

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****RANGER****Ballon périphérique à élution de paclitaxel**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 février 2023

Faisant suite à l'examen du 24 janvier 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 février 2023.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : Hemoteq AG (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le chapitre 1.2.

L'essentiel

Indications retenues	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 $\geq 70\%$ ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Ballon nu
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Les nouvelles données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

La méta-analyse de Dinh et al. 2021 dont l'objectif principal était d'évaluer la mortalité toutes causes confondues associée au dispositif médical recouvert de paclitaxel comparé au ballon nu chez des patients ayant une maladie occlusive des artères fémoro-poplitées portant sur 34 études contrôlées randomisées soit 7 654 patients (dont 2 288 suivis jusqu'à 5 ans).

Les recommandations d'autorité compétente de santé destinées aux utilisateurs de dispositifs à élution de paclitaxel à la suite de la publication de Katsanos et al. 2018 ayant identifié un signal de mortalité à moyen terme.

L'étude post-inscription (EPI)-SNDS sur les ballons RANGER et LUTONIX 035. Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique rétrospective, en vie réelle, non comparative sur la base des données nationales, réalisée à la demande de la Commission pour le renouvellement d'inscription du ballon actif RANGER. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité basée sur l'absence de revascularisation de la lésion cible à 12 mois (TLR) chez les patients traités par RANGER et LUTONIX 035 pour les lésions artérielles au niveau des membres inférieurs. Les résultats à 1 an de suivi étaient disponibles et concernaient, au total, 5 790 patients.

Données spécifiques :

L'étude COMPARE, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER (2 µg/mm²) au ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT (3,5 µg/mm²) , chez des patients avec des lésions fémoro-poplitées symptomatiques de novo ou avec resténose ≥ 70% (classification Rutherford 2-4) (suivi prévu jusqu'à 5 ans). Les résultats issus de 2 publications ont été analysés.

L'étude RANGER II SFA, prospective multicentrique internationale, contrôlée, randomisée (ratio 3 :1), réalisée en simple aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en supériorité et la sécurité en non-infériorité du ballon RANGER par rapport au ballon nu à 12 mois dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle ou poplitée chez des patients avec une ischémie du membre inférieur symptomatique (catégories 2 à 4 de la classification de Rutherford).

L'étude de Lichtenberg M et al. 2018, prospective, multicentrique, observationnelle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du ballon à élution de paclitaxel RANGER chez des patients consécutifs en vie réelle, ayant une artériopathie au niveau de l'artère fémoro-poplitée, suivis pendant 12 mois (suivi maximum prévu de 24 mois).

L'étude post-inscription (EPI)-SNDS sur les ballons RANGER uniquement. Les résultats à 1 an de suivi étaient disponibles et concernaient, au total, 1 651 patients soit 1/3 des patients de la cohorte globale.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, notamment les données de survie globale à 5 ans de l'étude post inscription SNDS ainsi que les données de l'étude EQUATEUR.
Population cible	La population rejointe estimée sur la base des 70% d'actes en lien avec une lésion fémoro-poplitée, est de 29 500 patients par an en 2019, de 29 900 par an en 2020 et de 29 800 en 2021, au maximum. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	8
4. Service rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	27
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	28
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	29
5.1 Spécifications techniques minimales	29
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	29
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	29
6.1 Comparateur retenu	29
6.2 Niveau d'ASR	29
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	30
8. Durée d'inscription proposée	30
9. Population cible	30
Annexes	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les références comprennent des cathéters de longueurs utiles de 80 à 150 cm pour des ballons de diamètres de 4 à 7 mm et de longueurs de 30 à 150 mm selon les diamètres comme détaillé dans le tableau ci-dessous :

Longueur utile du cathéter : 80 cm	Longueur utile du cathéter : 90 cm	Longueur utile du cathéter : 135 cm	Longueur utile du cathéter : 150 cm	Diamètre du ballonnet (mm)	Longueur du ballonnet (mm)
H74939219400380		H74939219400310		4	30
H74939219400480		H74939219400410		4	40
H74939219400680		H74939219400610		4	60
H74939219400880				4	80
H74939219401080				4	100
H74939219500380		H74939219500310		5	30
H74939219500480		H74939219500410		5	40
H74939219500680		H74939219500610		5	60
H74939219500880		H74939219500810		5	80
H74939219501080		H74939219501010		5	100
	H74939319501290			5	120
	H74939319501590			5	150
			H74939319501210	5	120
			H74939319501510	5	150
H74939219600380		H74939219600310		6	30
H74939219600480		H74939219600410		6	40
H74939219600680		H74939219600610		6	60
H74939219600880		H74939219600810		6	80
H74939219601080		H74939219601010		6	100
	H74939319601290		H74939319601210	6	120
	H74939319601590		H74939319601510	6	150
H74939219700380		H74939219700310		7	30
H74939219700480		H74939219700410		7	40
H74939219700680		H74939219700610		7	60
H74939219700880		H74939219700810		7	80
H74939219701080		H74939219701010		7	100
	H74939319701290		H74939319701210	7	120
	H74939319701590		H74939319701510	7	150

1.3 Conditionnement

Unitaire et stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

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

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont :

- Le cathéter à ballonnet nu (PTA standard).
- La gamme de cathéters à ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT.

1.4.3 ASR revendiquées

L'amélioration de service rendu revendiqué est :

- de niveau III par rapport au cathéter à ballonnet nu :
- de niveau IV par rapport à la gamme de cathéters à ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT.

2. Historique du remboursement

La première demande d'inscription du ballon à élution de paclitaxel RANGER date du 02/05/2017¹. La Commission avait rendu un avis insuffisant.

Le 12/09/2017², la Commission a émis un avis favorable pour la deuxième demande d'inscription du ballonnet RANGER qui a ensuite été complété par l'avis du 05/12/2017³ (remplacement de références). Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 20/12/2017 (Journal officiel du 22/12/2017).

¹ **Avis de la Commission du 02/05/2017** relatif à l'inscription de RANGER, ballonnet à élution de paclitaxel. HAS ; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/ranger_5169_avis_du_2_mai_2017_occultations.pdf [consulté le 05/01/2023].

² **Avis de la Commission du 12/09/2017** relatif à RANGER, ballon à élution de paclitaxel. HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5350_RANGER%205350_%20occultations_validees%20par%20HG_20%2010%202017.pdf [consulté le 05/01/2023].

³ **Avis de la Commission du 05/12/2017** complétant l'avis d'inscription relatif à RANGER, ballon à élution de paclitaxel. HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5350_RANGER%205350_%20occultations_validees%20par%20HG_20%2010%202017.pdf [consulté le 05/01/2023].

⁴ **Arrêté 20/12/2017** portant inscription du ballon à élution de principe actif RANGER de la société BOSTON SCIENTIFIC au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel de la République Française le 22/12/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 19/12/2022]

La dernière évaluation de RANGER par la Commission date du 29/05/2018⁵ concernait une demande de modification des conditions d'inscription (une extension des indications thérapeutiques aux lésions de longueur ≤ 200 mm et à l'ajout de nouvelles références dont 8 références avec une longueur de ballonnet de 200 mm). La Commission a rendu un avis insuffisant dans « l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique ou claudication intermittente, imputable à des sténoses de longueur comprise entre 180 mm et ≤ 200 mm et ≥ 70 % de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm ». Sa prise en charge par l'Assurance Maladie (nouvelles références exceptées celles de longueurs 200 mm), fait suite à l'arrêté⁶ du 20/07/2018 (Journal officiel du 25/07/2018).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

RANGER est un ballonnet recouvert de médicament pré-prémonté sur un cathéter pour angioplastie transluminale percutanée (ATP) composé :

- Du ballonnet semi-compliant :
 - Recouvert d'une formulation médicamenteuse (revêtement TRANSPAX) incorporant le principe actif (paclitaxel) à la concentration de 2,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de surface de ballonnet et un excipient (acétyl tri-butyl citrate).
 - Possédant deux repères radio-opaques (l'un proximal et l'autre distal). Ces marqueurs servent à positionner et visualiser le ballonnet par fluoroscopie.
- D'un cathéter coaxial ou OTW (Over The Wire) comprenant :
 - Deux raccords Luer-lock femelles dans sa partie proximale :
 - Un raccord pour la lumière de gonflage du ballonnet,
 - Un raccord pour la lumière du guide de 0,014 inch (0,36 mm) ou de 0,018 inch (0,46 mm).
 - Trois marqueurs permettant de définir la distance jusqu'à l'extrémité distale du cathéter.

Les références de diamètres de 4 à 7 mm et de longueurs de 30 à 150 mm du ballon et les longueurs utiles du cathéter (80 à 150 cm) sont décrites au paragraphe 1.2.

3.3 Fonctions assurées

Ce ballon est indiqué pour l'angioplastie périphérique qui repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. RANGER

⁵ **Avis de la Commission du 29/05/2018** relatif à RANGER, ballon à élution de paclitaxel. HAS ; 2018. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/ranger.pdf>. [Consulté le 05/01/2023].

⁶ **Arrêté du 20/07/2018** relatif à une modification des conditions d'inscription de RANGER de la société BOSTON SCIENTIFIC au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel de la République Française le 25/07/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/01/2023].

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71.0 applicable au 03/12/2022), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code CCAM	Libellés des actes de dilatation sans pose d'endoprothèse
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

Code CCAM	Libellés des actes de dilatation avec pose d'endoprothèse
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 du 02/05/2017¹ relatif à la première demande d'inscription, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant. Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de principe actif RANGER n'avait pas pu être établi dans les indications revendiquées sur la base de l'étude RANGER SFA, multicentrique (10 centres dont 4 en France) comparative, contrôlée, randomisée ayant pour objectif de comparer les performances de RANGER à un ballon nu chez

des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4). La durée de suivi était de 6 mois. L'analyse du critère de jugement principal (perte de lumière tardive) visait à démontrer la supériorité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport à un ballonnet nu.

Dans son avis du 12/09/2017² relatif à la deuxième demande d'inscription, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant avec une ASA IV par rapport au ballon nu dans l'indication portant sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur comprise entre 20 mm et 150 mm 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 sur la base des résultats à 1 an de l'étude RANGER SFA, fournie lors de la première demande d'inscription (voir ci-dessus).

Dans son avis du 29/05/2018⁵ relatif à une demande de modification des conditions d'inscription, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport au ballon nu, sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques : recommandations rédigées en 2017 par l'European Society of Cardiology (ESC) en collaboration avec l'European Society for Vascular Surgery (ESVS) concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques.
- Aucune nouvelle donnée spécifique au ballon RANGER n'était disponible.

Son avis était insuffisant dans l'indication de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente, imputable à des sténoses de longueur comprise entre 180 mm et ≤ 200 mm et ≥ 70 % de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm et donc pour l'inscription de nouvelles références de longueur de ballonnet de 200 mm.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Les données fournies par le demandeur sont les suivantes :

- 1 méta-analyse publiée (Dinh et al. 2021) retenue et décrite en suivant.
- 1 recommandation professionnelle européenne de 2017 de l'ESC en collaboration avec l'ESVS⁷ concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques déjà décrite dans l'avis de la Commission du 29/05/2018⁵ non retenue mais dont les conclusions en termes de prise en charge sont rappelées dans la partie stratégie thérapeutique.
- 2 recommandations d'autorité compétente de santé (ANSM et FDA) destinées aux utilisateurs de dispositifs à élution de paclitaxel à la suite de la publication de Katsanos et al. 2018⁸ qui avait identifié un signal de mortalité à 2 ans qui sont retenues et décrites en suivant. La recommandation du MHRA de 2022 a été ajoutée et est également décrite en suivant.
- Le rapport de l'étude post-inscription (EPI)-SNDS sur les ballons RANGER et LUTONIX 035 et son protocole répondant à la demande de la Commission de subordonner le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif RANGER à la transmission des résultats d'une étude de suivi en pratique française, dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de réintervention, le nombre d'endoprothèses implantées. Cette étude retenue est décrite en suivant.

⁷ Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 of European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816

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

À Noter :

- Étude DETECT (Identifiant Clinicaltrial.gov NCT NCT05254106) : française réalisée à partir des données du SNDS et ayant pour objectif d'évaluer la mortalité toute cause à 2 ans des patients traités par ballon à élution de paclitaxel ou par un ballon nu sur 25 000 patients est en cours de publication.

Méta-analyse de Dinh et al (2021)⁹

Elle avait pour objectif principal d'évaluer la mortalité toutes causes confondues associée au dispositif médical recouvert de paclitaxel (ballon/DCB ou stent/DES¹⁰) comparé au ballon nu (PTA¹¹) 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 contrôle) 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 administrée était comprise entre 0,167 µg/mm² pour un DES et 3,5 µg/mm² pour un DCB.

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) au total et à 12, 24 et 36 mois sont rapportés dans le tableau suivant :

Décès toutes causes	DBC ou DES	PTA	RR	IC95%	p	I ²	Nombre d'études prises en compte
Au total (N= 7654)	622 / 4 147 (15%)	475 / 3 507 (13,5%)	1,07	0,96 ; 1,20%	NS	0%, p=NS	
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= 2288)	275/1 466 (18,8%)	131/822 (15,9%)	1,19	0,98 ; 1,45%	0,08	0%, p=NS	9

A 12, 24 et 60 mois, le taux le plus élevé de décès n'était pas associé à la plus haute dose de paclitaxel (3,5µg/mm²).

Le tableau suivant rapporte les résultats en termes de mortalité (Risque Relatif) d'une analyse de sensibilité réalisée notamment dans des sous-groupes de dose de paclitaxel pour des ballons et des stents.

Analyse de sensibilité

	RR [IC95%]
Sous-groupe en fonction du type de dispositif et d'étude	
Paclitaxel DES seul	1,20 [0,77–1,86]
Paclitaxel DCB seul	1,09 [0,89–1,33]
Études multicentriques seules	1,07 [0,96–1,20]

⁹ Dinh K 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. 2021 Oct;28(5):755-777.

¹⁰ DES : Drug Eluting Stent et DCB : Drug Coated Balloon

¹¹ PTA : Percutaneous Transluminal Angioplasty

Sous-groupe de dose de paclitaxel	
3,5 µg/mm2 paclitaxel balloon	1,27 [0,82–1,97]
3,0 µg/mm2 paclitaxel stent	1,20 [0,77–1,86]
3,0 µg/mm2 paclitaxel balloon	1,08 [0,74–1,59]
2,0 µg/mm2 paclitaxel balloon	1,21 [0,90–1,64]

Conclusion :

Cette méta-analyse rapporte à partir de 34 études contrôlées randomisées (au total, 4147 traités par DCB ou DES versus 3 507 traités par PTA) concernant majoritairement des patients avec une claudication intermittente, un risque relatif de décès toute cause de 0,99 à 12 mois, 1,16 à 24 mois et 1,19 à 5 ans sans différence significative entre les groupes aux 3 temps chez patients mais avec p à 60 mois proche de la significativité (p=0,08) et l'analyse de sensibilité en sous-groupe de dose de paclitaxel montre une augmentation de l'effet en lien avec la dose (sans différence significative).

D'un point de vue méthodologique : 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 (Méthode PRISMA¹²). La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par 2 lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus. Ces études étaient associées à un risque élevé de biais lié à l'absence d'insu des patients et des opérateurs et à des données manquantes dans plusieurs études. Aucun biais de publication n'a été identifié (symétrie des risques de mortalité du Funnel Plot).

D'un point de vue clinique : à 5 ans, 9 ECR étaient prises en compte avec un total de près de 2300 patients. Néanmoins, les sorties d'études ne sont pas renseignées. De plus, les critères principaux des études incluses dans cette méta-analyse n'étaient pas la mortalité.

Recommandations des autorités de santé à la suite à la publication de Katsanos et al.2018

– FDA (Food and Drug administration)

Les recommandations au 12/02/2021 maintiennent les précédentes recommandations publiées en 2019 à savoir de considérer préférentiellement les options thérapeutiques alternatives aux dispositifs recouverts de paclitaxel.

Dernières données à long terme analysées :

- Méta-analyse VIVA (Vascular Interventional Advance) de 2020¹³ : issues de 8 études contrôlées randomisées et qui mentionne un RR de mortalité tardive à 5 ans de 1,38 [IC95% 1,06-1,80] de dispositifs enrobés de paclitaxel (sauf RANGER) par rapport aux ballons nus. Ces données suggèrent une augmentation de la mortalité similaire à celle rapportées par Katsanos et al. en 2018¹⁴ et par la FDA¹⁵ (RR de 1,93 et de 1,57 respectivement).

¹² PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

¹³ Royce S et al. US Food and Drug Administration Perspective on "Mortality and Paclitaxel-Coated Devices: An Individual Patient Data Meta-Analysis". Circulation. 2020 Jun 9;141(23):1870-1871

¹⁴ 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

¹⁵ FDA Executive Summary. "Paclitaxel-Coated Drug Coated Balloon and Drug Eluting Stent Late Mortality Panel. Circulatory System Devices Panel Meeting June 19 and 20, 2019. <https://www.fda.gov/media/127698/download>

- 8 nouvelles études ou registres (SWEDEPAD, VOYAGER PAD, SAFE-PAD, BARMER, VA et OPTUM) : aucun nouveau signal de sécurité en lien avec la mortalité tardive associée à l'utilisation de dispositifs enrobés de paclitaxel n'a été identifié

Analyses complémentaires en cours actuellement : registre en vie réelle (Registre RAPID) et d'études cliniques actualisées de suivi à long terme n'ayant pas été analysées dans VIVA (Pan-industry).

– ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé)

Les recommandations publiées le 13/05/2019 mises à jour le 30/03/2021¹⁶ sur le traitement de l'AOMI à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel sont maintenues. L'ensemble des recommandations de l'ANSM est détaillé dans la partie stratégie thérapeutique. Les données analysées par l'ANSM ne sont pas rapportées sur son site.

– MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency)

Les recommandations de 2019 sur l'utilisation des dispositifs recouverts de paclitaxel chez les patients avec une ischémie critique des membres inférieurs et une claudication intermittente ont été actualisées au 6 avril 2022¹⁷ pour prendre en compte un potentiel effet dose de ces dispositifs. Les éléments de preuve pris en compte par le groupe d'experts étaient les suivants :

- Publication de Katsanos et al. 2022¹⁸ : les experts du MHRA indique que cette publication soulève des inquiétudes quant au risque d'amputation majeure d'un traitement avec des ballons recouverts de paclitaxel dans les artères des membres inférieurs.

Son objectif était d'évaluer le risque à long terme des amputations majeures en lien avec l'utilisation de ballons recouverts de paclitaxel dans le traitement de l'AOMI (claudication intermittente ou ischémie critique) concernant les lésions fémoro-poplitées et infra-poplitées. Le critère de jugement principal était l'évaluation des amputations majeures définies comme toute perte d'un membre situé au-dessus de la cheville.

Le taux d'amputation majeur rapporté dans cette méta-analyse portant sur 21 études cliniques contrôlées randomisées comparant les ballons recouverts de paclitaxel au ballon nu totalisant 3760 membres inférieurs (2760 patients) est de 4% (n=87) dans le groupe ballon actif et de 2,7% (n=41) dans le groupe ballon nu avec un HR de 1,66% et [IC95 %1,14-2,42] et un p significatif (0,008) ; avec une médiane de suivi de 2 ans (intervalle 0,5-5 ans).

- Publication de Dinh et al. 2021⁹ : les experts du MHRA indiquent que les données de cette publication « suggèrent qu'une dose plus faible de paclitaxel peut réduire l'effet de la mortalité toutes causes confondues » (voir la description de l'étude ci-dessus).

Concernant ces 2 publications, les experts indiquent néanmoins que les preuves permettant d'expliquer le mécanisme d'action d'une éventuelle relation entre les dispositifs recouverts de paclitaxel et la mortalité ou l'amputation ne sont pas encore concluantes.

En conséquence, les nouvelles recommandations pour les pathologies des membres inférieurs sont :

¹⁶ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) : l'utilisation de ballons ou de stents au paclitaxel doit toujours être réservée aux patients les plus sévères publié le 13/05/2020 mis à jour le 30/03/2021. <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>

¹⁷ https://assets.publishing.service.gov.uk/media/624c6093d3bf7f32b5aa0725/Jan_Paclitaxel_proposed_wording_for_web-site_EAG_FINAL_RP_76_.pdf

¹⁸ Katsanos et al. (Editor's choice) Risk of Major Amputation Following Application of Paclitaxel Coated Balloons in the Lower Limb Arteries: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials. Eur J Endovasc Surg.2022 ; 63 (60-71).

Pour l'ischémie critique, ces dispositifs ne peuvent être utilisés que si le bénéfice > risque et s'ils doivent être utilisés, de limiter les expositions et la dose de paclitaxel.

Pour la claudication intermittente (inchangées depuis 2019) : ne pas utiliser de dispositifs recouverts de paclitaxel dans le traitement de routine car le risque de mortalité accrue à long terme pourrait l'emporter sur les bénéfices.

Étude post-inscription (EPI) - SNDS^{19,20} : étude de suivi exhaustive sur la base des données du SNDS des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs et traités par un ballon à élution de produits actifs LUTONIX 035 et RANGER

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique rétrospective, en vie réelle, non comparative sur la base des données nationales réalisée à la demande de la Commission pour le renouvellement d'inscription du ballon actif RANGER.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité basée sur l'absence de revascularisation (réintervention) de la lésion cible à 12 mois (TLR) chez les patients traités par RANGER et LUTONIX 035 pour les lésions artérielles au niveau des membres inférieurs.

Cette étude est réalisée sur la base des données du Système National des Données de Santé (SNDS) et plus spécifiquement sur les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information d'hospitalisation (PMSI), sur les données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et sur les données CépiDc (INSERM).

Les résultats de l'étude post-inscription à 1 an sont fournis par le demandeur et concernent les ballons actifs RANGER et LUTONIX 035. Les données de survie à 5 ans du 01/01/2018 au 31/12/2024 ne seront disponibles qu'à partir de 2026.

Critères d'inclusion des patients :

Les patients inclus sont ceux avec un séjour index à l'hôpital associé au code LPPR 5235021 (RANGER) ou au code LPPR 5233335 (LUTONIX 035) et compris entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2019.

Caractéristiques de patients :

Les comorbidités et antécédents des patients sont issues de la base PMSI (codes GHM, CCAM et CIM-10 de diagnostic principal ou relié), des affections longues durées (ALD) ou des traitements médicamenteux issus du SNIIRAM.

En termes de caractéristiques de patients inclus, les score de comorbidités de Charlson²¹ ou Elixhauser²² basés sur des algorithmes permettant respectivement d'estimer la mortalité globale et la mortalité hospitalière attendue durant le séjour index, ont été calculés à partir des données collectées.

¹⁹ Protocole de l'étude de suivi exhaustive sur base de données SNDS des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs et traités avec un ballon à élution de produit actif Lutonix 035 et Ranger – Étude SNDS _ Version 1.1 du 18/01/2021

²⁰ Rapport des données globales avec suivi à 12 mois de l'étude de suivi exhaustive sur base de données SNDS des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs et traités avec un ballon à élution de produit actif Lutonix 035 et Ranger – Étude SNDS _ Version 1.0 du 27/10/2022.

²¹ Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P et al. Updating and validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. Am J Epidemiol. 2011 ; 173 (6) : 676-82. Ce score est la somme pondérée de la présence ou de l'absence de chacune des 19 conditions inclus dans ce score. Interprétation : Mortalité à 1 an : Score 0 : 12% ; Score 1-2 : 26% ; Score 3-4 : 52% ; ≥ 5 : 85%. %

²² Chlebicki AZ, Koziol M. Homogeneous Group approach to Elixhauser comorbidity for hospital death using administrative data. Arch Med Sci. 2019 ; 16 (2) : 321-336. Ce score inclut 30 catégories de comorbidité et a été développé à partir des bases administratives pour la prédiction de la durée de séjour et de mortalité hospitalière. Interprétation : intervalle de 19 moins de probabilité de décès à l'hôpital à 89 plus de probabilité de décès à l'hôpital

Critères de jugement principal : Absence de revascularisation (réintervention) de la lésion cible à 12 mois (Target Lesion Revascularisation ou TLR) chez les patients traités par LUTONIX 035 ou RANGER pour les lésions artérielles au niveau des membres inférieurs.

Les réinterventions au niveau de la lésion cible sont évaluées sur la base des codes CCAM suivants : de dilatation, de recanalisation avec ou sans pose d'endoprothèse et d'angioplastie, de fibrinolyse, de thromboaspiration, de thrombectomie, de thromboendartériectomie et de pontage artériel.

Critères de jugement secondaires :

- Taux de sauvetage de membre à 12 mois ;
- Survie globale à 12 mois ;
- Nombre d'endoprothèses (stents) utilisées lors de l'intervention cible.

En plus de l'analyse descriptive global réalisée sur les données RANGER et LUTONIX 035, une analyse est réalisée pour chaque dispositif séparément. Les résultats sur le dispositif RANGER sont décrits au paragraphe 4.1.1.3 nouvelles données spécifiques.

Résultats sur la population des patients avec un acte au niveau d'un membre inférieur et au moins un ballon actif utilisé

- Caractéristiques des patients :

Entre le 01/01/ 2018 et le 31/12/2019, **5 790** /6 388 patients (90,64%) ont eu au moins un ballon RANGER ou LUTONIX 035 pour un acte au niveau d'un membre inférieur. 9,4% (598/6 388) avaient eu un ballon pour un acte concernant les membres supérieurs (n=154), les artère rénales (n=42) ou une fistule artério-veineuse (n=402).

Parmi les 5 790 patients inclus dans la cohorte, l'âge moyen étaient de 71 ± 12 ans, dont 63,6% (3682/5790) étaient des hommes avec de nombreuses comorbidités : pathologie vasculaire périphérique (99,90%), insuffisance rénale (90,92%), hypertension artérielle (89,95%), dyslipidémie (85,37%). 99,95% des patients avaient des antécédents cardiovasculaires.

Le score de Charlson est en moyenne de $1,3 \pm 1,0$ et le score de Elixhauser est en moyenne de $2,2 \pm 1,6$.

La sévérité des symptômes des patients avec une atteinte des membres inférieurs asymptomatiques ou symptomatiques (claudicant, en ischémie critique avec ou sans douleur de décubitus) ne peuvent être identifiés selon la classification CIM-10 du PMSI en lien avec les diagnostics de patients. Néanmoins, 9,69% (562/5 790) ont pu être identifiés comme ayant un ulcère du membre inférieur correspondant à un stade sévère de la maladie des membres inférieurs.

- Résultats inhérents au critère de jugement principal (CJP) :

CJP à 12 mois ; nombre de patients (%)	RANGER et LUTONIX035 N=5 790
Nouvelle revascularisation*ou TLR	1 773 (30,62 %)

*Parmi les 1773 patients avec réinterventions : environ 80% recanalisation/dilatation : 1401 (1171 (66,05%) recanalisations ; 214 (12,07%) dilatations et 16 (0,90%) re canalisation des artères iliaques. Les autres actes <10 % sont angioplasties, fibrinolyse, thromboaspirations, thrombectomies, pontages incluant l'artère fémorale et/ou fémoro poplitée et/ou fémoro-tibial.

L'efficacité du ballon actif RANGER et LUTONIX 035 pour les lésions artérielles des membres inférieurs est donc de presque 70 %, quelle que soit la sévérité clinique des patients.

– Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires :

Critère d'évaluation secondaire ; nombre de patients (%)	RANGER et LUTONIX 035 N=5 790
Amputations à 12 mois* (toutes)	617/5 790 (10,66 %)
Amputations majeures à 12 mois	271/5 790 (4,68 %)
Décès toute cause	489/5 790 (8,45 %)
– Décès hospitaliers**	– 310/489 (63,89%)
Endoprothèses implantées (lors hospitalisation index) [†]	2 835/5 790 (48,96 %)
Complication intra-séjour index ou à 12 mois***	4 202 (72,57%)

* Amputations : intra séjour index : 237 (4,09%) / hors séjour index : 380 (6,56%)

**Décès : hors hôpital 179/489 (36,61%) et décès intra-séjour index : 39/489(7,98%)

[†]Endoprothèses implantées : patient avec 1 stent : 1642/2835 (57,92 %) / stents nus /stents implantés : 3721/4734 (78,60 %)

*** : Complications : incluant toutes les complications hors réinterventions

Parmi les 310 décès en milieu hospitalier, les deux causes principales de décès identifiées par le biais des diagnostics principaux étaient, pour 43,23% (134/310) des patients, une maladie de l'appareil circulatoire et, pour 9,67% (30/310) des patients, une maladie de l'appareil respiratoire.

Les autres complications intra séjour index et à 12 mois sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Autres complications ; nombre de complications (%)	RANGER et LUTONIX 035 N=5 790
Complication intra-séjour index	3 684/5 790(63,63%)
– Rupture artérielle	– 2/5 790 (0,03%)
– Événement thromboembolique	– 2476/5 790 (42,76%)
– Hémorragie	– 373/5 790 (6,44%)
– Cardiovasculaire	– 49/5 790 (0,85%)
– Insuffisance rénale	– 144/5 790 (2,49%)
– Pathologie vasculaire périphériques	– 1958/5 790 (33,82%)
Complications à 12 mois (hors-séjour index)	672/5 790 (11,61%)
– Pathologie vasculaire périphériques	– 409/5 790 (7,06%)
– Insuffisance rénale	– 106/5 790 (1,83%)
– Cardiovasculaire	– 412/ 5790 (7,12%)

Conclusions/limites

La cohorte EPI-SNDS globale, portant sur 5 790 patients pour lesquels au moins un ballon RANGER ou LUTONIX 035 a été implanté pour une lésion des membres inférieurs, rapporte à 12 mois de suivi un taux d'absence de revascularisation de l'ordre de 70%, un taux d'amputation de l'ordre de 10% (avec la moitié d'amputation majeure) et presque 9% de décès. Pour la moitié des patients, un stent a été implanté lors de l'intervention index.

Les limites sont :

- la non-identification possible du membre (droit/gauche) ni de l'intervention index conduisant potentiellement à une surévaluation des résultats rapportés pour le critère principal et les critères secondaires. La base SNDS ne permet pas non plus d'avoir d'informations sur le type, la longueur ni localisation de la lésion traitée.

- Les causes de décès ne sont pas encore disponibles dans la base CepiDC, puisque, à ce jour, seules les causes de décès des patients hospitalisés avant le 01/01/2018 sont disponibles (elles sont donc uniquement rapportées pour les patients intra-hospitaliers par diagnostic principal).

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve spécifiques s'appuient sur :

- 2 études cliniques : COMPARE publiée par Steiner respectivement en 2020 (résultats à 12 mois) et en 2022 (résultats à 24 mois) et RANGER II SFA. Ces 2 études sont retenues et décrites en suivant.
- 1 registre en vie réelle publiée par Litchenberg en 2018 retenu et décrit en suivant.
- une étude post-inscription EPI-SNDS sur le ballon actif Ranger uniquement, retenue et décrite en suivant.

Études contrôlées randomisées (voir résumé tabulé en annexe)

Étude 1 COMPARE : Steiner et al., 2020²³ et 2022²⁴ (Identifiant ClinicalTrials.gov NCT02701543)

Il s'agit des données issues de 2 publications sur les résultats à 12 et 24 mois de l'étude COMPARE prospective, multicentrique (Allemagne), contrôlée, randomisée, de non-infériorité, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER (2 µg/mm²) au ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT (3,5 µg/mm²) , chez des patients avec des lésions fémoro-poplitées symptomatiques de novo ou avec resténose ≥ 70% (classification Rutherford 2-4) (suivi prévu jusqu'à 5 ans).

Les principaux critères d'inclusion/non inclusion étaient : lésions de novo ou de resténoses fémoro-poplitées de longueur ≤ 30 cm et avec au moins un vaisseau tibial perméable et sans thrombus ni stent ou de lésions nécessitant un traitement alternatif tel que athérectomie, laser...

Le critère de jugement principal est composé de 2 co-critères principaux²⁵ : un critère d'efficacité et un critère de sécurité.

Le critère principal d'efficacité est la perméabilité primaire à 12 mois, définie par l'absence de revascularisation médicale de la lésion cible (CD-TLR) **ou** la resténose binaire²⁶.

Le critère principal de sécurité est un critère composite comprenant l'absence de décès imputable au dispositif ou à la procédure survenant dans les 30 jours, l'absence d'amputation majeure du membre cible et l'absence de revascularisation médicale des lésions cibles dans les 12 mois suivant la procédure.

Au total 414 patients (352 évaluable) étaient nécessaires pour démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité et de sécurité sur la base de :

- Taux de perméabilité primaire de 83 % pour IN.PACT justifié²⁷.
- Risque d'erreur unilatérale de type I de 5 %.

²³ Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. COMPARE: Prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions. Eur Heart J. 2020;41(27):2541–52.

²⁴ Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. Low-Dose vs High-Dose Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions - 2-Year Results From the COMPARE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2022

²⁵ Cela implique que les 2 critères soient significatifs pour que l'étude soit considérée comme un succès.

²⁶ Resténose binaire définie comme un critère sans sténose significative sous Ultra Son (PSVR ou pic de vélocité systolique > 2.4)

²⁷ Tepe G, Iaird 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. N Engl J Med. 2015 ; 313 :145-153.

- Marge de non-infériorité de moins de 10 % (non justifiée).
- Puissance d'au moins 80 %.
- Taux d'attrition de 15%.

Les données étaient analysées uniquement en intention de traiter (ITT).

Un comité indépendant de sécurité était en charge de l'adjudication des événements cliniques majeurs. Les données angiographiques et échographiques ont été contrôlées par un laboratoire indépendant.

Résultats

Entre décembre 2015 et septembre 2018, 414 patients ont été randomisés (207 patients dans chaque groupe). Les caractéristiques des patients sont comparables entre les 2 groupes. Ces caractéristiques sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe. Selon la classification de Rutherford, 11,1% des patients étaient au stade 2 et 84,1% au stade 3 dans le groupe RANGER et 15% des patients étaient au stade 2 et 78,7% au stade 3 dans le groupe IN.PACT. En termes de caractéristiques de lésion, 91,8% étaient de novo de longueur moyenne (mm) 123,9±97,8 dans le groupe RANGER et 88,4% étaient de novo et de longueur 128,3±97,3 dans le groupe IN.PACT. Les autres caractéristiques des lésions et des procédures sont décrites dans le résumé tabulé en annexe.

Les doses totales de paclitaxel en µg étaient de 6 971 ± 4,026 dans le groupe RANGER et 13 035 ± 7,483 dans le groupe IN.PACT (avec $p < 0,0001$).

A 12 mois, au total l'efficacité était évaluable chez 361 patients (87,2%), avec un taux de suivi de 90,8% (188/207) dans le groupe RANGER et de 83,6% (173/207) dans le groupe IN.PACT et pour la sécurité, ces taux sont supérieurs à 93% dans les 2 groupes. A 24 mois, le taux de suivi était de 91,3% (189/207) et de 85,5% (177/207) dans le groupe IN.PACT. Les raisons sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe.

– Critères de jugement principaux

CJP ; 12 mois (ITT)	RANGER n=207	IN.PACT n=207	Différence	Borne inférieur IC bilatérale à 90%	Pnon-inf
Efficacité	156/188 (83,0 %)	141/173 (81,5 %)	1,5 %	[-5,2 % - NR]	< 0,01
Sécurité	182/200 (91,0 %)	175/189 (92,6 %)	-1,6 %	[-6,5 % - NR]	< 0,01

Efficacité : perméabilité primaire

Sécurité : Composite comprenant l'absence de décès imputable au dispositif ou à la procédure dans les 30 jours, absence d'amputation majeure du membre cible et absence de revascularisation médicale des lésions cibles dans les 12 mois suivant la procédure.

– Critère de jugement secondaires

Critères secondaires (ITT)	RANGER n=207	IN.PACT n=207	p
Décès toute cause			
– 12 mois	– 5/202 (2,5%)	– 3/191 (1,6%)	– NS
– 24 mois	– 7/196 (3,6%)	– (4/181) (2,2 %)	– NS
CD-TLR			
– 12 mois	– 18/200 (9,0%)	– 14/189 (7,4 %)	– NS
– 24 mois	– 33/191 (17,3 %)	– 23/177 (13,0%)	– NS
Amputation majeure d'un membre			
– 12 mois	– 0%	– 0%	– NA
– 24 mois	– 0/189 (0%)	– 1/177 (0,6%)	– NS

Amélioration clinique soutenue ²⁸			
– 12 mois	– 147/186 (79%)	– 140/169 (82,8%)	– NS
– 24 mois	– 121/174 (69,5%)	– 124/167 (74,3%)	– NS
Amélioration hémodynamique ²⁹			
– 12 mois	– 140/178 (78,7%)	– 137/163 (84,1%)	– NS
– 24 mois	– 117/169 (69,2%)	– 107/169 (67,3%)	– NS

En termes de qualité de vie, une amélioration du score WIQ³⁰ à 6 et 12 mois a été mise en évidence par rapport à l'inclusion, sans différence entre les 2 groupes après 12 mois de suivi. A 24 mois, les scores fonctionnels étaient maintenus.

Conclusions/Limites

Cette étude contrôlée randomisée rapporte à 1 an de suivi la non-infériorité de 2 ballons actifs à élution de paclitaxel RANGER (2µg/mm²) et IN.PACT (3,5µg/mm²), sur les critères principaux d'efficacité et de sécurité dans une population en ITT dont plus de 75% sont au stade 3 de la classification de Rutherford. A 1 et 2 ans de suivi, aucune différence significative n'est rapportée dans les 2 groupes concernant les décès toute cause, les revascularisations et les amputations majeures. Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique, néanmoins :

- Les résultats ne sont pas analysés à l'aveugle ni pour les patients ni les investigateurs,
- Le taux de suivi (efficacité) à 1 an dans le groupe IN.PACT est de 83,6% alors qu'il est de 90,8% dans le groupe RANGER. Néanmoins, le taux de sortie d'étude n'est pas supérieur au taux attendu de 15%.
- Concernant la non-infériorité, la marge de non-infériorité n'était pas justifiée et analyse en per protocole à privilégier dans les essais de non-infériorité n'est pas fournie.
- La population analysée n'est pas la population en intention de traiter (n=207 par bras). De ce fait en l'absence de méthode de gestion des données manquantes, un biais d'attrition ne peut être exclu.

Étude 2 RANGER II SFA : Sashar et al.2021³¹ (Identifiant Clinical trial.gov : NCT03064126)

RANGER II SFA est une étude prospective multicentrique internationale (67 centres), contrôlée, randomisée (ratio 3 :1), réalisée en simple aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en supériorité et la sécurité en non-infériorité du ballon RANGER par rapport au ballon nu (PTA standard ou PTA) à 12 mois dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle ou poplitée chez des patients avec une ischémie du membre inférieur symptomatique (catégories 2 à 4 de la classification de Rutherford) (suivi des patients prévu jusqu'à 5 ans).

Les principaux critères d'inclusion sont : patients avec ischémie symptomatique chronique des membres inférieurs définie selon la classification de Rutherford de stade 2,3 ou 4 et une lésion cible

²⁸ Amélioration clinique primaire : définie par une amélioration de la classification de Rutherford d'au moins une catégorie, entre l'inclusion du patient et la visite de suivi sans revascularisation de la lésion cible,

²⁹ Amélioration hémodynamique : définie par un indice tibio-brachial (ITB ou ABI) $\geq 0,90$ ou une amélioration de l'ITB de $\geq 0,1$ par comparaison avec la valeur pré-procédure et sans revascularisation de la lésion cible.

³⁰ Score de WIQ (Walking Improvement Questionnaire) : questionnaire sur la limitation de la marche relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et à 12 mois post procédure.

³¹ Sashar R et al. 1-Year Results From the RANGER II SFA Randomized Trial of the Ranger Drug-Coated Balloon. JACC Cardio-vasc Interv. 2021 May 24;14(10):1123-1133

de novo ou resténotique dans une artère fémorale superficielle native ou poplitée proximale avec un diamètre du vaisseau de référence ≥ 4 mm et ≤ 8 mm.

2 co-critères d'évaluation principal sont décrits :

- **Perméabilité primaire de la lésion cible** : évaluée à 12 mois définie par un ratio du pic systolique de vélocité dans l'artère $\leq 2,4$, en l'absence de revascularisation, CD-TLR ou bypass de la lésion cible.
- **Absence d'événement indésirable grave (EIG)** : définie comme toutes les revascularisations de la lésion cible après la procédure, les amputations majeures jusqu'à 12 mois et les décès toutes causes dans le mois suivant la procédure.

Les critères secondaires sont décrits dans le résumé tabulé.

L'étude était considérée comme un succès si les 2 critères principaux étaient statistiquement significatifs (test de supériorité pour l'efficacité et de non-infériorité pour la sécurité avec une marge de non-infériorité de -10%).

Au total, 376 sujets étaient attendus lors de l'analyse finale correspondant 320 patients évaluable prenant en compte la réalisation d'une analyse intermédiaire basée sur un alpha ajusté afin de préserver la significativité globale.

– Résultats

Un total de 376 patients a été randomisé en deux groupes : RANGER (n=278), âgés en moyenne de $70,6 \pm 9,5$, et PTA (n=98), âgés en moyenne de $69,1 \pm 10,3$ dont respectivement 252 (90,6%) patients traités par RANGER et 91 (92,8%) traités par PTA.

Les caractéristiques cliniques des patients détaillées dans le résumé tabulé sont comparables dans les 2 groupes (sauf pour l'hypertension plus élevée dans le groupe RANGER). À l'inclusion, les stades selon la catégorie de Rutherford ne sont pas rapportés. La longueur des lésions cibles est de $82,5 \pm 48,9$ mm (RANGER) vs $79,9 \pm 49,3$ mm (PTA). Les autres caractéristiques sont détaillées dans le résumé tabulé.

A 1 an, au total, 343 patients ont terminé l'étude : 90,6% (252/278) patients dans le groupe RANGER avec 6 décès, 9 retraits, 11 visites manquantes et 92,8% (91/98) patients dans le groupe ballon nu avec 2 décès, 4 retraits et 1 visite manquante.

Les 306 premiers patients évaluable (282 pour l'efficacité et 294 pour la sécurité) ont été inclus dans l'analyse intermédiaire.

– Critères de jugement principal

Analyse inter-médiaire	RANGER n=226	PTA n=80	Différence	[IC 95%]	Borne inf IC ajustée de 98,59%	p
Efficacité	168/205 (82%)	(53/77) 68,8%	13,1%	[1,5%-24,7%]	0,11%	0,0134
Sécurité	202/216 (93,5%)	(64/78) 88,1%	11,5%	[2,3-20,6%]	1,23%	< 0,0001

Efficacité : Perméabilité primaire.

Sécurité : absence d'événement indésirable grave (revascularisation post-procédure, amputations majeures à 12 mois, décès à 1 mois post procédure).

– Critères de jugement secondaires

À 12 mois	RANGER n=278	PTA n=98	Différence	[IC 95%]	p
Efficacité	194/234 (82,9%)	57/86 (66,3%)	16,6%	[5,5-27,7%]	0,0013
Sécurité	241/256 (94,1%)	76/91 (83,5%)	10,6%	[2,5-18,8%]	< 0,0001

Ces résultats n'étaient pas modifiés lors de l'analyse de sensibilité dans laquelle les données manquantes de perméabilité à 12 mois ont été considérées comme des échecs (44 patients dans le groupe RANGER et 12 patients dans le groupe ballon nu).

Le taux de revascularisation de la lésion cible (CD-TLR) à 12 mois était significativement inférieur dans le groupe RANGER par rapport au ballon nu (5,5% vs 16,5 % ; p=0,0011) et l'amélioration hémodynamique²⁹ et clinique primaire²⁸ était significativement supérieure dans le groupe RANGER par rapport au ballon nu (80% vs 67,9% ; p=0,0222 et 87,6 % vs 75,8 % ; p=0,0076).

A 12 mois, 87,5% (215/251) des patients du groupe RANGER et 74,7% (68/71) des patients du groupe ballon nu ne présentaient pas de symptôme (Classification de Rutherford 0-1).

A 12 mois depuis l'inclusion, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la qualité de vie (EQ-5D³²) et pour le questionnaire de l'évaluation de la marche (WIQ)³⁰. Les résultats des différents items sont détaillés dans le résumé tabulé

Conclusion/Limites :

Cette étude démontre à l'analyse intermédiaire, la supériorité en termes d'efficacité (perméabilité primaire) pour RANGER (82%) versus ballon nu (68,8%) avec une différence de 13,1% et IC_{98,59%} ajusté [1,5-24,7%] avec p statistiquement significatif (0,0134) et la non-infériorité en termes de sécurité (absence d'événements indésirables graves) pour RANGER (93,5%) versus ballon nu (82,1%) avec une différence de 11,5% et IC_{98,59%} ajusté de [2,3-20,6%] avec p de non infériorité statistiquement significatif (p< 0,0001). Ces résultats sont confirmés sur l'analyse finale.

Étude prospective en vie réelle

Etude 3 Lichtenberg M et al. 2018³³ (Identifiant Clinical trial.gov : NCT02462005)

Cette étude prospective, multicentrique (5 centres en Allemagne et 1 centre en Suisse), observationnelle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du ballon à élution de paclitaxel RANGER chez des patients consécutifs en vie réelle, ayant une artériopathie au niveau de l'artère fémoro-poplitée, suivis pendant 12 mois (suivi maximum prévu de 24 mois).

Les principaux critères d'inclusion étaient : patients avec une artériopathie des membres inférieurs, au stade 2,3 ou 4 selon la classification de Rutherford, des lésions de novo et de resténose ou occluse au niveau des artères infra-inguinales (fémoro-poplitée ou fémorale superficielle) de diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 8 mm.

Les critères d'évaluation étaient la perméabilité primaire (*définie par un taux d'absence de resténose ≥ 50 % déterminé par duplex ultra-sons par un ratio du pic de vélocité systolique ≥ 2,4 au niveau de la*

³² EQD5 : questionnaire de sur la santé. Score de 0 (meilleure santé) à 100 (moins bonne santé)

³³ Lichtenberg M, Von Bilderling P, Ranft J, Niemoller K, Grell H, Briner L, et al. Treatment of femoropopliteal atherosclerotic lesions using the ranger paclitaxel-coated balloon catheter: 12-month results from an all-comers registry. J Cardiovasc Surg (Torino). 2018;59(1):45–50.

lésion cible, sans réintervention), la revascularisation de la lésion cible (TLR), l'amélioration d'au moins un stade dans l'échelle de Rutherford et de l'Indice Tibio-Brachial (ITB ou ABI) par rapport à l'inclusion. Ces critères étaient évalués à 6 et 12 mois.

Le succès de la procédure était défini comme une sténose résiduelle < 30 % par angiographie finale. Aucun calcul de la taille de l'échantillon reposant sur des hypothèses prédéfinies n'était décrit.

– Résultats

A 12 mois, 135 patients (186 lésions) ont été évalués. Les motifs de sorties d'étude des patients étaient : 33 perdus de vue et 4 décès.

Les caractéristiques cliniques et de procédures sont rapportés dans les tableaux suivants :

Caractéristiques des patients (n=172)	
Age moyen (ans)	71
Homme	62%
Indice tibio-brachial (TBI ou ABI)	0,69 (0,01-1,47)
Antécédents médicaux	
Diabète	35%
Hyperlipidémie	94%
Hypertension	92%
Maladie rénale	19%
Classification Rutherford	
I	2%
II	18%
III	64%
IV	8%
V	5%
VI	1%

Caractéristiques des lésions (L=226)	
Artère fémorale superficielle proximale	76 (34%)
Artère fémorale superficielle médiane	112(50%)
Artère fémorale superficielle distale	106 (47%)
Artère poplitée proximale	62 (27%)
Artère poplitée médiane	43 (19%)
Artère poplitée distale	12 (5%)
Longueur (mm)	129 (5-400)
Calcification	
Faible	74%
Modérée	23%
Sévère	3%
% diamètre de la sténose	91 ± 10%

Caractéristiques de procédure (L=226)	
Succès technique (ballon uniquement)	73%
Succès technique avec complément (stent)	100%
Résidu de resténose	12%
Nombre de lésion par patient	
— 1	69%
— 2	20%
— 3	6%
— 4	2,5%
— 5	0,5%
Pré dilatation avant ballon	76,1%
Recours à un stent	22% (n=55)

— **Critères d'évaluation :**

Critères (N=172)	6 mois	12 mois (N=135)
Perméabilité primaire*	91,0 %	84,1%
Absence de revascularisation de la lésion cible*	92,4 %	89,2 %
Décès		4
Amputation majeure	0	0
Amputation mineure (orteil)**		3

* : Estimation de Kaplan-Meier

** : patients en stade V de Rutherford pré-intervention.

Évolution du score de Rutherford : Entre l'inclusion et 12 mois : 86 % des patients ont amélioré leur score d'une catégorie et 69 % ont eu une amélioration ≥ 2 catégories.

Évolution du score de l'Indice Tibio-Brachial (ITB) : Entre l'inclusion et 6 mois : 0,61 vs 0,88 ; $p < 0,01$ et entre l'inclusion et 12 mois : 0,61 vs 0,82 ; $p < 0,01$.

Conclusion/limites : Cette étude en vie réelle rapporte à 12 mois de suivi une perméabilité primaire de 84,1% (valeur absolue non rapportée). Néanmoins, il s'agit d'une étude non randomisée sur un petit nombre de patients dont 19% (33/172) sont perdus de vue.

Étude post-inscription (EPI) - SNDS : Étude exhaustive sur la base de données SNDS des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs et traités avec un ballon à élution de produits actifs RANGER³⁴.

Cette étude réalisée conformément à la méthodologie décrite au paragraphe 4.1.1.2 de l'EPI-SNDS sur les 2 ballons concerne les patients inclus avec un séjour index compris entre le 1er janvier 2018 et

³⁴ Rapport des données du ballon RANGER avec un suivi à 12 mois de l'étude exhaustive sur la base de données SNDS des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs et traités avec un ballon à élution de produits actifs RANGER, étude SNDS. V1.0 du 27/10/2022.

le 31 décembre 2019 associés au code LPPR 5235021 du ballon RANGER et un acte au niveau d'un membre inférieur.

Résultats

Caractéristiques des patients inclus :

Entre le 01/01/2018 et le 31/12/2019, **1 651/1 747** patients (94,5%) ont eu au moins un ballon RANGER (2 213 ballons) pour un acte au niveau d'un membre inférieur correspondant à 72% (1 651/5 790) soit 1/3 des patients de la cohorte globale. Les autres localisations d'actes concernaient pour 29 (1,66%) patients les membres supérieurs, 23 (1,32%) patients les artères rénales et 44 (2,52%) patients une fistule artério-veineuse.

À noter que dans les analyses en sous-groupe RANGER et LUTONIX 035, 40 patients ont eu les 2 ballons sans précision sur le nombre dans chaque groupe.

Les patients étaient âgés en moyenne de 70 ± 11 ans, dont 65,7 % d'hommes avec de nombreuses comorbidités (hypertension (90,31 %), de dyslipidémie (86,31 %), d'insuffisance rénale (94,46 %) et 100% d'antécédents cardiovasculaires. Le score de Charlson est de $1,3 \pm 1,0$ et le score de Elixhauser de $1,7 \pm 1,0$.

Le code Ulcère du membre inférieur (L97) est rapporté pour 132 (8%) des patients.

– Résultats inhérents aux critères de jugement principaux à 1 an :

Critère évaluation I à 12 mois; nombre de patients (%)	RANGER N=1 651
Nouvelle revascularisation ou TLR	503 (30,47 %)

*Parmi les 503 patients avec réinterventions, la majorité sont des recanalisations et/ou dilatations (72,37% et 10,34% respectivement)

– Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires :

Critère évaluation II ; nombre de patients (%)	RANGER N=1 651
Amputations à 12 mois (toutes) *	118 (7,15 %)
Amputations majeures à 12 mois	46 (2,79 %)
Décès toute cause à 12 mois**	111 (6,72 %)
Endoprothèses implantées (lors hospitalisation index)) [¶]	800 (48,46 %)
Complications intra-séjour index***	1 083 (65,60%)
Complications à 12 mois hors séjour index****	213 (12,90%)

*Amputations intra séjour : 40 (2,42%) et hors séjour 78 (4,72%)

** Décès intra-hospitalier : 73/111 (65,77%) ; Décès intra-séjour index : 5/111 (4,5%) ; et hors hôpital 38/111 (34,23%)

*** : dont 790 (47,85%) complications thromboemboliques et 507 (30,7%) pathologies vasculaires périphériques

**** : dont 115 (6,97%) complications pathologies vasculaires périphériques et 142 (8,60%) cardiovasculaire

[¶] : endoprothèse : patient avec 1 endoprothèse : 478/800 (59,75 %) / endoprothèse nues/stent implantés : 944/1354 (69,72 %)

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études décrites, relevant du critère de jugement principal et des critères secondaires, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent dans le monde entre 2017 et le 30/11/2022, l'incidence du cumul des événements rapporté par rapport au nombre d'unités vendues est de 0,03% événements toutes localisations de l'intervention confondues (membres inférieurs, supérieurs, artère rénale ou fistule artério-veineuse). Les principaux événements rapportés sont notamment des défauts du dispositif sans événements pour le patient (n=17); des ruptures du ballonnet (n=14), impossibilité de dégonfler le ballonnet (n=12), cause inconnue (n=8), dissection (n=7) ; resténose (n=2) ; lésion du vaisseau et embolie(n=1). Au total, en France sur la même période, 3 événements indésirables ont été rapportés.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, l'étude EPI-SNDS non spécifique sur les ballons RANGER et LUTONIX 035 ainsi qu'une analyse spécifique à RANGER demandée par la Commission pour le renouvellement de RANGER a été fournie ainsi que les recommandations des autorités de santé compétentes (ANSM et FDA) destinées aux utilisateurs des dispositifs recouverts de paclitaxel. Les recommandations du MHRA prenant notamment en compte la métaanalyse de Dinh et al de 2021 et la métaanalyse de Katsanos de 2022 ont été ajoutées. Concernant la revalorisation d'ASR, la firme fournie respectivement les études RANGER II SFA et COMPARE (résultats à 12 et 24 mois) spécifique à RANGER et une étude en vie réelle sur 135 patients.

Bien que les résultats rapportés sur l'EPI-SNDS globale et spécifique à RANGER à 12 mois de suivi sur les critères de revascularisation, d'amputation majeure, de décès toute cause et d'implantation de stent soient élevés, ceux-ci n'ont pas été considérés comme remettant en cause l'intérêt de la technique, notamment en raison des limites associées à cette étude SNDS.

L'étude RANGER II SFA permet de conclure à la supériorité de RANGER par rapport au ballon nu à 12 mois de suivi sur un critère d'efficacité, la perméabilité primaire et à la non-infériorité sur un critère de sécurité et l'étude COMPARE permet de conclure à la non-infériorité de RANGER par rapport à IN.PACT à 12 mois de suivi sur le critère d'efficacité, la perméabilité primaire et le critère de sécurité.

Les dernières recommandations des autorités compétentes de santé (datant de 2021) sont maintenues sauf pour le MHRA (modification pour les patients avec une ischémie critique).

Les données sur l'évaluation des critères sur le soulagement de la douleur et sur l'amélioration de la marche utilisant les ballons périphériques actif RANGER et LUTONIX 035 restent manquantes (Étude EQUATEUR).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{35, 36, 37} :

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.

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

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

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

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

Les recommandations de la HAS d'avril 2006³⁶ sur la prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs, tenant compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter sont les suivantes :

- 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.

³⁵ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

³⁶ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

³⁷ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

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

Depuis la recommandation française en 2006, 2 recommandations positionnent le ballon à libération de médicament :

- **Recommandations du KCE³⁸ en 2014** concernant l'artériopathie périphérique :
 - En cas de claudication intermittente : le stent ou une angioplastie par ballon enduit de médicament peut être considéré en prenant en compte les facteurs suivants (longueurs, complexité, calcifications et localisation de la lésion). La force de cette recommandation est faible et son niveau de preuve faible à très faible.
 - En cas d'ischémie aiguë du membre inférieur : le stent primaire ou l'angioplastie par ballon enduit de médicament peut être envisagé en prenant en compte les facteurs suivants (longueur, complexité, calcifications et localisation de la lésion). La force de cette recommandation est faible et son niveau de preuve très faible.
- **Recommandations européennes de ESC et ESV de 2017³⁹** sur le diagnostic et sur la prise en charge des lésions occlusives fémoro-poplitées sont les suivantes :
 - Pour les lésions courtes (< 25 cm) : un traitement endovasculaire est recommandé en première intention (recommandation de classe I, niveau C).
 - Pour des lésions courtes (< 25 cm) : un traitement par ballon à élution de principe actif peut être envisagé (recommandation de classe IIb, niveau A)
 - Pour la resténose intra-stent, le ballon élution de principe actif peut être envisagé (recommandation de classe IIb, niveau B).

A la suite de la publication de la méta-analyse de Katsanos et dans l'attente de leurs conclusions définitives, dans un point d'information publiées le 13/05/2019³⁶ mis à jour le 30/03/2021³⁷, l'**ANSM**⁴⁰ a recommandé :

- D'utiliser préférentiellement les options thérapeutiques alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel.
- De réserver aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associé à la prise de décision.
- Une surveillance des patients traités avec des ballons recouverts et des stents à élution de paclitaxel est maintenue. En l'absence de donnée sur l'origine du risque de surmortalité suggéré par la méta-analyse et dans l'attente de données complémentaires, cette surveillance doit se focaliser particulièrement sur un suivi cardiovasculaire.
- De 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

³⁸ Revascularisation en cas d'artériopathie périphérique du membre inférieur. Centre fédéral d'expertise de Soins et de Santé, 2014. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_221Bs_revascularisation_Synthese_03.pdf

³⁹ Aboyans V. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS).pdf. Eur J Vasc Endovasc Surg; 2017

⁴⁰ Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel- Point d'Information <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-artériopathie-oblitérante-des-membres-inférieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-médicaux-au-paclitaxel-Point-d-Information>

savantes, incluant des conseils d'adaptation du mode de vie visant la lutte contre la sédentarité par la pratique d'une activité physique régulière, le contrôle du poids avec notamment une alimentation équilibrée et le sevrage tabagique.

- D'informer les patients et les professionnels de santé assurant leur suivi de la nature des dispositifs utilisés au cours des interventions.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon périphérique à élution de paclitaxel, RANGER, est établi 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-popli-tées 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 formes³⁶ :

- 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'AOMI³⁶.

Au stade d'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 mortalité³⁶.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'AOMI est une pathologie rare avant 50 ans⁴¹. La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 % dans la population et augmente entre 15 et 20 % chez les patients de plus de 70 ans⁴².

Il n'existe aucune donnée précise sur la prévalence de cette maladie en France. Néanmoins, il est estimé qu'un million de Français présenterait cette maladie⁴¹.

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

Près de 2/3 de la population atteinte d'AOMI présente une forme asymptomatique. Il est possible pour les patients asymptomatiques d'évoluer rapidement vers des formes symptomatiques sévères, en raison de complications aiguës ou d'une faible activité physique notamment⁴¹.

D'après la conférence de consensus TASC II⁴², 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 ballon périphérique à élution de paclitaxel, RANGER répond à un besoin thérapeutique couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

RANGER a un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs en termes fonctionnel (amputation) et de mise en jeu du pronostic vital.

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 d'inscription de RANGER 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 maintien d'une inscription sous nom de marque et des indications suivantes : 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 $\geq 70\%$ ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

⁴¹ Aboyans V. Epidemiology of lower extremity disease presse médicale 2018 ; 47, 1 : 38-36

⁴² Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. janv 2007;45 Suppl S:S5-

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 du ballon périphérique actif RANGER sont :

- La durée recommandée pour le gonflage du ballonnet est de 3 minutes.
- Un même site précédemment dilaté avec RANGER ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs RANGER. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet RANGER, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet RANGER. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.
- L'utilisation de plusieurs dispositifs RANGER chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Chaque segment doit être traité au moins une fois avec un ballonnet neuf et essayer de minimiser le chevauchement des segments traités. Cependant, l'utilisation d'un ballonnet RANGER est limitée à 2 au cours d'une même intervention.
- L'utilisation d'un ballonnet RANGER nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu.
- L'utilisation du ballonnet RANGER est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplastie artérielle percutanée avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu, commun à tous les ballons périphériques à élution de paclitaxel, est le ballon nu.

Bien que l'étude COMPARE conclue à la non-infériorité de RANGER par rapport à IN.PACT, la Commission estime que cette comparaison n'est pas pertinente sachant que le comparateur retenu pour tous les ballons périphériques actifs est le ballon nu.

6.2 Niveau d'ASR

Sur la base des avis des derniers ballons périphériques actifs examinés, des dernières recommandations des autorités de santé compétentes concernant les ballons recouverts de paclitaxel et de l'étude RANGER II SFA qui conclut à la supériorité de RANGER par rapport au ballon nu, à 12 mois de suivi, sur le critère de jugement principal, la perméabilité primaire et à la non-infériorité sur le critère de jugement principal de sécurité, une ASR de niveau IV par rapport au ballon nu a été accordée au ballon RANGER.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service rendu (ASR IV) de RANGER par rapport au ballon nu.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, notamment les données de survie globale à 5 ans de l'étude post inscription SNDS ainsi que les données de l'étude EQUATEUR.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante, symptomatique des membres inférieurs (AOMI) au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70 % ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant l'indication demandée. La population cible susceptible de recevoir le ballon RANGER ne peut être estimée.

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)⁴³ par actes classants pour la période de 2017 à 2021 est décrite dans le tableau des actes associés aux ballons à élution de principe actif suivant :

Code Actes	Libellé de l'acte associé	2017	2018	2019	2020	2021
Sans pose d'endoprothèse						
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	6527	7232	7764	7456	8 479
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9011	9674	9717	8550	9 075
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	1141	1037	1135	1118	1 245

⁴³ <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes>

EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	4217	4794	5183	4603	5 057
TOTAL		20 896	22 737	23 799	21 727	23 856

Code Actes	Libellé de l'acte associé	2017	2018	2019	2020	2021
Avec pose d'endoprothèse						
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	3444	3504	3863	3711	4 232
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse , par voie artérielle transcutanée Indication : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence	10 836	10 147	10 207	8757	9 287
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse , par voie artérielle transcutanée Indication : échec ou insuffisance d'une dilatation intraluminale	19 296	19 622	20 997	20 582	22 969
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse , par voie artérielle transcutanée Indication : en deuxième intention comme alternative à la chirurgie, qui est le traitement de référence de l'obstruction de l'artère fémorale profonde ; oblitération courte inférieure à 10 cm de l'artère fémorale superficielle ; ischémie critique de la jambe	4616	4546	4748	4268	5 159
TOTAL		38 822	37 819	39 815	37 318	41 647

À noter que les totaux ci-dessus prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, sachant que plusieurs procédures peuvent être réalisées pour un même 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, **20 582** en 2020 et **22 969** en 2021) ont donc déjà été traités par une première angioplastie. Ces échecs ne s'appliquant qu'aux patients pour qui l'angioplastie simple au ballonnet a été inefficace et a nécessité la mise en place d'un stent pendant la procédure de dilatation, seuls les actes suivants avec pose de stent doivent donc être pris en compte EEAF002, EEAF004 et EEP001 soit 18 818 en 2019, 16 736 en 2020 et 18 678 en 2021.

Au total, les patients susceptibles d'être traités pour une AOMI ayant eu un acte d'angioplastie avec ou sans pose de ballon sont : 42 167 (18 818 + 23 799) pour 2019, 38 463 (16 736 + 21 727) pour 2020 et 42 534 (18 678 + 23 856) pour 2021.

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

La population rejointe estimée sur la base des 70% d'actes en lien avec une lésion fémoro-poplitée, est de 29 500 patients par an en 2019, de 29 900 par an en 2020 et de 29 800 en 2021, au maximum. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude COMPARE Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. COMPARE: Prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions. Eur Heart J. 2020;41(27):2541–52. Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. Low-Dose vs High-Dose Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions - 2-Year Results From the COMPARE Trial. JACC Cardio-vasc Interv. 2022
Type de l'étude	Prospective multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, de non-infériorité. Étude initiée par les investisseurs.
Date et durée de l'étude	Les patients ont été inclus entre novembre 2015 et novembre 2018 ; le suivi est en cours.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du ballonnet à élution de paclitaxel à faible dose (RANGER) au ballonnet à élution de paclitaxel à haute dose (IN.PACT), chez des patients ayant un traitement endovasculaire pour des lésions fémoro-poplitées symptomatiques.
Méthode	
Critères d'inclusion/non inclusion	Critères d'inclusion : – Claudication intermittente modérée à sévère ou douleur ischémique au repos (classification Rutherford 2-4), – Lésion fémoro-poplitée de novo ou resténose avec ≥ 70 % de sténose documentée par angiographie, sans antécédent d'implantation d'endoprothèse au niveau de la lésion cible, – Longueur totale de la lésion ≤ 20 cm, – Lésion cible située à au moins 1 cm en dessous de l'artère fémorale profonde et n'excédant pas l'épicondyle médian fémoral, – Lésion cible unique, – Diamètre du vaisseau de référence (DVR) ≥ 4 mm et $\leq 6,5$ mm par évaluation visuelle, – Perméabilité d'au moins une artère infra-poplitée de la cheville (< 50 % diamètre de la sténose) en continuité avec l'artère fémoro-poplitée native. – Guide traversant avec succès la lésion cible. Critère de non-inclusion : – Absence de stent et de thrombus au niveau de la lésion cible, – Présence d'un ou plusieurs facteurs de co-morbidités : hémodialyse, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral dans le mois avant la procédure ou ayant entraîné des troubles non résolus de la marche – Instabilité hémodynamique avant la procédure / la randomisation, – Troubles de la coagulation, – Présence ou suspicion d'une infection systémique ou ostéomyélite,
Cadre et lieu de l'étude	17 centres en Allemagne
Produits étudiés	– Cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel à faible dose ($2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) RANGER™ (Boston Scientific) – Cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel à haute dose ($3,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) IN.PACT (ADMIRAL ou PACIFIC) (Medtronic)
Critère de jugement principal	Critère principal d'efficacité : La perméabilité primaire à 12 mois, définie par l'absence de revascularisation médicale de la lésion cible (CD-TLR) ou par la resténose binaire. Critère principal de sécurité : critère composite d'absence de décès imputable au dispositif ou à la procédure survenant dans les 30 jours et d'absence d'amputation majeure du membre cible et d'absence de revascularisation médicale de la lésion cible dans les 12 mois suivant la procédure.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– Décès toutes causes – CD-TLR, – Revascularisation de la lésion cible, – Revascularisation du vaisseau cible, – Amputation majeure du membre cible, – Résultats cliniques incluant des améliorations hémodynamiques et soutenues,

	– Évolution du score WIQ.
Taille de l'échantillon	Hypothèse testée : non infériorité de RANGER (faible dose de paclitaxel) par rapport à IN.PACT (haute dose de paclitaxel) en termes d'efficacité anti-resténose et de sécurité d'emploi dans les 12 mois après l'intervention. Calcul de la taille de l'échantillon : – Taux de perméabilité primaire de 83 % pour IN.PACT – Risque d'erreur unilatérale de type I de 5 %. – Marge de non-infériorité de -10 % (non justifié) – Puissance d'au moins 80 %. 414 patients nécessaire pour atteindre au moins 352 patients évaluable (avec un taux d'attrition de 15 %).
Méthode de randomisation	Ratio de randomisation 1 :1 Système de randomisation informatique. Stratifiée sur la longueur des lésions en 3 groupes.
Méthode d'analyse des résultats	– Analyse en intention de traiter (Analyse en per-protocole n'est pas rapportée). – Critères primaires d'efficacité et de sécurité : test Farrington-Manning pour la non-infériorité. – Perméabilité primaire et la CD-TLR : évalués également par la méthode de Kaplan-Meier. – Variables continues comparées par un test-t indépendant – Variables catégorielles par le test t de Fisher.

Résultats

Nombre de sujets analysés	414 patients randomisés : 207 RANGER et 207 IN.PACT																																																											
Durée du suivi	Visite sur site à 6, 12 et 24 mois. Visites téléphoniques : visite annuelle jusqu'à 5 ans. A 12 mois : RANGER : n=200 (5 décès, 2 retraits de consentement, 1 perdu de vue) – Efficacité (analysable) : 188/207 (90,8%) – Sécurité (analysable) : 200/207 (96,6%) IN.PACT : n=193 (3 décès, 5 perdus de vue, 6 retraits de consentement dont un investigateur) – Efficacité (analysable) : 173/207 (83,6%) – Sécurité (analysable) : 189/207 (93,1%) en termes de données analysables, tous les échecs des critères d'évaluation survenant avant l'arrêt de l'étude sont inclus comme analysables A 24 mois : RANGER : n=189 (2 décès, 1 perdu de vue, 8 retraits de consentement) IN.PACT : n=177 (1 décès, 3 perdus de vue, 12 retraits de consentement) Efficacité (analysable) : 173/207 (83,6%). Sécurité (analysable) : 189/207 (93,1%).																																																											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>– Démographiques et Clinique</th><th>– RANGER n=207</th><th>– IN.PACT n=207</th><th>– p</th></tr><tr><td>– Age (ans)</td><td>– 68,2 ± 10,0</td><td>– 68,4 ± 9,3</td><td>– NS</td></tr><tr><td>– Sexe féminin</td><td>– 79 (38,2)</td><td>– 75 (36,2)</td><td>– NS</td></tr><tr><td>– IMC (kg/m²)</td><td>– 26,9 ± 4,6</td><td>– 27,3 ± 4,5</td><td>– NS</td></tr><tr><td>– IMC ≥ 30 kg/m²</td><td>– 44 (21,3)</td><td>– 51 (24,6)</td><td>– NS</td></tr><tr><td colspan="4">– Classification Rutherford</td></tr><tr><td>– 2</td><td>– 23 (11,1)</td><td>– 31 (15)</td><td>– NS</td></tr><tr><td>– 3</td><td>– 174 (84,1)</td><td>– 163 (78,7)</td><td>–</td></tr><tr><td>– 4</td><td>– 7 (3,4)</td><td>– 10 (4,8)</td><td>–</td></tr><tr><td>– 5</td><td>– 3 (1,5)</td><td>– 3 (1,5)</td><td>–</td></tr><tr><td>Index brachial cheville</td><td>– 0,65 ± 0,24</td><td>– 0,63 ± 0,26</td><td>– NS</td></tr><tr><td colspan="4">– Antécédents médicaux, n (%)</td></tr><tr><td>– Hypertension</td><td>– 180 (87)</td><td>– 188 (90,8)</td><td>– NS</td></tr><tr><td>– Hyperlipidémie</td><td>– 147 (71)</td><td>– 146 (70,5)</td><td>– NS</td></tr></table>				– Démographiques et Clinique	– RANGER n=207	– IN.PACT n=207	– p	– Age (ans)	– 68,2 ± 10,0	– 68,4 ± 9,3	– NS	– Sexe féminin	– 79 (38,2)	– 75 (36,2)	– NS	– IMC (kg/m²)	– 26,9 ± 4,6	– 27,3 ± 4,5	– NS	– IMC ≥ 30 kg/m²	– 44 (21,3)	– 51 (24,6)	– NS	– Classification Rutherford				– 2	– 23 (11,1)	– 31 (15)	– NS	– 3	– 174 (84,1)	– 163 (78,7)	–	– 4	– 7 (3,4)	– 10 (4,8)	–	– 5	– 3 (1,5)	– 3 (1,5)	–	Index brachial cheville	– 0,65 ± 0,24	– 0,63 ± 0,26	– NS	– Antécédents médicaux, n (%)				– Hypertension	– 180 (87)	– 188 (90,8)	– NS	– Hyperlipidémie	– 147 (71)	– 146 (70,5)	– NS
– Démographiques et Clinique	– RANGER n=207	– IN.PACT n=207	– p																																																									
– Age (ans)	– 68,2 ± 10,0	– 68,4 ± 9,3	– NS																																																									
– Sexe féminin	– 79 (38,2)	– 75 (36,2)	– NS																																																									
– IMC (kg/m²)	– 26,9 ± 4,6	– 27,3 ± 4,5	– NS																																																									
– IMC ≥ 30 kg/m²	– 44 (21,3)	– 51 (24,6)	– NS																																																									
– Classification Rutherford																																																												
– 2	– 23 (11,1)	– 31 (15)	– NS																																																									
– 3	– 174 (84,1)	– 163 (78,7)	–																																																									
– 4	– 7 (3,4)	– 10 (4,8)	–																																																									
– 5	– 3 (1,5)	– 3 (1,5)	–																																																									
Index brachial cheville	– 0,65 ± 0,24	– 0,63 ± 0,26	– NS																																																									
– Antécédents médicaux, n (%)																																																												
– Hypertension	– 180 (87)	– 188 (90,8)	– NS																																																									
– Hyperlipidémie	– 147 (71)	– 146 (70,5)	– NS																																																									

– Diabète	– 63 (30,6)	– 76 (36,9)	– NS
– Diabète	– 47 (22,7)	– 51 (24,8)	– NS
– Consommation de tabac/jamais	– 47 (22,7)	– 51 (24,8)	– NS
– Pathologie artère coronaire	– 62 (30)	– 54 (26,1)	– NS
– Pathologie cérébrovasculaire	– 29 (14)	– 24 (11,6)	– NS
– Mie pulmonaire chronique obstructive	– 27 (13)	– 28 (13,5)	– NS
– Insuffisance rénale	– 43 (20,8)	– 45 (21,7)	– NS
– Traitements médicamenteux			
– Aspirine	– 168 (81,2)	– 162 (78,3)	– NS
– Clopidrogel	– 40 (19,3)	– 35 (16,9)	– NS
– Autre BAAP	– 5 (2,4)	– 125 (60,4)	– NS
– Statines	– 129 (62,3)	– 125 (60,4)	– NS
– IEC	– 145 (70,1)	– 147 (71,0)	– NS
– β Bloquants	– 111 (53,6)	– 106 (51,2)	– NS
– Autres méd. anti-hypertenseurs	– 105 (50,7)	– 107 (51,7)	– NS
– Lésions angiographiques			
– Longueur de la lésion (mm)	– 123,9 ± 97,8	– 128,3 ± 97,3	– NS
– Occlusions totales (%)	– 84 (40,6)	– 89 (43)	– NS
– Longueur lésions occlusives (mm)	– 130,6 ± 92,4	– 130,6 ± 92,4	– NS
– Calcifications (n=409)			
– Grade 0	– 19 (9,3)	– 25 (12,2)	–
– Grade 1	– 79 (38,7)	– 58 (28,3)	–
– Grade 2	– 3 (1,5)	– 6 (2,4)	–
– Grade 3	– 67 (32,8)	– 82 (40)	–
– Grade 4	– 38 (17,7)	– 89 (43)	–
– Lésions de novo	– 190 (91,8)	– 183 (88,4)	–

Valeurs en n (%) ou n±SD. Abréviations : Indice masse corporelle (IMC) (kg/m²) ; IEC : Inhibiteurs enzyme conversion.

– Lésions et procédures	– RANGER n=207	– IN.PACT n=207	– p
– Lésions			
– SFA proximale	– 86 (41,6)	– 77 (37,2)	– NS
– SFA médiane	– 142 (68,6)	– 141 (68,12)	– NS
– SFA distale	– 147 (71)	– 154 (74,4)	– NS
– Artère poplitée proximale	– 36 (17,4)	– 49 (23,7)	– NS
– Type de lésion			
– de novo	– 190 (91,8)	– 183 (88,4)	– NS
– Resténose	– 17 (8,2)	– 24 (11,6)	– NS
– Lésions angiographiques			
– Longueur de la lésion (mm)	– 123,9 ± 97,8	– 128,3 ± 97,3	– NS
– Occlusions totales (%)	– 84 (40,6)	– 89 (43)	– NS
– Longueur lésions occlusives (mm)	– 130,6 ± 92,4	– 130,6 ± 92,4	– NS
– Calcifications (n=409) ^b			
– Grade 0	– 19 (9,3)	– 25 (12,2)	– NS
– Grade 1	– 79 (38,7)	– 58 (28,3)	
– Grade 2	– 3 (1,5)	– 6 (2,4)	
– Grade 3	– 67 (32,8)	– 82 (40)	
– Grade 4	– 38 (17,7)	– 89 (43)	
– Procédure			

– Succès de la technique ^c	– 200 (96,6)	– 200 (96,6)	– NS
– Succès de la procédure ^d	– 199 (96,1)	– 198 (95,7)	– NS
– Dose totale de paclitaxel (µg)	– 6971± 4,026	– 13035± 7,483	– < 0,0001
– Pre-dilatation	– 150 (72,5)	– 146 (70,5)	– NS
– Post-dilatation	– 79 (38,2)	– 97 (46,9)	– NS
– Bail out stenting ou stent de recours	– 62 (30,0)	– 53 (25,6)	– NS
– Dissection post procédure (n=408)			
– Aucune	– 44 (21,5)	– 46 (22,7)	– NS
– Type A	– 1 (0,5)	– 0	– NS
– Type B	– 95 (46,3)	– 83 (40,9)	– NS
– Type C	– 19 (9,3)	– 20 (9,9)	– NS
– Type D	– 42 (20,5)	– 52 (25,6)	– NS
– Type E	– 4 (2,0)	– 2 (1)	– NS
– Type F	– 0 (0)	– 0 (0)	– NS
– Diamètre post procédure	– 26,4±12,5	– 26,1±12,5	– NS
– Resténose résiduelle ≥ 30%	– 74 (35,8)	– 81 (39,1)	– NS
– Événement embolique ipsi latéral	– 5 (2,4)	– 3 (1,5)	– NS

Valeurs en n (%) ou moyenne±SD. Abréviations : SFA : artère superficielle fémorale ; Evt : événement

a : Adjudication par un laboratoire centralisé « core laboratory »

b : Calcification : évaluée par le system de score de calcification des artères périphériques (PACSS).

c : définie comme une sténose de diamètre résiduel dans la lésion ≤50% sans mauvais un fonctionnement du dispositif.

d : définie comme le succès technique sans complications procédurales (décès, amputation majeure du membre cible, thrombose de la lésion cible, ou revascularisation de la lésion cible (CD-TLR) avant la sortie de l'hôpital.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Critères à 12 mois	RANGER n=207	IN.PACT n=207	Diffé- rence	Borne inférieur IC bilatéral à 90%	Pnon- inf
Efficacité	156/188 (83,0 %)	141/173 (81,5 %)	1,5 %	[-5,2 % - NR]	< 0,01
Sécurité	182/200 (91,0 %)	175/189 (92,6 %)	-1,6 %	[-6,5 % - NR]	< 0,01

Efficacité : Perméabilité primaire

Sécurité : critère composite d'absence de décès imputable au dispositif ou à la procédure survenant dans les 30 jours et d'absence d'amputation majeure du membre cible et d'absence de revascularisation médicale de la lésion cible dans les 12 mois suivant la procédure.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

A 12 mois	RANGER n=207	IN.PACT n=207	p	RR (RANGER vs IN.PACT)	
				Estimation	[IC 95 %]
Décès	2,5% (5/202)	1,6% (3/191)	NS	1,30	[0,53-3,20]
CD-TLR	9,0% (18/200)	7,4 % (14/189)	NS	1,12	[0,75-1,68]
CD-TLR/lésion					
– Courte	7,4% (5/68)	6,3% (4/64)	NS	1,10	[0,51-2,33]
– Moyenne	6,0% (4/67)	9,8% (6/61)	NS	0,78	[0,45-1,34]
– Longue	13,9% (9/65)	6,3% (4/64)	NS	1,68	[0,73-3,87]
TLR	9,5% (19/200)	7,4 % (14/189)	NS	1,16	[0,77-1,75]
TVR	11,5% (23/200)	7,9% (15/189)	NS	1,26	[0,84-1,89]
Amélioration Clinique²⁸	79% (147/186)	82,8%(140/169)	NS	0,87	[0,65-1,18]
Amélioration Hémodynamique²⁹	78,7% (140/178)	84,1%(137/163)	NS	0,82	[0,60-1,13]

Abréviations : TVR : Revascularisation du vaisseau cible. TLR : Revascularisation de la lésion cible

Critère de sécurité à 24 mois	RANGER n=207	IN.PACT n=207	p
Composite de Sécurité	157/196 (80,1%)	154/181 (85,1%)	NS
Décès toute cause	7/196 (3,6%)	4/181 (2,2 %)	NS
Décès liés au DM ou à la procédure	0	0	NA
Amputation majeure d'un membre	0/189 (0%)	1/177 (0,6%)	NS
TLR toutes	34/191 (17,8%)	23/177 (13,0%)	NS
TVR	38/192 (19,8 %)	25/177 (14,1%)	NS
Amélioration Clinique ²⁸	121/174 (69,5%)	124/167 (74,3%)	NS
Amélioration Hémodynamique ²⁹	117/169 (69,2%)	107/169 (67,3%)	NS

Abréviations : TVR : Revascularisation du vaisseau cible. TLR : Revascularisation de la lésion cible

Le statut fonctionnel a été évalué par les scores obtenus au travers du questionnaire sur l'évaluation de la marche (WIQ:Walking Improvement Questionnaire) relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et à 6 mois post procédure :

Questionnaire WIQ ³⁰	RANGER	IN.PACT	p
Altération de la marche			
– Inclusion	– 33,2±24,4	– 35,1±24,0	– NS
– 6 mois*	– 78,8±29,2	– 82,7±27,6	– NS
– 12 mois*	– 78,3±28,9	– 79,6±28,4	– NS
Score distance			
– Inclusion	– 28,6±24,8	– 27,2±23,1	– NS
– 6 mois*	– 75,7±34,9	– 79,6±31,5	– NS
– 12 mois*	– 74,2±35,1	– 73,8±34,7	– NS
Score vitesse			
– Inclusion	– 24,7±18,6	– 26,0±19,0	– NS
– 6 mois*	– 49,8±29,3	– 56,4±28,1	– 0,03
– 12 mois*	– 49,5±28,1	– 49,9±26,7	– NS
Score montée escalier			
– Inclusion	– 42,7±33,4	– 41,5±32,2	– NS
– 6 mois*	– 68,6±36,5	– 71,7±34,8	– NS
– 12 mois*	– 68,2±37,1	– 69,7±37,0	– NS

Les données en moyennes±écart-type, disponibles pour :

RANGER : n= 206 à l'inclusion ; n=189 à 6 mois ; n=184 à 12 mois

IN.PACT : n=206 patients à l'inclusion ; n=182 à 6 mois ; n=170 patients à 12 mois.

* p< 0,01 par rapport à l'inclusion

Classification de Rutherford :

Suivi à 12 mois : La majorité des patients présentaient une absence ou de légers symptômes (classification Rutherford 0 ou 1).

Suivi à 24 mois : plus de 2/3 des patients sont sans ou un minimum de symptômes cliniques

Effets indésirables	Les événements et effets indésirables pertinents dans chaque groupe et entre les groupes sont décrits ci-dessus
---------------------	---

Référence	Etude RANGER II SFA
-----------	---------------------

	Sachar R, Soga Y, Ansari MM, Kozuki A, Lopez L, Brodmann M, et al. 1-Year Results From the RANGER II SFA Randomized Trial of the Ranger Drug-Coated Balloon. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(10):1123–33.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle de supériorité.
Date et durée de l'étude	Les patients ont été inclus entre mars 2017 et aout 2018, le suivi est en cours
Objectif de l'étude	Efficacité et la sécurité d'emploi du cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel RANGER pour le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale, à 12 mois.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Ischémie symptomatique chronique des membres inférieurs (Rutherford de stade 2, 3 ou 4), – Lésion cible située au niveau de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale au segment P1, avec un diamètre de vaisseau de référence ≥ 4 mm et ≤ 8 mm par évaluation visuelle. Critères de non-inclusion : – Antécédent de traitement de la lésion cible par athérectomie ou cathéter à ballonnet par élution de paclitaxel sur les 12 derniers mois ou chirurgie ou implantation d'endoprothèse, – Absence de pathologie vasculaire significative n'ayant pu être traitée avant l'intervention sur la lésion cible, – En cas de resténose, traitement par angioplastie le plus récent < 3 mois avant l'inclusion, – Calcification sévère, – Insuffisance rénale chronique avec un taux de créatine sérique $> 2,0$ mg/dL dans les 30 jours suivant l'intervention ou traitement par dialyse, – Accident vasculaire hémorragique ou arrêt cardiaque. – Utilisation concomitante d'autres modalités de traitement (ie. Laser, athérectomie, ballon coupant) pendant la procédure.
Cadre et lieu de l'étude	67 centres investigateurs en Autriche, Belgique, Canda, Japon, Nouvelle-Zélande et Etats-Unis
Produits étudiés	– RANGER : Cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel (Boston Scientific) – PTA ou PTA standard : Cathéter à ballonnet pour angioplastie nu. – La post dilatation était réalisé à la discrétion de l'investigateur – Stents nus mis en place pour le traitement des situations péri-procédurales – Anticoagulant et traitement antiplaquettaire selon les pratiques locales.
Critère de jugement principal	Perméabilité primaire de la lésion cible : définie par un ratio du pic systolique de vélocité dans l'artère $\leq 2,4$ à 12 mois, en l'absence de revascularisation CD-TLR ou bypass de la lésion cible. CD-TLR : définie comme toutes les réinterventions due à des symptômes récurrents. Absence d'événement indésirable grave (EIG) : définie comme toutes les revascularisations de la lésion cible après la procédure, les amputations majeures jusqu'à 12 mois, décès toutes causes dans le mois suivant la procédure.
Critères de jugement secondaires	– Succès de la technique, – Succès de la procédure, – Évolution de la classification de Rutherford, – Évolution de l'état hémodynamique, – Amélioration clinique : définie par une amélioration de la classification de Rutherford d'au moins une catégorie, sans revascularisation de la lésion cible, entre l'inclusion du patient et la visite de suivi. – Amélioration hémodynamique est définie par un indice tibio-brachial (ITB) $\geq 0,90$ ou une amélioration de l'ITB de $\geq 0,1$ par comparaison avec la valeur pré-procédure et sans revascularisation répétée.
Taille de l'échantillon	Le calcul de l'échantillon pour l'analyse intermédiaire et finale était basé sur les hypothèses suivantes : – Une perméabilité primaire à 12 mois de 52,5% dans le bras ballon nu avec une différence attendue de 20% dans le bras RANGER. – Puissance de 85% ou plus – Alpha unilatéral de 2,5% pour la significativité totale

	– Méthode de consommation du risque d'erreur de première espèce (alpha)⁴⁴ Au total : 376 devaient être inclus pour avoir 320 patients évaluable. Une analyse intermédiaire était prévue quand 75% des patients auraient réalisés leur visite de 12 mois. La méthode de gestion des résultats de l'analyse intermédiaire n'est pas décrite dans l'article.
Méthode de randomisation	Randomisation : – Moment de sa réalisation : après validation de l'éligibilité du patient à l'angiographie et si la lésion cible était pré-dilatée avec succès. – Ratio 3 :1 (RANGER vs PTA standard). – Stratifiée par centre. – Système électronique. Simple aveugle : – Patients jusqu'à la visite de suivi du 12ème mois, – Personnel médical en charge des angiographies et des échographies vasculaires, – Comité d'adjudication des événements indésirables et laboratoire en charge des données d'échographie et d'angiographie. Un patient était considéré comme inclus à partir du moment où un cathéter à ballonnet (RANGER ou PTA standard) était introduit dans leur système vasculaire.
Méthode d'analyse des résultats	Hypothèse testée : – de supériorité : sur le critère primaire d'efficacité qui considérait que la perméabilité primaire à 12 mois de RANGER était supérieure à celle des patients traités par PTA standard (différence de 20% attendue). – de non-infériorité : sur le critère primaire de sécurité qui considérait que le taux d'absence d'EIG à 12 mois de « RANGER » était non-inférieur à « PTA standard », avec une marge de non-infériorité de -10 % (non justifiée). – L'étude était considérée comme un succès si ces 2 critères simultanément étaient statistiquement significatifs. Analyse intermédiaire : réalisée sur 75% des patients évaluable ayant réalisé leur visite de suivi à 12 mois. Analyse finale en ITT : par un test chi² avec p et un intervalle de confiance bilatérale de 95% de la différence et une borne inférieure unilatérale ajustée de 98,59%. Tests statistiques effectués : – Estimation des délais de survenue ou d'absence de survenue d'un événement par la méthode de Kaplan-Meier. – Analyse de sensibilité pour la perméabilité primaire à 12 mois avec imputation des données manquantes considérée comme échecs de perméabilité. Laboratoires indépendants (Core laboratory) : – Laboratoire d'échographie (Ultrasound core lab) : pour les examens échographie pour objectiver la perméabilité primaire – Laboratoire d'angiographie (Angiographic core lab) : angiographie de la procédure index et des procédures de revascularisation sur 12 mois. CEC : Comité indépendant d'évaluation des événements cliniques : adjudication des revascularisations, des décès, amputation du membre cible et qualifiait la gravité les événements (revascularisation, amputations majeures sur 12 mois, et tous les décès sur 1 mois)
Résultats	
Nombre de sujets analysés	376 patients randomisés : – RANGER : n=278 – PTA : n=98 Analyse intermédiaire réalisée sur 75% des patients ayant effectuée la visite de 1 an.
Durée du suivi	Suivi à 1, 6 et 12 mois après la procédure d'angioplastie. Suivi maximum prévu jusqu'à 5 ans. Suivi à 12 mois : n= 343 – RANGER : n= 252 (90,6%) : ont terminé l'étude (11 visites manquantes) : 6 décès et 9 retraits de consentement. – PTA : n=91 (92,9%) ont terminé l'étude ; 1 visite manquante : 2 décès et 4 retraits de consentement

⁴⁴ DeMets D, Lan K. Interim analysis : the alpha spending function approach. Statistics in Medicine. 1994 ; 13 : 1341-1352.

Dans l'analyse en ITT : Au total, 6 patients n'ont pas été inclus car en raison de leur non-éligibilité.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Clinique et démographique	RANGER n=278	PTA n=98	p
– Age (ans)	– 70,6 ± 9,5	– 69,1 ± 10,3	– NS
– Sexe féminin	– 37,8% (105/278)	– 31,6% (31/98)	– NS
– Tabagisme actuel	– 31,3% (87/278)	– 45,9% (45/98)	– 0,0303*
– Diabète	– 42,4 % (118/278)	– 43,9% (43/98)	– NS
– Hyperlipidémie	– 75,9% (211/278)	– 79,6% (78/98)	– NS
– Hypertension	– 90,3% (251/278)	– 81,6% (80/98)	– 0,0232
– BPCO	– 18,9% (52/275)	– 21,4% (21/98)	– NS
– Pathologie coronarienne	– 47,5% (131/276)	– 44,9% (44/98)	– NS
– Infarctus du myocarde	– 16,6% (46/277)	– 14,4% (14/97)	– NS
– Insuffisance cardiaque	– 9,4% (26/277)	– 9,2% (9/98)	– NS
– Insuffisance rénale	– 10,8% (30/278)	– 5,2% (5/98)	– NS
Antécédents d'interventions sur membre cible			
– PTA	– 7,6% (21/278)	– 5,1% (5/98)	– NS
– Athérectomie	– 2,5% (7/278)	– 3,1% (3/98)	
– Ballonnet actif	– 1,1% (3/278)	– 2,0% (2/98)	
– Endoprothèse	– 6,1% (17/278)	– 2,0% (2/98)	
Procédure	RANGER n=278	PTA n=98	p
– Succès de la procédure	– 269/278(96,8%)	– 97/98 (99,0%)	– NS
– Pré-dilatation	– 100%	– 100%	– NA
– Post-dilatation	– 37/278 (13,3%)	– 21/98 (21,4%)	– 0,0557
– Stent de recours	– 14/278 (5%)	– 9/98(9,2%)	– NS
Lésions et procédures	RANGER n=278	PTA n=98	p
Localisation des lésions			
– SFA proximale	– 17,3 (48/278)	– 18,4 (18/98)	– NS
– SFA médiane	– 52,5 (146/278)	– 44,9 (44/98)	– NS
– SFA médiane	– 24,8 (69/278)	– 32,7 (32/98)	– NS
– Artère poplitée proximale	– 4,3 (12/278)	– 4,1 (4/98)	– NS
– Artère poplitée partie moyenne	– 1,1 (3/278)	– 0,0 (0/98)	– NS
Longueur de la lésion (mm)	– 82,5 ± 48,9	– 79,9 ± 49,3	– NS
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	5,1 ± 0,9	5,1 ± 0,9	NS
Calcification PACSS			
– Grade 0	– 35,3 (98/278)	– 22,4 (22/98)	– 0,0194
– Grade 1	– 12,6 (35/278)	– 14,3 (14/98)	– NS
– Grade 2	– 2,5 (7/278)	– 1,0 (1/98)	– NS
– Grade 3	– 36,3 (101/278)	– 52,0 (51/98)	– 0,0064
– Grade 4	– 11,5 (32/278)	– 10,2 (10/98)	– NS
– Non disponible	– 1,8 (5/278)	– 0,0 (0/98)	– NS
Diamètre de la sténose	73,7 ± 16,9	78,2 ± 18,4	0,0294
Post procédure			
– Absence de thrombus	– 274/278(98,6%)	– 92/98(93,9%)	– 0,0226
– Anévrisme	– 1/278 (0,4%)	– 1/98 (1%)	– NS
– Embole distale	– 0/278 (0%)	– 0/98 (0%)	– NA
– Fistule artério veineuse	– 16/278 (5,8%)	– 7/98 (7,1%)	– NS

– Spasme	– 0/278 (0%)	– 1/98 (1%)	– NS
Dissection			
– Aucune	– 68/278 (24,5%)	– 35/98 (35,7%)	– 0,0317
– Grade A	– 0/278 (0%)	– 0/98 (0%)	– NA
– Grade B	– 126/178 (45,3%)	– 37/98 (37,8%)	– NS
– Grade C	– 46/278 (16,5%)	– 16/98 (16,3%)	– NS
– Grade D	– 36/278 (12,9%)	– 5/98 (5,1%)	– NS
– Grade E	– 0/278 (0%)	– 0/98 (0%)	– NA
– Grade F	– 0/278 (0%)	– 0/98 (0%)	– NA
– Non disponible	– 2/278 (0,7%)	– 5/98 (5,1%)	– 0,0147

Valeurs en n/N (%) ou moyenne±écart-type. Abreviations : PACSS : Peripheral arterial calcium scoring system. SFA : artère fémorale superficielle.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Résultats de l'analyse intermédiaire (cutoff: 15/04/2019) : réalisée sur 75% des patients inclus ayant réalisé la visite de 12 mois soit 306 patients évaluable (282 pour efficacité et 294 pour la sécurité).

À 12 mois	RANGER	PTA	Diffé- rence	[IC 95%] de la diffé- rence	Borne inf unilatéral ajustée [IC98,59%]	p
Efficacité (N= 282)	168/205 (82,0%)	53/77 (68,8%)	13,1%	[1,5-24,7%]	[0,11%-NR]	0,0134
Sécurité (N= 294)	202/216 (93,5%)	64/78 (82,1%)	11,5%	[2,3-20,6%]	[1,23%-NR]	< 0,0001

Efficacité (perméabilité primaire) : la borne de IC ajustée étant au-dessus de 0, la supériorité était démontrée.

Sécurité (absence d'événement indésirables grave (revascularisation, amputations majeures, décès à 1 mois suivant la procédure) : la borne de IC ajustée étant au-dessus de -10% (marge de non-infériorité définie), la non-infériorité était démontrée.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Résultats de l'analyse finale exploratoire : en effet, l'analyse intermédiaire était concluante

À 12 mois	RANGER n=278	PTA n=98	Diffé- rence	[IC 95%]	p
Efficacité	194/234 (82,9%)	57/86 (66,3%)	16,6%	[5,5-27,7]	0,0013
Sécurité	241/256 (94,1%)	76/91 (83,5%)	10,6%	[2,5-18,8]	< 0,0001

Critères cliniques	RANGER n=278	PTA n=98	p
Amélioration hémodynamique	200/250 (80%)	57/84 (67,9%)	0,0222
Amélioration clinique primaire prolongée à 12 mois	220/251 (87,6 %)	69/91 (75,8 %)	0,0076

Amélioration hémodynamique, objectivée par l'ITB,

Autres critères de sécurité à 12 mois	RANGER n=278	PTA n=98	p
EIG	15/256 (5,9%)	15/91 (16,5%)	0,0020
Décès (1 mois)	1/256 (0,4%)	0/91 (0,0%)	1,0000*

Amputation majeure	0/256 (0,0%)	0,0 (0/91%)	NA
CD-TLR	14/256 (5,5%)	15/91 (16,5%)	0,0011
Critères fonctionnels/Qualité de vie	RANGER n=278	PTA n=98	p
WIQ (évolution entre l'inclusion et M12 post-procédure)			
Distance	23,52 ± 36,38	28,22 ± 34,83	NS
Vitesse	15,02 ± 26,69	15,18 ± 28,47	NS
Montée escalier	18,62 ± 37,58	14,93 ± 34,62	NS
Altération de la marche	32,29 ± 39,40	34,72 ± 36,85	NS
Test de marche 6 min	36,3 ± 162,2	46,1 ± 115,4	NS
EQ-5D			
Mobilité	56,3 (139/247)	53,3 (48/90)	NS
Capacité à se lever et s'habiller	10,5 (26/247)	15,6 (14/90)	NS
Activités quotidiennes	38,1 (94/247)	45,6 (41/90)	NS
Douleur / inconfort	53,4 (132/247)	56,7 (51/90)	NS
Anxiété / dépression	23,9 (59/247)	24,4 (22/90)	NS
Effets indésirables	Voir ci-dessus critère de jugement principaux et secondaires		