

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PASSEO 18 LUX****Ballon périphérique à élution de paclitaxel**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 25 juillet 2023

Faisant suite à l'examen du 11 juillet 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 juillet 2023.

Demandeur : BIOTRONIK France SAS (France)**Fabricant** : BIOTRONIK AG (Suisse)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. – Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémique critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère. La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Kastanos et al. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	IN.PACT ADMIRAL

Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport aux avis de la Commission du 07/11/2017 et du 01/09/2020, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

- 2 méta-analyses : Anantha-Narayanan et al. 2019 ayant pour objectif de comparer les bénéfices et risques des ballons actifs à élution de paclitaxel aux ballons nus chez les patients ayant une artériopathie des membres inférieurs et Dinh et al. 2021 ayant pour objectif 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.
- Les recommandations européennes de l'ESC&ESVS de 2017 concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques.
- Les recommandations sanitaires françaises (ANSM), américaines (FDA) mises à jour et les nouvelles recommandations anglaises (MHRA) concernant le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel à la suite de la publication de Katsanos en décembre 2018.

Données spécifiques :

- Les résultats à 24 mois de l'étude BIOLUX P-III, multicentrique internationale avec collecte prospective de données qui avait pour objectif d'évaluer les performances et la tolérance de PASSEO-18 LUX chez les patients tout venant ayant une lésion d'une artère infra-inguinale dans la cohorte complète de 877 patients et dans 3 sous-groupes dont ceux sur les lésions fémoro-poplitées (592 patients) et de resténose-intra-stent (103 patients).
- Les résultats à 12 mois de l'étude BIOPACT RCT, multicentrique européenne et suisse, contrôlée, randomisée, en simple insu, de non-infériorité dont l'objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité du ballon périphérique actif PASSEO-18 LUX (3 µg/mm²) par rapport au ballon périphérique actif IN.PACT ADMIRAL (3,5 µg/mm²) dans le traitement de 302 patients avec des lésions sténosées, resténosées ou occlusives des artères fémorales et/ou poplitées.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation	Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif PASSEO 18 LUX à la transmission : des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche ; – des résultats à long terme (5 ans) de l'étude BIOPACT RCT. – Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.
Population cible	La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. A titre d'information, le nombre d'actes de dilatation intraluminale pour lésions fémoro-poplitées est en constante augmentation depuis 2018 et il est estimé à 30 400 au maximum, en 2022.

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	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	24
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	25
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	26
5.1 Spécifications techniques minimales	26
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	26
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	26
6.1 Comparateur retenu	26
6.2 Niveau d'ASA	26
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	27
8. Durée d'inscription proposée	27
9. Population cible	27
Annexes	30

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 – juillet 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les références de PASSEO-18 LUX concernent des ballons de diamètres de 4 à 7 mm et de longueurs de 40 à 120 mm qui sont compatibles avec des cathéters de longueurs 90 ou 130 cm associés à un guide de 0,018 French (0,46 mm) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Longueur cathéter (cm)	Diamètre du ballon (mm)	Longueur du ballon (mm)		
		40	80	120
90	4,0	370844	370849	370854
90	5,0	370845	370850	370855
90	6,0	370846	370851	370856
90	7,0	370847	370852	370857
130	4,0	370859	370864	370869
130	5,0	370860	370865	370870
130	6,0	370861	370866	370871
130	7,0	370862	370867	370872

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquée(s)

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

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est le ballon actif à élution de Paclitaxel IN.PACT ADMIRAL® (MEDTRONIC Inc).

1.4.3 ASA/ASR revendiquée(s)

Aucune amélioration du service attendu (ASA V) n'est revendiqué par le demandeur le ballon actif à élution de Paclitaxel IN.PACT ADMIRAL® (MEDTRONIC Inc).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la troisième demande d'inscription sur la LPPR du ballon périphérique à élution de paclitaxel PASSEO-18 LUX.

La Commission a octroyé le 7 novembre 2017¹ et le 1er septembre 2020² un avis insuffisant pour l'inscription de PASSEO-18 LUX sur la LPPR au vu des données disponibles dans l'indication revendiquée « *Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm³ 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* ».

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par le BSI (British Standard Institution) (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

PASSEO 18-LUX est un cathéter à ballon périphérique à élution de paclitaxel dont :

- Le ballonnet de dilation comporte :
 - un revêtement homogène sous la forme d'une matrice de libération à base de citrate de n-butyle et de tri-n-hexyle et incorporant 3 µg/mm² de paclitaxel, avec une quantité maximum de 9,1 mg sur le plus grand ballonnet (diam 7,0 x L 120 mm). Le paclitaxel est libéré au niveau de la paroi vasculaire après l'expansion du ballonnet.
 - un repère radio-opaque à chacune de ses extrémités permet de visualiser le cathéter à ballonnet sous radioscopie, lors de sa progression vers la lésion et de sa mise en place en travers de la lésion.
 - une gaine protégeant le ballon permet de faciliter son insertion par la gaine d'introduction.

¹ Avis de la Commission du 07 novembre 2017 relatif à PASSEO-18 LUX, ballon périphérique à élution de paclitaxel. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5322_PASSEO%2018%20LUX%205322_occultations%20validées%20par%20HG%20le%2026%2012%202017.pdf

² Avis de la Commission du 01 septembre 2020 relatif à PASSEO-18 LUX, ballon périphérique à élution de paclitaxel.

³ La longueur de sténose était : « sténose de longueur ≤ 15 cm » dans l'avis de septembre 2020.

Le ballonnet de dilatation est conçu pour être gonflé à un diamètre connu, à une pression de gonflage spécifique compatible avec le tableau de compliance (Compliance Chart) sur l'étiquette.

- Le cathéter de dilatation comporte :
 - deux orifices Luer à son extrémité proximale. Un orifice (orifice de gonflage) sert à raccorder un dispositif de gonflage pour gonfler/dégonfler le ballonnet. L'autre orifice permet le rinçage de la lumière de guide.
 - un revêtement en silicone hydrophobe à sa surface externe
 - une extrémité conique souple pour faciliter l'avancement du cathéter.

PASSEO-18 LUX qui comprend des ballons de diamètres de 4 à 7 mm et des longueurs de ballons de 40 à 120 mm (voir paragraphe [1.2](#)) est compatible avec des cathéters de longueurs 90 et 130 cm, associés uniquement à des guides d'un diamètre maximum de 0,018 Fr (0,46 mm).

3.3 Fonctions assurées

L'angioplastie périphérique repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. PASSEO-18-LUX 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 72, 01/04/2023), les actes associés sont référencés sous les chapitres « **Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur** » et « **Désobstruction d'artère du membre inférieur** ».

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

4. Service attendu (SA)

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 07 novembre 2017**¹, la Commission avait octroyé un service attendu insuffisant dans l'indication revendiquée de « *Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 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* » avec comme comparateur revendiqué le ballon nu (ASA de niveau III) sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques

- Les recommandations du KCE de 2014 et la revue de la littérature à partir de laquelle les recommandations du KCE ont été établies.

Données spécifiques

- **BIOLUX- PI**, étude prospective, internationale, multicentrique (5 centres en Allemagne et Autriche), randomisée, contrôlée qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballonnet à élution de principe actif PASSEO 18-LUX à celles d'un ballon nu chez des patients ayant une sténose ou une occlusion au niveau de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée. Cette étude incluait 60 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois ;
- **DEBAS**, étude prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité après traitement par le ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX et implantation d'une endoprothèse chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Rutherford 2 - 5) associée à une sténose ($> 50\%$) des artères fémoro-poplitées ou une occlusion (diamètre ≥ 4 mm et $\leq 6,5$ mm). Cette étude incluait 44 patients avec un suivi jusqu'à 24 mois ;
- **BIOLUX 4EVER**, étude prospective, multicentrique (5 centres) avait pour objectif d'évaluer les résultats après traitement par le ballon à élution de principe actif PASSEO 18-LUX et implantation d'une endoprothèse chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Rutherford 2 -4) associée à une sténose des artères fémoro-poplitées ou une occlusion. Cette étude incluait 120 patients (120 lésions) suivis jusqu'à 12 mois.

Dans son **avis du 01 septembre 2020**², la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant dans l'indication revendiquée « *Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 15 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* » avec comme comparateur le ballon nu avec une ASA de niveau IV, sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques :

- Méta-analyse de Kastanos et al. publiée en décembre 2018 ;
- Analyse par la FDA des données relatives aux dispositifs à élution de paclitaxel ;
- Recommandations de l'ANSM publiées le 13 mai 2019 et mises à jour le 13 mai 2020.

Données spécifiques :

- Données de l'avis de la CNEDIMTS du 07 novembre 2017 décrites ci-dessus.

- **BIOLUX PIII**, registre international, multicentrique post-commercialisation avec collecte prospective. Il s'agit des résultats à 12 mois du incluant 700 patients.
- **BIOLUX 4EVER**, Il s'agit des résultats à 24 mois de cette étude multicentrique, prospective incluant 120 patients et utilisant PASSEO-18 LUX en association avec une endoprothèse nue dont les résultats à 12 mois ont été analysés en 2017.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les nouvelles données non spécifiques s'appuient sur :

- La méta-analyse de Dinh et al. 2021 retenue et décrite en suivant ;
- La méta-analyse de Anantha-Narayanan et al. 2019 retenue et décrite en suivant ;
- Les recommandations professionnelles européennes de l'ESC & l'ESVS de 2017 retenues et décrites en suivant ;
- Les recommandations professionnelles du KCE de 2014⁴ sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs déjà décrites dans l'avis de la Commission de 2017 ainsi que dans les précédents avis de ballons périphériques actifs ne sont pas redécrites ici. Ces recommandations sont néanmoins décrites dans la partie stratégie thérapeutique.
- La méta-analyse de Katsanos et al. de 2018⁵ rapportant un risque plus élevé de mortalité à moyen terme (2 ans) avec l'utilisation de dispositifs recouverts de paclitaxel (ballons et stents) comparé au ballon nu dans les artères fémoro-poplitée déjà décrite dans l'avis de la Commission de 2020 ainsi que dans les précédents avis de ballons périphériques actifs n'est pas redécrite ici.
- Les recommandations françaises de l'ANSM de 2019, les recommandations américaines de la FDA et l'analyse des données réalisée par la FDA en 2019⁶ déjà décrites dans l'avis de 2020 ainsi que dans les précédents avis de ballons périphériques actifs ne sont donc pas non plus à nouveau décrites ici. Cependant, un point sur les recommandations sanitaires mises en place depuis 2019 a été ajouté ainsi que les nouvelles recommandations anglaises du MHRA.

Recommandations professionnelles européennes de l'ESC&ESVS de 2017⁷

Ces recommandations concernant le diagnostic et le traitement des pathologies artérielles périphériques rédigées en 2017 par l'European Society of Cardiology (ESC) en collaboration avec l'European Society for Vascular Surgery (ESVS).

La force des recommandations sont fondées sur une analyse de la littérature ainsi que l'avis d'experts ainsi que le niveau des preuves scientifiques ont été élaborés selon des échelles prédéfinies.

⁴ Vlayen J, Holdt Henningsen K, D'archambeau O, Fourneau, I, Heyndrickx B, Kolh P, et al. Revascularisation en cas d'artériopathie périphérique du membre inférieur. Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Reports 221Bs. D/2014/10.273/29. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_221Bs_revascularisation_Synthese_03.pdf [consulté en mai 2023]

⁵ 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

⁶ 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>

⁷ Aboyans V, Ricco JB, EL Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. [lien] [consulté en mai 2023]

Pour la prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade claudication intermittente et ischémie critique chronique, les conclusions de ces recommandations sont que :

- Un traitement endovasculaire est recommandé en première intention pour les lésions courtes (< 25 cm) (classe I, niveau C) ;
- Un traitement par ballon à élution de principe actif peut être envisagé pour des lésions courtes (< 25 cm) (classe IIb, niveau A) ainsi que la mise en place d'une endoprothèse à élution de principe actif (classe IIb, niveau B).

Dans ces recommandations, les études sont référencées mais les résultats ne sont décrits et aucune analyse critique de ces études n'a été rapportée.

Méta-analyse de Anantha-Narayanan et al. 2019⁸

Elle avait pour objectif de comparer les bénéfices et risques des ballons actifs à élution de paclitaxel (DCB⁹) aux ballons nus (POBA¹⁰) chez les patients ayant une artériopathie des membres inférieurs. Le critère de jugement principal était la revascularisation de la lésion cible (TLR). Elle portait sur 22 études contrôlées randomisées soit 3 217 patients inclus dans l'analyse (sans précision sur la répartition par groupe) dont 5 études concernaient des patients avec une resténose intra-stent (soit 483 patients). La durée de suivi moyenne était de 21,6 ± 14,4 mois. La sélection basée sur une revue systématique a été réalisée par 2 lecteurs indépendants à partir de 5 bases de recherche de janvier 2000 à septembre 2018. Toutefois, le biais de publication ne peut être écarté, en l'absence de funnel plot (uniquement Forest plot).

– Résultats

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

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

Critères évalués	RR (DCB/PTA)	[IC95%]	p	I ²	Nombre d'études prises en compte
TLR	0,49*	[0,40 ; 0,61]	<0,0001	62%	22
TLR (RIS)	0,55**	[0,37 ; 0,81]	0,002	NR	NR
Décès	1,33	[0,97 ; 1,84]	NS	0%	17
Décès (RIS)	1,07	[0,36 ; 3,18]	NS	NR	NR
Resténose binaire	0,50	[0,39 ; 0,64]	<0,0001	64%	14
Resténose binaire (RIS)	0,51	[0,37 ; 0,70]	<0,0001	NR	NR
Amputation majeure	0,75	[0,28 ; 2,02]	NS	0%	8

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

I² : hétérogénéité [0% (homogène) à 100% (hétérogène)].

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

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

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

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

⁸ Anantha-Narayanan M, Shah SM, Jelani Q-U-A, Garcia S, Ionescu C, Regan C, et al. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 ; 1 :94 (1):139-148.DOI: 10.1002/ccd.28176

⁹ DCB : Drug Coated Balloon

¹⁰ POBA : Plain Balloon Angioplasty

Méta-analyse de Dinh et al. 2021¹¹

Elle avait pour objectif principal d'évaluer la mortalité toutes causes confondues associée au dispositif médical recouvert de paclitaxel (ballon/DCB ou stent/DES) comparé au ballon nu (PTA23) chez des patients ayant une maladie occlusive des artères fémoro-poplitée. Le critère de jugement principal était les décès toutes causes.

Elle a porté sur 34 études contrôlées randomisées (30 multicentriques et 4 monocentriques) soit 7 654 patients : 4147 traités par DCB ou DES (groupe test) et 3 507 traités par PTA (groupe témoin) avec une médiane de suivi de 24 mois (12-60 mois). Sur les 34 études, 27 concernaient des DCB, 6 des DES et 1 des DCB et DES. La dose de paclitaxel administrée était comprise entre 0,167 µg/mm² pour un DES et 3,5 µg/mm² pour un DCB.

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

— Résultats

84% des patients du groupe test avaient une claudication intermittente et 16% une ischémie critique. Les résultats sur le critère de jugement principal (décès toutes causes confondues) 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 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= 2228)	275/1 466 (18,8%)	131/822 (15,9%)	1,19	0,98 ; 1,45%	0,08	0%, p=NS	9

Valeurs en nombre de décès /N

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

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.

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

¹¹ Dinh K, Limmer AM, Chen AZL, Thomas SD, Holden A, Schneider PA, et al. Mortality Rates After Paclitaxel-Coated Device Use in Patients With Occlusive Femoropopliteal Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec. 9 juin 2021;15266028211023504.

Conclusion/Limites :

Cette méta-analyse rapporte, à partir de 34 études contrôlées randomisées (au total, 4 147 patients 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, de 1,16 à 24 mois et de 1,19 à 5 ans sans différence significative entre les groupes aux 3 temps 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 2 300 patients. Néanmoins, les sorties d'études ne sont pas renseignées. De plus, les critères principaux des études incluses dans cette méta-analyse n'incluaient pas la mortalité.

Recommandations des Autorités Compétentes sur l'utilisation des dispositifs à élution de paclitaxel dans le traitement de l'AOMI

À la suite de la publication de Katsanos en décembre 2018⁵, les agences de sécurité sanitaire ont publié en 2019 des recommandations :

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

Les recommandations françaises publiées le 13/05/2019 mises à jour le 16/03/2021¹³ 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.

– FDA (Food and Drug administration)

Les recommandations américaines 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 2020¹⁴ : issues de 8 études contrôlées randomisées rapportant un RR de mortalité tardive à 5 ans de 1,38 [IC95% 1,06-1,80] de dispositifs enrobés de paclitaxel par rapport aux ballons nus. Ces données suggèrent une augmentation de la mortalité similaire à celle rapportée par Katsanos et al. en 2018⁵ et par la FDA¹⁵ (RR : 1,93 et de 1,57 respectivement).

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

¹³ ANSM (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 mises à jour le 16/03/2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-de-traitement-de-larterio-pathie-obliterante-des-membres-inferieurs-aomi-a-laide-de-dispositifs-medicaux-au-paclitaxel>

¹⁴ 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

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 : 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 réévaluation du signal de mortalité à partir de données cliniques actualisées (Pan-industry updated analysis).

– **MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency)**

Les recommandations anglaises 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 5 avril 2022¹⁶ 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. 2022¹⁷** : les experts du MHRA indiquent 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 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. 2021¹¹** : 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 ».

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 :

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.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouvelles données apportées par la firme s'appuient sur les 2 études suivantes :

- **BIOLUX PIII** : il s'agit des résultats publiés à 12 et 24 mois de la « cohorte complète » (n= 877 patients) de BIOLUX PIII décrits en suivant. Les résultats à 12 mois de la « cohorte tout venant » (n=700 patients) ont précédemment été analysés dans l'avis de la CNEDiMTs du 01/09/2020².

¹⁶https://assets.publishing.service.gov.uk/media/624c6093d3bf7f32b5aa0725/Jan_Paclitaxel_proposed_wording_for_web-site_EAG_FINAL_RP_76_.pdf

¹⁷ 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).

- **BIOPACT-RCT** : il s'agit des résultats à 12 mois d'une étude contrôlée, randomisée, non publiée dont le protocole et le rapport d'étude sont fournis et décrits en suivant.
- **Analyse poolée de Forrestal et al. 2021¹⁸** : Il s'agit d'une analyse groupée des données patients inclus dans les études contrôlées randomisées BIOLUX P-I (60 patients avec lésions fémoro-poplitées), BIOLUX P-II (72 patients avec lésions infra-poplitées) et de BIOLUX P-III (700 patients tout venant avec lésions infra-inguinales) dont l'objectif était d'évaluer les signaux de mortalité et d'amputation controversés des méta-analyses de Katsanos^{5,17}. Cette étude n'est pas retenue au motif que les BIOLUX P-I et BIOLUX P-III qui représente la majorité des patients (87% avec 877/1009) inclus dans cette analyse ont déjà été décrites dans les avis de 2017 et de 2020 et que de plus BIOLUX P-III est à nouveau décrite ici. BIOLUX P-II concerne des lésions infra-poplitées qui ne correspondent pas à celles de l'indication revendiquée dans les lésions de novo.

Étude 1 : BIOLUX PIII ; Tepe G et al. 2021¹⁹ et corrections²⁰

Il s'agit des résultats du registre BIOLUX III concernant l'analyse à 12 et 24 mois de la cohorte complète sur 877 patients et de 3 sous-groupes (lésion fémoro-poplitées ou de l'artère poplitée proximale, lésions longues ≥ 15 cm et lésions de resténose intra-stent). Les résultats à 12 mois sur 700 premiers patients tout venant ou « cohorte tout venant » ont précédemment été analysés dans l'avis de la CNEDIMTS du 01/09/2020².

Pour rappel, il s'agit d'un registre, multicentrique international (41 centres dans 15 pays) avec collecte prospective de données qui avait pour objectif d'évaluer les performances et la tolérance de PASSEO-18 LUX chez les patients tout venant ayant une lésion d'une artère infra-inguinale.

Le critère de jugement principal était l'absence d'évènement indésirable majeur (MAE) défini par l'absence de décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours, l'absence d'amputation majeure au niveau du membre cible et l'absence de TLR cliniquement justifié à 6 mois.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'absence de TLR cliniquement²¹ justifié à 12 mois.

Les critères secondaires étaient notamment la perméabilité primaire²², mais la mesure de la resténose binaire non symptomatique n'était pas obligatoire. En complément, l'index brachial de cheville (ABI)²³ et le statut fonctionnel basé sur le questionnaire d'évaluation de la marche (WIQ)²⁴ était également évalué à chaque visite.

En termes de nombre de sujet à inclure, dans la cohorte tout venant, 700 patients consécutifs devaient être inclus (aucune hypothèse statistique n'était définie dans le protocole). Cette cohorte a été étendue

¹⁸ Forrestal BJ, Zhang C, Case BC, Yerasi C, Craig PE, Torguson R et al. A Patient-Level, Pooled Analysis of Mortality Rates With the Passeo-18 Lux Paclitaxel Drug-Coated Balloon in Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021; 33:49-54. doi: 10.1016/j.carrev.2021.04.010. Epub 2021 Apr 15. PMID: 34090794

¹⁹ Tepe G, Zeller T, Moscovici M, Corpataux JM, Christensen JK, Keirse K, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Infrainguinal Arteries: 24-Month Outcomes in the Full Cohort of BIOLUX P-III Global Registry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021 Feb;44(2):207-217. doi: 10.1007/s00270-020-02663-7. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33083853.

²⁰ Tepe G, Zeller T, Moscovici M, Corpataux JM, Christensen JK, Keirse K et al. Correction to : Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Infrainguinal Arteries: 24-Month Outcomes in the Full Cohort of BIOLUX P-III Global Registry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021 mai.

²¹ Toute réintervention pour une sténose ≥ 50 % (estimation visuelle) au niveau de la lésion cible après mise en évidence de symptômes cliniques récurrents

²² Perméabilité primaire : définie par l'absence de resténose > 50 % correspondant à un rapport du pic de vélocité systolique (PSVR) $< 2,5$ mesuré par échographie doppler (DUS) ou par une évaluation visuelle de l'angiogramme sans réintervention cliniquement justifiée

²³ Index de pression bras cheville (ABI ou TBI) : taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras).

²⁴ Score de WIQ (Walking Improvement Questionnaire) : questionnaire patient évaluant la performance de marche sur la base de la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et post procédure. Le score total de WIQ va de 0 à 100, un score élevé correspond à une bonne performance.

à 877 patients pour atteindre un nombre suffisant de patient dans les sous-groupes prévus au protocole : lésions fémoro-poplitées, lésions longues et lésions de resténoses.

Les événements indésirables majeurs (MAE) et le CD-TLR étaient adjudiqués par un comité indépendant.

– Résultats

Dans la cohorte complète, réalisée jusqu'en janvier 2017, 877 patients au total ont été inclus au total (âge 70,1±10,2 ans dont 561 hommes). Les analyses en sous-groupe incluaient, 592 patients avec au moins une lésion fémoro-poplitée ou de l'artère poplitée proximale (691 lésions, âge moyen 69,5±10,2 ans dont 371 hommes), 187 patients avec une lésion longue ≥15 cm (192 lésions, âge moyen de 69,8±10,1 ans dont 110 hommes) et 103 patients avec une resténose intrastent (116 lésions ; âge moyen 70,4±9,8 dont 66 hommes).

En termes catégorie de Rutherford, 1,5% était en catégorie I, 14,9% catégorie II, 41,3% en catégorie III, 13,2% en catégorie IV, 21,6% en catégorie V, et 7,3% en catégorie VI. 42,1% des patients étaient au stade ischémie critique des membre inférieurs.

En termes de lésions, sur les 1084 lésions : 54,1% (n=586) étaient « de novo » ; 10,7% (n=116) de resténoses intra-stent, 10,3% (n=112) de resténoses, et 24,9%(n=270) étaient des lésions d'occlusions. Pour 76,4%, leurs localisations étaient fémoro-poplitées (54,3% (n=589) étaient situées dans l'artère fémorale superficielle ; 21,1% (n=229) dans l'artère poplitée ; et 1% (n=11) dans l'artère commune. Pour 23,5% (n=255), leurs localisations étaient infra-poplitées ou « autre » (5,8% artère tibiale antérieure ; 4,2% artère tibiale postérieure ; 3,7% tronc tibiopéronier ; 3,3 % artère péronéale et 6,5% concernait une lésion de pontage, d'artère iliaque, de dorsalis pedis, de profunda femoris, ou de lésions diffuses dans plus d'une artère). Leur longueur moyenne était de 89,0±77,0mm et le diamètre du vaisseau de référence était de 4,7±1,1mm.

En termes de procédure, un traitement préparatoire a été réalisé pour 73,1% des cas, principalement avec un ballon nu. Un stent était mis en place dans 15,7% des lésions (170/1084). Le taux de succès technique²⁵ est de 98,4%, de succès du dispositif²⁶ de 99,8% et de procédure²⁷ de 96,6%.

En termes de suivi des patients, à 12 mois, 77,6% (681/877) des visites ont été réalisées et à 24 mois, 72% (632/877). Les motifs de sortis d'étude à 24 mois sont au total : 44 retraits de consentement, 87 perdus de vus, 22 arrêts précoces*, et 92 décès.

* : 1 détérioration des troubles cognitifs, 10 amputations du membre cible, 11 visites en dehors des fenêtres de suivi.

– Critères d'évaluation (estimation de Kaplan-Meier)

Les résultats dans la cohorte complète à 12 et à 24 mois et uniquement dans les 2 sous-groupes lésions fémoro-poplitées et resténose intra-stent sont décrits ci-dessous :

	Complète N=877/L=1084	Fémoro-poplité N= 592/ L=691	Resténose intra-stent N=103/L=116
Absence MAE			
12 mois	88,5% [86,1 ; 90,5]	90,5% [92,2 ;96,0]	87,8% [79,5;92,9]
24 mois	83,1% [80,2 ;85,6]	84,9% [81,5; 87,7]	72,5% [61,9 ; 81,6]

25 Succès technique : succès de la pose, de l'inflation, de la déflation, du retrait de PASSEO-18 LUX.

26 Succès du dispositif : succès de la procédure endovasculaire et succès morphologique immédiat avec réduction de plus de 50% du diamètre résiduel de la lésion traité déterminé par examen visuel.

27 Succès de procédure : succès technique et de procédure sans survenue d'aucun événement indésirable majeur pendant l'hospitalisation.

Événements indésirables majeurs			
12 mois	11,5% [9,5 ;13,9]	9,5% [7,3 ;12,3%]	12,2% [7,1 ;20,5]
24 mois	16,9% [14,4 ;19,8]	15,1% [12,3 ;8,5]	27,5% [19,4 ; 38,1]
Absence de CD-TLR			
12 mois	92,5% [90,7 ;94,0]	93,6 [91,5 ;95,3]	89,2% [81,7 ; 93,7]
24 mois	88,1% [85,8 ;90]	88,9% [86,1 ; 91,2]	78,4% [69 ; 85,3]
CD-TLR			
12 mois	7,5% [6,0 ; 9,3]	6,4% [4,7 ;8,5]	10,8% [6,3 ;18,3]
24 mois	11,9% [10,0 ; 14,2]	11,1% [8,8 ;13,9]	21,6% [14,7 ; 31,0]
Absence d'amputation			
12 mois	91,2% [89,1 ;92,9]	92,3% [89,8 ; 94,3]	92,4% [84,7 ; 96,3]
24 mois	85,8% [83,1 ;88,1]	88,2% [85,1 ; 90,7]	87,0% [77,4 ; 92,7]
Amputation majeure du membre cible ^u			
12 mois	3,1% [2,1 ; 4,5]	2% [1,1 ; 3,6]	0% [0,0]
24 mois	3,5% [2,4 ; 5,0]	2,4% [1,4 ; 4,2]	0% [0,0]
Décès ^{uu}			
12 mois	6,6% [5,1 ;8,5]	6,2% [4,5 ; 8,5]	7,0% [3,4 ;14,1]
24 mois	12,0% [9,9 ;14,6%]	10,2% [7,9 ;13,2]	12,0 % [6,7 ;20,9]
Perméabilité primaire ¹			
12 mois	84,5% [82,1 ; 86,6]	84,6% [81,6 ; 87,2]	77,3% [68,3 ; 84,1]
24 mois	75,9% [72,9 ; 78,7]	75,9% [72,1 ; 79,2]	58,5% [47,7, 67,8]
Perméabilité primaire ² (cohorte imagerie)			
12 mois	79,1% [74,4 ; 83,1]	81,1% [75,5 ;85,6]	77,8% [64,2 ; 86,7]
24 mois	65,6% [60,2 ; 70,5]	67,2% [60,6 ; 73,0]	55,5% [40,5 ; 68,1]

Valeurs en % et [IC 95%]

^u : **Amputations** :

A 790 jours, **29 patients** ont eu une amputation majeure (16 patients à 1 an dans la cohorte tout venant) dont 24 diabétiques et 13 pour en catégorie 5 ou plus de la classification de Rutherford à l'inclusion. Toutes les amputations ont été considérées non reliées au dispositif par le CEC.

^{uu} : **Décès** :

Dans la cohorte complète : dans les 30 jours, 7 décès et à 790 jours 94 patients décédés (41 patients à 1 an dans la cohorte tout venant), dont 46 en classification Rutherford 5 ou 6. Aucun n'était considéré comme lié au dispositif ou à la procédure.

Causes de décès : décès cardiaque (n=29), cancer (n=14), inconnu (n=16), infection (n=13) autres causes < 10 (traumatisme cérébral, saignement et ischémie gastro intestinal, défaillance multi-organe, progression de la maladie périphérique artérielle, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, AVC).

Dans le sous-groupe fémoro-poplitée : à 790 jours **54 décès** dont 32 patients en classification de Rutherford 5 ou 6. En excluant de ce sous-groupe les patients avec une ischémie critique des membres inférieures à l'inclusion, le taux de mortalité à 12 mois est de 3,0% [1,6 ; 5,5] et à 24 mois de 5,4% [3,4 ; 8,6] avec 19 patients à 790 jours.

Dans le sous-groupe resténose intra stent : A 790 jours, **11 décès**.

Perméabilité :

¹ Perméabilité sans la mesure de la resténose binaire non symptomatique car sa mesure n'était pas obligatoire donc pas mesurée pour tous les patients.

² Perméabilité primaire avec mesure de la resténose binaire (patients avec soit un angiogramme ou soit un écho doppler à 12 ou à 24 mois : 289 patients /345 lésions dans la cohorte complète, 205 patients/ 233 lésions dans le sous-groupe fémoro-poplitée, 48 patients/54 lésions dans le sous-groupe resténose intra-stent.

L'analyse multivariée de Cox rapporte que la dose de paclitaxel (HR 1,007 [IC 95% 0,929 ;1,091], p=0,8627) n'est identifiée comme un facteur de prédicteur de la mortalité, les principaux facteurs étant l'âge, le diabète, la maladie rénale et l'ischémie critique des membres inférieurs.

Les résultats de changement de l'index de pression systolique bras cheville (ABI) comparé à la base-line respectivement mesurés à 12 et 24 mois, sur 207 et 164 patients ne sont donc pas rapportés. Les résultats sur l'amélioration de la marche ne sont pas retrouvés dans la publication ni dans les annexes à la place, on retrouve l'évaluation de l'amélioration de la catégorie de Rutherford comparé à la base-line respectivement mesurés à 12 et 24 mois, sur 460 et 405 patients.

Conclusions /limites

A 12 mois, les résultats dans la cohorte complète sur presque 900 patients sont cohérents avec ceux de la cohorte tout venant sur 700 patients précédemment analysée dans l'avis de la Commission de 2020.

À 24 mois, le taux d'absence d'événements indésirables majeurs et d'absence de revascularisation de la lésion cible sont de l'ordre de 85% dans le sous-groupe fémoro-poplitée (n=592 soit 66% des patients de la cohorte complète) et, respectivement de l'ordre de 70 et 80% dans le sous-groupe resténose intra-stent (n=103 soit 12 % des patients de la cohorte complète). 94 patients sont décédés au total (soit 54 dans sous-groupe fémoro-poplitée et 11 dans le sous-groupe resténose intra-stent) et 29 patients ont eu une amputation majeure dont aucune dans le sous-groupe resténose intra-stent. Aucun décès ni amputation majeure n'était considéré comme relié au dispositif ou à la procédure.

De plus, la dose de paclitaxel n'est pas identifiée comme un facteur prédictif la mortalité.

Les limites de cette étude reposent sur l'absence de groupe contrôle, les nombreuses données manquantes à 12 et à 24 mois et l'évaluation de la perméabilité primaire sur seulement une partie des patients. A noter également, que dans la cohorte complète, presque 25% des lésions n'étaient pas en accord avec l'indication revendiquée « lésions fémoro-poplitée au-dessus du genou ».

Étude 2 : BIOPACT RCT (protocole²⁸ et rapport d'étude²⁹) et publication de Deloose et al. 2022³⁰ (méthodologie de l'étude) _ identifiant Clinical trial.gov NCT 03884257

Cette étude est décrite dans le résumé tabulé en annexe.

BIOPACT-RCT est une étude multicentrique internationale, contrôlée, randomisée, réalisée en simple aveugle de non-infériorité dont l'objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité du ballon périphérique actif PASSEO-18 LUX (3 µg/mm²) par rapport au ballon périphérique actif IN.PACT ADMIRAL (3,5 µg/mm²) dans le traitement de 302 patients avec des lésions sténosées, resténosées ou occlusives des artères fémorale et/ou poplitées.

Cette étude est en cours de publication, son protocole et le rapport signés des résultats à 12 mois sont fournis. L'étude prévoit un suivi à 5 ans.

Les critères de jugement principaux sont :

- **Efficacité** : basée sur l'absence de revascularisation cliniquement justifiée (CD-TLR) à 12 mois.
- **Sécurité** : basée sur critère composite comprenant l'absence de décès à 30 jours liés au dispositif ou à la procédure, l'absence d'amputation majeure du membre traité à 12 mois (au-

²⁸ Plan d'investigation clinique version V2.0 du 19 janvier 2021 de l'étude BIOPACT-RCT (NCT 03884257) : A randomized controlled non-inferiority trial to evaluate the safety and efficacy of the PASSEO-18 LUX drug-coated balloon of Biotronik in the treatment of subjects with stenotic, restenotic or occlusive lesions of femoropopliteal artery compared to the Medtronic INPACT ADMIRAL drug-coated balloon

²⁹ Rapport de l'étude clinique BIOPACT-RCT (résultats à 12 mois) version V1.0 du 08/12/2022

³⁰ Deloose K, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Goueffic Y et al. Methodology of the BIOPACT RCT, a Multicenter, Randomized, non-inferiority Trial evaluating Safety and Efficacy of Passeio-18 Lux Drug-Coated Balloon (DCB) of Biotronik Compared to the Medtronic INPACT AdmiralDCB in the Treatment of Subjects with Lesions of the Femoropopliteal Artery. Cardiovasc Intervent Radio. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03259-z>

dessus de la cheville) et de revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifiée (CD-TVR) à 12 mois.

Les principaux critères de jugement secondaires sont notamment le succès du dispositif³¹, le succès de la procédure³², les thromboses au niveau de la lésion cible, la perméabilité primaire³³ et l'analyse des critères fonctionnels tels que changement de score du questionnaire d'évaluation de la marche (WIQ)²⁴, de classe de Rutherford et de l'indice de pression bras cheville (ABI)²³.

La taille de l'échantillon est basée sur un taux d'absence de CD-TLR actuel pour INPACT ADMIRAL de 97,6% pour (ou CD-TLR de 2,4%) justifiée³⁴, et pour PASSEO-18 LUX de 94,6%³⁵ (ou CD-TLR de 5,4%) pour PASSEO-18 LUX à 12 mois, un p unilatéral de 0,05, une puissance 80% et un taux de sortie d'étude de 15%. Sur ces éléments, au total, 302 patients sont jugés nécessaires (151 patients par groupe) pour montrer la non-infériorité de PASSEO-18 LUX par rapport à INPACT.ADMIRAL avec une marge de non-infériorité non justifiée de 10%. En plus de l'analyse sur la population en intention de traiter (ITT), la réalisation d'une analyse en per-protocol est décrite dans le protocole.

Une analyse des images par angiographie et écho-doppler (perméabilité primaire) était effectuée par un laboratoire centralisé.

– Résultats

Au total, 302 patients ont été randomisés entre avril 2019 et septembre 2021 dans 14 centres européens et suisse (152 patients avec PASSEO-18 LUX et 149 avec IN. PACT ADMIRAL).

A 1 an de suivi, le taux de suivi total est de 86% (259 visites effectuées) identique entre les 2 groupes.

Les caractéristiques des patients détaillées dans le résumé tabulé sont comparables entre les 2 groupes. Selon la classification de Rutherford, dans les 2 groupes, environ 25% des patients étaient en catégorie II, environ 65% en catégorie III et environ 7% en catégorie IV. La majorité des lésions dans les 2 groupes sont situées au niveau de l'artère fémorale superficielle (divisée entre médiane et distale), la longueur moyenne était de 74.0±49,4mm dans le groupe PASSEO-18 LUX et de 65,6±39 mm dans le groupe IN.PACT ADMIRAL. 17,1% avaient une occlusion totale dans le groupe PASSEO-18 LUX et 20,8% dans le groupe IN. PACT ADMIRAL. Le type de lésions (de novo ou de resténoses intra-stent) n'est pas renseigné.

En termes de procédures, un stent de secours a été posé pour 10,5% des patients dans le groupe PASSEO-18 LUX et 11,4% des patients dans le groupe IN. PACT ADMIRAL.

– Critère de jugement principal

Efficacité_12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN. PACT ADMIRAL n=149	p*
Absence CD-TLR	137/ 141* (97,2%)	130 /134* (97,0%)	0.0002
– CD-TLR	– 4	– 4	–

A noter que dans le flow-chart, le nombre de CDTLR diffère (1 CD-TLR pour PASSEO-18 LUX et 2 pour IN.PACT ADMIRAL).

³¹ Succès du dispositif défini comme le succès dans la délivrabilité, le déploiement, la déflation et le retrait du ballon

³² Succès de la procédure défini comme la restauration de la lésion cible avec une sténose résiduelle de ≤30 % en fin de procédure

³³ Perméabilité primaire définie comme un composite de l'absence de CD-TLR et de resténose binaire (resténose évaluée par doppler et qui correspond à un pic de vélocité systolique (PSV) ≥2.4 ou à une sténose ≥50% par contrôle angiographique). L'ensemble des dopplers et angiographie de l'étude ont été revues par un laboratoire centralisé indépendant (corelab).

³⁴ Tepe et al 2015 12 months INPACT

³⁵ Laird et al 2015 24 Months INPACT

Sécurité _12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN. PACT ADMIRAL n=149	p*
Critère composite de sécurité	135/141* (95,7%)	129/134* (96,3%)	0,0008
– Décès non relié au dispositif ni à la procédure à 30 jours	– 0	– 0	–
– Amputation majeure à 12 mois	– 0	– 0	–
– TVR	– 6	– 5	–

* : test de farrington manning

* : **patients exclus des analyses d'efficacité et de sécurité** (non pris en compte au dénominateur) : 15 patients dans le bras IN.PACT (4 décès, 3 retraits de consentement et 8 patients non évalués) et 11 patients dans le bras PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retrait de consentement, 9 patients non évalués) et concernant les 5 décès exclus au total, il est indiqué qu'ils sont survenus avant la visite de 12 mois.

A noter que dans le flow-chart, le nombre de décès et de retrait de consentement diffère pour PASSEO-18 LUX (2 décès et 3 retraits de consentement).

– Critères de jugement secondaires à 12 mois (autres données de sécurité)

A 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN. PACT ADMIRAL n=149
Décès toute cause	2/149	4/146
Thrombose de la lésion cible	1/149	0/146
Autre événement indésirables*	126	94

* **Autre événements indésirables** : La différence concernant les autres événements était significative entre les 2 groupes ($p < 0,0001$).

Perméabilité primaire à 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	P**
Test Z de supériorité bilatéral	105/119 (88.2%)	98 /110 (89.1%)	NS
Estimation de Kaplan-Meier	91,5% [86,9 ;96,5]	88,7% [83,2 ;94,5]	

Patients exclus de l'analyse à 12 mois : 39 patients pour INPACT ADMIRAL (4 décès, 3 retraits, 32 sans évaluation échodoppler) et 31 patients pour PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retraits, 31 sans évaluation echo-doppler).

L'analyse des changements de l'index de pression « cheville/bras » (ABI), de classification de Rutherford, et du scores WIQ montrent un maintien du bénéfice clinique des deux dispositifs à 6 et 12 mois, cependant le nombre de patients analysés pour le critère ABI est de l'ordre de 80% et pour les scores de WIQ de l'ordre de 70%

Conclusions/Limites :

Cette étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple insu, rapporte à 1 an de suivi, un taux d'absence de CD-TLR (critère d'efficacité), de 97,2% dans le bras PASSEO-18 LUX et de 97% dans le bras IN.PACT ADMIRAL avec une différence de risque en termes de non infériorité statistiquement significative ($p=0,002$) et pour le critère composite de sécurité, un taux de 95,7% dans le bras PASSEO LUX et de 96,3% dans le bras IN.PACT ADMIRAL avec une différence de risque en termes de non infériorité statistiquement significative ($p=0,0008$). A 1 an également, 2 décès toute cause sont rapportés dans le bras PASSEO-18 LUX et 4 dans le bras IN.PACT ADMIRAL et aucune amputation majeure du membre cible. Une différence significative est cependant observée sur d'autres événements indésirables (126 dans le groupe PASSEO-18 LUX et 94 dans le groupe IN.PACT ADMIRAL) mais sans lien de causalité identifié avec le dispositif (une seule sténose est peu probablement liée). Par ailleurs, lors de la procédure, la pose d'un stent de secours était comparable dans les 2 groupes. En termes de perméabilité primaire, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été montrée (89.1% vs 88.2% ; $p = NS$) mais environ 20% des patients n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Les limites sont les suivantes :

- Le type de lésions (sténosées, resténosées ou occlusives) incluses n'est pas rapporté.
- Concernant l'analyse des critères de jugement principaux :
 - Les informations du flow-chart en termes de décès, CD-TLR et retraits de consentement différent de celle du chapitre 21.1.1 du rapport d'étude ;
 - La marge de non-infériorité ou de perte d'efficacité consentie est large et non justifiée ;
 - Les intervalles de confiance des résultats ne sont pas rapportés comme prévu au protocole ;
 - Une seule analyse est fournie alors que plusieurs analyses étaient décrites dans le protocole ;
 - 5 décès au total ont été exclus de cette analyse (dénominateur).
- L'évaluation des critères de modification d'index de pression et du questionnaire de marche repose uniquement sur une partie des patients. La perméabilité primaire n'est pas non plus évaluée sur tous les patients.

Compte tenu de ces limites, l'interprétation des résultats de l'étude BIOPACT RCT est à prendre avec précaution.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude BIOLUX PIII et BIOPACT RCT relevant des critères de jugement principal et secondaires, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra). Les événements indésirables dans les études sont les suivants : décès, amputation, pose d'un stent de secours, revascularisation et les autres événements.

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent dans le monde entre 2018 et 2022, une incidence d'événement indésirables de 0,01%. Les types d'événements indésirables rapportés sont notamment des événements emboliques (n=4) ; fractures du dispositif ou un éclatement transversal du ballon (n=32) et une fistuloplastie.

Notification d'information complémentaire de sécurité sous forme d'avertissement est décrite dans la notice CE de PASSEO-18 LUX :

« Un signal d'augmentation du risque de mortalité tardive a été identifié suite à l'utilisation de ballonnets à revêtement de paclitaxel et d'endoprothèse à libération de paclitaxel pour le traitement d'artères fémoro-poplitées, approximativement 2-3 années après le traitement comparé à l'utilisation de dispositifs sans revêtement médicamenteux. Il existe une incertitude quant à l'ampleur et au mécanisme de l'augmentation du risque de mortalité tardive, y compris l'impact d'une exposition répétée au dispositif revêtu de paclitaxel. Les médecins doivent discuter avec leur patient de ce signal de mortalité tardive, et des avantages et des risques associés à chacune des options de traitement disponibles ».

4.1.1.5 Données manquantes

La Commission souligne l'absence de données spécifiques de la pratique française.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, par rapport aux précédentes évaluations, de 2017 et de 2020, une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité comparant le ballon périphérique actif PASSEO-18 LUX (3µg/mm²) à IN.PACT ADMIRAL (3,5µg/mm²) chez environ 300 patients en classification de Rutherford 2 à 4 ainsi que les résultats à 12 et 24 mois sur presque 900 patients de la cohorte complète, BIOLUX P-III, de patients tout venant, précédemment analysée (700 patients à 12 mois) ont été fournies.

L'étude BIOPACT RCT rapporte la non-infériorité de PASSEO-18 LUX par rapport à IN.PACT ADMIRAL sur les critères de jugement principaux d'efficacité (absence de CD-TLR) et de sécurité (critère composite) à 12 mois. Par ailleurs, aucune différence significative en termes de perméabilité primaire (critère de jugement secondaire), n'est observée entre les 2 bras. Néanmoins, l'interprétation des résultats est rendue délicate en raison des limites en lien notamment avec l'analyse des critères de jugement principaux. L'étude BIOLUX P-III rapporte à 24 mois, des résultats dans des sous-groupe de patients avec des lésions fémoro-poplitées et de resténoze intra stent, en lien avec l'indication revendiquée, qui ne remettent pas en cause les résultats évalués à 12 mois.

En termes de données non spécifiques, les recommandations européennes de 2017, de l'ESC & l'ESVS positionnent la prise en charge des lésions courtes (< 25 cm) et des lésions de resténoze intra-stent mais avec un niveau de preuve plus bas (niveau B).

Aucun signal de matériovigilance n'a été mis en évidence, néanmoins les restrictions des autorités sanitaires ne sont toujours pas levées et les recommandations de l'ANSM en termes d'utilisation de dispositifs enrobés de paclitaxel restent inchangées depuis 2019.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{36, 37, 38} :

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 de 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.

³⁶ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations pour la pratique clinique. HAS; 2006. [\[lien\]](#)

³⁷ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandation pour la pratique clinique. Argumentaire. HAS; 2006. [\[lien\]](#).

³⁸ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, oct 2021 [\[lien\]](#)

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 recommandations pour la pratique 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.
 - **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 KCE de 2014⁴** 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 l'ESC&ESV de 2017⁷** 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).
 - L'utilisation d'un ballon à élution de principe actif (classe IIb, niveau A) ainsi que la mise en place d'une endoprothèse à élution de principe actif (classe IIb, niveau B) peuvent être envisagés.
 - **Pour la resténose intra-stent** : le ballon élution de principe actif peut être envisagé (recommandation de classe IIb, niveau B).
- **Recommandations de l'ANSM publiées le 13/05/2019 mises à jour le 16/03/2021¹³** sur le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel sont les suivantes :
 - 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 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.

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.

Au vu des données, la Commission estime que PASSEO-18 LUX a une place dans la stratégie thérapeutique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo ou de resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée, au-dessus du genou.

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC est établi chez des patients présentant une :

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

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

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes³⁷ :

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 ou ABI : 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'AOMI³⁷.

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 mortalité³⁷.

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

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 ans³⁹. 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 ans⁴⁰.

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 maladie³⁹.

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 notamment³⁹.

D'après la conférence de consensus TASC II⁴⁰, 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, PASSEO-18 LUX répond à un besoin thérapeutique couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

PASSEO-18 LUX 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 attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de PASSEO-18 LUX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit

³⁹ Aboyans V. Epidemiology of lower extremity disease presse médicale 2018 ; 47, 1 : 38-36

⁴⁰ 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:S6A-S66A

enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Katsanos et al. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

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 conditions d'utilisation sont les suivantes :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être au moins de 30 secondes afin de garantir une administration optimale du médicament.
- Un site précédemment dilaté avec un ballonnet actif Passeo-18 Lux ne doit pas être dilaté de nouveau avec un ballonnet actif. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet actif Passeo-18 Lux, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux (ballonnet nu).
- Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet Passeo-18 Lux. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.
- L'utilisation de plusieurs dispositifs Passeo-18 Lux 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 il faut essayer de minimiser le chevauchement des segments traités.
- Il est fortement recommandé de préparer la lésion cible par une pré-dilatation avec un ballonnet nu avant l'utilisation d'un ballonnet Passeo-18 Lux.
- L'utilisation du ballonnet actif Passeo-18 Lux est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplastie artérielle percutanée avec ou sans stent.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu est IN.PACT ADMIRAL.

6.2 Niveau d'ASA

L'étude BIOPACT RCT, multicentrique contrôlée randomisée sur environ 300 patients rapporte la non-infériorité à 12 mois de PASSEO-18 LUX par rapport à IN.PACT ADMIRAL sur les critères de jugement principaux d'efficacité (absence de CD-TLR) et de sécurité (critère composite). Néanmoins, leur interprétation est rendue délicate en raison notamment des limites en lien avec l'analyse des critères de jugement principaux.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de PASSEO-18 LUX par rapport à IN.PACT ADMIRAL.

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

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif PASSEO 18 LUX à la transmission :

- des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche ;
- des résultats à long terme (5 ans) de l'étude BIOPACT RCT.

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

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

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

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)⁴¹ ont été utilisées pour estimer le nombre de patients traités pour l'AOMI. Les séjours incluant un acte de revascularisation/recanalisation suivants ont été sélectionnés. Pour la période de 2018 à 2022, le nombre d'actes est décrit dans les 2 tableaux suivants :

Code Actes	Libellé de l'acte associé	2018	2019	2020	2021	2022
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	7232	7764	7456	8 479	8764
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9674	9717	8550	9 075	9417

⁴¹ <https://scansante.fr>

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	1037	1135	1118	1 245	1405
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	4794	5183	4603	5 057	5233
TOTAL		22 737	23 799	21 727	23 856	24 819

Code Actes	Libellé de l'acte associé	2018	2019	2020	2021	2022
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	3504	3863	3711	4 232	4500
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	10 147	10 207	8757	9 287	8976
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	19 622	20 997	20 582	22 969	23 462
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	4546	4748	4268	5 159	5149
TOTAL		37 819	39 815	37 318	41 647	42 087

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 (19 622 en 2018, 20 997 en 2019, 20 582 en 2020, 22 969 en 2021 et 23 462 en 2022) 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, 18 678 en 2021 et 18 625 en 2022.

Au total, les patients susceptibles d'être traités pour une AOMI ayant eu un acte d'angioplastie avec ou sans pose de ballon sont : 40 934 (18 197 + 22 737) pour 2018, 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 et 43 444 (18 625 + 24 819) pour 2022.

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données au titre de l'année 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution.

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

A titre d'information, le nombre d'actes de dilatation intraluminale de lésions fémoro-poplitées est en constante augmentation depuis 2018 et il est estimé à 30 411 au maximum (sur la base de 70% d'actes en lien avec les lésions fémoro-poplitées), en 2022.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. A titre d'information, le nombre d'actes de dilatation intraluminale pour lésions fémoro-poplitées est en constante augmentation depuis 2018 et il est estimé à 30 400 au maximum, en 2022.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	BIOPACT RCT (NCT 03884257) : A randomized controlled non-inferiority trial to evaluate the safety and efficacy of the PASSEO-18 LUX drug-coated balloon of Biotronik in the treatment of subjects with stenotic, restenotic or occlusive lesions of femoropopliteal artery compared to the Medtronic INPACT ADMIRAL drug-coated balloon Deloose K, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Goueffic Y et al. Methodology of the BIOPACT RCT, a Multicenter, Randomized, non-inferiority Trial evaluating Safety and Efficacy of Passeio-18 Lux Drug-Coated Balloon (DCB) of Biotronik Compared to the Medtronic INPACT Admiral DCB in the Treatment of Subjects with Lesions of the Femoropopliteal Artery. Cardiovasc Intervent Radio. 2022. https://doi.org/10.1007/s00270-022-03259-z. Plan d'investigation clinique version V2.0 du 19 janvier 2021 de étude BIOPACT-RCT (NCT 03884257) : A randomized controlled non-inferiority trial to evaluate the safety and efficacy of the PASSEO-18 LUX drug-coated balloon of Biotronik in the treatment of subjects with stenotic, restenotic or occlusive lesions of femoropopliteal artery compared to the Medtronic INPACT ADMIRAL drug-coated balloon Rapport de l'étude clinique BIOPACT-RCT (résultats à 12 mois) version V1.0 du 08/12/2022
Type de l'étude	Multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en simple insu, de non-infériorité. Il s'agit d'une étude initiée par des investigateurs et financée par la société BIOTRONIK. 2 phases étaient prévues : Phase 1 : pilote avec l'inclusion de 120 patients (60 :60) Phase 2 : extension à 302 patients (151 :151) pour tester une hypothèse de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Inclusions des patients entre avril 2019 et septembre 2021.
Objectif de l'étude	Démontrer la sécurité et l'efficacité du ballon actif PASSEO-18 LUX (3µg/mm ²) par rapport au ballon actif IN. PACT ADMIRAL (3,5µg/mm ²) dans le traitement de la maladie périphérique artérielle en lien avec lésions sténosées, resténosées ou occlusives des artères fémoro-poplitées.

Méthode

Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Classe Rutherford 2, 3 ou 4 ; – Lésions de novo ou occlusives ou de resténoses non stentées ou occlusives à distance de l'angioplastie ou PTA (> 90 jours post PTA avec ballons nu et >180 jours post PTA avec ballon actif) ; – Lésions localisées entre ostium de l'artère fémorale superficielle (SFA) et la fin du segment P1 de l'artère poplitée ; – Diamètre du vaisseau cible compris entre 4 et 7 mm ; – Longueur de la lésion cible sténosée ≤ 180 mm ou occlusion totale ≤ 120 mm par estimation visuelle ; – Taux de sténose ≥ à 70% par estimation visuelle. Principaux critères de non-inclusion : – Ischémie aiguë des membres inférieurs ; – Patients avec une intervention impliquant un vaisseau cible dans le 90 jours précédents ; – Patients avec un traitement percutané des extrémités basses dans le membre IPSI latéral avec un ballon au paclitaxel ou DCB dans les 90 jours précédents ; – Patients avec PTA de la lésion cible avec un DCB dans les 180 jours. Principaux critères de non-inclusion angiographiques – Lésion cible incluant un anévrisme ou adjacent à un anévrisme (dans les 5mm) ; – Lésion cible nécessitant un traitement avec des traitements alternatifs tels qu'avec stents, laser, athérectomie, brachythérapie ; – Tortuosité significative du vaisseau ou d'autres paramètres ne permettant l'accès à la lésion cible ; – Présence de thrombus dans le vaisseau cible ; – Présence d'un greffon artificiel fémoral ou iliaque ou aortique.
------------------------------	--

Cadre et lieu de l'étude	Environ 15 centres : européens (Belgique, Autriche, France) et Suisse.
Produits étudiés	– PASSEO-18 LUX : ballon actif à élution de paclitaxel à la concentration de 3µg/mm2 de la société BIOTRONIK. – IN.PACT ADMIRAL : ballon actif à élution de paclitaxel à la concentration de 3,5 µg/mm2 de la société MEDTRONIC INC. – Le ballon dans les 2 bras doit obligatoirement être inflaté au moins 180 secondes pour avoir la dilatation souhaitée et la libération du paclitaxel. – Pre-dilatation de la lésion cible : il est obligatoire de prédilater la lésion cible au moins 90 secondes avec un ballon nu avant d'utiliser le ballon actif comme indiqué dans les notices de ces ballons. La pré-dilatation doit permettre une sténose ≤ 50% et une absence de dissection de D, E ou F. Si la pré-dilatation ne fonctionne pas le patient ne peut-être randomisé.
Critère de jugement principal	Efficacité : Absence de revascularisation cliniquement indiquée ou CD-TLR à 12 mois : défini comme aucune réintervention sur la lésion cible en raison de symptômes ou baisse de l'indice tibio brachial (ABI) > 20% ou ABI²³ > 0,15 par rapport à la valeur de l'ABI post-procédure. Sécurité : Critère composite comprenant : – Absence de décès liés au dispositif ou à la procédure à 30 jours ; – Absence d'amputation majeure du membre (au-dessus de la cheville) à 12 mois post-procédure ; – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifiée CD-TVR ou à 12 mois post-procédure.
Critère(s) de jugement secondaires	Les critères d'évaluation secondaires (non hiérarchisés) sont : – Succès du dispositif, défini comme le succès dans la délivrabilité, le déploiement, la déflation du ballon et le retrait du dispositif intact sans éclatement en dessous de la pression d'éclatement nominale. – Succès de la procédure, défini comme la restauration de la lésion cible avec une sténose résiduelle de ≤30 % sur l'angiogramme final. – Critère de sécurité secondaire à 1 mois post procédure, défini comme absence de décès toute cause, d'amputation majeur du membre cible et de CD-TVR dans les 30 jours. – Amélioration clinique maintenue à 6, 12, 24 post procédure index définie comme l'absence d'amputation majeure du membre traité, de CD-TVR, d'aggravation de la classe de Rutherford du membre cible (par rapport à l'état initial) et de diminution de l'indice brachial de la cheville (ABI) ou de l'indice brachial des orteils (TBI) du membre cible ≥0,15 (par rapport à l'état initial). – Événements indésirables majeurs (MAE) à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois après la procédure index : défini comme un critère composite de décès toutes causes, CD-TVR, amputation majeure du membre traité ou thrombose au niveau de la lésion cible. – Perméabilité primaire à 6, 12 et 24 mois, définie comme un critère composite de l'absence de CD-TLR et de resténose binaire (resténose correspondant à un pic de vélocité systolique (PSVR) évaluée par doppler ultra son ≥2.4 ou à une sténose ≥50% évaluée par un laboratoire (angiographie ou écho-doppler) indépendant. – TLR à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois après la procédure index, défini comme une réintervention pour maintenir ou restaurer la perméabilité de la lésion cible. Le TLR est cliniquement indiqué (CD) quand le TLR est nécessaire en raison de symptômes ou d'une chute de l'ABI ≥20% ou >0,15 comparé à la valeur post procédure. – TVR à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois après la procédure index, défini comme défini comme une réintervention pour maintenir ou restaurer la perméabilité du vaisseau cible. Le TVR est cliniquement indiqué (CD) quand le TLR est nécessaire en raison de symptômes ou d'une chute de l'ABI ≥20% ou >0,15 comparé à la valeur post procédure. – Resténose binaire à 6,12 et 24 mois, définie comme la resténose binaire est définie comme une resténose confirmée par PSVR ultra-son ≥ 2,4 ou une sténose ≥50% évalué par un laboratoire (angiographie ou écho-doppler) indépendant. – Amputation majeure du membre cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois, définie comme une amputation au-dessus de la cheville dans le membre cible. – Thrombose au niveau de la lésion cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. – Décès toutes causes c à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. – Changement de l'indice ABI²³ ou TBI au repos du membre cible entre le début de l'étude et les 6, 12 et 24 premiers mois. – Changement dans le score du questionnaire sur les troubles de la marche (WIQ)²⁴ du membre cible entre le début de l'étude et les 6, 12 et 24 mois. – Changement de la classe de Rutherford ou RCC du membre cible entre le début de l'étude et les 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois.
Taille de	La taille de l'échantillon est basée sur les éléments suivants :

l'échantillon	– Absence de CD-TLR de 97,6% ou CD-TLR de 2,4% à 12 mois pour INPACT ADMIRAL sur la base de l'étude Tepe et al.2015³⁴ (étude IN. PACT SFA, IN. PACT ADMIRAL vs Ballon nu à 12 mois). – Absence de CD-TLR de 94,6% ou CD-TLR 5,4% à 12 mois pour PASSEO-18 LUX sur la base de l'étude Laird et al. 2014³⁵. (étude IN. PACT SFA, IN. PACT ADMIRAL vs Ballon nu à 24 mois). – Marge de non-infériorité de 10%. – p unilatéral de 0,05. – Puissance 80%. – Taux de sortie d'étude de 15%. Au total, 302 patients sont nécessaires (101 patients par groupe) pour montrer la non-infériorité de PASSEO-18 LUX par rapport à IN. PACT AMIRAL.
Méthode de randomisation	– Selon un ratio 1 :1 entre les 2 groupes – Réalisée à partir du cahier d'observation électronique incluant les informations d'éligibilité. – Le patient ne peut être randomisé que s'il remplit les critères d'éligibilité clinique et angiographie et que si la pré-dilatation est réussie. – Stratifiée par centre. – Taille des blocs de randomisation prédéfinis : n=4 patients.
Méthode d'analyse des résultats	Méthode d'analyse statistiques des critères de jugement principaux : Test de non-infériorité sur les différences de risque de Farrington-Manning pour 2 proportions indépendantes : – H0 : FCD-TLR investigational - FCD-TLR control ≤ 0-10%. – H1 : FCD-TLR investigational - FCD-TLR control >0-10%. – Seuil de significativité unilatéral de 5%. – Marge de non-infériorité de 10% est utilisée pour le bras PASSEO-18 LUX par rapport au bras IN.PACT ADMIRAL. Où F CD-TLR investigational et control sont les taux d'absence de CD-TLR à 12 mois dans les 2 groupes. Les proportions de patients ayant atteint le critère d'efficacité et de sécurité à 12 mois après la procédure index et leur intervalle de confiance seront rapportés par groupe. Autres analyses sur les autres critères ou caractéristiques initiales – Valeurs de p calculées à l'aide de tests de comparaison des proportions pour les variables catégorielles et des tests t d'échantillons indépendants pour les variables numériques, à l'exception de la longueur de la lésion cible (TLL) où un test de Mann-Whitney-U a été utilisé car les variances n'étaient pas égales. – Valeurs de p non applicables (NA) si le nombre d'observations trop petit. Population : analyse sur la population en ITT comprenant tous les patients randomisés et analyses complémentaires confirmatoires prévues sur la population en per-protocole (PP) définie comme tous les patients randomisés ayant été traité par le traitement attribué par la randomisation et suivis au minimum 335 jours ou ayant expérimenté le critère de jugement principal et AS définie comme les sujets traités par un ballon actif, cette population sera utilisée pour l'analyse de sécurité, des sous-groupes et pour l'efficacité. Analyses en sous-groupes : Afin d'analyser l'hétérogénéité des analyses sur les critères de jugements : selon âge, statut tabagique, genre, diabète, longueur de lésion ≤ ou > 100mm, de novo et de resténose, pose ou non d'un stent. Laboratoires centralisée et adjudication : – Comité indépendant composé de 3 médecins en charge de l'adjudication et la relation éventuelle avec la procédure ou au dispositif des MAE. – Laboratoire centralisé indépendant (corelab) pour l'analyse angiographique et echo-doppler (doppler ultra-sons).

Résultats

Nombre de sujets analysés	302 patients de classe Rutherford 2-4 inclus (301 patients analysés) Sélection et randomisation : 302 patients – PASSEO-18 LUX : 152 patients – IN. PACT ADMIRAL : 150 patients Analyse initiale – PASSEO-18 LUX : 152 patients – IN. PACT ADMIRAL : 149 patients Pour un patient du groupe INPACT.ADMIRAL aucune information n'était disponible. En principe, 151 sujets auraient dû être randomisés dans chaque groupe. Visites à 6 mois : – PASSEO-18 LUX : 143 visites effectuées et 7 visites manquantes – IN. PACT ADMIRAL : 134 visites effectuées et 9 visites manquantes Visites à 1 an : – PASSEO-18 LUX : 131 visites effectuées et 12 visites manquantes – IN. PACT ADMIRAL, 128 visites effectuées et 12 visites manquantes
----------------------------------	--

**Durée
du
suivi**

Durée de suivi maximum de 5 ans après la procédure index : visites de suivi prévues : 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois.

**Carac-
téris-
tiques
des
pa-
tients
et
com-
para-
bilité
des
group
es**

Caractéristiques démographiques et cliniques	PASSEO-18 LUX n=152	IN,PACT ADMIRAL n=149	p*
Age ± écart-type (min-max)	69 ± 8 (47 – 87)	67 ± 9 (44 – 90)	NS
Homme	99 (65,1%)	108 (72,5%)	NS
Tabagisme actif	58 (38,2%)	74 (49,7%)	0,0446
Hommes	99 (65,1%)	108 (72,5%)	NS
Hypertension	109 (71,7%)	118 (79,2%)	NS
Hypercholestérolémie	110 (72,4%)	116 (77,9%)	NS
Intervention artérielle antérieure	73 (48%)	55 (36,9%)	NS
Intervention coronarienne antérieure	42 (27,6%)	37 (24,8%)	NS
Diabète type 2	39 (25,7%)	44 (29,5%)	NS
Obésité	24 (15,8%)	28 (18,8%)	NS
Insuffisance rénale	16 (10,5%)	8 (5,4%)	NA
Événement neurologique antérieur	10 (6,6%)	14 (9,4%)	NA
Classification de Rutherford			
2	39 (25,8%)	35 (23,5%)	NS
3	101 (66,9%)	103 (69,1%)	NS
4	11 (7,3%)	11(7,4%)	NA

Caractéristiques des lésions cibles	PASSEO-18 LUX	IN,PACT ADMIRAL n=149	p *
Localisation de la lésion			
Artère fémorale superficielle proximale	16 (10,5%)	15 (10,1%)	NA
Artère fémorale superficielle médiane	71 (46,7%)	76 (51,0%)	NS
Artère fémorale superficielle distale	68 (44,7%)	54 (36,2%)	NS
Artère poplitée proximale (P1)	16 (10,5%)	21 (14,1%)	NS
Occlusions totales	26 (17,1%)	31 (20,8%)	NS
Longueur lésion cible (mm)	74,0 ± 49,4	65,6 ± 39,0	NS
RVD (mm)	5,3 ± 0,7	5,4 ± 0,7	NS
DS (%)	84,1 ± 9,7	84,8 ± 9,4	NS
Calcification (modérée – sévère)	121 (79,6%)	106 (71,1%)	NS
Ulcération	1 (0,7%)	7 (4,7%)	NA
Thrombus	5 (3,3%)	4 (2,7%)	NA
Dissection	2 (1,3%)	3 (2,0%)	NA

*ABI /

Caractéristiques procédures	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p *
Prédilatation	152	149	
– Diamètre de ballon (mm)	– 4,5 ± 0,7 (3 - 7)	– 4,5 ± 0,7 (3 - 6)	– NS
– Longueur de ballon (mm)	– 70,3 ± 39 (20- 200)	– 68,7 ± 34,6 (20- 200)	– NS
Post dilatation	23 (15,1%)	20 (13,4%)	NS
Pose de stent (bailout stenting)	16 (10,5%)	17 (11,4%)	NA

Évaluation pré opératoire	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p
ABI	0,67 ± 0,2 (0 – 1,56)	0,68 ± 0,18 (0 – 1)	NS
RCC			
2	39 (25,8%)	35 (23,5%)	NS
3	101 (66,9%)	103 (69,1%)	NS
4	11 (7,3%)	11(7,4%)	NA
WIQ***	42,3 ± 14,6 (6,5 – 85,9)	44,1 ± 14,3 (10 – 80,6)	NS

* index de pression bras cheville : PASSEO LUX n= 143/149 (96%) – IN.PACT ADMIRAL n=142/152 (93%)

** RCC /Classification de Rutherford : PASSEO LUX n=151/152 (99%) – IN. PACT ADMIRAL n=149/149 (100%)

*** WIQ / Questionnaire de marche : PASSEO LUX n=126/152 (83%) – IN. PACT ADMIRAL n=119/149 (80%)

Valeurs n (%) ou en moyenne ± écart-type ou en (min-max).

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Efficacité_12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN. PACT ADMIRAL n=149	p*
Absence CD-TLR	137/ 141* (97,2%)	130 /134* (97,0%)	0.0002
– CD-TLR	– 4	– 4	–

* : test de farrington manning

A noter que dans le flow-chart, le nombre de CDTLR diffère (1 CD-TLR pour PASSEO-18 LUX et 2 pour IN.PACT ADMIRAL).

Sécurité _12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN. PACT A n=14
Critère composite de sécurité	135/141* (95,7%)	129/134* (96,3%)
– Décès non relié au dispositif ni à la procédure à 30 jours	– 0	– 0
– Amputation majeure à 12 mois	– 0	– 0
– TVR	– 6	– 5

* : **patients exclus des analyses d'efficacité et de sécurité** (non pris en compte au dénominateur) : 15 patients dans le bras IN.PACT (4 décès, 3 retraits de consentement et 8 patients non évalués) et 11 patients dans le bras PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retrait de consentement, 9 patients non évalués) et concernant les 5 décès exclus au total, il est indiqué qu'ils sont survenus avant la visite de 12 mois.

A noter que dans le flow-chart, le nombre de décès et de retrait de consentement diffère pour PASSEO-18 LUX (2 décès et 3 retraits de consentement).

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

Caractéristiques procédures	PASSEO-18 LUX	IN.PACT ADMIRAL n=149
Succès procédural	152 (100%)	149 (100%)
Succès du dispositif	152 (100%)	149 (100%)

	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p**
Absence de CD-TLR^u (estimation de Kaplan-Meier)			
A 6 mois	119 (99.3%) [96.7 ; 99.9]	121 (99.3%) [96.6 ; 99.9]	
A 12 mois	113 (97.3%) [93.6 ; 99.1]	109 (97.7%) [93.9 ; 99.4]	
CD-TLR			
A 6 mois	1	1	
Critère composite de sécurité^u (estimation de Kaplan-Meier)			
A 12 mois	95,9% [91,98 ; 98,3]	93% [93 ; 99]	
Décès*			
A 6 mois	0/151	2/146	
A 12 mois	2/149 (98.5%) [96.4-100]	4/146 (97.2%) [94.5 ; 99.9]	
Taux de survie (estimation de Kaplan-Meier)			
A 6 mois	100% [100-100]	98,6% [96,8-100]	
A 12 mois	98,5% [96,4-100]	97,2% [94,5-99]	
Amputation majeure			
A 6 mois	0/151	0/146	
A 12 mois	0/149	0/146	

CD-TVR			
A 6 mois	3	2	
A 12 mois	6	5	
Absence de TVR			
A 6 mois	119/122	121/123	
A 12 mois	113/119	109/114	
Thrombose lésion cible**			
A 6 mois	1/151	0/146	
A 12 mois	1/149	0/146	
Autre événement indésirables***			
A 12 mois	126	94	

μ Analyse de Kaplan Meir : l'absence de CD-TLR et de l'absence de critère composite de sécurité : nombre sujets à risque pour PASSEO-18 LUX : 78 et IN. PACT : 76 à 395 jours et pour le taux de survie : nombre sujets à risque pour PASSEO-18 LUX : 81 et IN.PACT ADMIRAL: 79 à 395 jours

* : Décès

Causes de décès pour PASSEO-18 LUX (1 arrêt cardiaque à 294 jours ,1 tumeur du poumon à 361 jours)

Cause de décès pour IN. PACT ADMIRAL (1suicide à 17 jours, 1détérioration respiratoire à 40 jours, 1 Covid-19 à 210 jours, 1 fibrillation atriale et convulsion épileptique 269 jours).

** : Thrombose : à 11 jours post procédure.

****Autre événements indésirables : La différence concernant les autres événements était significative entre les 2 groupes (p<0,0001). L'analyse des 126 événements en lien avec PASSEO-18 LUX est décrite dans le résumé tabulé. Parmi les 126 événements du Groupe PASSEO-18 LUX :52 (41%) événements indésirables graves (SAE) avec 18 (34%) sévères dont 17 sans rapport avec le DM et 1 seul peu probablement (1 sténose de l'artère fémorale superficielle proximale de la jambe droite (parmi les 4 sténoses décrites initialement), 29 (56%) modérés sans rapport avec le dispositif et 5 (10%) bénins dont aucun n'était lié au dispositif.

Perméabilité primaire à 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	P**
Test Z de supériorité bilatéral	105/119 (88.2%)	98 /110 (89.1%)	NS
Estimation de Kaplan-Meier	91,5% [86,9 ;96,5]	88,7% [83,2 ;94,5]	

Patients exclus de l'analyse à 12 mois : 39 patients pour INPACT ADMIRAL (4 décès, 3 retraits, 32 sans évaluation écho-doppler) et 31 patients pour PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retraits, 31 sans évaluation echo-doppler).

Changement de l'ABI depuis baseline	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
6 mois		
Patients évalués	122	123
Changement global	+0,26	+0,25
Patient avec élévation de l'ABI	112	112
12 mois		
Patients évalués	116	112
Changement global	103	100
Patient avec élévation de l'ABI	+0,26	+0,24

Changement du RCC depuis baseline	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
6 mois		
Patients évalués	139	133

Changement global	-2,6	-2,6
Patient avec diminution du RCC	128	126
12 mois		
Patients évalués	128	126
Changement global	-2,4	-2,5
Patient avec diminution du RCC	118	118

Changement du score WIQ depuis baseline)	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
6 mois		
Patients évalués	108	96
Changement global	+33,3	38,8
Patient avec augmentation du WIQ	99	93
12 mois		
Patients évalués	90	91
Changement global	+35,8	+34,2
Patient avec augmentation du WIQ	85	85

Amélioration clinique maintenue	PASSEO-18 LUX n=152	IN,PACT ADMIRAL n=149
Absence d'amputation majeure		
A 6 mois	122/122	123/123
A 12 mois	119/119	114/114
Absence de TVR		
A 6 mois	119/122	121/123
A 12 mois	113/119	109/114
Absence de dégradation du RCC		
A 6 mois	121/122	122/123
A 12 mois	113/119	113/114
Absence de diminution de l'ABI$\geq$0,15		
A 6 mois	118/122	121/123
A 12 mois	113/119	113/114
Total des patients avec une amélioration clinique*		
A 6 mois	118/123 (95.9%)	114/122 (93.4%)
A 12 mois	105/119 (88.2%)	108/114 (94.7%)

*définie comme l'absence d'amputation majeure du membre cible, de TVR, d'une dégradation de la classification de Rutherford depuis la baseline, et d'une diminution de l'ABI depuis la baseline.

Patients exclus de l'analyse à 6 mois :
30 patients pour PASSEO 18 LUX (0 décès, 1 retrait, 29 sans évaluations et/ou sans évolution RCC/ABI).
26 patients pour INPACT ADMIRAL (2 décès, 3 retraits, 21 sans évaluations et/ou sans évolution RCC/ABI).

Patients exclus de l'analyse à 12 mois :
33 patients pour PASSEO-18 LUX (2 décès, 3 retraits, 28 sans évaluations et/ou sans évolution RCC/ABI).
35 patients pour INPACT ADMIRAL (4 décès, 3 retraits, 28 sans évaluations et/ou sans évolution RCC/ABI).

Effets indésirables	Cf critères d'évaluation principaux et secondaires
Commentaires	Intervalle de confiance des critères de jugement principaux non rapportés. Une seule population a été analysée pour les critères de jugement principaux au lieu de 2 (ITT et PP) comme prévu au protocole. Données pour le CD-TLR, les décès et retraits de consentements qui diffèrent entre le flow chart et le paragraphe sur les résultats de critères de jugement principaux. Evaluation des critères secondaires (ABI/ RCC/score de WIQ) et de perméabilité primaire sur une partie des patients seulement. Résultats des analyses en sous-groupe non rapportés.