultats à 36 et 60 mois sur les principaux critères de jugement secondaires d'efficacité sont décrits dans le tableau 12 suivant :

Tableau 12 : principaux critères secondaires d'efficacité à 36 et 60 mois (résultats à 12 mois pour rappel)

	IN.PACT ADMIRAL (n=220)	Ballon nu (n=111)	Différence [95 % IC]	p*
<b>TLR cliniquement justifié<sup>42</sup></b>				
A 12 mois	2,4 % (5/207)	20,6 % (22/107)	-18,1 % [-26,1 % ; -10,2 %]	< 0,001
A 36 mois	30/197 (15,2%)	32/103 (31,1%)	NR	0,002
A 60 mois	47/184 (25,5%)	37/104 (35,6%)	-10,0% [-21,2% ; 1,1%]	NS
<b>Resténose binaire<sup>43</sup></b>				
A 12 mois	31/188 (16,5 %)	29/86 (33,7 %)	-17,2 % [-28,5 % ; -5,9 %]	0,001
A 36 mois	NR	NR	NR	NR
A 60 mois	NR	NR	NR	NR
<b>Amélioration clinique primaire durable<sup>44</sup></b>				
A 12 mois	167/196 (85,2 %)	73/106 (68,9 %)	16,3 % [6,2 % ; -26,5 %]	< 0,001
A 36 mois	114/166 (68,7%)	51/97 (52,6%)	NR	NS
A 60 mois	NR	NR		NA

NR : non rapporté ; NA : non applicable

## – Critères de sécurité

Les résultats à 36 et 60 mois sur le critère composite de sécurité (critère de jugement principal évalué à 12 mois) sont décrits dans tableau 13 suivant :

Tableau 13 : critère composite de sécurité à 36 et 60 mois (résultats à 12 mois pour rappel)

	IN.PACT ADMIRAL (n=220)	Ballon nu (n=111)	p*
--	----------------------------	----------------------	----

<sup>41</sup> **Perméabilité primaire** : absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée (TLR) ou de resténose correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR)  $\leq$  2,4 par duplex ultrasound (DUS).

<sup>42</sup> **TLR cliniquement justifié** (Revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée) : toute ré-intervention au niveau de la lésion cible associée à un symptôme ou à une augmentation de l'index de pression « cheville/bras »  $\geq$  20 % ou  $>$  0,15 par rapport à l'index mesuré en post procédure.

<sup>43</sup> **Resténose binaire** : pic de vélocité systolique (PSVR)  $>$  2,4 ou  $>$ 50% évaluée par un laboratoire indépendant.

<sup>44</sup> **Amélioration clinique primaire durable** : correspond à une amélioration d'un niveau dans la classification de Rutherford dans les catégories amputation et TVR.

<b>Critère composite de sécurité<sup>45</sup> à 12 mois</b>	<b>198/207 (95,7 %)</b>	<b>82/107 (76,6 %)</b>	< 0,001
<b>Critère composite de sécurité à 36 mois</b>	<b>160/197 (81,2%)</b>	<b>66/103 (64,1%)</b>	0,002
<b>Critère composite de sécurité à 60 mois</b>	<b>130/184 (70,7%)</b>	<b>61/104 (59,6%)</b>	NS

Résultats en n ou m/N (%). Abréviations : DM (dispositif médical)

\* p basés sur un test de Fischer exact de supériorité avec un degrés de significativité de 0,05

Les résultats à 36 et 60 mois sur les principaux critères secondaires de sécurité sont décrits dans le tableau 14 suivant :

**Tableau 14 : principaux critères secondaires de sécurité à 36 et 60 mois (à 12 mois pour rappel)**

Critères de sécurité	IN.PACT ADMIRAL (n=220)	Ballon nu (n=111)	Différence [95% CI]	p <sup>μ</sup>
<b>MAE<sup>46</sup> à 12 mois</b>	13/207 (6,3 %)	25/106 (23,4%)	-18,0 % [-26,8 % -9,2 %]	< 0,001
Décès toute cause*	4/207 (1,9 %)	0/107 (0,0 %)	1,9% [0,1 % ; 3,8%]	NS
<b>MAE à 36 mois</b>	55/197 (27,9%)	39/103 (37,9%)	NR	NS
Décès toute cause*	21/197 (10,7%)	2/103 (1,9%)	NR	NS
<b>MAE à 60 mois</b>	79/184 (42,9%)	50/104 (48,1%)	-5,1% [-17,1 ; 6,8%]	< 0,001
Décès toute cause*	29/184 (15,8%)	10/104 (9,6%)	6,1% [1,6% ; 13,9%]	NS

Résultats en n ou événements/N (%)

μ : test de Fischer Exact de supériorité à 36 et 60 mois avec un degrés de significativité de 0,05.

**\*Causes de décès**

**À 12 mois** : 4 décès : 1 infarctus cérébral à 127 jours, 1 sepsis biliaire à 168 jours, 1 décès soudain à 287 jours, 1 colon perforé à 314 jours.

**Entre 24 et 36 mois** : 6 décès au total : 5 bras IN.PACT ADMIRAL (1 choc septique ; 1 choc hémorragique, 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance respiratoire aigüe et 1 perforation gastrique) et 1 dans le groupe ballon nu (dégradation d'un carcinome préexistant). Le CEC a considéré qu'aucun décès toute cause n'était relié au dispositif ni à la procédure.

**À 60 mois** : les principales causes de décès dans le bras IN.PACT ADMIRAL sont d'origine cardiaque 6/184 (3,26%) ; carcinologique 5/184 (2,72%) ; neurologique 4/184 (2,17%) (Voir résumé tabulé). Le CEC a considéré qu'aucun décès toute cause n'était relié au dispositif ni à la procédure.

**③ Étude IN.PACT GLOBAL à 12 mois et 36 mois<sup>47,48</sup> (identifiant clinical trial : NCT01609296)**

Il s'agit des résultats à 12 mois et à 36 mois de l'étude INPACT GLOBAL prospective, multicentrique (64 centres dans plus de 25 pays), internationale, simple bras qui avait pour objectif de recueillir et d'évaluer des données d'efficacité et de tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL, en condition de vie réelle, chez les patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente et/ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4), et une occlusion ou une sténose sévère à l'angiographie (lésion de longueur ≥2 ; de novo ou resténose, intra stent ou pas), des artères fémorales superficielle et/ou poplitées (durée de suivi maximum 5 ans).

Pour rappel, les résultats de la cohorte d'imagerie ont été rapportés dans [l'avis de la CNEDIMTS du 6 novembre 2018](#).

**Le critère de jugement principal d'efficacité** (commun à toutes les cohortes) était l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement motivé (CD-TLR<sup>49</sup>) à 12 mois.

<sup>45</sup> **Critère de sécurité composite** : absence de décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure, amputation majeure du membre traité et le taux de revascularisation de vaisseau cible cliniquement justifié (TVR) à 12 mois.

<sup>46</sup> **MAE (critère composite)** : décès toute cause, amputation majeure au niveau du membre cible et thromboses.

<sup>47</sup> Zeller T, Brodmann M, Micari A, Keirse K, Peeters P, Tepe G, et al. Drug-Coated Balloon Treatment of Femoropopliteal Lesions for Patients With Intermittent Claudication and Ischemic Rest Pain : One-Year Results of the IN.PACT Global Real-World Study. Cardiovascular Interventions. 2019;12:e007730. DOI : 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007730

<sup>48</sup> Torsello G, Stavroulakis K, Brodmann M, Micari A, Tepe G, Veroux P, et al Three-Year Sustained Clinical Efficacy of Drug-Coated Balloon Angioplasty in a Real-World Femoropopliteal Cohort. J Endovasc Ther. 2020 Oct; 27(5): 693–705. DOI : 10.1177/1526602820931477.

<sup>49</sup> **CD-TLR** : réinterventions dans la ou les lésions cibles en raison de symptômes ou d'un ABI (Indice brachial de la cheville) ≥20% ou 0,15 par comparaison à l'ABI après intervention.

**Le critère de jugement principal de sécurité** composite (commun à toutes les cohortes) était l'absence de décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours de l'intervention, l'absence d'amputation majeure du membre ciblé et de l'absence de revascularisation du vaisseau cible cliniquement motivé (CD-TVR<sup>50</sup>) à 12 mois.

**Les principaux critères de jugement secondaires** étaient :

- Amélioration clinique soutenue primaire<sup>51</sup> ;
- Amélioration clinique soutenue secondaire<sup>52</sup> ;
- Revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée (CD-TLR) et toutes les revascularisations de la lésion cible (TLR) ;
- Revascularisation des vaisseaux cible cliniquement justifiée (CD- TVR) et toutes les revascularisations des vaisseaux cibles (TVR) ;
- MAE<sup>53</sup> ou événements indésirables majeurs.

Toutes les analyses étaient faites sur la population en intention de traiter (ITT). La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser l'absence de CD-TLR et de décès à 12 mois et à 36 mois et les critères ont été analysés au niveau patient.

Un comité d'évaluation clinique indépendant (CEC) a statué sur les tous les évènements indésirables majeurs et le CD-TLR à 12 et 36 mois.

## – Résultats

Entre le 1 mai 2012 et le 31 décembre 2013, 1 535 patients ont été inclus dans la cohorte totale issus de 59 sites dans 25 pays (Europe, Australie, Asie, Afrique du Nord, Canada, le Moyen Orient et l'Amérique du Sud) dont 1 406 analysés dans la cohorte clinique correspondant à 1773 lésions.

## – Suivi

Les données de suivi à 12 et 36 mois sont décrites dans le tableau 15 suivant :

**Tableau 15 : données de suivi des patients à 12 et 36 mois**

	12 mois	36 mois (±60 jours)
Cohorte globale inclus	1535	NA
Cohorte clinique inclus	1416	NA
Cohorte clinique analysés	1406*	1101
Décès	53	98
Sortie d'essai (perdus de vu)	70**	84***
Visite non faite	106	NR
Compliance	1097 (85,3%)	NR

NR : non renseigné

\* : 10 patients non traités par IN.PACT ADMIRAL

\*\* : entre l'inclusion et 12 mois et \*\*\* : entre 12 et 36 mois

<sup>50</sup> **CD TVR** : toutes réinterventions au niveau du vaisseau cible en raison de symptômes ou d'une chute de l'ABI (d'un ABI (Indice brachial de la cheville)  $\geq 20\%$  ou 0,15 par comparaison à l'ABI après intervention.

<sup>51</sup> **Amélioration clinique soutenue primaire** : absence d'amputation majeure du membre cible, absence de TLR et augmentation d'au moins une classe dans la catégorie clinique de Rutherford.

<sup>52</sup> **Amélioration clinique soutenue secondaire** : augmentation soutenue d'au moins 1 une classe dans la catégorie clinique de Rutherford par rapport à la ligne de base, y compris la nécessité d'une nouvelle TLR ou d'une revascularisation chirurgicale chez les patients survivants non amputés.

<sup>53</sup> **MAE** : décès toute cause, CD-TVR, amputation majeure du membre cible et thrombose au site de la lésion cible.

## – Caractéristiques

Les principales caractéristiques des patients et des procédures sont décrites dans les tableaux 16 et 17 suivants :

**Tableau 16 : caractéristiques des patients**

A l'inclusion	IN,PACT ADMIRAL (N=1406)
Age, années	68,6±10,1 (n=1396)
Hommes	953/1406 (67,8%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	285/1391 (20,5%) (n=1391)
Diabète	560/1402 (39,9%)
Insulino-dépendant	249/1402 (17,8%)
Hypertension	1169/1401 (83,4%)
Dyslipidémie	960/1362 (70,5%)
Fumeurs actuels	447/1406 (31,8%)
Maladie coronarienne	540/1332 (40,5%)
Maladie carotidienne	241/1196 (20,2%)
Maladie rénale chronique	136/1217 (11,2%)
Antécédents de revascularisation périphérique	737/1406 (52,4%)
Maladie au-dessous du genou de la jambe cible	594/1310 (45,3%)
Catégorie de Rutherford	
0	0 (0,0%)
1	1/1403 (0,1%)
2	436/1403 (31,1%)
3	810/1403 (57,7%)
4	120/1403 (8,6%)
5	36/1403 (2,6%)
6	0 (0,0%)
ABI <sup>54</sup> par membre cible	92,6
Maladie bilatérale	118/1406 (8,4%)

Résultats en moyenne ; moyenne±Et et n/N (%)

**Tableau 17 : caractéristiques de la procédure**

	IN,PACT ADMIRAL (L=1773)
Type de lésion	
De novo	1317/1773 (74,3%)
Resténose (artère native)	1361/1773 (7,7%)
Resténose intra stent	320/1773 (18,0%)
Vaisseaux	
Artère fémorale superficielle	1553/1773 (87,6%)
Artère poplitée	484/1773 (27,3%)
Longueur de la lésion, cm	12,09±9,54 (n=1773)
Succès du dispositif <sup>1</sup>	2984/3002 (99,4%)
Succès procédural <sup>2</sup>	1749/1760 (99,4%)
Succès clinique <sup>3</sup>	1379/1396 (98,8%)

Résultats moyenne±Et et n (%)

1 : mise en place, inflation, déflation et retrait réussi du ballon de l'étude intact.

2 : sténose résiduelle ≤50% pour les patients non stentés et ≤30% pour les patients stentés évalué par le laboratoire indépendant (core laboratory).

3 : succès procédural sans complications (décès, amputation du membre majeur cible, thrombose de la lésion cible ou revascularisation du vaisseau cible).

## – Résultats sur les critères de jugement d'efficacité et de sécurité

<sup>54</sup> ABI (Ankle brachial index) : indice brachial à la cheville

Les résultats sur le critère d'efficacité (absence de revascularisation de la lésion cible ou CD-TLR) à 12 mois (critère de jugement principal) et 36 mois sont décrits dans le tableau 18 suivant :

**Tableau 18 : critère d'efficacité à 12 mois (CPJ) et 36 mois**

	IN.PACT ADMIRAL (N=1406)	(IC 95%)
CD-TLR à 12 mois	92,6 %	NR
CD-TLR à 36 mois	76,9 %	(74,5% -79,2%)

Les autres critères secondaires d'efficacité à 36 mois sont décrits dans le tableau 19 suivant :

**Tableau 19 : autres critères d'efficacité à 36 mois**

36 mois	IN.PACT ADMIRAL (N=1406)
TLR motivés cliniquement	289/1262 (22,9%)
TLR	295/1262 (23,4%)
Amélioration clinique primaire <sup>51</sup>	601/1014 (59,3%)
Amélioration clinique secondaire <sup>52</sup>	762/940 (81,1%)

Les résultats sur le critère composite de sécurité à 12 mois (critère de jugement principal) et 36 mois sont décrits dans le tableau 20 suivant :

**Tableau 20 : Critères de sécurité à 12 mois (CJP) et son évaluation 36 mois**

	IN.PACT ADMIRAL (N=1406)
<b>Critère composite de sécurité à 12 mois</b>	<b>1207/1311 (92,1%)</b>
– Décès à 30 jours liés au dispositif ou à l'intervention	– NR
– Amputation du membre cible	– 3/1311 (0,2%)
– TVR cliniquement motivé (CD-TVR)	– 106/1311 (8,1%)
<b>Critère composite de sécurité à 36 mois</b>	<b>954/1262 (75,6%)</b>
– Décès à 30 jours liés au dispositif ou à l'intervention	– 3/1402 (0,2%)
– Amputation du membre cible	– 12/1262 (1,0%)
– TVR cliniquement motivé (CD-TVR)	– 299/1262 (23,7%)

Les autres critères secondaires de sécurité sont décrits dans le tableau 21 :

**Tableau 21 : autres critères secondaires de sécurité**

	IN.PACT ADMIRAL (N=1406)
<b>MAE à 12 mois</b>	<b>157/1311 (12%)</b>
– Décès toutes causes	– 46/1311 (3,5%)
– TVR	– NR
– Thromboses	– 38/1311 (2,9%)
<b>MAE à 36 mois</b>	<b>439/1262 (34,8%)</b>
– Décès toutes causes	– 147/1262 (11,6%)
– TVR	– 306/1262 (24,2%)
– Thromboses	– 71/1262 (5,6%)

#### ④ Méta-analyse de Schneider<sup>55</sup>

Cette méta-analyse de données individuelles avait pour objectifs de déterminer l'existence d'une corrélation entre l'exposition au paclitaxel et la mortalité et entre l'augmentation de la dose de paclitaxel et des décès sur des données individuelles de patient (patient level) ayant une artériopathie artérielle périphérique symptomatique.

Les critères de jugement évalués étaient les taux d'événements indésirables majeurs (MAE<sup>56</sup>) estimé selon la méthode de survie de Kaplan-Meier à 5 ans. Un comité indépendant d'évaluation des événements cliniques était chargé de l'adjudication.

Elle a porté sur 2 études prospectives mono bras (IN.PACT SFA Chine et IN.PACT GLOBAL) et 2 études prospectives contrôlées randomisées (IN.PACT SFA et IN.PACT SFA Japan) comparant les ballons actifs IN.PACT ADMIRAL aux ballons nus (soit 1980 patients dont 1837 avec IN.PACT ADMIRAL et 143 avec ballon nu (randomisation 2 :1) chez des patients suivis au maximum 5 ans (IN.PACT SFA).

En complément, une « cohorte standard » de patients ajustés sur les critères des études pivots avec 712 patients traités par INPACT ADMIRAL et 143 patients traités par un ballon nu été inclus dans cette méta-analyse.

#### – Principaux résultats

Les résultats en termes d'événements indésirables majeurs et de décès toutes causes sont rapportés dans le tableau 22 suivant :

Tableau 22 : Critères de sécurité estimé à 5 ans par méthode Kaplan-Meier (avec et sans ajustement)

A 5 ans*	IN.PACT ADMIRAL	Ballon nu	Hazard ratio (IC95%)*	p*
<b>Cohorte non ajustée</b>	<b>n = 1837</b>	<b>n=143</b>		
MAE	534 (43,57 %)	59 (45,39 %)	0,73 (0,53 ;1,0)	NS
Décès toutes causes**	181 (15,12 %)	12 (11,15 %)	1,70 (0,92 ; 3,15)	NS
<b>Cohorte ajustée***</b>	<b>n=712</b>	<b>n=143</b>		
MAE	163 (37,83 %)	59 (47,65 %)	0,65 (0,48 ;088)	0,005
Décès toutes causes	58 (13,16%)	12 (10,98%)	1,52 (0,82 ;2,82)	NS

\* : Données de suivi les plus longues agrégées

\*\* : principales causes de décès : cardiaques (3,5%) ; cancer (1,8%) et neurologiques (1%).

\*\*\* : ajustée sur les critères des études pivots.

#### Dans le groupe ballon IN.PACT ADMIRAL (N=1837) :

Les doses nominales moyennes de paclitaxel ( $\mu\text{g}$ ) des patients traités par INPACT ADMIRAL vivants et décédés sont rapportés dans le tableau 23 suivant :

Tableau 23 : doses nominales\* de paclitaxel ( $\mu\text{g}$ ) chez les patients vivants et décédés

IN.PACT ADMIRAL (n=1837)	Patients décédés (n=181)	Patients vivants (n=1656)	p
Moyenne $\pm$ SD, $\mu\text{g}$	12 202,06 $\pm$ 7721,66	11 368,7 $\pm$ 7371,19	NS

\*Doses nominales définies selon la longueur et le diamètre du produit (comme décrit dans la notice INPACT ADMIRAL) et additionnées pour donner la dose totale de paclitaxel reçue par patient à chaque procédure index.

p: test de sum rank Wilconson

<sup>55</sup> Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(20):2550-63.DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.013

<sup>56</sup> MAE : décès toutes causes confondues, revascularisation du vaisseau cible cliniquement motivée, amputation majeure du membre cible et thrombose.

Tableau 24 : taux de survie (Kaplan-Meier) à 5 ans sur la dose nominale de paclitaxel en tercile

Groupe traité par Paclitaxel	Taux survie	IC95%	p ajusté
Dose tercile faible (5 019,0 µg en moyenne)	85,8 %	NR	NS
Dose tercile moyenne (10 007,5 µg en moyenne)	84,2 %	NR	
Dose tercile élevée (19 978,2 µg en moyenne)	88,2 %	NR	

\*Analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier

**Commentaires** : il s'agit d'une méta-analyse sur données individuelles néanmoins :

- Les critères de sélection de ces 4 études ne sont pas précisés ;
- Sur les 4 études incluses seulement 2 étaient randomisées ;
- Les intervalles de confiance à 95% pour l'analyse de survie selon des doses ne sont pas rapportés.

#### 4.1.1.4 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

### Matéiovigilance

Le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL fait l'objet d'un suivi de matéiovigilance par l'ANSM.

Une requête sur les bases de données de matéiovigilance Medtronic a été effectuée sur 5 années **de 2017 à 2021** :

- En France, un total de 8 évènements a été déclaré aux autorités compétentes principalement des difficultés de retrait ou d'inflation de ballon (aucun décès).
- En Europe (incluant France), un total de 11 évènements a été déclaré aux autorités compétentes.
- Dans le monde (incluant Europe et France), un total de 488 évènements a été déclaré aux autorités. Les principaux évènements sont des échecs de liaison (n=104) ; des sténoses (n=73) ; des décès (n=50) ; des resténoses/thrombose/occlusion (n=40).

#### 4.1.1.5 Données manquantes

Des données sur l'évaluation des critères de jugements principaux à 3 ans de suivi et de qualité de vie des patients utilisant le dispositif IN.PACT ADMIRAL en vie réelle restent manquantes :

- Concernant l'évaluation à 3 ans de suivi (analyse finale) : car la fin du suivi des patients est fixée au 31/12/2021.
- Concernant l'étude de qualité de vie : car à la date du rapport intermédiaire d'avancement du 28/10/2021<sup>26</sup>, seulement 21 patients sur les 67 prévues au total ont été inclus dans 6 centres (sur les 15 prévus). La période d'inclusion d'un an a débuté le 19/02/2021 et le dernier patient a été inclus le 20/07/2021.

#### 4.1.1.6 Bilan des données



Au total, par rapport aux précédentes évaluations de 2016 et 2018, 4 études spécifiques au ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL ont été fournies dont les résultats intermédiaires à 1 an de suivi de l'étude post inscription (EPI) et les résultats à 3 et 5 ans de l'étude IN.PACT SFA demandés par la CNEDiMTS pour le renouvellement d'inscription à 5 ans sur la LPPR.

L'EPI rapporte à 1 an de suivi sur les critères de jugement principaux, un taux de décès de 7,7%, un taux d'amputation majeure de 2,5% et un taux de revascularisation infra-inguinale de 24,9%.

Dans l'étude INPACT SFA, à 3 et 5 ans, les données de sécurité sur le critère composite sont respectivement de 81,2 % (160/197) et 70,7% (130/184) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL versus 64,1% (66/103) et 59,6% (61/104) dans le groupe ballon nu et les taux de décès toute cause sont respectivement de 10,7 % (21/197) et 15,8% (29/184) dans le groupe IN.PACT ADMIRAL versus 1,9% (2/103) et 9,6% (10/104) dans le groupe ballon nu. Néanmoins, le Comité d'Évaluation des Événements Clinique indépendant a considéré que ces décès n'étaient pas en lien avec le dispositif ni avec la procédure.

En termes de données non spécifiques, au 2 décembre 2021, sur la base des dernières analyses d'études menées par la FDA, aucun signal de sécurité sur la mortalité tardive associée à l'utilisation de dispositifs médicaux recouverts de paclitaxel n'a été identifié.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs<sup>57, 58, 59</sup> :

##### 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 :

- En cas de claudication : la revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) n'est envisagée 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 :

<sup>57</sup> Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). **Recommandations**. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation)

<sup>58</sup> 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-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation)

<sup>59</sup> Guide – affection de longue durée\_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

- les techniques endovasculaires comprenant notamment l'angioplastie avec ou sans pose d'endo-prothèse ;
- 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.

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

**Les facteurs anatomiques** impactant sur la perméabilité sont :

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

**Les facteurs cliniques** impactant sur la perméabilité sont :

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

Selon les recommandations de l'ESC 2017<sup>60</sup>, pour les lésions fémoro-poplitées, les ballons à élution de principe actif peuvent être envisagés dans le traitement des resténoses intrastent (IIb, B).

À la suite à la publication de la méta-analyse de Katsanos<sup>61</sup> et al, l'ANSM dans un point d'information publié le 13 mai 2019 et mis à jour le 30/03/2021<sup>14</sup>, a recommandé dans l'attente de leurs conclusions 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.
- 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

<sup>60</sup> Halliday A, Bax JJ. The 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Mar;55(3):301-302

<sup>61</sup> 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

pratique d'une activité physique régulière, le contrôle du poids avec notamment une alimentation équilibrée et le sevrage tabagique.

### Conclusion sur l'intérêt du produit

- Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif IN.PACT ADMIRAL chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique au stade ischémie critique ou de claudication intermittente : imputable à **une lésion de novo** (de longueur  $\leq 18$  cm et  $\geq 70$  % ou occlusion  $\leq 10$  cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.
- imputable à **une resténose intra-stent** de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité 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. Seule la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an.

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

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 %<sup>57</sup> 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<sup>57</sup>.

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.

### 4.2.3 Impact

Le dispositif IN.PACT ADMIRAL répond à un besoin thérapeutique couvert.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par le ballon à élution de paclitaxel, le dispositif IN.PACT ADMIRAL a un intérêt de santé publique.

## 4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement et la modification des conditions d'inscription (ajout de 14 références de longueurs 6 à 20 cm) de IN.PACT ADMIRAL sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le renouvellement d'inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

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

## 5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

### 5.1 Spécifications techniques minimales

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

### 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

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

- L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT ADMIRAL chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballons supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm. Cependant, l'utilisation d'un ballon IN.PACT ADMIRAL est limitée à 2 au cours d'une même intervention.
- L'utilisation d'un ballon IN.PACT ADMIRAL nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballon nu.
- L'utilisation du ballon IN.PACT ADMIRAL est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties artérielles percutanées avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballons à élution de principe actif.

## 6. Service rendu (ASR)

### 6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu est le ballon nu.

### 6.2 Niveau d'ASR

Les données disponibles analysées ne remettent pas en cause la supériorité du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL par rapport au ballon nu. Néanmoins, dans l'EPI réalisée en vie réelle, les données à 1 an de suivi sur les critères de jugement principaux sont plus élevés que ceux observés dans les études cliniques (INPACT SFA et INPACT GLOBAL) et la mortalité toute cause bien que considérée comme non liée au dispositif ni à la procédure par le CEC, était supérieure à celle rapportée dans le groupe ballon nu.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du Service rendu (ASR III) du dispositif IN.PACT ADMIRAL par rapport au ballon nu.**

## 7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission maintient sa demande de disposer des résultats de l'EPI notamment ceux de l'analyse finale à 3 ans de suivi et des résultats de l'étude qualité de vie.

## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à

- 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 du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

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

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

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour de **2016 à 2020** est la suivante :

Tableau 25 : actes associés au dispositif ballon à élution de principe actif

Code Actes	Libellé de l'acte associé	2016	2017	2018	2019	2020
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur <b>sans pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée	6384	6527	7232	7764	7456
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 <b>avec pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée	3094	3444	3504	<b>3863</b>	<b>3711</b>
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur <b>sans pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée	8624	9011	9674	9717	8550
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur <b>avec pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée <b>Indication</b> : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence	10 824	10 836	10 147	<b>10 207</b>	<b>8757</b>
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 <b>sans pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée	962	1141	1037	1135	1118
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur <b>avec pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée <b>Indication</b> : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale	17581	19 296	19 622	<b>20 997</b>	<b>20 582</b>
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur <b>avec pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée <b>Indication</b> : 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	4342	4616	4546	<b>4748</b>	<b>4268</b>
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur <b>sans pose d'endoprothèse</b> , par voie artérielle transcutanée	3676	4217	4794	5183	4603
<b>TOTAL</b>		<b>55 487</b>	<b>59 088</b>	<b>60 556</b>	<b>63 614</b>	<b>59 045</b>

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\* (**20 997 en 2019 et 20 582 en 2020**)

ont donc déjà été traités par angioplastie seule. A l'inverse en 2019 et en 2020, respectivement 18 818 et 16 736 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 %.

Sur la base de 42 167 ayant eu un acte associé au dispositif IN.PACT ADMIRAL sans échec de l'angioplastie ni traité par angioplastie seule, **la population cible est de l'ordre de 25 000 patients par an en 2019 et de 23 000 patients par an en 2020. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.**

À titre informatif également, sur la base des codes LPP du PMSI/MCO<sup>62</sup> (Consommations des dispositifs médicaux implantables en sus par code LPP : 51 89 700), le nombre de dispositifs IN.PACT ADMIRAL implantés est de 2430 en 2017, 6625 en 2018, 6581 en 2019 et de 5203 en 2020. Dans le registre EPIPHARE<sup>63</sup> de mars 2021 qui est une étude menée sur les ballons et les stents utilisés dans l'AOMI entre 2017 à 2019 en France (données du SNDS), le nombre de ballon INPACT ADMIRAL utilisés était de 1851 en 2017, 5098 en 2018 et 4992 en 2019.

\*chiffres en gras du tableau 25.

---

<sup>62</sup> <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus?secteur=MCO>

<sup>63</sup> E.Dufour, P Herlemont, Zureik M. EPI-PHARE. Stents et ballons utilisés dans l'arthériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) en France entre 2017 et 2019 : étude menée à partir des données du SNDS. Mars 2021

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

<b>Référence</b>	<b>Étude IN.PACT SFA</b> <b>12 mois</b> Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnanç P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. <i>Circulation</i> . 2015 Feb 3;131(5):495-502. <b>36 mois</b> Schneider P, Laird J, Gunnar T, Brodmann M, Zeller T, Scheinert D et al. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries : Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial. <i>Circ Cardiovasc Interv</i> . 2018 Jan;11(1):e00589. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005891. <b>60 mois</b> Laird J, Schneider P, Jaff M, Brodmann M, Zeller T, Metzger C et al. Long-Term Clinical Effectiveness of a Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Lesions : Five-Year Outcomes From the IN.PACT SFA Randomized Trial <i>Circ Cardiovasc Interv</i> . 2019 Jun; 12(6): e007702.DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007702 and supplemental.
<b>Type de l'étude</b>	Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, prospective. L'étude InPact SFA a été élaborée en 2 phases : <ul style="list-style-type: none"><li>– IN.PACT SFA I : randomisation en 2:1 conduite en Europe (Autriche, Belgique, Allemagne, Italie et Suisse).</li><li>– IN.PACT SFA II : (US IDE Study) : randomisation en 2:1 conduite aux États Unis.</li></ul>
<b>Date et durée de l'étude</b>	La durée d'inclusion et les 5 ans de suivis prévus par le protocole permettent d'estimer à 6 ans la durée d'étude. <ul style="list-style-type: none"><li>– IN.PACT SFA I : Inclusion entre le 2 septembre 2010 et le 28 avril 2011.</li><li>– IN.PACT SFA II : Inclusion entre le 9 avril 2012 et 8 janvier 2013.</li></ul>
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et l'innocuité d'IN.PACT ADMIRAL par rapport à un ballon nu dans la revascularisation des lésions de novo et de resténose de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale.

### Méthode

<b>Critères de sélection</b>	Les principaux <b>critères d'inclusion</b> étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>– Patients ayant un âge compris entre <math>\geq 18</math> ans et <math>\leq 85</math> ans.</li><li>– Patients aux stades 2, 3 ou 4 selon la classification de Rutherford.</li><li>– Patients ayant un flux d'aval correct jusqu'au pied.</li><li>– Patients une espérance de vie estimée <math>&gt; 1</math> an.</li><li>– Lésion cible située sur l'artère fémorale superficielle et/ou poplitée proximale (au-dessus du genou).</li><li>– Une seule lésion de novo ou resténotique (post-angioplastie uniquement) (ou lésion en tandem<sup>64</sup> ou lésions combinées<sup>65</sup>) comprise entre <math>\geq 70</math> % et <math>&lt; 99</math> % de longueur cumulée comprise entre <math>\geq 4</math> cm et <math>\leq 18</math> cm (estimation visuelle) ou occlusion avec une longueur <math>\leq 10</math> cm (estimation visuelle).</li><li>– Diamètre du vaisseau <math>\geq 4</math> mm et <math>\leq 7</math> mm.</li></ul> <b>Critères de non-inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– AVC ou STEMI dans les 3 mois précédents l'inclusion.</li><li>– Insuffisance rénale (créatininémie <math>&gt; 2,5</math> mg/dl).</li></ul>
------------------------------	--

<sup>64</sup> Des lésions en tandem sont définie par des lésions séparées de  $\leq 3$  cm et dont la longueur est conforme aux critères d'inclusion et pouvant être traité comme une seule lésion

<sup>65</sup> Les lésions combinées (lésions non occlusives incluant un segment occlus) sont éligibles si la longueur totale de la lésion combinée est comprise entre  $\geq 4$  cm et  $\leq 18$  cm, le segment occlus mesure moins de 100 mm de long



	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Intervention (cardiaque, périphérique, abdominale) planifiée dans les 30 jours avant ou après l'angioplastie.</li> <li>– Présence d'une seconde lésion nécessitant un traitement.</li> <li>– Échec du passage à travers la lésion cible avec un guide.</li> <li>– Resténose intrastent.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Étude menée en 2 phases une phase Européenne et une phase menée aux Etats-Unis (voir ci-dessus Type d'étude)
<b>Produits étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bras « DCB » (Drug- Coated balloon) ou ballon à élution périphérique à libération de principe actif <b>IN.PACT ADMIRAL</b> implanté au cours d'une angioplastie coronaire</li> <li>– Bras « PTA » (Percutaneous Transluminal Angioplasty) : ballon nu implanté au cours d'une angioplastie coronaire.</li> </ul>
<b>Critères de jugement principal</b>	<p><b>Efficacité : Perméabilité primaire à 12 mois</b> : définie comme l'absence de TLR cliniquement motivé (revascularisation de la lésion cible) ou de resténose mesurées par échographie duplex (DUS) et ratio du pic de vélocité systolique (PSVR) <math>\leq 2,4</math>.</p> <p>TLR = toute réintervention sur la lésion cible basé sur des symptômes cliniques ou bien d'une hausse d'ABI (indice brachial à la cheville) de 20% ou <math>&gt;0,15</math> comparé seuil post procédural.</p> <p>Sténose = PSVR <math>&gt; 2,4</math> ou <math>&gt;50\%</math> évaluée par un laboratoire indépendant.</p> <p><b>Sécurité (composite)</b> : absence de décès à 30 jours lié au dispositif ou à la procédure et d'amputation majeure du membre ciblé et de TVR cliniquement motivé (revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois.</p> <p>TVR = toute nouvelle intervention sur le vaisseau cible pour cause de symptôme ou d'une hausse d'ABI de 20% ou <math>&gt;0.15</math> comparé seuil post procédural.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– MAE (Événements Indésirables majeurs) pendant 60 mois. MAE regroupe la mortalité toute, les TVR, les amputations majeures du membre cible et les thromboses au niveau de la lésion cible.</li> <li>– Décès toute cause à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.</li> <li>– TVR à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.</li> <li>– TLR à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.</li> <li>– Période avant le premier TLR motive cliniquement 60 mois post procédure.</li> <li>– Amputations majeures du membre cible à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.</li> <li>– Thromboses au niveau de la lésion cible à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.</li> <li>– Amélioration clinique primaire maintenue : une amélioration d'un niveau dans la classification de Rutherford dans les catégories amputation et TVR.</li> <li>– Amélioration clinique secondaire maintenue : une amélioration d'un niveau dans la classification de Rutherford incluant un TVR sans amputation à 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois.</li> <li>– Resténose binaire définie par duplex (PSVR <math>&gt; 2,4</math>) de la lésion cible à 6, 12, 24 et 36 mois ou au moment de la réintervention.</li> <li>– Resténose binaire définie par duplex (PSVR <math>&gt; 3,4</math>) de la lésion cible à 6, 12, 24 et 36 mois ou au moment de la réintervention.</li> <li>– Évaluation de la qualité de vie par questionnaire EQ5D à 6, 12, 24 et 36 mois versus début de l'étude (inclusion).</li> <li>– Distance de marche mesurée par le test "6 Minute Walk Test" à 30 jours et à 6, 12, 24, et 36 mois versus inclusion (seulement pour SFA II).</li> <li>– Évaluation de la capacité de marche par un questionnaire d'altération de la marche (WIQ) à 6, 12, 24 et 36 mois versus inclusion.</li> <li>– Succès du dispositif défini comme le succès de l'implantation, l'inflation la déflation et le retrait du ballon intact.</li> <li>– Succès de la procédure définie comme l'obtention d'une sténose résiduelle <math>\leq 30\%</math> par une évaluation visuelle (avec ou sans stent).</li> <li>– Succès clinique définie comme le succès de la procédure sans complications de procédure (décès, AVC, amputations majeures d'un membre cible, thrombose de la lésion cible ou TVR) avant la sortie d'hospitalisation.</li> <li>– Journées d'hospitalisation dues à la procédure de traitement de la lésion.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Nombre de sujet nécessaire a été calculé pour une puissance de l'étude de 80% et pour détecter 50% d'amélioration sur le critère de jugement principal d'efficacité à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la supériorité du traitement par IN .PACT ADMIRAL par rapport au ballon nu. La taille de l'échantillon a été estimée à l'aide du test du Chi<sup>2</sup>. Pour les patients non-stentés une perméabilité primaire</li> </ul>

de 60% est supposée dans le bras IN.PACT ADMIRAL et de 40%<sup>66</sup> dans le bras contrôle (ballon nu) alors que pour les patients stentés ces chiffres sont de 65 % et de 55 %<sup>67, 68</sup>. Pour les sujets non-stenté, avec risque de première espèce fixé à  $\alpha = 0,024995$  suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 20 % à 1 an, la taille d'échantillon requise est de 300 patients non stentés.

- La proportion de sujets stentés est estimée au plus à 50 % et l'inclusion globale pour le critère de jugement principal d'efficacité ne doit pas dépasser 600 patients.

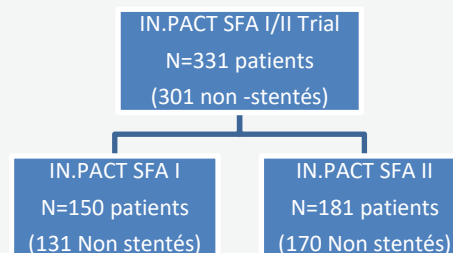
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation par téléphone ou internet selon un ratio 2 :1.																																										
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Un laboratoire indépendant a analysé toutes les images angiographiques et échographiques. Les événements indésirables ont été adjudiqué par un comité d'évaluation clinique indépendant et à 12, 36 et 60 mois de suivi.</li> <li>– Cette étude est réalisé en ITT (Intent-to-treat). Les résultats seront présentés en All-ITT mais une analyse en All-ITT Non-Stented (patients non stentés) est prévue au protocole.</li> <li>– L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à démontrer la non infériorité du traitement par IN.PACT ADMIRAL par rapport au ballon nu : test unilatéral de Farrington - Manning avec un risque de première espèce <math>\alpha = 0,024995</math>, seuil de non infériorité de 10 %, une puissance de 80 %. Un test de supériorité est prévu au protocole, si la non-infériorité est démontrée (test z utilisé)</li> <li>– Hypothèse de supériorité sur le critère d'efficacité test Z utilisé</li> <li>– Les résultats sont exprimés sous la forme de variables continues (moyenne <math>\pm</math> DS) et des variables catégorielles (chiffres et pourcentages).</li> <li>– Un modèle d'imputation multiple a été utilisé pour gérer les données manquantes relatives au critère de jugement principal d'efficacité.</li> <li>– Un modèle d'imputation multiple a été utilisé pour gérer les données manquantes relatives au critère de jugement principal d'efficacité.</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Proportion de sujet stentés</th> <th colspan="2">0%</th> <th colspan="2">30%</th> <th colspan="2">50%</th> </tr> <tr> <td>Bras de traitement</td> <td>DCB</td> <td>PTA</td> <td>DCB</td> <td>PTA</td> <td>DCB</td> <td>PTA</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 mois perméabilité primaire (%)</td> <td>60</td> <td>40</td> <td>61,5</td> <td>44,5</td> <td>62,5</td> <td>47,5</td> </tr> <tr> <td>Puissance (%)</td> <td colspan="2">83</td> <td colspan="2">84</td> <td colspan="2">87</td> </tr> <tr> <td>Taille d'échantillon évaluable</td> <td colspan="2">240</td> <td colspan="2">344</td> <td colspan="2">480</td> </tr> <tr> <td>Taille d'échantillon</td> <td colspan="2">300</td> <td colspan="2">429</td> <td colspan="2">600</td> </tr> </tbody> </table>	Proportion de sujet stentés	0%		30%		50%		Bras de traitement	DCB	PTA	DCB	PTA	DCB	PTA	12 mois perméabilité primaire (%)	60	40	61,5	44,5	62,5	47,5	Puissance (%)	83		84		87		Taille d'échantillon évaluable	240		344		480		Taille d'échantillon	300		429		600	
Proportion de sujet stentés	0%		30%		50%																																						
Bras de traitement	DCB	PTA	DCB	PTA	DCB	PTA																																					
12 mois perméabilité primaire (%)	60	40	61,5	44,5	62,5	47,5																																					
Puissance (%)	83		84		87																																						
Taille d'échantillon évaluable	240		344		480																																						
Taille d'échantillon	300		429		600																																						

## Résultats

### Nombre de sujets analysés

A la date de gel de la base de données (10 février 2014) : 331 patients inclus

- Bras DCB (IN.PACT ADMIRAL) : 220
- Bras PTA (Ballon nu) : 111



<sup>66</sup> Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Crabtree TR, Bloch DA, Ansel G. VIVA Physicians, Inc. Performance goals and endpoint assessments for clinical trials of femoropopliteal bare nitinol stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 May 1; 69 (6):910-9.

<sup>67</sup> Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006 May 4;354 (18) :1879-8.

<sup>68</sup> Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Dec 1;74(7):1090-5.

Tableau du suivi des patients :

**A 12 et 24 mois :**

	12 mois		24 mois	
	DCB (n=220)	PTA (n=111)	DCB (n=220)	PTA (n=111)
Patients éligibles	202	108	187	104
Décès	5	0	16	1
Sortie	13	3	17	6
Compliance**	93,1%	90,7%	90,9%	90,4%

**A 36 et 60 mois :**

	36 mois		60 mois	
	DCB (n=220)	PTA (n=111)	DCB (n=220)	PTA (n=111)
Patients éligibles	173	99	155	88
Décès	22/220 (10,7%)	2/111 (1,9%)	29	10
Sortie	25/220 (11,4%)	10/111 (9%)	36 (90%)	13
Compliance**	93,1% <sup>§</sup>	92,9% <sup>§</sup>	94,8%	96,6%

\* : 12 mois ± 30 jours.

\*\* : nombre de patients ayant effectué leur visite à la date prévue par rapport au nombre de patients éligibles.

§ : visite réalisée à 36 mois.

<b>Durée du suivi</b>	Les patients sont évalués à l'inclusion, lors de la procédure, à la sortie d'hospitalisation. Les suivis des patients sont effectués à 30 jours (± 7 jours), 6 mois (± 30 jours), 12 mois (± 30 jours), 24 mois (± 36 mois), 48 mois (± 60 jours), 60 mois (± 60 jours).																																																												
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	<p><b>Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Inclusion</th> <th>DCB (n= 220)</th> <th>PTA (n=111)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>67,5±9,5</td> <td>68,0±9,2</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Hommes</td> <td>143/220 (65,0%)</td> <td>75/111 (67,6%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Diabètes</td> <td>89/220 (40,5%)</td> <td>54/111 (48,6%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>201/220 (91,4%)</td> <td>98/111 (88,3%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidémie</td> <td>186/220 (84,5%)</td> <td>91/111 (82,0%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Tabagisme</td> <td>85/220 (38,6%)</td> <td>40/111 (36,0%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Pathologie coronaire</td> <td>122/214 (57,0%)</td> <td>60/109 (55,0%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Pathologie carotidienne</td> <td>73/209 (34,9%)</td> <td>32/101 (31,7%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>ABI/TBI*</td> <td>0,769±0,228</td> <td>0,744±0,189</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Classement de Rutherford</td> <td></td> <td></td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>83/220 (37,7%)</td> <td>42/111 (37,8%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>126/220 (57,3%)</td> <td>62/111 (55,9%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>11/220 (5,0%)</td> <td>6/111 (5,4%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0/220 (0,0%)</td> <td>1/111 (0,9%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Valeurs en % (événement/N) et en moyenne±ET. *ABI/TBI : ABI (ankle brachial index ou indice brachial à la cheville) / TBI (toe brachial index ou indice brachial à l'orteil).</p>	Inclusion	DCB (n= 220)	PTA (n=111)	p	Age	67,5±9,5	68,0±9,2	NS	Hommes	143/220 (65,0%)	75/111 (67,6%)	NS	Diabètes	89/220 (40,5%)	54/111 (48,6%)	NS	Hypertension	201/220 (91,4%)	98/111 (88,3%)	NS	Hyperlipidémie	186/220 (84,5%)	91/111 (82,0%)	NS	Tabagisme	85/220 (38,6%)	40/111 (36,0%)	NS	Pathologie coronaire	122/214 (57,0%)	60/109 (55,0%)	NS	Pathologie carotidienne	73/209 (34,9%)	32/101 (31,7%)	NS	ABI/TBI*	0,769±0,228	0,744±0,189	NS	Classement de Rutherford			NS	2	83/220 (37,7%)	42/111 (37,8%)		3	126/220 (57,3%)	62/111 (55,9%)		4	11/220 (5,0%)	6/111 (5,4%)		5	0/220 (0,0%)	1/111 (0,9%)	
Inclusion	DCB (n= 220)	PTA (n=111)	p																																																										
Age	67,5±9,5	68,0±9,2	NS																																																										
Hommes	143/220 (65,0%)	75/111 (67,6%)	NS																																																										
Diabètes	89/220 (40,5%)	54/111 (48,6%)	NS																																																										
Hypertension	201/220 (91,4%)	98/111 (88,3%)	NS																																																										
Hyperlipidémie	186/220 (84,5%)	91/111 (82,0%)	NS																																																										
Tabagisme	85/220 (38,6%)	40/111 (36,0%)	NS																																																										
Pathologie coronaire	122/214 (57,0%)	60/109 (55,0%)	NS																																																										
Pathologie carotidienne	73/209 (34,9%)	32/101 (31,7%)	NS																																																										
ABI/TBI*	0,769±0,228	0,744±0,189	NS																																																										
Classement de Rutherford			NS																																																										
2	83/220 (37,7%)	42/111 (37,8%)																																																											
3	126/220 (57,3%)	62/111 (55,9%)																																																											
4	11/220 (5,0%)	6/111 (5,4%)																																																											
5	0/220 (0,0%)	1/111 (0,9%)																																																											

### Caractéristiques angiographiques des lésions\* à l'inclusion

Inclusion	DCB (L = 221)	PTA (L=113)	p
<b>Nature de la lésion</b>			
De novo	209/220 (95,0%)	105/111 (94,6%)	NS
Resténose*	11/220 (5,0%)	6/111 (5,4%)	NS
<b>Nombre de vaisseaux perméables pré-procédure</b>			
0	7/212 (3,3%)	5/112 (4,5%)	
1	29/212 (13,7%)	30/112 (26,8%)	
2	88/212 (41,5%)	37/112 (33,0%)	
3	88/212 (41,5%)	40/112 (35,7%)	
<b>Localisation de la lésion</b>			
Artère fémorale superficielle	216/221 (97,7%)	107/113 (94,7%)	NS
Artères poplitées proximales	15/221 (6,8%)	8/113 (7,1%)	NS
Longueur de la lésion, cm	8,94±4,89	8,81±5,12	NS
Occlusions totales	57/221 (25,8%)	22/113 (19,5%)	NS
Calcifications sévères	18/221 (8,1%)	7/113 (6,2%)	NS
Diamètre vasculaire de référence, mm	4,647±0,841	4,681±0,828	NS
Diamètre min de lumière**, mm	0,900±0,776	0,933±0,771	NS
Diamètre de la sténose**, %	81,1±15,5	81,3±13,7	NS

Valeurs en % (événement/N) et en moyenne±ET. L= Lésions

\* : pas de resténose intra-stent.

\*\* : pré-procédure.

### Caractéristiques de la procédure

	DCB (n=220/L=221)	PTA (n=111/ L=113)	p
Pré-dilatation	212/220 (96,4%)	95/111 (85,6%)	<0,001
Post-dilatation	59/220 (26,8%)	21/111 (18,9%)	NS
Nbre de dilatation/ ballon/ pts	1,4±0,7	1,1±0,3	<0,001
Pression maximum*, atm	8,3±2,1	8,6±2,1	NS
<b>Dissections</b>			NS
0	80/221 (36,2%)	44/113(38,9%)	
A-C	141/221 (63,8%)	68/113 (60,2%)	
D-F	0/221 (0,0%)	1/113 (0,9%)	
Endoprothèse	16/220 (7,3%)	14/111 (12,6%)	NS
Diamètre min de lumière**, mm	3,903±0,750	3,862±0,732	NS
Diamètre sténose**, %	19,9±10,4	19,1±10,3	NS
Succès du dispositif	308/311 (99,0%)	128/130 (98,5%)	NS
Succès de la procédure	219/220 (99,5%)	109/111 (98,2%)	NS
Succès clinique	218/220 (99,1%)	108/111 (97,3%)	NS

Valeurs en % (événement/N) et en moyenne±ET.

n= patient et L= Lésions

\*: pression maximum de 1ère dilatation par ballon

\*\* : post-procédure.

Les Caractéristiques des patients et des lésion analysées à 36 mois et 60 mois ne sont pas rapportées.

### Résultats inhérents au critère de jugement principal

#### Critère primaire d'efficacité à 12 mois

All-ITT	DCB (n= 220)	PTA (n=111)	Différence [IC95 %]	p *
<b>Perméabilité primaire</b>	<b>157/191 (82,2 %)</b>	<b>54/103 (52,4 %)</b>	<b>26,2%[15,1; 37,3]</b>	<0,001
Absence de resténose	83,5 % (157/188)	57/86 (66,3 %)	17,2%[5,9 ;28,5 ]	0,001
Absence de TLR**	145/152 (95,4 %)	56/83 (67,5 %)	27,9%[17,3; 38,5 ]	<0,001

\*\* : à 390 jours

### Critère primaire de sécurité à 12 mois

All-ITT	DCB (n=220)	PTA (n=111)	p*
<b>Critère composite de sécurité</b>	<b>198/207(95,7 %)</b>	<b>82/107 (76,6 %)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Décès lié à la procédure et au DM à 30j	0/218 (0,0 %)	0/111 (0,0 %)	NS
Amputation majeure du membre cible	0/207 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	NS
TVR cliniquement justifié	9/207 (4,3 %)	25/107(23,4 %)	< 0,001

Résultats en n ou m/N (%).

Abréviations : DM (dispositif médical).

\* p basé sur le test exact de Fisher de supériorité avec un niveau de significativité de 0,05

### Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

#### Critère primaire d'efficacité à 36 mois et à 60 mois

36 mois	DCB (n=220)	PTA (n=111)	p
<b>Perméabilité primaire</b>	59 (69,5%)	59 (45,1%)	< 0,001*

\*p de log rank

60 mois	DCB (n=220)	PTA (n=111)	p
<b>Perméabilité primaire</b>	NR	NR	NA

#### Critère primaire de sécurité à 36 mois et à 60 mois

	DCB (n=220)	PTA (n=111)	p*
<b>Critère composite de sécurité à 36 ms</b>	160/197 (81,2%)	66/103 (64,1%)	0,002
Décès lié à la procédure et au DM à 30 j	0	0	NA
Amputation majeure du membre cible	0/197 (0,0%)	0/103 (0,0%)	NA
TVR cliniquement justifié	37/197 (18,8%)	37/103 (35,9%)	0,002
<b>Critère composite de sécurité à 60 ms</b>	130/184 (70,7%)	61/104 (59,6%)	NS
Décès lié à la procédure et au DM à 30 j	0/219 (0,0%)	0 /111 (0,0%)	NA
Amputation majeure du membre cible	1 <sup>§§</sup> /184 (0,5%)	0/104 (0,0%)	NS
TVR cliniquement justifié	54/184 (29,3%)	42/104 (40,4%)	NS

Résultats en n ou m/N (%).

Abréviations : DM (dispositif médical)

\* basé sur le test de Fischer exact de supériorité avec un degrés de signification de 0,05

§§ : amputation au-dessus du genou du membre traité à 3,5 ans après l'implantation du ballon DCB pour une occlusion de l'artère poplitée. Il était noté qu'il avait une resténose au niveau de l'artère poplitée ainsi que des sévères lésions au niveau de l'artère fémorale et l'artère superficielle (SFA). Après l'angioplastie réussie de toutes les lésions, une gangrène nécrosante progressive s'est développée.

#### Autres critères secondaires d'efficacité à 12, 36 et 60 mois

	DCB (n=220)	PTA (n=111)	Différence [95 % IC]	p <sup>§</sup>
<b>TLR cliniquement justifié</b>				
à 12 mois	2,4 % (5/207)	20,6 % (22/107)	-18,1 % [-26,1;-10,2 %]	< 0,001
A 36 mois	30/197 (15,2%)	32/103 (31,1%)	NR	0,002
A 60 mois	47/184 (25,5%)	37/104 (35,6%)	-10,0% [-21,2;1,1%]	0,080
<b>TLR (cliniquement justifié ou non)</b>				
à 12 mois	(6/207) 2,9 %	(22/107) 20,6 %	-17,7 % [-25,7;-9,7 %]	< 0,001
à 36 mois	(32/197) (16,2%)	35/103 (34,0%)	NR	<0,001
à 60 mois	49/184 (26,6%)	39/104 (37,5%)	-10,9 [-22,2 ;0,4%]	0,012
<b>Amélioration clinique primaire durable<sup>44</sup></b>				
à 12 mois	167/196 (85,2 %)	73/106 (68,9 %)	16,3 % [6,2;-26,5 %]	< 0,001
à 36 mois	114/166 (68,7%)	51/97 (52,6%)	NR	0,012
à 60 mois	Non évalué	Non évalué		
<b>Resténose binaire<sup>43</sup></b>				
à 12 mois	31/188 (16,5 %)	29/86 (33,7 %)	-17,2 % [-28,5;-5,9 %]	0,001
à 36 mois	NR	NR	NA	NA

à 60 mois	NR	NR	NA	NA
<b>ABI/TBI**</b>				
à 12 mois	NR	NR	NA	NA
à 36 mois	0,917±0,231	0,894±0,194	NR	NS
à 60 mois	Non évalué	Non évalué	NA	NA

\* Amélioration clinique primaire durable : définie comme l'absence d'amputation du membre cible, l'absence de TVR et un changement d'une catégorie de Rutherford

\*\*ABI/TBI : ABI (ankle brachial index ou indice brachial à la cheville) / TBI (toe brachial index ou indice brachial à l'orteil).

§A 60 mois, résultats du test de Fisher

Analyse post-hoc chez patients non stentés*	DCB (n=220)	PTA (n=111)	p
TLR cliniquement justifié à 36 mois	14,4%	32,2%	0,001

\*non réalisé chez les sujets stentés car faible nombre de patient (16 dans le groupe ADMIRAL et 14 dans le Ballon nu).

### Autres critères secondaires de sécurité à 12, 36 et 60 mois

	DCB (n=220)	PTA (n=111)	Différence [95% CI]	p <sup>μ</sup>
<b>MAE à 12 mois</b>	13/207 (6,3 %)	25/106 (23,4%)	-18,0%[-26,8;9,2]	< 0,001
Décès toute cause*	4/207 (1,9 %)	0/107 (0,0 %)	1,9% [0,1;3,8]	NS
Amputation <sup>1</sup>	0/207 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	NA	NA
TVR	10/207 (4,8 %)	25/107(23,4 %)	-18,5%[27,1;10,0]	< 0,001
Thromboses	3/207 (1,4 %)	4/107 (3,7 %)	-2,3 %[-6,2;1,7]	NS
<b>MAE à 36 mois</b>	55/197 (27,9%)	39/103 (37,9%)	NR	NS
Décès toute cause*	21/197 (10,7%)	2/103 (1,9%)	NR	0,006
Amputation <sup>1</sup>	0/197 (0,0%)	0/103 (0,0%)	NR	NA
CD-TVR	37/197 (18,8%)	37/103 (35,9%)	NR	0,002
Thromboses	4/197 (2,0%)	5/103 (4,9%)	NR	NS
Décès**	0/197 (0,0%)	0/103 (0,0%)	NA	NA
<b>MAE à 60 mois<sup>§</sup></b>	79/184 (42,9%)	50/104 (48,1%)	-5,1% [-17,1 ;6,8]	< 0,001
Décès toute cause*	29/184 (15,8%)	10/104 (9,6%)	6,1% [1,6 ;13,9]	NS
Amputation <sup>1,§§</sup>	1 <sup>§§</sup> /184 (0,5%)	0/104 (0,0%)	0,5% [-0,5 ;1,6]	NS
CD-TVR	54/184 (29,3%)	42/104 (40,4%)	-11 % [-22,5 ;0,5]	NS
Thromboses	4/184 (2,2%)	5/104 (4,8%)	-2,6 % [-7,3 ; 2,0]	NS
Décès **	NR <sup>μμ</sup>	NR <sup>μμ</sup>	NA	NA

Résultats en n ou événement/N (%)

Abréviations : KM : Kaplan-meier ; NA : non applicable. CD-TVR : revascularisation du vaisseau cible cliniquement motivée

<sup>1</sup> : il s'agit d'amputation majeure

#### \*Causes de décès

**À 12 mois** : 4 décès : 1 infarctus cérébral à 127 jours, 1 sepsis biliaire à 168 jours, 1 décès soudain à 287 jours, 1 colon perforé à 314 jours.

**Entre 24 et 36 mois** : 6 décès au total : 5 bras IN.PACT ADMIRAL (1 choc septique ; 1 choc hémorragique, 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance respiratoire aiguë, et 1 perforation gastrique) et 1 dans le groupe ballon nu (dégradation d'un carcinome préexistant). Le CEC a considéré qu'aucun décès toute cause n'était relié au dispositif ni à la procédure.

**À 60 mois** : les causes de décès dans le bras IN. PACT ADMIRAL sont décrites dans le tableau ci-dessous. Le CEC a considéré qu'aucun décès toute cause n'était relié au dispositif ni à la procédure.

\*\* : décès lié au dispositif ou à la procédure.

μ : test de Fischer exact de supériorité à 36 et 60 mois avec un degré de significativité de 0,05.

§ : A 60 mois, pour la mortalité toute cause, les résultats du test de Fisher étaient cohérents avec les estimations de Kaplan meier, idem pour MAE, thrombose

§§ : Amputation au-dessus du genou du membre traité à 3,5 ans après l'implantation du ballon DCB pour une occlusion de l'artère poplitée. Il était noté qu'il avait qu'il avait une resténose au niveau de l'artère poplitée ainsi que des sévères lésions au niveau de l'artère

fémoral et l'artère superficielle (SFA). Après l'angioplastie réussie de toutes les lésions, une gangrène nécrosante progressive s'est développée.

#### Causes de décès adjudiquées par un CEC à 60 mois

Cause de décès	DCB (n=184)	PTA (n=104)	Relié au dispositif	Relié à la procédure
D'origine cardiaque	6 (3,26%)	1 (0,96%)	Non	Non
D'origine carcinologique	5 (2,72%)	4 (3,85%)	Non	Non
D'origine respiratoire	3 (1,63%)	0 (0,0%)	Non	Non
D'origine neurologique	4 (2,17%)	0 (0,0%)	Non	Non
D'origine hépato-biliaire	1 (0,54%)	0 (0,0%)	Non	Non
D'origine gastro-intestinal	3 (1,63%)	2 (1,92%)	Non	Non
D'origine rénale	1 (0,54%)	0 (0,0%)	Non	Non
D'origine infectieuse	2 (0,8%)	0 (0,0%)	Non	Non
Autres	1 (0,54%)	2 (1,92%)	Non	Non
Non connu	3 (1,63%)	1 (0,96%)	Non	Non

#### Critères fonctionnels à 36 mois

##### Résultats sur le test 6MWT (test de marche de 6 minutes)

	DCB (n=220)		PTA (n=111)		p**
	inclusion	36 mois	inclusion	36 mois	
Test 6MWT*	253,2±123,0 (119)	282,9±129,7 (55)	256,0±114,7 (60)	292,6±124,0 (29)	NS
Change- ment***	NA	9,0±119,1 (54)	NA	56,0±101,4 (29)	NS

Valeurs (nombre de sujets évalués à chaque intervalle) et moyenne±écart-type

\* Données collectées uniquement dans l'étude IN PACT SFA phase II.

\*\* : Test de Wilcoxon

\*\*\* : entre l'inclusion et 36 mois

##### Score aux questionnaires d'altération de la marche en (%)

	DCB (n=220)		PTA (n=111)		p*
	inclusion	36 mois	inclusion	36 mois	
Altération marche	42,1±28,9 (214)	71,8±34,2 (158)	41,3±29,9 (109)	74,7±29,2 (91)	NS
Distance de marche	32,3±27,7 (177)	67,4±37,8 (95)	30,4±24,2 (83)	65,0±37,9 (46)	NS
Vitesse de marche	31,8±23,5 (177)	52,4±31,6 (96)	29,3±17,1 (82)	47,1±28,4 (46)	NS
Montée d'escalier	42,5±31,3 (175)	66,4±36,8 (96)	40,7±29,0 (83)	68,2± 35,9 (46)	NS

Valeurs (nombre de sujets évalués à chaque intervalle) et moyenne±écart-type

\* : Test de Wilcoxon

#### Effets indésirables

Cf résultats critères d'évaluation de la sécurité