

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ELUVIA****Endoprothèse périphérique à libération de
principe actif (paclitaxel)**

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 14 janvier 2025**

Faisant suite à l'examen du 22 octobre 2024, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 19 novembre 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 14 janvier 2025. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 14 janvier 2025.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : BOSTON SCIENTIFIC CORP (Etats-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur > 14 cm et ≤ 25 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, chez les patients pour lesquels la chirurgie de pontage présente une balance bénéfice/risque défavorable. La CNEDiMTS attire l'attention sur le fait que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Katsanos <i>et al.</i>. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associés à la prise de décision.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	➔ Lésions courtes ≤ 14 cm Les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR

	→ Lésions longues > 14 cm et ≤ 25 cm Le traitement chirurgical par pontage
Amélioration du Service attendu (ASA)	→ Lésions courtes ≤ 14 cm ASA de niveau V → Lésions longues > 14 cm et ≤ 25 cm ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 18/12/2018, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

- Une mise à jour des recommandations de la *Food and Drug Administration* (FDA) (2023) sur les dispositifs recouverts de paclitaxel utilisés pour traiter les maladies artérielles périphériques ;
- Une mise à jour des recommandations de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (2024) sur les dispositifs enrobés de paclitaxel ;
- Les recommandations de l'*European Society for Vascular Surgery* (ESVS) (2024), de l'*European Society of Cardiology* (ESC) (2024) et de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (2024) ;
- Une étude non spécifique de Wargny *et al.* (2024), sur base de données médico-administrative du SNDS, nommée DETECT, qui visait à comparer la mortalité toutes causes des patients ayant bénéficié d'une revascularisation endovasculaire fémoro-poplitée par un dispositif enrobé de paclitaxel par rapport à un dispositif non actif chez des patients avec un suivi en moyenne 4,1 ans.

Données spécifiques :

- Une étude contrôlée randomisée de non-infériorité multicentrique (65 centres) en simple aveugle, nommée IMPERIAL, de Müller-Hülsbeck *et al.* (2021) et Gray *et al.* (2024) qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA par rapport à ZILVER PTX dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale chez 465 patients avec un suivi à 24 mois et 5 ans.
- Une étude contrôlée randomisée de supériorité multicentrique en simple aveugle, nommée EMINENT, de Gouëffic *et al.* (2022) dont l'objectif était de confirmer l'efficacité supérieure d'ELUVIA par rapport aux stents métalliques nus chez 775 patients avec des lésions de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale d'une longueur allant jusqu'à 210 mm avec un suivi à 12 mois ;
- Une étude monocentrique à collecte des données prospective de Stavroulakis *et al.* (2021) et de Torsello *et al.* (2024) (résultats à 5 ans) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'ELUVIA chez 130 patients présentant des lésions fémoro-poplitées longues et complexes avec un suivi à 60 mois ;

- Une étude de Shibata *et al.* (2023), multicentrique (Japon), comparative, à collecte prospective des données, qui visait à comparer les stents ELUVIA et ZILVER PTX dans le traitement des lésions fémoro-poplitées chez 184 patients avec un suivi à 12 mois.
- Une étude multicentrique (Japon) à collecte prospective des données de Iida *et al.* (2022) dont l'objectif était d'évaluer les risques de resténose et de dégénérescence anévrysmale à 12 mois chez 1 097 patients atteints de lésions fémoro-poplitées symptomatiques ;
- Une étude multicentrique (Japon) à collecte rétrospective des données de Ichihashi *et al.* (2022) qui visait à comparer ELUVIA et l'endoprothèse couverte VIABAHN chez 590 patients atteints de lésions fémoro-poplitées avec un suivi médian de 11,9 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ELUVIA est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Population cible

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et ayant bénéficié d'une endoprothèse périphérique est de 14 300 environ sur l'année 2023, en augmentation depuis 2021.

Avis 2 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	6
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	7
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	27
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	29
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	29
5.1 Spécifications techniques minimales	29
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	29
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	30
6.1 Comparateurs retenus	30
6.2 Niveaux d'ASA	31
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	31
8. Durée d'inscription proposée	31
9. Population cible	31
Annexes	34

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 – janvier 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Le stent ELUVIA est disponible dans des diamètres de 6 et 7 mm, avec des longueurs de 40 à 120 mm. Le stent est monté dans un système de pose 6 F (2,1 mm maximum de diamètre externe).

	Diamètre du stent (mm)	Longueur déployée (mm)	Longueur du système de pose (cm)	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	Teneur nominale en paclitaxel (µg)
H74939295600470	6	40	75 cm	4,0 – 5,0	135
H74939295600670	6	60			207
H74939295600870	6	80			272
H74939295601070	6	100			344
H74939295601270	6	120			409
H74939295600410	6	40	130 cm		135
H74939295600610	6	60			207
H74939295600810	6	80			272
H74939295601010	6	100			344
H74939295601210	6	120			409
H74939295700470	7	40	75 cm	5,0 – 6,0	135
H74939295700670	7	60			207
H74939295700870	7	80			272
H74939295701070	7	100			344
H74939295701270	7	120			409
H74939295700410	7	40	130 cm		135
H74939295700610	7	60			207
H74939295700810	7	80			272
H74939295701010	7	100			344
H74939295701210	7	120			409

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

L'endoprothèse est préchargée dans un système de mise en place de 6,0 Fr (diamètre maximal de 2,1 mm).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

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

« *Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet* ».

1.4.2 Comparateurs et ASR revendiqués

Le demandeur revendique les comparateurs et ASR suivants :

Comparateurs	ASR	Critères sur lesquels porte l'ASR
Endoprothèses métalliques nues	III	Étude de supériorité EMIMENT
ZILVER PTX	IV	Étude IMPERIAL

2. Historique du remboursement

En 2016, la révision de la ligne générique « implant endovasculaire dit stent, aortique, rénal, iliaque ou fémoral » a conduit à une modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de ces implants publiée au JO du 15 septembre 2017 (arrêté du 14 septembre 2017¹).

Cette modification a conduit à :

- La création de 4 nouvelles descriptions génériques : « Endoprothèse nue auto-expansible », « Endoprothèse nue expansible par ballonnet », « Endoprothèse couverte auto-expansible » et « Endoprothèse couverte expansible sur ballonnet ».
- L'inscription sous nom de marque pour les endoprothèses à libération de principe actif et notamment l'inscription de l'endoprothèse périphérique ELUVIA sous nom de marque, avec une fin de prise en charge initialement fixée au 30 septembre 2019.

La dernière évaluation de l'endoprothèse ELUVIA par la Commission date du 18/12/2018². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 01/03/2019 (Journal officiel du 07/03/2019).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA Certification B.V (n°0344), Pays-Bas.

¹ Arrêté du 14 septembre 2017 portant modification de procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'implant endovasculaire dit stent, aortique, rénal, iliaque ou fémoral au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/09/2017. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035562984?init=true&page=1&query=ELUVIA&searchField=ALL&tab_selection=all

² Avis de la Commission du 18/12/2018 relatif à ELUVIA, endoprothèse périphérique à libération de principe actif. HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2896420/fr/eluvia

³ Arrêté du 1er mars 2019 portant renouvellement d'inscription de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel) ELUVIA de la société Boston Scientific au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 07/03/2019. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038203808?init=true&page=1&query=ELUVIA&searchField=ALL&tab_selection=all

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE ou directive 90/385/CEE (notification DEKRA Certification B.V (n°0344), Pays-Bas) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

Le système ELUVIA se compose de l'endoprothèse implantable et du système de mise en place.

L'endoprothèse auto-expansible est constituée :

- D'une plate-forme métallique en alliage de nickel et de titane (nitinol) ;
- D'un enrobage polymérique en PBMA (polyméthacrylate de n-butyle) entre le stent métallique et le paclitaxel destiné à améliorer l'adhérence de la couche externe ;
- D'une couche de matrice médicamenteuse constituée d'un copolymère de polyfluorure de viny- lidène et hexafluoropropylène (PVDF-HFP) mélangé au paclitaxel (substance active). Le pacli- taxel est incorporé à la dose de 0.167 µg/mm² dans la substance polymérique.
- Sur les extrémités proximale et distale du stent figurent des marqueurs radio-opaques en tan- tale.

L'endoprothèse est préchargée dans un système de mise en place de 6,0 Fr (diamètre maximal de 2,1 mm). Ce dernier a une conception triaxiale, avec un corps externe permettant de le stabiliser, un corps central pour protéger et comprimer le stent et un corps interne pour fournir une lumière de guide. Le système de mise en place est compatible avec les guides de 0,035 in (0,89 mm). Le système de mise en place est disponible en 2 longueurs utiles (75 cm et 130 cm).

3.3 Fonctions assurées

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

L'endoprothèse ELUVIA, comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le pacli- taxel), qui vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 76), les actes associés à la pose d'une endoprothèse périphérique artériel sont référencés sous le chapitre « *Dilatation intralumina- le et pose de prothèse d'artère du membre inférieur* ».

Code	Libellé de l'acte
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endopro- thèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'en- doprothèse, 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 de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 18/12/2019², la Commission s'est prononcée pour :

- un service **rendu suffisant** de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet ;
- un service **rendu insuffisant** des références de 150 mm de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA, les données fournies ne permettant pas d'établir l'intérêt des références de 150 mm dans l'indication retenue.
- un service **attendu insuffisant** de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions pour des lésions de longueur > 14 cm et ≤ 19 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. Les données fournies ne permettant pas d'établir l'intérêt de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA dans cette indication.

Une ASR de niveau V par rapport à l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX a été octroyée, sur la base des éléments suivants :

- L'étude prospective, simple bras, multicentrique MAJESTIC ;
- L'étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité IMPERIAL comparant ELUVIA à l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX ;
- Les données de matériovigilance et la notification d'information de sécurité relative au système ELUVIA 150 mm.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Le demandeur a fourni les nouvelles données non spécifiques suivantes :

- Les recommandations de l'*European Society for Vascular Surgery (ESVS)* (2024)⁴ sur la prise en charge des maladies artérielles périphériques asymptomatiques des membres inférieurs et la claudication intermittente ;
- La méta-analyse de Dubosq-Lebaz *et al.* (2023)⁵ qui visait à analyser les études dédiées au traitement des longues lésions fémoro-poplitées de longueur ≥ 150 mm. *Compte tenu de sa faible méthodologie (études incluses de qualité méthodologie inégales avec 6 RCT, 17 études à collecte prospective et 21 études à collecte rétrospective), cette méta-analyse n'est pas retenue par la Commission.*

⁴ Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I, Belch J, Bäck M, Fitridge R et al. Editor's Choice -- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024;67(1):9-96.

⁵ Dubosq-Lebaz M, Fels A, Chatellier G, Gouëffic Y. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Outcomes After Endovascular Treatment in Patients With Femoropopliteal Lesions Greater Than 150 mm. *J Endovasc Ther.* 2023 ;30:15266028231202709.

- Une méta-analyse de Zhang *et al.* (2022)⁶ dont l'objectif était d'évaluer la sécurité des dispositifs enrobés de paclitaxel. *Cette méta-analyse étant référencée dans les recommandations de l'European Society for Vascular Surgery (ESVS) (2024), elle n'est pas retenue par la Commission.*
- Une méta-analyse de Dinh *et al.* (2021)⁷ qui visait à évaluer le risque de mortalité toutes causes confondues après un traitement par un dispositif recouvert de paclitaxel. *Cette méta-analyse étant référencée dans les recommandations de l'European Society for Vascular Surgery (ESVS) (2024), elle n'est pas retenue par la Commission.*
- Une méta-analyse de Parikh *et al.* (2023)⁸ dont l'objectif était d'actualiser les données sur la mortalité à long terme des dispositifs enrobés de paclitaxel. *Cette méta-analyse étant référencée dans les recommandations de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2024), elle n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude non spécifique de Wargny *et al.* (2024)⁹, sur base de données médico-administrative du SNDS, nommée DETECT, qui visait à comparer la mortalité toutes causes des patients ayant bénéficié d'une revascularisation endovasculaire fémoro-poplitée par un dispositif enrobé de paclitaxel par rapport à un dispositif non actif chez des patients avec un suivi en moyenne 4,1 ans.

Par ailleurs, il a été identifié les recommandations de la *Food and Drug Administration (FDA)* (2023)¹⁰ et de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* (2024)¹¹ sur les dispositifs recouverts de paclitaxel, une actualisation des recommandations de l'*European Society of Cardiology (ESC)* (2024)¹² ainsi que les recommandations de l'*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* (2024)¹³.

→ Recommandations

FDA (2023)¹⁰

La FDA a publié, le 11 juillet 2023, une lettre à destination des professionnels de santé où elle a actualisé sa position sur les stents recouverts de paclitaxel.

Une méta-analyse actualisée, intégrant des études supplémentaires et un suivi à plus long terme (2 à 5 ans) par rapport aux études précédentes, a été réalisée. La FDA a conclu que cette nouvelle méta-

⁶ Zhang C, Yin G. Safety of paclitaxel-coated devices in the femoropopliteal arteries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275888.

⁷ 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*. 2021;28(5):755-777.

⁸ Parikh SA, Schneider PA, Mullin CM, Rogers T, Gray WA. Mortality in randomised controlled trials using paclitaxel-coated devices for femoropopliteal interventional procedures: an updated patient-level meta-analysis. *Lancet*. 2023;402(10415):1848-1856.

⁹ Wargny M, Leux C, Chatellier G, Coudol S, Gourraud PA, Gouëffic Y. Mortality in a Nationwide Practice-Based Cohort Receiving Paclitaxel-Coated Devices for Lower Limb Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(13):1207-1221.

¹⁰ Food and Drug Administration. UPDATE: Paclitaxel-Coated Devices to Treat Peripheral Arterial Disease Unlikely to Increase Risk of Mortality - Letter to Health Care Providers. July 11th 2023. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>

¹¹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Paclitaxel coated devices (PCD) used in the treatment of peripheral arterial disease: update to previous MHRA guidance on use. February 5th 2024. Disponible à l'adresse : <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/paclitaxel-coated-devices-pcd-used-in-the-treatment-of-peripheral-arterial-disease-update-to-previous-mhra-guidance-on-use-where-indicated-pcd-can-be-considered-as-a-treatment-option-for-both-critical-limb-ischemia-cli-and-interm>

¹² Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, *et al* ; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;ehae179.

¹³ Writing Committee Members; Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP *et al.* 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(24):2497-2604.

analyse n'indiquait pas que l'utilisation de dispositifs recouverts de paclitaxel est associée à un risque de mortalité tardive.

De plus, la FDA a également examiné les résultats du risque de mortalité tardive des études suivantes : SWEDEPAD, VOYAGER PAD, BARMER, l'étude de la *U.S. Veterans Health Administration* et l'étude Medicare SAFE-PAD. Aucune de ces études, dont le suivi moyen ou médian allait de 1,7 à 3,5 ans, n'a mis en évidence un risque de mortalité tardive associé aux dispositifs recouverts de paclitaxel. Le suivi à plus long terme de ces études est en cours.

MHRA (2024)¹¹

La MHRA a mis à jour sa précédente directive (DSI/2022/003)¹⁴ sur l'utilisation des dispositifs recouverts de paclitaxel dans le traitement des maladies artérielles périphériques. La MHRA a procédé à une nouvelle évaluation de la littérature publiée avec des données à long terme. À la suite de cet examen, la MHRA a mis à jour ses précédentes recommandations et a supprimé les restrictions relatives à l'indication, à la dose de paclitaxel et à l'exposition répétée des dispositifs recouverts de paclitaxel. Il a été conclu que les nouvelles études ne soutenaient pas un risque accru statistiquement significatif de préjudice associé à l'utilisation des stents recouverts de paclitaxel lorsqu'ils sont utilisés pour traiter des patients atteints de maladies artérielles périphériques, indépendamment du type de maladie, de la gravité ou d'une autre variable associée.

Ainsi, lorsqu'il est indiqué, le stent renobé de paclitaxel peut être considéré comme une option thérapeutique chez les patients souffrant d'ischémie critique des membres ou de claudication intermittente.

ESVS (2024)⁴

L'ESVS indique que les progrès rapides dans le traitement endovasculaire ont conduit à l'extension de son utilisation pour des lésions longues du segment fémoro-poplitée chez les patients **claudicants** : *« le traitement endovasculaire a désormais largement remplacé la chirurgie ouverte comme stratégie de revascularisation de première intention pour les lésions fémoro-poplitées de moins de 25 cm, compte tenu du succès technique initial élevé et de la faible morbidité péri-interventionnelle »*.

Ces nouvelles recommandations se basent sur les résultats de la méta-analyse de Koeckerling *et al.* (2023)¹⁵, qui a évalué l'efficacité et la sécurité des dispositifs endovasculaires pour le traitement de la claudication intermittente due à des lésions athérosclérotiques *de novo* dans les artères aorto-iliaques, fémoro-poplitées et infrapoplitées. Pour les lésions fémoro-poplitées, l'angioplastie par ballonnet enrobé de paclitaxel a été associée à une plus grande probabilité de perméabilité primaire, à un risque plus faible de revascularisation de la lésion cible et à des estimations similaires du risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à l'angioplastie par ballonnet non enrobé pour un suivi à court, moyen et long terme.

Enfin, l'ESVS indique également que l'augmentation potentielle de la mortalité à long terme associée aux dispositifs recouverts de paclitaxel a été largement réfutée par les données d'une étude randomisée plus importante et par plusieurs méta-analyses actualisées^{6,7,16}.

¹⁴ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Paclitaxel drug-coated balloons (DCBs) or drug-eluting stents (DESS): Updated position on use in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication DSI/2022/003. April 5th 2022. Disponible à l'adresse : <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/paclitaxel-drug-coated-balloons-dcbs-or-drug-eluting-stents-dess-updated-position-on-use-in-patients-with-critical-limb-ischaemia-and-intermittent-claudication-dsi-slash-2022-slash-003>

¹⁵ Koeckerling D, Raguindin PF, Kastrati L, Bernhard S, Barker J, Quiroga Centeno AC *et al.* Endovascular revascularization strategies for aortoiliac and femoropopliteal artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023 Mar;44(11):935-950.

¹⁶ Nordanstig J, James S, Andersson M, Andersson M, Danielsson P, Gillgren P *et al.* Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2538-2546.

Les recommandations de l'ESVS pour les patients atteints de **claudication intermittente** invalidante nécessitant une revascularisation sont les suivantes :

Lésions	Recommandations	Classe / Niveau
Lésions sténo-occlusive fémoro-poplitées	Il est recommandé de procéder à une sélection minutieuse en vue d'une revascularisation, en mettant en balance l'indication du traitement et le degré d'invalidité, les résultats des thérapies non invasives, les comorbidités concomitantes, les risques procéduraux et la perméabilité attendue de la procédure, en raison de l'incertitude qui subsiste quant aux avantages et aux risques cliniques durables.	I / C
Lésions fémoro-poplitées TASC ¹⁷ type II A/B	L'utilisation complémentaire d'une angioplastie par ballonnet enrobé de paclitaxel doit être envisagée après une angioplastie par ballonnet optimale sans nécessité de mise en place d'un stent.	IIa / A
Lésions fémoro-poplitées	Une endoprothèse métallique nue de première intention n'est pas recommandée par rapport à une angioplastie par ballonnet avec endoprothèse provisionnelle dans les lésions fémoro-poplitées en raison des taux défavorables de perméabilité secondaire chez les patients présentant une resténose dans l'endoprothèse.	III / C (consensus)
	La mise en place d'une endoprothèse à élution de médicaments doit être envisagée si l'angioplastie fémoro-poplitée par ballonnet simple donne des résultats sous-optimaux, c'est-à-dire en cas de sténose résiduelle ou de dissection.	IIa / B
	L'utilisation systématique de l'athérectomie n'est pas recommandée en raison de l'absence de supériorité de l'athérectomie par rapport aux thérapies endovasculaires conventionnelles en termes d'efficacité et de sécurité.	III / A
Lésions fémoro-poplitées longues (> 20 cm)	Les stents couverts peuvent être considérés comme une alternative aux stents métalliques nus dans le traitement des lésions fémoro-poplitées longues (> 20 cm) en raison des taux de perméabilité favorables.	IIb / B
Occlusions fémoro-poplitées longues et fortement calcifiées	La stratégie de revascularisation doit être individualisée et tenir compte des caractéristiques du patient et de la lésion, de l'expérience du centre et de l'intervenant, de la disponibilité des dispositifs et de la présence ou de l'absence d'un conduit veineux adéquat.	IIa / C (consensus)

L'ESVS 2024 ne mentionne pas le stade **ischémie critique** dans ses recommandations.

ESC (2024)¹²

Il s'agit d'une actualisation des recommandations de 2017¹⁸.

Concernant les dispositifs à base de paclitaxel, l'ESC s'appuie sur les recommandations de la FDA qui considère désormais que ces dispositifs sont sûrs et efficaces pour les lésions fémoro-poplitées.

L'ESC indique qu'en cas de revascularisation, la technique endovasculaire doit être le premier choix, y compris pour les lésions complexes et en particulier chez les patients à haut risque chirurgical. Ses recommandations pour les lésions fémoro-poplitées au stade **claudication** sont les suivantes :

Recommandations	Niveau de preuve
Il est recommandé d'adapter le mode et le type d'options de revascularisation à la localisation anatomique de la lésion, à sa morphologie et à l'état général du patient.	I / C
Pour les lésions fémoro-poplitées, un traitement à élution médicamenteuse doit être considéré comme la stratégie de premier choix.	IIa / A

¹⁷ Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document II (TASC II) : lésions "A" représentent celles qui donnent d'excellents résultats et doivent être traitées par voie endovasculaire. Les lésions "B" offrent des résultats suffisamment bons avec les méthodes endovasculaires pour que cette approche soit toujours privilégiée en premier lieu.

¹⁸ Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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;39(9):763-816.

Pour les lésions fémoro-poplitées, si une revascularisation est indiquée, une thérapie endovasculaire doit être envisagée.	Ila / B
Pour les lésions fémoro-poplitées, si une revascularisation est indiquée, une approche chirurgicale ouverte doit être envisagée lorsqu'une veine autologue (par exemple la grande veine saphène) est disponible chez les patients présentant un faible risque chirurgical.	Ila / C

Les recommandations pour les patients au stade d'**ischémie critique** sont les suivantes :

Recommandations	Niveau de preuve
Il est recommandé d'utiliser des veines autologues comme technique pour le pontage infra-inguinal.	I / B
Une évaluation individuelle du risque (évaluant le risque procédural individuel du patient entre la revascularisation endovasculaire et la revascularisation chirurgicale) par une équipe vasculaire multidisciplinaire est recommandée.	I / C
Le traitement endovasculaire peut être envisagé en première intention, en particulier chez les patients présentant un risque chirurgical accru ou des veines autologues inadéquates.	IIb / B

ACC/AHA (2024)¹³

Les recommandations pour les patients **claudicants** ne répondants pas aux autres options thérapeutiques recommandées sont les suivantes :

Recommandations	Niveau de preuve
La revascularisation endovasculaire est efficace pour améliorer les performances de marche et la qualité de vie.	I / A
La revascularisation chirurgicale est raisonnable si le risque péri-opératoire est acceptable et si les facteurs techniques suggèrent des avantages par rapport aux approches endovasculaires.	Ila / B-NR
Chez les patients qui subissent une revascularisation chirurgicale, un pontage de l'artère poplitée avec une veine autogène est recommandé par rapport à un greffon prothétique.	I / A

Pour les patients au stade **ischémie critique**, les recommandations suivantes sont données :

Recommandations	Niveau de preuve
Chez les patients qui subissent une revascularisation chirurgicale, le pontage des artères poplitées ou infra-poplitées doit être réalisé avec une veine autologue si disponible.	I / A
Chez les patients dont l'ischémie est due à une maladie infra-inguinale, l'anatomie, le conduit disponible, les comorbidités et les préférences du patient doivent être pris en compte dans le choix de la stratégie de revascularisation optimale (pontage chirurgical ou revascularisation endovasculaire).	I / B-R

Au total, les agences de santé (FDA et MHRA) et sociétés savantes s'accordent pour lever les restrictions sur les ballons et endoprothèses recouverts de paclitaxel.

Pour les patients avec une AOMI symptomatique au stade claudication, la revascularisation endovasculaire est la technique à privilégier pour les lésions non complexes de longueur ≤ 25 cm.

Au stade ischémie critique, la revascularisation chirurgicale est la stratégie de premier choix. Le pontage avec greffon autologue veineux est à privilégier.

La décision doit être individualisée selon les caractéristiques du patient et de la lésion.

→ Étude non spécifique

Étude DETECT sur base de données médico-administrative (2021)

Il s'agit d'une étude dont l'objectif était de comparer la mortalité toutes causes des patients ayant bénéficié d'une revascularisation endo-vasculaire fémoro-poplitée par un dispositif enrobé de paclitaxel par rapport à un dispositif non actif chez des patients avec un suivi moyen de 4,1 ans.

Méthode

L'étude DETECT est une cohorte nationale construite à partir de données médico-administratives du SNDS (Système National de Données de Santé).

Tous les patients âgés ≥ 18 ans ayant eu un traitement endovasculaire dans un établissement de santé français public ou privé, entre le 1er octobre 2011 et le 31 décembre 2019, ont été inclus.

Le critère d'évaluation principal portait sur la mortalité toutes causes.

Une analyse multivariée sur modèles de Cox et un score de propension ont été utilisés.

Résultats

Au total, 259 137 patients, dont 239 054 dans le groupe contrôle (67 617 angioplasties par ballonnet (PTA), 162 901 endoprothèses métalliques nues (BMS) et 8 536 endoprothèses couvertes) et 20 083 (7,7%) dans le groupe paclitaxel (DCB seul (n=6 804), DES seul (n=12 455) et association de DCB et DES (n=824)) ont été inclus.

Les patients du groupe paclitaxel étaient plus jeunes que ceux du groupe contrôle (71 ans vs 74 ans). Ils présentaient davantage d'antécédents de pathologie coronarienne, de pathologie artérielle périphérique ou de procédures pour membres inférieurs.

La durée médiane de suivi était de 3,2 ans dans le groupe paclitaxel et de 4,2 ans dans le groupe contrôle.

Les analyses multivariées suggèrent que le traitement des lésions fémoro-poplitées par un dispositif enrobé de paclitaxel est associé à un risque de mortalité inférieur par rapport au groupe contrôle (HR=0,86 [IC95%: 0,84-0,89] ; $p < 0,001$).

La mortalité toutes causes était également plus faible dans l'analyse par score de propension (plus proche voisin) : HR=0,92 [IC95%: 0,89-0,96] ; $p < 0,001$. Dans le groupe DES uniquement (DCB exclus), la mortalité toutes causes était plus faible que le groupe contrôle : HR=0,92 [IC95%: 0,88-0,96] ; $p < 0,001$.

Commentaire

Cette étude, réalisée sur la base de données SNDS, rapporte une absence de surmortalité liée aux endoprothèses à élution de paclitaxel. Toutefois, elle présente une méthodologie de qualité très moyenne en raison des écarts entre le plan d'analyse statistique et le rapport, laissant penser à un choix basé sur l'examen des résultats. Par ailleurs, une analyse basée sur un score de propension de haute dimension ainsi qu'une analyse pondérée (inverse de la probabilité d'être traité) auraient été plus adéquates pour pallier l'absence de certaines variables cliniques dans le SNDS, qui peuvent être des facteurs de confusion. Pour finir, le SNDS est une base de données médico-administrative conçue pour collecter des informations de nature médico-économique. La qualité des données est donc potentiellement susceptible d'erreurs ou de biais de codage.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Une étude contrôlée randomisée de supériorité multicentrique en simple aveugle, nommée EMINENT, de Gouëffic *et al.* (2022)¹⁹ dont l'objectif était de confirmer l'efficacité supérieure d'ELUVIA par rapport aux stents métalliques nus chez 775 patients avec des lésions de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale d'une longueur allant jusqu'à 210 mm avec un suivi à 12 mois ;
- Une étude contrôlée randomisée de non-infériorité multicentrique (65 centres) en simple aveugle, nommée IMPERIAL, de Müller-Hülsbeck *et al.* (2021)²⁰ qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse ELUVIA par rapport à ZILVER PTX dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale chez 465 patients avec un suivi à 24 mois ;
- Une étude monocentrique à collecte des données prospective de Stavroulakis *et al.* (2021)²¹ et de Torsello *et al.* (2024)²² (résultats à 5 ans) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'ELUVIA chez 130 patients présentant des lésions fémoro-poplitées longues et complexes avec un suivi à 60 mois ;
- Une étude de Shibata *et al.* (2023)²³, multicentrique (Japon), comparative, à collecte prospective des données, qui visait à comparer les stents ELUVIA et ZILVER PTX dans le traitement des lésions fémoro-poplitées chez 184 patients avec un suivi à 12 mois.
- Une étude multicentrique (Japon) à collecte prospective des données de Iida *et al.* (2022)²⁴ dont l'objectif était d'évaluer les risques de resténose et de dégénérescence anévrysmale à 12 mois chez 1 097 patients atteints de lésions fémoro-poplitées symptomatiques ;
- Une étude multicentrique (Japon) à collecte rétrospective des données de Ichihashi *et al.* (2022)²⁵ qui visait à comparer ELUVIA et l'endoprothèse couverte VIABAHN chez 590 patients atteints de lésions fémoro-poplitées avec un suivi médian de 11,9 mois.

Par ailleurs, il a été identifié la publication de Gray *et al.* (2024)²⁶ décrivant les résultats à 5 ans de l'étude IMPERIAL.

¹⁹ Gouëffic Y, Torsello G, Zeller T, Esposito G, Vermassen F, Hausegger KA *et al.* Efficacy of a Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stents for Symptomatic Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: Primary Results of the EMINENT Randomized Trial. *Circulation*. 2022;146(21):1564-1576.

²⁰ Müller-Hülsbeck S, Benko A, Soga Y, Fujihara M, Iida O, Babaev A *et al.* Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(3):368-375.

²¹ Stavroulakis K, Torsello G, Bosiers M, Argyriou A, Tsilimparis N, Bisdas T. 2-Year Outcomes of the Eluvia Drug-Eluting Stent for the Treatment of Complex Femoropopliteal Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(6):692-701.

²² Torsello GF, Stavroulakis K, Bisdas T, Cardona Y, Wichmann K, Torsello GB. Treatment of Femoropopliteal Artery Disease with Polymer-Coated Drug-Eluting Stent: 5-Year Results of a Prospective, Non-Randomized Study Including the Halo Phenomenon. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2024;47(2):177-185.

²³ Shibata T, Iba Y, Shingaki M, Yamashita O, Tsubakimoto Y, Kimura F *et al.* One Year Outcomes of Zilver PTX Versus Eluvia for Femoropopliteal Disease in Real-World Practice: REALDES Study. *J Endovasc Ther*. 2023;15266028231179861.

²⁴ Iida O, Takahara M, Soga Y, Yamaoka T, Fujihara M, Kawasaki D *et al.* 1-Year Outcomes of Fluoropolymer-Based Drug-Eluting Stent in Femoropopliteal Practice: Predictors of Restenosis and Aneurysmal Degeneration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(6):630-638.

²⁵ Ichihashi S, Takahara M, Yamaoka T, Hara M, Kobayashi T, Tamai H *et al.* Drug Eluting Versus Covered Stent for Femoropopliteal Artery Lesions: Results of the ULTIMATE Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;64(4):359-366.

²⁶ Gray WA, Soga Y, Fujihara M, Iida O, Babaev A, Kawasaki D *et al.* Polymer-based drug-eluting stent treatment extends the time to reintervention for patients with symptomatic femoropopliteal artery disease: clinical evidence and potential economic value. *J Comp Eff Res*. 2024;13(6):e240025.

Étude EMINENT de Gouëffic et al. (2022)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

EMINENT est une étude contrôlée randomisée de supériorité multicentrique en simple aveugle dont l'objectif était de confirmer l'efficacité supérieure d'ELUVIA par rapport aux stents métalliques nus chez 775 patients avec des lésions de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale d'une longueur allant jusqu'à 210 mm avec un suivi à 12 mois.

Méthode

Les patients inclus avaient une ischémie symptomatique chronique du membre inférieur de classe Rutherford 2, 3, ou 4 avec des lésions sténotiques dans l'artère native fémorale superficielle et/ou l'artère poplitée proximale :

- degré de sténose $\geq 70\%$ par évaluation angiographique,
- diamètre de vaisseau compris entre 4 et 6 mm,
- longueur totale de la lésion comprise entre 30 et 210 mm.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire évaluée à 12 mois, définie par un ratio du pic systolique de vélocité dans l'artère $\leq 2,4$ lors de la consultation à 12 mois (± 30 jours), évaluée par un core lab indépendant, en l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement motivée ou de pontage de la lésion.

L'objectif était de montrer la supériorité d'ELUVIA par rapport aux endoprothèses métalliques nues (BMS).

Résultats

Entre octobre 2016 et mars 2020, 775 patients ont été inclus et randomisés 2:1 dans l'étude : 508 patients dans le groupe ELUVIA (583 endoprothèses ELUVIA implantées) et 267 patients dans le groupe BMS (294 endoprothèses métalliques nues implantées).

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

% (n/n)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Âge, ans	68,9 $\pm$ 8,7	68,9 $\pm$ 9,1
Femmes	28,5% (145/508)	32,6% (87/267)
Antécédents de tabagisme		
Courant	36,0% (183/508)	36,0% (96/267)
Jamais	17,9% (91/508)	16,5% (44/267)
Précédent	39,6% (201/508)	41,6% (111/267)
Inconnu	6,5% (33/508)	6,0% (16/267)
Diabète traité médicalement	31,9% (162/508)	32,6% (87/267)
Hyperlipidémie	67,1% (341/508)	68,2% (182/267)
Hypertension	78,1% (397/508)	76,0% (203/267)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	12,8% (65/508)	12,4% (33/267)
Maladie coronarienne	31,3% (159/508)	36,0% (96/267)
Antécédents d'infarctus du myocarde	14,8% (75/508)	15,4% (41/267)
Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive	6,9% (35/508)	4,9% (13/267)
Antécédents d'insuffisance rénale	11,6% (59/508)	8,2% (22/267)

Classe Rutherford		
1	0,2% (1/507)	0,0% (0/267)
2	29,6% (150/507)	35,2% (94/267)
3	66,3% (336/507)	62,2% (166/267)
4	3,6% (18/507)	2,6% (7/267)
5	0,4% (2/507)	0,0% (0/267)
Index de pression systolique	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2

Les caractéristiques des lésions étaient les suivantes :

% (n/n)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Segments artériels		
Ostial	0,4% (2/472)	0,4% (1/253)
Artère fémorale superficielle proximale	7,6% (36/472)	7,5% (19/253)
Artère fémorale moyenne superficielle	50,0% (236/472)	49,8% (126/253)
Artère fémorale superficielle distale	71,4% (337/472)	70,4% (178/253)
Poplitée proximale	18,0% (85/472)	19,4% (49/253)
Diamètre du vaisseau de référence, mm	5,1 ± 0,6	5,0 ± 0,6
Pourcentage de sténose du diamètre	86,6% ± 15,2	85,5% ± 15,3
Occlusion (sténose à 100%)	42,3% (195/461)	39,9% (101/253)
Longueur de la lésion cible, mm	75,6 ± 50,3	72,2 ± 47,0
Longueur de l'endoprothèse, mm	105,8 ± 48,4	109,2 ± 49,8
Calcification		
Aucune	13,0% (62/476)	12,2% (31/254)
Douleur légère	31,1% (148/476)	28,3% (72/254)
Modérée	21,6% (103/476)	26,0% (66/254)
Forte douleur	30,3% (144/476)	31,1% (79/254)
Inconnue	4,0% (19/476)	2,4% (6/254)

- Critère de jugement principal à 12 mois

La perméabilité primaire à 12 mois des patients du groupe ELUVIA était statistiquement supérieure au groupe BMS.

% (n/N)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)	Différence (IC95%)	p-value
En ITT				
Perméabilité primaire à 12 mois	83,2% (337/405)	74,3% (165/222)	8,9 (2,1;15,7)	< 0,01

- Critères de jugement secondaires

L'amélioration hémodynamique était de 79,0% (331/419) dans le groupe ELUVIA et de 76,8% (179/233) dans le groupe BMS.

Les résultats de qualité de vie EQ-5D-5L rapportent une amélioration de 0,9 ± 0,2 dans le groupe ELUVIA et de 0,9 ± 0,1 dans le groupe BMS à 12 mois.

Les tests de limitation de la marche et de 6 minutes ont montré une amélioration de la marche dans les deux groupes.

La distribution des catégories de Rutherford semble améliorée après la procédure : 84,1% des patients du groupe ELUVIA et 77,5% des patients du groupe BMS présentaient une catégorie 0 ou 1 à 12 mois.

— Événements indésirables

L'absence d'événements indésirables graves à 12 mois était de 88,2% (418/474) dans le groupe ELUVIA et de 88,2% (232/263) pour le groupe BMS.

% (n/N) En ITT	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Événements indésirables graves†	11,8% (56/474)	11,8% (31/263)
Mortalité toutes causes	2,7% (13/474)	1,1% (3/263)
Amputation majeure du membre	0,2% (1/474)	0% (0/263)
Revascularisation de la lésion cible	8,9% (42/474)	10,6% (28/263)

† Ensemble de données traitées. Inclut les événements survenus jusqu'à la limite supérieure de la fenêtre de visite (jour 395) ; les patients présentant un événement ou ayant atteint la limite inférieure de la fenêtre de visite (jour 335) sont inclus dans le dénominateur.

Commentaires

L'étude contrôlée randomisée, EMINENT, démontre que l'endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA est supérieure en termes de perméabilité primaire à 12 mois par rapport aux endoprothèses métalliques nues (83,2% vs 74,3%, $p < 0,01$) chez des patients claudicants majoritairement aux stades 2 et 3 de Rutherford avec des lésions de longueur moyenne de 75,6 et 72,2 mm respectivement. Les critères secondaires sont de nature exploratoire.

Étude IMPERIAL de Müller-Hülsbeck et al. (2021) et Gray et al. (2024)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe. Les résultats à 12 mois ayant été précédemment analysés dans l'avis du 18/12/2018² de la CNEDiMTS, seuls les résultats à 24 et 60 mois sont décrits.

IMPERIAL est une étude prospective, multicentrique (65 centres), contrôlée, randomisée, en simple aveugle de non-infériorité qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA par rapport à l'endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale.

Méthode

Les patients inclus avaient une artériopathie oblitérante des membres inférieures (stade 2, 3 ou 4 de Rutherford) associé à une sténose ($\geq 70\%$), une resténose de longueur comprise entre ≥ 30 mm et ≤ 140 mm ou une occlusion (≤ 120 mm) localisée dans l'artère fémorale superficielle et/ou l'artère poplitée proximale.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux d'événements indésirables majeurs, associant la mortalité de toute cause à 1 mois de suivi, une amputation majeure du membre traité à 12 mois de suivi et/ou le taux de revascularisation de la lésion cible à 12 mois de suivi.

Le critère de jugement principal d'efficacité perméabilité primaire évaluée à 12 mois de suivi, définie par un ratio de vitesse systolique maximale (PSVR, Peak Systolic Velocity Ratio) $\leq 2,4$ en l'absence

de revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée²⁷ et de pontage de la lésion cible (évaluation par échographie duplex – DUS, évaluation par un corelab indépendant).

L'objectif était de montrer la non-infériorité d'ELUVIA par rapport à ZILVER PTX.

Résultats

Entre le 3 décembre 2015 et le 15 février 2017, 465 patients (465 lésions) étaient inclus dans l'étude : 309 patients dans le groupe ELUVIA (319 endoprothèses ELUVIA implantées) et 156 patients dans le groupe ZILVER PTX (197 endoprothèses ZILVER PTX implantées).

– Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

N (%)	ZILVER PTX (n=156)	ELUVIA (n=309)
Âge (ans)	67,8 ± 9,4	68,5 ± 9,5
Sexe (homme)	66,7% (104/156)	66,0% (204/309)
Tabagisme		
– Aucun	14,1% (22/156)	13,6% (42/309)
– Passé	43,6% (68/156)	50,8% (157/309)
– Actuelle	40,4% (63/156)	35,3% (109/309)
– Inconnu	1,9% (3/156)	0,3% (1/309)
Diabète		
– Type 1	4,4% (3/68)	2,3% (3/129)
– Type 2	94,1% (64/68)	92,2% (119/129)
– Inconnu	1,5% (1/68)	5,4% (7/129)
Insuffisance cardiaque congestive	7,8% (12/154)	8,5% (26/307)
Coronaropathie	45,2% (70/155)	50,8% (156/307)
Hyperlipidémie	75,6% (118/156)	76,3% (235/308)
Hypertension	85,3% (133/156)	82,2% (254/309)
Infarctus du myocarde	17,5% (27/154)	19,6% (60/306)
Insuffisance rénale	7,1% (11/156)	8,1% (25/309)

– Les caractéristiques des lésions étaient les suivantes :

N (%)	ZILVER PTX (n=156)	ELUVIA (n=309)
Segment traité		
– Ostial	0,6% (1/156)	1,6% (5/309)
– Proximal	10,3% (16/156)	12,9% (40/309)
– Milieu	66,7% (104/156)	65,0% (201/309)
– Distal	65,4% (102/156)	66,3% (205/309)
– Artère poplitée proximale	12,7% (13/102)	18,0% (37/205)
Longueur de lésion (cm)	8,18 ± 3,73 (n=154)	8,65 ± 3,69 (n=308)
Degré de calcification		
– Aucune/légère	32,3% (50/155)	36,5% (112/307)
– Modérée	34,8% (54/155)	22,8% (70/307)
– Sévère	32,3% (50/155)	40,1% (123/307)

²⁷ Un TLR cliniquement prouvé était défini par une réintervention dans les 5 mm proximaux ou distaux de la lésion initiale pour des sténoses ≥ 50% en présence de symptômes récurrents (≥ 1 modification de la catégorie de Rutherford) ou associé à une diminution de l'ABI/TBI ≥ 20% ou ≥ 0,15 dans le segment traité.

– Inconnu	0,6% (1/155)	0,7% (2/307)
Diamètre de sténose (%)	80,8% ± 16,4% (n = 155)	80,7% ± 16,5% (n = 308)
– < 50%	1,9% (3/155)	1,6% (5/308)
– 50 – 99%	67,7% (105/155)	67,2% (207/308)
– 100%	30,3% (47/155)	31,2% (96/308)
Ulcération	2,6% (4/156)	5,2% (16/309)
Anévrisme	2,6% (4/156)	0 (0/309)

Résultats à 24 mois :

– Sécurité

L'absence d'évènement indésirable majeur après 24 mois était de 85,8% (236/275) pour le groupe ELUVIA et de 79,9% (107/134) pour le groupe ZILVER PTX.

24 mois	ELUVIA (N=309)	ZILVER PTX (N=156)
Évènement indésirable majeur*	14,2% (39/275)	20,1% (27/134)
– Décès toutes causes confondues à 1 mois	0 (0/275)	0 (0/134)
– Amputation majeure d'un membre cible	1,5% (4/275)	0,7% (1/134)
– Revascularisation de la lésion cible	13,5% (37/275)	20,1% (27/134)
– Cliniquement motivé**	12,7% (35/275)	20,1% (27/134)
– Non cliniquement motivé	0,7% (2/275)	0 (0/134)
Décès toutes causes confondues***	7,1% (21/295)	8,3% (12/145)
Thrombose de l'endoprothèse***	3,1% (9/295)	4,1% (6/145)

* Un évènement indésirable majeur est défini comme la mort jusqu'à 1 mois, l'amputation majeure d'un membre cible, la revascularisation de la lésion cible. Le dénominateur MAE (275) est basé sur 1) les sujets atteints d'un MAE (c-à-d. décès jusqu'à 1 mois, amputation majeure d'un membre cible [au niveau de la cheville ou au-dessus] ou revascularisation de la lésion cible) jusqu'à 24 mois, et 2) sujets sans évènement mais avec un temps de suivi jusqu'à ou au-delà de la fenêtre de visite la plus précoce.

** Définie comme une réintervention dans les 5 mm proximaux ou distaux du segment de traitement initial pour une sténose du diamètre angiographique ≥ 50% en présence de symptômes récurrents (c'est-à-dire augmentation de la classe de Rutherford d'au moins 1) ou d'une diminution de l'ABI d'au moins 0,15 ou 20% dans le segment traité.

*** Le dénominateur (295) jugé par le Comité des événements cliniques (CEC) est basé sur 1) les sujets ayant subi des événements jugés par le CEC (c.-à-d. tout décès, lésion cible/revascularisation des vaisseaux, amputation d'un membre cible ou thrombose de l'endoprothèse) au cours des 24 mois, et 2) les sujets n'ayant subi aucun évènement mais un temps de suivi jusqu'à ou au-delà de la première fenêtre de visite.

– Efficacité

Les estimations de Kaplan-Meier de perméabilité primaire à 24 mois étaient de 83,0% pour ELUVIA et de 77,1% pour ZILVER PTX.

Les estimations de Kaplan-Meier de l'absence de revascularisation des lésions cibles (TLR) cliniquement motivées, étaient respectivement de 87,9% et 81,0%.

Résultats à 60 mois :

– Efficacité

Les taux de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées (TLR) étaient de 29,3% (68/232) pour ELUVIA et de 34,2% (39/114) pour ZILVER PTX.

Parmi les patients ayant subi une première revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées dans les 3 ans de suivi, le temps moyen jusqu'à la réintervention était plus long pour les patients traités avec ELUVIA que pour ceux traités avec ZILVER PTX (581 jours contre 414 jours). Cela équivaut à un temps moyen jusqu'à TLR de 19,4 mois pour les patients traités avec ELUVIA, tandis que le temps pour ceux traités avec ZILVER PTX était de 13,8 mois, soit une différence d'environ 5,5 mois. Sur une période de suivi de 5 ans, la différence de temps n'était plus que de 92 jours ou 3 mois.

Les taux d'amputation majeure du membre cible étaient de 3,4% (8/232) pour ELUVIA et de 2,6% (3/114) pour ZILVER PTX, respectivement.

Les estimations de Kaplan-Meier de perméabilité primaire à 5 ans étaient de 69,6% pour ELUVIA et de 67,4% pour ZILVER PTX.

— Sécurité

Le taux de mortalité toutes causes confondues à 5 ans était de 18,8% (58/309) pour ELUVIA et de 17,9% (28/156) pour ZILVER PTX.

Commentaire

L'étude contrôlée randomisée multicentrique comparant ELUVIA à ZILVER PTX est satisfaisante d'un point de vue méthodologique. Les résultats à 24 mois indiquent une absence d'évènement indésirable majeur de 85,8% pour le groupe ELUVIA et de 79,9% pour le groupe ZILVER PTX ainsi qu'une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées respectivement de 87,9% et 81,0%. Les résultats à 60 mois rapportent une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées de 70,7% pour ELUVIA et de 65,8% pour ZILVER PTX.

Autres études retenues

Étude	Objectif / Méthode	Caractéristiques des patients/ lésions	Résultats	Commentaires																								
Stavroulakis et al. (2021) Torsello et al. (2024)	Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité d'ELUVIA chez 130 patients présentant des lésions fémoro-poplitées longues et complexes.	Caractéristiques des patients : <table><tr><td>n (%)</td><td>ELUVIA N=130</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>82 (63%)</td></tr><tr><td>Age, ans</td><td>71 ± 8</td></tr><tr><td>Antécédent de pontage périphérique</td><td>3 (2%)</td></tr><tr><td>Antécédent d'intervention endovasculaire périphérique</td><td>15 (11%)</td></tr><tr><td>Catégorie Rutherford</td><td></td></tr><tr><td>.3</td><td>90 (69%)</td></tr><tr><td>.4</td><td>13 (10%)</td></tr><tr><td>.5</td><td>21 (16%)</td></tr><tr><td>.6</td><td>7 (5%)</td></tr></table>	n (%)	ELUVIA N=130	Hommes	82 (63%)	Age, ans	71 ± 8	Antécédent de pontage périphérique	3 (2%)	Antécédent d'intervention endovasculaire périphérique	15 (11%)	Catégorie Rutherford		.3	90 (69%)	.4	13 (10%)	.5	21 (16%)	.6	7 (5%)	CJP : Perméabilité primaire – 12 mois : 90% (IC95% : 84,96- 95,62) – 24 mois : 71% (IC95% : 60,54-80,69) – 60 mois : 65%.	Caractère monocentrique de l'étude. CJP est un critère angiographique. 100% des lésions > 150 mm dont 40% > 250 mm.				
	n (%)	ELUVIA N=130																										
	Hommes	82 (63%)																										
	Age, ans	71 ± 8																										
	Antécédent de pontage périphérique	3 (2%)																										
	Antécédent d'intervention endovasculaire périphérique	15 (11%)																										
	Catégorie Rutherford																											
	.3	90 (69%)																										
	.4	13 (10%)																										
	.5	21 (16%)																										
.6	7 (5%)																											
Méthode : étude monocentrique, non comparative, à collecte prospective des données.		CJS :																										
Critère de jugement principal (CJP) : perméabilité primaire		Perméabilité secondaire : – 12 mois : 95% – 24 mois : 80%																										
Critères de jugement secondaires (CJS) : perméabilité secondaire, absence de revascularisation de la lésion cible, survie sans amputation majeure, absence d'événements cardiaques et cérébro-vasculaires majeurs et absence de conversion en chirurgie.		Absence de revascularisation lésion cible : – 12 mois : 94% – 24 mois : 80% – 60 mois : 79%																										
Suivi médian de 60 (23-70) mois.		Absence d'amputation majeure : – 12 mois : 99% – 24 mois : 98% – 60 mois : 96%																										
	Caractéristiques des lésions : <table><tr><td>n (%)</td><td>Nb lésions (N=137)</td></tr><tr><td>Longueur moyenne lésion</td><td>194 ±108 mm</td></tr><tr><td>Longueur lésion > 150 mm</td><td>82 (60%)</td></tr><tr><td>Longueur lésion > 250 mm</td><td>54 (40%)</td></tr><tr><td>Occlusion chronique totale</td><td>101 (74%)</td></tr><tr><td>Calcification</td><td>99 (72%)</td></tr><tr><td>PACSS score*</td><td></td></tr><tr><td>1</td><td>21 (21%)</td></tr><tr><td>2</td><td>11 (11%)</td></tr><tr><td>3</td><td>33 (33%)</td></tr><tr><td>4</td><td>34 (34%)</td></tr><tr><td>Couverture totale lésion</td><td>83 (61%)</td></tr><tr><td>Procédures additionnelles</td><td>68 (50%)</td></tr></table>	n (%)	Nb lésions (N=137)	Longueur moyenne lésion	194 ±108 mm	Longueur lésion > 150 mm	82 (60%)	Longueur lésion > 250 mm	54 (40%)	Occlusion chronique totale	101 (74%)	Calcification	99 (72%)	PACSS score*		1	21 (21%)	2	11 (11%)	3	33 (33%)	4	34 (34%)	Couverture totale lésion	83 (61%)	Procédures additionnelles	68 (50%)	Survie sans amputation majeure : – 12 mois : 94% (98% pour la population claudicante et 85% pour la population ischémie critique) – 24 mois : 83% (93% pour la population claudicante et 61% pour la population ischémie critique) – 60 mois : 83%
n (%)	Nb lésions (N=137)																											
Longueur moyenne lésion	194 ±108 mm																											
Longueur lésion > 150 mm	82 (60%)																											
Longueur lésion > 250 mm	54 (40%)																											
Occlusion chronique totale	101 (74%)																											
Calcification	99 (72%)																											
PACSS score*																												
1	21 (21%)																											
2	11 (11%)																											
3	33 (33%)																											
4	34 (34%)																											
Couverture totale lésion	83 (61%)																											
Procédures additionnelles	68 (50%)																											
		Survie globale – 12 mois : 95% – 24 mois : 85%																										
		Évènements indésirables lors du séjour hospitalier : 7 patients (5%) – 4 complications liées au site d'accès – 2 syndromes coronariens aigus – 1 AVC ischémique.																										
		7 patients (5%) ont subi une amputation mineure pendant son séjour à l'hôpital.																										
		15 (11%) décès lors du suivis.																										

Shibata et al. (2023)	Objectif : comparer ELUVIA et ZILVER PTX dans le traitement des lésions fémoro-poplitées chez 184 patients (200 membres). Méthode : multicentrique (Japon ; 8 centres), comparative, à collecte prospective des données. CJP : perméabilité primaire définie comme l'absence de resténose ou d'occlusion sans réintervention. CJS : absence de revascularisation de la liaison cible, le type de resténose et la survie sans amputation. Suivi à 12 mois.	Caractéristiques des patients : <table><tr><th></th><th>ZILVER PTX (N=86)</th><th>ELUVIA (N=98)</th></tr><tr><td>Âge, ans</td><td>75,3 ± 8,3</td><td>76,9 ± 9,6</td></tr><tr><td>Homme</td><td>68 (71,9%)</td><td>71 (68,3%)</td></tr><tr><td>Claudication</td><td>65 (67,7%)</td><td>74 (71,2%)</td></tr><tr><td>CLTI</td><td>31 (32,3%)</td><td>30 (28,8%)</td></tr></table> Caractéristiques des lésions : <table><tr><th></th><th>ZILVER PTX (N=96)</th><th>ELUVIA (N=104)</th></tr><tr><td colspan="3">TASC II</td></tr><tr><td>A</td><td>13 (13,5%)</td><td>19 (18,3%)</td></tr><tr><td>B</td><td>23 (24,0%)</td><td>25 (24,0%)</td></tr><tr><td>C</td><td>31 (32,3%)</td><td>37 (35,6%)</td></tr><tr><td>D</td><td>29 (30,2%)</td><td>23 (22,1%)</td></tr><tr><td colspan="3">Calcification PACSS*</td></tr><tr><td>0</td><td>28 (29,2%)</td><td>36 (34,6%)</td></tr><tr><td>1</td><td>18 (18,8%)</td><td>16 (15,4%)</td></tr><tr><td>2</td><td>19 (19,8%)</td><td>15 (14,4%)</td></tr><tr><td>3</td><td>14 (14,6%)</td><td>14 (13,5%)</td></tr><tr><td>4</td><td>17 (17,7%)</td><td>23 (22,1%)</td></tr><tr><td>Occlusion totale</td><td>51 (53,1%)</td><td>59 (56,7%)</td></tr><tr><td>Longueur de la lésion, mm</td><td>185,7 ± 92</td><td>160,0 ± 99</td></tr></table> * peripheral arterial calcium scoring system.		ZILVER PTX (N=86)	ELUVIA (N=98)	Âge, ans	75,3 ± 8,3	76,9 ± 9,6	Homme	68 (71,9%)	71 (68,3%)	Claudication	65 (67,7%)	74 (71,2%)	CLTI	31 (32,3%)	30 (28,8%)		ZILVER PTX (N=96)	ELUVIA (N=104)	TASC II			A	13 (13,5%)	19 (18,3%)	B	23 (24,0%)	25 (24,0%)	C	31 (32,3%)	37 (35,6%)	D	29 (30,2%)	23 (22,1%)	Calcification PACSS*			0	28 (29,2%)	36 (34,6%)	1	18 (18,8%)	16 (15,4%)	2	19 (19,8%)	15 (14,4%)	3	14 (14,6%)	14 (13,5%)	4	17 (17,7%)	23 (22,1%)	Occlusion totale	51 (53,1%)	59 (56,7%)	Longueur de la lésion, mm	185,7 ± 92	160,0 ± 99	CJP : Taux de perméabilité primaire à 12 mois : – 84,9% pour le groupe ZILVER PTX – 88,1% pour le groupe ELUVIA CJS : Absence de revascularisation de la lésion cible d'origine clinique à 12 mois : – 88,8% pour le groupe ZILVER PTX – 90,9% pour le groupe ELUVIA Taux de perméabilité secondaire à 12 mois : – 96,4% pour le groupe ZILVER PTX (4 resténoses occlusives et 1 thrombose du stent) – 97,6% pour le groupe ELUVIA (6 resténoses occlusives et 4 thromboses du stent) Survie sans amputation : – 89,9% dans le groupe ZILVER PTX – 80,3% dans le groupe ELUVIA Taux d'amputation majeure à 12 mois : – 2,1% dans le groupe ZILVER PTX – 1,0% dans le groupe ELUVIA Tous les cas d'amputation ont été classés dans la catégorie 5 de Rutherford. Aucun des décès n'a été classé comme étant lié à la procédure ou au dispositif.	Aucune méthode d'ajustement pour assurer la comparabilité des groupes. Suivi court mais étude en cours. CJP est un critère angiographique. Longueur moyenne lésions de 16 cm pour ELUVIA. Différences dans les caractéristiques des lésions à l'inclusion (plus longues dans le groupe ZILVER PTX). Biais de sélection. Il n'était pas précisé si les patients étaient éligibles à la chirurgie.
	ZILVER PTX (N=86)	ELUVIA (N=98)																																																											
Âge, ans	75,3 ± 8,3	76,9 ± 9,6																																																											
Homme	68 (71,9%)	71 (68,3%)																																																											
Claudication	65 (67,7%)	74 (71,2%)																																																											
CLTI	31 (32,3%)	30 (28,8%)																																																											
	ZILVER PTX (N=96)	ELUVIA (N=104)																																																											
TASC II																																																													
A	13 (13,5%)	19 (18,3%)																																																											
B	23 (24,0%)	25 (24,0%)																																																											
C	31 (32,3%)	37 (35,6%)																																																											
D	29 (30,2%)	23 (22,1%)																																																											
Calcification PACSS*																																																													
0	28 (29,2%)	36 (34,6%)																																																											
1	18 (18,8%)	16 (15,4%)																																																											
2	19 (19,8%)	15 (14,4%)																																																											
3	14 (14,6%)	14 (13,5%)																																																											
4	17 (17,7%)	23 (22,1%)																																																											
Occlusion totale	51 (53,1%)	59 (56,7%)																																																											
Longueur de la lésion, mm	185,7 ± 92	160,0 ± 99																																																											
Iida et al. (2022)	Objectif : évaluer les risques de resténose et de dégénérescence anévrysmale d'ELUVIA à 12 mois. Méthode : multicentrique à collecte prospective des données (Japon ; 60 centres). CJP : resténose à 12 mois CJS : resténose occlusive, thrombose de l'endoprothèse, amputation majeure, conversion en chirurgie, événements indésirables graves survenus sur les membres et dégénérescence anévrysmale. Suivi médian à 12 (10,6-12,9) mois.	Caractéristiques des patients : 1 097 patients âgés en moyenne de 75 ± 9 ans avec 69,4% d'hommes. Caractéristiques des lésions : <table><tr><th>n (%)</th><th>Membres N=1 204</th></tr><tr><td>Ischémie critique</td><td>419 (34,8%)</td></tr><tr><td>Antécédent revascularisation</td><td>200 (16,7%)</td></tr><tr><td>Diamètre vaisseau de référence, mm</td><td>5,3 ± 0,9</td></tr><tr><td>Longueur lésion, cm</td><td>18,6 ± 9,9</td></tr><tr><td>Occlusion chronique totale</td><td>640 (53,2%)</td></tr><tr><td>Calcification :</td><td></td></tr><tr><td>Aucune</td><td>390 (32,4%)</td></tr><tr><td>Unilatérale</td><td></td></tr></table>	n (%)	Membres N=1 204	Ischémie critique	419 (34,8%)	Antécédent revascularisation	200 (16,7%)	Diamètre vaisseau de référence, mm	5,3 ± 0,9	Longueur lésion, cm	18,6 ± 9,9	Occlusion chronique totale	640 (53,2%)	Calcification :		Aucune	390 (32,4%)	Unilatérale		CJP : Resténose à 12 mois : 12,9% (IC95% : 10,4-15,3) disponible pour 81,1% (975) des lésions. CJS à 12 mois : – Resténose occlusive : 9,2% – Thrombose : 3,3% – Revascularisation de la lésion cible : 6,2% – Dégénérescence anévrysmale : 16,8% – Amputation majeure : 1,2% – Conversion en chirurgie : 0,2% – Survie globale : 91,3% – Événements indésirables graves : 1,2%	Suivi court. Longueur moyenne lésions de 18,6 cm. Spot stenting pour 223 (18,5%) lésions.																																							
n (%)	Membres N=1 204																																																												
Ischémie critique	419 (34,8%)																																																												
Antécédent revascularisation	200 (16,7%)																																																												
Diamètre vaisseau de référence, mm	5,3 ± 0,9																																																												
Longueur lésion, cm	18,6 ± 9,9																																																												
Occlusion chronique totale	640 (53,2%)																																																												
Calcification :																																																													
Aucune	390 (32,4%)																																																												
Unilatérale																																																													

		bilatérale	310 (25,7%) 504 (41,9%)		
Ichihashi et al. (2022)	Objectif : comparer ELUVIA et l'endoprothèse couverte VIABAHN chez 590 patients atteints de lésions fémoro-poplitées. Méthode : étude multicentrique (Japon) à collecte rétrospective des données. Appariement par score de propension (matching 1 :1). CJP : perméabilité primaire CJS : absence de revascularisation de la lésion cible clinique, absence d'ischémie aiguë du membre inférieur associé à une resténose, absence de thrombose de l'endoprothèse, perméabilité primaire assistée, perméabilité secondaire, absence d'amputation majeure et absence de conversion chirurgicale. Suivi médian de 11,9 (5,4-20,1) mois.	Caractéristiques des patients appariés :			CJP : Perméabilité primaire à 24 mois – ELUVIA : 75,9% ± 5,9 – VIABAHN : 69,5% ± 5,9 (p=NS) CJS : à 24 mois Absence de thrombose de l'endoprothèse : – ELUVIA : 90,4% – VIABAHN : 81,2% Absence de revascularisation de la lésion cible : – ELUVIA : 86,0% – VIABAHN : 73,1% Absence d'ischémie aiguë du membre inférieur associé à une perte de perméabilité : – ELUVIA : 98,9% – VIABAHN : 93,5% Perméabilité primaire assistée : – ELUVIA : 85,6% – VIABAHN : 79,3% Perméabilité secondaire : – ELUVIA : 94,7% – VIABAHN : 89,6% Absence de conversion en chirurgie : – ELUVIA : 96,1% – VIABAHN : 93,1% Sauvetage de membre : – ELUVIA : 97,1% – VIABAHN : 95,6%
		n (%)	VIABHAN N=109	ELUVIA N=109	
		Age, ans	74 ± 9	74 ± 9	
		Femme	25,6 (23,7%)	28,0 (25,7%)	
		Classification de Rutherford			
		1	1,2 (1,2%)	1,0 (0,9%)	
		2	13,2 (12,2%)	11,0 (10,1%)	
		3	53,5 (49,5%)	55,0 (50,5%)	
		4	8,5 (7,8%)	9,0 (8,3%)	
		5	28,4 (26,3%)	31,0 (28,4%)	
		6	3,3 (3,0%)	2,0 (1,8%)	
		Caractéristiques des lésions (cohorte appariée) :			
		n (%)	VIABHAN N=109	ELUVIA N=109	
		Antécédent de traitement endovasculaire			
		Jamais	86,8 (80,3%)	88,0 (80,7%)	
		Sans stent	6,9 (6,4%)	5,0 (4,6%)	
		Avec stent	14,4 (13,3%)	16,0 (14,7%)	
		Ballon paclitaxel	8,8 (8,1%)	10,0 (9,2%)	
		Diamètre vaisseau de référence, mm	4,9 ± 0,8	4,8 ± 0,7	
		Données manquantes	7,5 (6,9%)	9,0 (8,3%)	
		Longueur lésion, cm	23,0 ± 6,9	23,0 ± 8,5	
		Occlusion chronique	78,5 (72,7%)	80,0 (73,4%)	
		Occlusion >10 cm	54,4 (50,4%)	57,0 (52,3%)	
		Classification PACSS			
		0	30,7 (28,4%)	31,0 (28,4%)	
		1	24,4 (22,6%)	29,0 (26,6%)	
		2	13,6 (12,6%)	14,0 (12,8%)	
		3	5,2 (4,8%)	4,0 (3,7%)	
		4	34,1 (31,6%)	31,0 (28,4%)	

4.1.1.4 Etudes en cours

Un total de 4 études spécifiques à l'endoprothèse ELUVIA sont en cours :

- L'étude de Shibata et al. (2023), multicentrique (Japon), comparative, à collecte prospective des données, qui visait à comparer les stents ELUVIA et ZILVER PTX dans le traitement des lésions fémoro-poplitées chez 184 patients est toujours en cours.
- Une étude à collecte des données prospective, multicentrique, nommée ELEGANCE, qui a pour objectif de collecter les données de vie réelle d'ELUVIA, pour le traitement des lésions vasculaires périphériques. Il est prévu l'inclusion de 5 000 patients. La fin de l'étude est attendue pour 2028 (NCT04674969).
- Une étude européenne, multicentrique, à collecte des données prospective, nommée REGAL, dont l'objectif est de recueillir des données additionnelles sur l'endoprothèse ELUVIA pour le traitement des lésions fémoro-poplitées (NCT03037411). Les résultats sont en cours de publication.
- Une étude à collecte des données prospective, contrôlée, randomisée, européenne, multicentrique à 3 bras, nommée SPORTS, qui a pour objectif de comparer les résultats cliniques et angiographiques des lésions artérielles fémoro-poplitées classées TASC C et D >15 cm, traitées par un cathéter de dilatation à élution de paclitaxel (SEQUENT PLEASE OTW), une endoprothèse à élution de paclitaxel (ELUVIA) ou une endoprothèse métallique nue à base de nitinol (BMS) selon l'appréciation de l'investigateur. Le critère d'évaluation principal portait sur le diamètre de la sténose évaluée par angiographie à 12 mois. Les résultats ont été présentés au cours d'une communication orale, lors du congrès Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) en octobre 2023. Une publication est en cours de soumission (NCT03332264).

4.1.1.5 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent, entre 2019 et juillet 2024, en France, une incidence de 0,07% d'événements rapportés au nombre d'unités vendues a été signalé avec principalement des cas de resténose, de claudication, de procédure additionnelle requise et de thrombose.

En Europe, entre 2019 et juillet 2024, une incidence de 0,30% d'événements rapportés au nombre d'unités vendues a été signalé avec principalement des cas de resténose, de thrombose, d'occlusion du vaisseau, d'hospitalisation prolongée, de procédure additionnelle requise et de claudication.

Dans le monde, entre 2019 et juillet 2024, une incidence de 0,29% d'événements rapportés au nombre d'unités vendues a été signalé avec principalement des cas de resténose, de thrombose, de déploiement partiel du stent, de déformation du stent et d'occlusion du vaisseau.

À ce jour un consensus européen au sujet des dispositifs médicaux à base de paclitaxel n'a toujours pas abouti. À ce stade, les recommandations émises par l'ANSM sont toujours en vigueur.

Recommandations de l'ANSM publiées le 13/05/2019 mises à jour le 16/03/2021²⁸ 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.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, les agences de santé (FDA et MHRA) et sociétés savantes s'accordent pour lever les restrictions sur les ballons et endoprothèses recouverts de paclitaxel. En l'absence d'un consensus européen, l'ANSM maintient ses recommandations.

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

Pour les patients avec une AOMI symptomatique au stade claudication, la revascularisation endovasculaire est la technique à privilégier pour les lésions non complexes de longueur $\leq$ 25 cm. Au stade ischémie critique, la revascularisation chirurgicale est la stratégie de premier choix. La décision doit être individualisée selon les caractéristiques du patient et de la lésion.

L'étude non spécifique DETECT rapporte une plus faible mortalité toutes causes dans le groupe PACLITAXEL par rapport au groupe contrôle (HR=0,92 [0,89 ; 0,96] ; $p<0,001$).

Concernant les lésions $\leq$ 14 cm :

- **L'étude EMINENT démontre que l'endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA est supérieure en termes de perméabilité primaire à 12 mois par rapport aux endoprothèses métalliques nues (83,2% vs 74,3%, $p<0,01$) chez des patients claudicants majoritairement**

²⁸ 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. Publiées le 13/05/2020 mises à jour le 16/03/2021. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-de-traitement-de-larteriopathie-oblitterante-des-membres-inferieurs-aomi-a-laide-de-dispositifs-medicaux-au-paclitaxel>

aux stades 2 et 3 de Rutherford avec des lésions de longueur moyenne de 75,6 et 72,2 mm respectivement.

- L'étude IMPERIAL comparant ELUVIA à ZILVER PTX, chez des patients aux stades 2, 3 et 4 de Rutherford, montre à 24 mois une absence d'évènement indésirable majeur de 85,8% pour le groupe ELUVIA et de 79,9% pour le groupe ZILVER PTX ainsi qu'une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées respectivement de 87,9% et 81,0%. Les résultats à 60 mois rapportent une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées de 70,7% pour ELUVIA et de 65,8% pour ZILVER PTX.

Concernant les lésions > 14 cm :

- Les études de Stavroulakis *et al.* (2021), Torsello *et al.* (2024), Shibata *et al.* (2023), Iida *et al.* (2022) et Ichihashi *et al.* (2022) suggèrent que l'utilisation d'ELUVIA pour des lésions longues (en moyenne : 19,4 cm, 16 cm, 18,6 cm et 23 cm respectivement) chez des patients majoritairement claudicants (65%-70%) semble sûre et efficace.

En conclusion, les données fournies ne remettent pas en cause le renouvellement d'inscription.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

→ Claudication intermittente

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade claudication intermittente a pour objectifs^{29, 30, 31} :

- 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'améliorer la qualité de vie.

La revascularisation est une alternative à la rééducation à la marche au stade claudication intermittente de l'AOMI. Les **techniques endovasculaires** (angioplastie par ballonnet avec ou sans pose d'endoprothèse, pose d'une endoprothèse primaire ou de secours, pose d'une endoprothèse couverte ainsi que les ballons et endoprothèses à élution médicamenteuse) sont recommandées en première intention et les dispositifs à élution médicamenteuse constituent le traitement de premier choix^{4,12}.

Une **approche chirurgicale** ouverte doit être envisagée lorsque les facteurs techniques (anatomie et disponibilité d'une veine autologue notamment) suggèrent des avantages par rapport aux approches endovasculaires chez les patients présentant un faible risque chirurgical^{12,13}. Le cas échéant, un pontage en veine grande saphène autologue est recommandé par rapport aux greffons prothétiques¹³.

Pour les **lésions courtes**, la mise en place d'une endoprothèse à élution médicamenteuse doit être envisagée dans le cas où l'angioplastie par ballonnet simple donne des résultats sous-optimaux, c'est-à-dire en cas de sténose résiduelle ou de dissection⁴.

Pour les **lésions longues** (≥ 20-25 cm) et/ou complexes (TASC C et D), la stratégie de revascularisation doit être individualisée et tenir compte des caractéristiques du patient et de la lésion, de

²⁹ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

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

³⁰ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

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

³¹ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

l'expérience du centre et du chirurgien, de la disponibilité des dispositifs et de la présence ou de l'absence d'un greffon veineux adéquat⁴. En cas de patients à haut risque chirurgical ou d'absence de veine autologue adéquate, une approche endovasculaire peut être considérée³². Les endoprothèses couvertes peuvent être considérées comme une alternative aux endoprothèses métalliques nues dans le traitement des lésions fémoro-poplitées longues en raison des taux de perméabilité favorables⁴.

→ Ischémie critique

L'objectif du traitement endovasculaire au stade ischémie critique est le sauvetage de membre, l'obtention d'une cicatrisation des troubles trophiques et le contrôle de la douleur^{29,30,31}.

La **revascularisation chirurgicale** par pontage avec la veine grande saphène est la stratégie de premier choix au stade ischémie critique³³. Le **traitement endovasculaire** est une alternative aux techniques chirurgicales en particulier chez les patients présentant un risque chirurgical accru ou des veines autologues inadéquates¹².

L'équipe vasculaire multidisciplinaire fonde le choix du type de revascularisation sur évaluation individuelle de la balance bénéfice/risque de l'intervention ainsi que sur le degré et la durée de l'amélioration attendue par l'intervention. La localisation, la morphologie, l'étendue de la lésion et les préférences du patient sont également prises en compte dans le choix de la technique^{12,13}.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

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

³² 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;39(9):763-816.

³³ Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK et al ; BEST-CLI Investigators. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med. 2022;387(25):2305-2316.

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

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

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 ans³⁴. 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 ans³⁵.

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 ans³⁵.

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 maladie³⁴.

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 notamment³⁴.

D'après la conférence de consensus TASC II³⁵, 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

L'endoprothèse ELUVIA répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans la population française, ELUVIA a un intérêt de santé publique.

La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Katsanos *et 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.

³⁴ Aboyans V. Epidemiology of lower extremity disease presse médicale 2018; 47, 1: 38-36

³⁵ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. janv 2007;45 Suppl S: S5.

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 le renouvellement d'inscription d'ELUVIA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.
- Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur > 14 cm et ≤ 25 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, chez les patients pour lesquels la chirurgie de pontage présente une balance bénéfice/risque défavorable.

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

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.

L'établissement de santé est autorisé sur le site sur lequel est réalisé l'acte de pose de l'endoprothèse :

- à l'activité de soins mentionnée au 2° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « Chirurgie », pour la modalité « chirurgie pratiquée chez des patients adultes » et la pratique thérapeutique spécifique « chirurgie vasculaire et endovasculaire » mentionnée au 5° du II de l'article R. 6123-202 du code de la santé publique. ».
- et à l'activité de soins mentionnée au 21° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « Activité de radiologie interventionnelle ».

L'établissement de santé doit disposer, sur le site sur lequel est réalisé l'acte de pose de l'endoprothèse, d'une salle d'intervention protégée disposant d'un moyen de guidage par imagerie et permettant la pratique d'une intervention radioguidée et d'un acte chirurgical en simultané, en succession ou par conversion.

Pour l'activité de soins mentionnée au 2° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « Chirurgie », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-201 à R. 6123-205 et aux articles D. 6124-267 à D. 6124-290 du code de la santé publique. Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :

- Décret n° 2022-1765 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie,

- Décret n° 2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie.

Pour l'activité de soins mentionnée au 21° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « Activité de radiologie interventionnelle », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-165 à R. 6123-172 et aux articles D. 6124-232 à D. 6124-247 du code de la santé publique. Ces conditions ont été fixées par les décrets suivants :

- Décret n° 2022-1237 du 16 septembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des équipements matériels lourds d'imagerie et de l'activité de soins de radiologie interventionnelle,
- Décret n° 2022-1238 du 16 septembre 2022 relatif aux conditions de fonctionnement des équipements matériels lourds d'imagerie et de l'activité de soins de radiologie interventionnelle.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ELUVIA est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 3 teslas et 1,5 tesla ;
- Gradient de champ magnétique statique ≤ 100 teslas/mètre (extrapolé) ;
- Mode de fonctionnement normal uniquement avec un taux d'absorption spécifique (TAS) moyen maximal pour le corps entier de 2 W/kg pendant 15 minutes de balayage pour des points de repère du patient au-dessus de l'ombilic (nombril du patient) ;
- Taux d'absorption spécifique moyen maximal pour le corps entier de 0,48 W/kg pendant 15 minutes de balayage pour des points de repère du patient au-dessous de l'ombilic.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)³⁶.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

➔ Lésions courtes ≤ 14 cm

Le comparateur retenu est : « Les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR ».

➔ Lésions longues > 14 cm et ≤ 25 cm

Le comparateur retenu est : « Le traitement chirurgical par pontage ».

³⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditms

6.2 Niveaux d'ASA

→ Lésions courtes ≤ 14 cm

Les résultats de l'étude IMPERIAL mettent en évidence la non-infériorité de l'endoprothèse ELUVIA par rapport à l'endoprothèse ZILVER PTX.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'ELUVIA par rapport à aux autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR.

→ Lésions longues > 14 cm et ≤ 25 cm

Les études fournies comportent des limites méthodologiques. Toutefois, la Commission note que l'extension d'indication aux lésions longues devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients pour lesquels la chirurgie de pontage présente une balance bénéfice/risque défavorable.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service Attendu (ASA IV) d'ELUVIA par rapport au traitement chirurgical par pontage.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible est celle des patients ayant une artériopathie oblitérante symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, et de longueur > 14 cm et ≤ 25 cm, chez les patients pour lesquels la chirurgie de pontage présente une balance bénéfice/risque défavorable.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique. La Commission ne dispose pas de donnée épidémiologique fiable concernant les indications retenues.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT³⁷ piloté par l'ARS Ile de France. Pour cette analyse, ont été sélectionnés, les patients distincts ayant eu un séjour au cours duquel :

- la réalisation d'au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique a été effectué (codes CCAM EEA002, EEA004, EEA006, EEP001) ;
- un diagnostic principal ou relié d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été posé selon des codes CIM 10 décrivant au mieux la pathologie (code CIM10 I7020, I7080, I7021, I7081, I7090, I7091, I738, I739, I771).

Tableau 1 : Nombre de patients distincts ayant eu un acte de pose d'une endoprothèse périphérique entre 2019 et 2023 (DIAMANT)

Actes	2019	2020	2021	2022	2023
Actes thérapeutiques sur les artères (EEA002, EEA004, EEA006, EEP001)	33 863	31 661	35 077	35 090	37 514

Tableau 2 : Codes CIM 10 utilisés pour décrire l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Code CIM 10	Libellé du code associé
I7020	Athérosclérose des artères distales, sans gangrène
I7021	Athérosclérose des artères distales, avec gangrène
I7080	Athérosclérose d'autres artères, sans gangrène
I7081	Athérosclérose d'autres artères, avec gangrène
I7090	Athérosclérose généralisée et sans précision, sans gangrène
I7091	Athérosclérose généralisée et sans précision, avec gangrène
I738	Autres maladies vasculaires périphériques précisées
I739	Maladie vasculaire périphérique, sans précision
I771	Sténose d'une artère

Source OMS 2010

Tableau 3 : Nombre de patients distincts pour lesquels un séjour au cours duquel un acte de pose et un diagnostic CIM 10 AOMI ont été codés de 2019 à 2023 (DIAMANT)

Diagnostic principal ou relié – code CIM10 (I7020, I7080, I7021, I7081, I7090, I7091, I738, I739, I771)	Années				
	2019	2020	2021	2022	2023
Actes thérapeutiques sur les artères (EEA002, EEA004, EEA006, EEP001)	18 508	17 405	19 718	19 868	20 432

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

Au total, en 2023, 14 303 patients distincts ont eu un séjour avec au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique et un diagnostic d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs selon les données du PMSI (DIAMANT).

³⁷ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

À titre informatif, le nombre d'endoprothèses périphériques implantées depuis 2019 (données ATIH³⁸) est rapporté dans le tableau ci-dessous :

Années	2019	2020	2021	2022	2023
ELUVIA	6 512	6 188	7 504	9 873	12 315
ZILVER PTX	2 280	1 434	1 237	1 032	963
NITIDES	NA	NA	NA	NA	26
Total	8 792	7 622	8 741	10 905	13 304

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et ayant bénéficié d'une endoprothèse périphérique est de 14 300 environ sur l'année 2023, en augmentation depuis 2021.

³⁸ Dispositifs médicaux implantables par code LPP | Stats ATIH (scansante.fr)

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude EMINENT Gouëffic Y, Torsello G, Zeller T, Esposito G, Vermassen F, Hausegger KA et al. Efficacy of a Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stents for Symptomatic Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: Primary Results of the EMINENT Randomized Trial. <i>Circulation</i> . 2022;146(21):1564-1576.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée de supériorité, multicentrique, en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Les inclusions ont eu lieu entre octobre 2016 et mars 2020.
Objectif de l'étude	Évaluer la supériorité de l'endoprothèse ELUVIA par rapport aux endoprothèses nues (BMS), en termes de perméabilité primaire, pour le traitement des lésions de l'artère fémoro-poplitée, de longueur ≤ 210 mm.

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Sujets âgés de 18 ans et plus – Le sujet est disposé et apte à donner son consentement avant la réalisation de tout test ou procédure spécifique à l'étude, signe le formulaire de consentement et accepte de se rendre à toutes les visites de suivi requises. – Ischémie chronique et symptomatique des membres inférieurs définie par les catégories 2, 3 ou 4 de Rutherford. – Lésion(s) sténosante(s), resténosante(s) ou occlusive(s) située(s) dans l'artère fémorale superficielle native et/ou l'artère poplitée proximale : • Degré de sténose ≥ 70% par évaluation angiographique • Diamètre du vaisseau ≥ 4 et ≤ 6 mm • Longueur totale de la lésion (ou série de lésions) ≥ 30 mm et ≤ 210 mm (Remarque : le(s) segment(s) de la lésion doit(vent) être entièrement recouvert(s) par un ou deux stent(s) ELUVIA superposé(s) ou un(des) stent(s) en nitinol nu(s) auto-expansif(s)). • Pour les lésions occluses (occlusions chroniques) nécessitant l'utilisation d'un dispositif de réentrée, longueur de la lésion ≤ 180 mm. • Lésion cible située à au moins trois centimètres au-dessus du bord inférieur du fémur. – Artère infra-poplitée et poplitée perméable, c'est-à-dire un vaisseau unique de ruissellement ou mieux avec au moins un des trois vaisseaux perméable (sténose < 50%) jusqu'à la cheville ou au pied sans intervention planifiée. Critères d'exclusion : – Lésion/vaisseau cible ayant déjà fait l'objet d'une pose de stent – Lésion ou vaisseau cible traité par angioplastie par ballonnet dans les 12 mois précédents ou antériorité d'implantation d'endoprothèse – Sujets ayant subi une intervention chirurgicale antérieure sur l'artère fémorale superficielle/l'artère poplitée proximale du membre cible pour traiter une maladie athéroscléreuse. – Utilisation d'une athérectomie, d'un laser ou d'autres dispositifs de désobstruction tels que le Rotarex dans l'artère fémorale superficielle/artérielle poplitée proximale du membre cible au cours de la procédure d'index. – Antécédents d'amputation majeure dans le membre cible – Espérance de vie documentée inférieure à 24 mois en raison d'une ou de plusieurs autres conditions médicales comorbides susceptibles de limiter la capacité du sujet à participer à l'étude clinique, de limiter le respect par le sujet des exigences de suivi ou d'avoir un impact sur l'intégrité scientifique de l'étude clinique. – Hypersensibilité connue ou contre-indication à un colorant de contraste qui, de l'avis de l'investigateur, ne peut faire l'objet d'une prémédication adéquate – Hypersensibilité/allergie connue au système de stent testé ou aux thérapies liées au protocole (par exemple, nitinol, paclitaxel ou composés structurellement apparentés, polymère ou composants individuels, et médicaments antiplaquettaires, anticoagulants ou thrombolytiques) – Numération plaquettaire <80 000 mm³ ou >600 000 mm³ ou antécédents de diathèse hémorragique. – Insuffisance rénale concomitante avec une créatinine sérique >2,0 mg/dL – Dialyse ou traitement immunosuppresseur
-----------------------	--

	– Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédant la randomisation – Angine de poitrine instable au moment de la randomisation/enrôlement – Enceinte, allaitement ou projet de grossesse dans les 5 prochaines années – Participation actuelle à une étude clinique portant sur un médicament ou un dispositif expérimental dont le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint au moment de la randomisation ou de l'inscription ou qui interfère cliniquement avec les critères d'évaluation actuels de l'étude – Septicémie au moment de la randomisation ou de l'inscription. – Présence d'autres lésions de flux hémodynamiquement significatives dans le membre cible nécessitant une intervention au moment de la procédure d'index. – Présence d'un anévrisme dans le vaisseau cible – Ischémie aiguë et/ou thrombose aiguë de l'artère fémorale superficielle/artère poplitée proximale avant la randomisation. – Vaisseau perforé tel que mis en évidence par l'extravasation d'un produit de contraste avant la randomisation/l'enrôlement. – Lésions fortement calcifiées – Selon la loi française, sujet protégé comme un adulte incapable ou une personne incarcérée.
Cadre et lieu de l'étude	58 centres dans 10 pays européens, dont 13 en France.
Produits étudiés	– Endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA – Endoprothèse métallique nue
Critère de jugement principal	Perméabilité primaire évaluée à 12 mois, définie par un ratio du pic systolique de vélocité dans l'artère $\leq 2,4$ lors de la consultation à 12 mois (± 30 jours), évaluée par un core lab indépendant, en l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement motivée ou de pontage de la lésion. La revascularisation de la lésion cible a été définie comme toute réintervention dans les 5 mm proximaux ou distaux du segment de traitement initial pour une sténose angiographique de diamètre $> 50\%$, en présence de symptômes récurrents (c'est-à-dire une augmentation ≥ 1 de la classe de Rutherford) ou associée à une diminution de l'indice brachial cheville/orteil de $\geq 20\%$ ou $\geq 0,15$ par rapport à la ligne de base dans le segment traité.
Critères de jugement secondaires	– Amélioration clinique soutenue, définie par une amélioration de la classification de Rutherford d'au moins une catégorie par rapport à l'inclusion sans revascularisation de la lésion cible – Amélioration hémodynamique, définie par une augmentation de l'indice tibio-brachial de $\geq 0,90$ ou de $\geq 0,10$ par rapport à l'inclusion sans revascularisation de la lésion cible – Évolution de la mobilité, évaluée entre l'inclusion et le suivi à 12 mois, par les questionnaires d'auto-mesure de limitation à la marche (WIQ), de qualité de vie EQ-5D-5L et le test de marche pendant 6 minutes. – Incidence des événements indésirables graves, incluant la mortalité toutes causes, l'amputation majeure du membre et la revascularisation de la lésion cible.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée sur la base du critère principal d'efficacité, à partir des hypothèses suivantes : – compte-tenu de la littérature, une perméabilité primaire à 12 mois de 85% pour le groupe ELUVIA et de 75% pour le groupe BMS, en utilisant le test χ^2 à un niveau de significativité unilatéral (α) de 2,5% et une allocation 2:1 – un taux d'attrition de 16% – une puissance statistique de 85% Il a été estimé que l'inclusion d'au moins 750 patients seraient nécessaires.
Méthode de randomisation	La randomisation dans le groupe ELUVIA ou BMS a eu lieu après que la lésion cible ait été franchie avec succès à l'aide d'un fil-guide. La randomisation a été stratifiée en fonction du site de l'étude et de la longueur de la lésion. Pour chaque site, une liste informatisée d'allocations aléatoires de traitement utilisant des blocs permutés aléatoires de différentes tailles au sein de chaque strate a été utilisée pour affecter les sujets aux traitements dans un rapport 2:1 en fonction de la longueur de la lésion (c'est-à-dire ≤ 110 mm contre > 110 mm).
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse statistique du critère principal est basée sur l'hypothèse que la perméabilité primaire évaluée à 12 mois pour le stent ELUVIA est supérieure à celle du groupe BMS, avec un niveau de significativité unilatéral de 2,5%. Si la perméabilité primaire à 12 mois est supérieure dans le bras « ELUVIA » par rapport au bras « BMS » et que $p < 0,05$, alors ELUVIA sera considéré comme supérieur aux BMS.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer le taux de perméabilité primaire sur 1 an. Aucun test d'hypothèse statistique n'a été prévu pour les critères d'évaluation secondaires et complémentaires. Ils sont donc de nature exploratoires.

Résultats			
Nombre de sujets analysés	775 patients ont été randomisés en deux groupes : le groupe « ELUVIA » (n=508) et le groupe « BMS » (n=267).		
	Au total, 453 (89,17%) patients du groupe « ELUVIA » (12 décès et 20 retraits) et 249 (93,26%) patients du groupe « BMS » (3 décès et 8 retraits) ont effectué la visite de suivi à 12 mois.		
Durée du suivi	Les visites de suivi ont été programmées à 1, 6, 12, 24 et 36 mois, après l'intervention. La collecte à long terme du statut vital, des événements indésirables majeurs et des effets indésirables du dispositif se fera par appels téléphoniques, examen du dossier médical ou examen des archives publiques à 48 et 60 mois.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques à l'inclusion des patients et des lésions étaient similaires entre les 2 groupes.		
	% (n/n)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
	Âge, ans	68,9 ± 8,7	68,9 ± 9,1
	Femmes	28,5% (145/508)	32,6% (87/267)
	Antécédents de tabagisme		
	Courant	36,0% (183/508)	36,0% (96/267)
	Jamais	17,9% (91/508)	16,5% (44/267)
	Précédent	39,6% (201/508)	41,6% (111/267)
	Inconnu	6,5% (33/508)	6,0% (16/267)
	Diabète traité médicalement	31,9% (162/508)	32,6% (87/267)
	Hyperlipidémie	67,1% (341/508)	68,2% (182/267)
	Hypertension	78,1% (397/508)	76,0% (203/267)
	Maladie pulmonaire obstructive chronique	12,8% (65/508)	12,4% (33/267)
	Maladie coronarienne	31,3% (159/508)	36,0% (96/267)
	Antécédents d'infarctus du myocarde	14,8% (75/508)	15,4% (41/267)
	Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive	6,9% (35/508)	4,9% (13/267)
	Antécédents d'insuffisance rénale	11,6% (59/508)	8,2% (22/267)
	Classe Rutherford		
	1	0,2% (1/507)	0,0% (0/267)
	2	29,6% (150/507)	35,2% (94/267)
	3	66,3% (336/507)	62,2% (166/267)
	4	3,6% (18/507)	2,6% (7/267)
	5	0,4% (2/507)	0,0% (0/267)
	Index de pression systolique	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2
	% (n/n)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
	Segments artériels		
	Ostial	0,4% (2/472)	0,4% (1/253)
	Artère fémorale superficielle proximale	7,6% (36/472)	7,5% (19/253)
	Artère fémorale moyenne superficielle	50,0% (236/472)	49,8% (126/253)
	Artère fémorale superficielle distale	71,4% (337/472)	70,4% (178/253)
	Poplitée proximale	18,0% (85/472)	19,4% (49/253)
	Diamètre du vaisseau de référence, mm	5,1 ± 0,6	5,0 ± 0,6
	Pourcentage de sténose du diamètre	86,6% ± 15,2	85,5% ± 15,3
	Occlusion (sténose à 100%)	42,3% (195/461)	39,9% (101/253)
	Longueur de la lésion cible, mm	75,6 ± 50,3	72,2 ± 47,0
	Longueur de l'endoprothèse, mm	105,8 ± 48,4	109,2 ± 49,8
	Calcification		
	Aucune	13,0% (62/476)	12,2% (31/254)
	Douleur légère	31,1% (148/476)	28,3% (72/254)
	Modérée	21,6% (103/476)	26,0% (66/254)
	Forte douleur	30,3% (144/476)	31,1% (79/254)
	Inconnue	4,0% (19/476)	2,4% (6/254)
	Perméabilité au pied		
	Pas de vaisseaux infra-poplités	7,1% (34/476)	6,3% (16/254)
	Artère tibiale antérieure	44,7% (213/476)	43,7% (111/254)
	Artère tibiale postérieure	44,3% (211/476)	41,7% (106/254)

Artère péronière	49,8% (237/476)	49,2% (125/254)
------------------	-----------------	-----------------

Les caractéristiques des endoprothèses implantées étaient les suivantes :

	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Pre-dilatation	86,8% (440/507)	82,3% (219/266)
Dilatation post-déploiement	93,5% (474/507)	90,2% (240/266)
Nombre de stents implantés		
1	79,7% (392/492)	78,4% (214/273)
2	18,1% (89/492)	16,8% (46/273)
> 2	2,2% (11/492)	4,8% (13/273)

	ELUVIA (N=598 stents)	BMS (N=322 stents)
Diamètre du stent, mm		
4	NA	1
5	NA	43
6	497	206
7	101	38
Autre	NA	34
Longueur du stent, mm		
< 40	NA	11
40	73	37
60	94	44
80	118	69
100	121	45
120	175	60
130	NA	1
150*	17	41
Autre	NA	14

* L'endoprothèse ELUVIA d'une longueur de 150 mm a été retirée du marché en novembre 2017.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

La perméabilité primaire à 12 mois des patients du groupe ELUVIA était statistiquement supérieure au groupe BMS.

% (n/N) En ITT	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)	Différence (IC95%)	p-value
Perméabilité primaire à 12 mois	83,2% (337/405)	74,3% (165/222)	8,9 (2,1 ;15,7)	< 0,01

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

– Amélioration hémodynamique

L'amélioration hémodynamique était de 79,0% (331/419) dans le groupe ELUVIA et de 76,8% (179/233) dans le groupe BMS.

– Qualité de vie EQ-ED-5L

Les résultats de qualité de vie rapportent une amélioration de $0,9 \pm 0,2$ dans le groupe ELUVIA et de $0,9 \pm 0,1$ dans le groupe BMS à 12 mois.

% (n/N)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Mobilité	66,4% (295/444)	64,2% (158/246)
Self-care	8,8% (39/445)	7,7% (19/246)
Activités usuelles	38,0% (169/445)	37,0% (91/246)
Douleur/Inconfort	53,6% (238/444)	58,1% (143/246)
Anxiété/Dépression	22,5% (100/444)	20,0% (49/245)

– Questionnaire de limitation à la marche (WIQ)

% (n/N)	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Question spécifique à la maladie artérielle périphérique*	79,5% (360/453)	73,9% (184/249)
Distance	82,1% (372/453)	81,9% (204/249)
Vitesse	70,9% (321/453)	69,5% (173/249)
Montée d'escaliers	66,2% (300/453)	63,9% (159/249)

*Douleurs ou crampes dans les mollets ou les fesses.

– Test de marche de 6 min*

	À l'inclusion	A 12 mois
ELUVIA		
Durée totale de la marche (intervalle), en min	4,7 ± 1,9 (0,2–16,6)	5,6 ± 2,4 (0,9–45,0)
Nombre	461	382
Distance totale, m	258,4 ± 153,4	392,4 ± 286,0
Nombre	468	386
Vitesse, m/min	55,5 ± 26,0	68,7 ± 22,7
Nombre	461	382
BMS		
Durée totale de la marche (intervalle), en min	4,5 ± 1,9 (0,3–10,2)	5,3 ± 1,4 (1,0–10,0)
Nombre	246	219
Distance totale, m	239,1 ± 150,0	361,9 ± 176,2
Nombre	251	221
Vitesse, m/min	52,8 ± 21,1	65,9 ± 27,7
Nombre	246	219

*Les patients qui n'ont pas terminé l'évaluation ou dont la distance ou le temps était égal à 0 ont été exclus de l'analyse.

– Catégories de Rutherford

La distribution des catégories de Rutherford semble améliorée après la procédure :

- ELUVIA : 84,1%,
- BMS : 77,5% présentaient une catégorie 0 ou 1 à 12 mois.

Effets indésirables

L'incidence des événements indésirables graves à 12 mois était de 88,2% (418/474) dans le groupe ELUVIA et de 88,2% (232/263).

% (n/N) En ITT	ELUVIA (N=508)	BMS (N=267)
Événements indésirables graves†	11,8% (56/474)	11,8% (31/263)
Mortalité toutes causes	2,7% (13/474)	1,1% (3/263)
Amputation majeure du membre	0,2% (1/474)	0% (0/263)
Revascularisation de la lésion cible	8,9% (42/474)	10,6% (28/263)

† Ensemble de données traitées. Inclut les événements survenus jusqu'à la limite supérieure de la fenêtre de visite (jour 395) ; les patients présentant un événement ou ayant atteint la limite inférieure de la fenêtre de visite (jour 335) sont inclus dans le dénominateur.

Aucune différence n'a été mise en évidence concernant la mortalité toutes causes chez les patients traités par un dispositif enrobé de paclitaxel (2,7%) ou par BMS (1,1%). Le risque relatif de décès était de 2,4 (IC95% : 0,69-8,36).

Pour les groupes ELUVIA et BMS, les incidences de mortalité dans chaque catégorie jugée par le comité des événements cliniques étaient respectivement de 1,1% (5/474) contre 0,8% (2/263) pour le cardiaque, 0,6% (3/474) contre 0% pour le vasculaire et 1,1% (5/474) contre 0,4% (1/263) pour le « non-cardiovasculaire ». Dans la catégorie « non cardiovasculaire », les 5 causes de décès rapportées dans le groupe ELUVIA étaient 2 tumeurs malignes (préexistantes) et 3 infections/sepsie. Ces causes ne sont pas liées à l'exposition au paclitaxel.

Commentaires

L'étude contrôlée randomisée, EMINENT, démontre que l'endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA est supérieure en termes de perméabilité primaire à 12 mois par rapport aux endoprothèses métalliques nues (83,2% vs 74,3%, $p < 0,01$) chez des patients claudicants majoritairement aux stades 2 et 3 de Rutherford avec des lésions de longueur moyenne de 75,6 et 72,2 mm respectivement. Les critères secondaires sont de nature exploratoire.

Référence	Étude IMPERIAL Müller-Hülsbeck S, Benko A, Soga Y, Fujihara M, Iida O, Babaev A et al. Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021;44(3):368-375. Gray WA, Soga Y, Fujihara M, Iida O, Babaev A, Kawasaki D et al. Polymer-based drug-eluting stent treatment extends the time to reintervention for patients with symptomatic femoropopliteal artery disease: clinical evidence and potential economic value. J Comp Eff Res. 2024;13(6):e240025.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée (2 :1) multicentrique comparative de non-infériorité en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : 2 décembre 2015 au 15 février 2017. Durée de 5 ans.
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA par rapport à l'endoprothèse ZILVER PTX dans le traitement des lésions de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Patients âgés de plus de 18 ans ; – Patients ayant une AOMI au stade 2, 3, ou 4 de la classe Rutherford ; – sténose(s) ou resténose(s) ou occlusion(s) situées dans l'artère native fémorale superficielle et/ou l'artère poplitée proximale ; – degré de sténose $\geq 70\%$ par évaluation visuelle des angiographies ; – diamètre de vaisseau ≥ 4 mm et ≤ 6 mm ; – longueur totale de la lésion (ou de la série de lésions) ≥ 30 mm et ≤ 140 mm (pour l'étude lésions longues : longueur totale des lésions > 140 mm et ≤ 190 mm, impliquant le chevauchement de 2 stents ELUVIA) ; – longueur de lésion ≤ 120 mm pour les lésions occlusives nécessitant l'utilisation d'un dispositif de re-entrée (pour l'étude LL : longueur > 120 mm et ≤ 170 mm) ; – lésion cible située au moins 3 cm au-dessus du bord inférieur du fémur ; – une artère infra-poplitée ou poplitée perméable. Critères de non-inclusion (principaux) : – Lésion stentée précédemment ; – Lésion cibles traitées avec un ballon à élution de principe actif < 12 mois avant l'inclusion dans l'étude ; – Patients ayant eu un traitement chirurgical de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée proximale afin de traiter une pathologie athérosclérotique ; – Antécédents d'amputation du membre cible ; – Espérance de vie < 24 mois pour des raisons médicales autres.
Cadre et lieu de l'étude	65 centres en Autriche, en Belgique, au Canada, en Allemagne, au Japon, en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis.
Produits étudiés	– Endoprothèse à élution de principe actif ZILVER PTX (Cook Medical, Bloomington, IN) – Endoprothèse à élution de principe actif ELUVIA (Boston Scientific, Marlborough, MA)
Co-critère de jugement principal	– Efficacité : Perméabilité primaire du vaisseau à 12 mois (définie par un rapport de vitesse systolique maximale $\leq 2,4$ sans revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée³⁹ et de pontage de la lésion cible (évaluation par échographie duplex – DUS, évaluation par un corelab indépendant)). – Sécurité : taux d'événements indésirables majeurs associant la mortalité de toute cause à 1 mois de suivi, une amputation majeure du membre traité à 12 mois de suivi et/ou le taux de revascularisation de la lésion cible à 12 mois de suivi.
Critères de jugement secondaires	– Succès technique (déploiement de l'endoprothèse de l'étude assignée dans la lésion cible pour obtenir une sténose angiographique résiduelle $\leq 30\%$ à l'observation) ; – Succès de l'intervention (succès technique sans événements indésirables majeurs dans les 24 heures suivant l'intervention initiale) ; – Événements indésirables majeurs à 1 mois de suivi ; – Taux de TLR et TVR cliniquement motivés, à chaque terme de suivi ;

³⁹ réintervention dans les 5 mm proximal ou distal de la lésion initiale pour des sténoses $\geq 50\%$ en présence de symptômes récurrents (≥ 1 modification de la catégorie de Rutherford) ou associé à une diminution de l'ABI/TBI $\geq 20\%$ ou $\geq 0,15$ dans le segment traité.

	– Évènements indésirables (inattendus, majeurs, sévères, liés à la procédure/au dispositif médical), à chaque terme de suivi ; – Évènements indésirables non sévères et non liés à la procédure/au dispositif médical, à chaque terme du suivi jusqu'à 12 mois ; – Taux de fracture de stent, à 12, 24 et 60 mois de suivi ; – Distribution des patients dans la classification de Rutherford évaluée à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi en comparaison à l'inclusion ; – Taux de maintien d'amélioration clinique, principal et secondaire, évalués à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi par l'évolution dans la classification de Rutherford en comparaison à l'inclusion ; – Taux d'amélioration hémodynamique, évalué par l'indice de pression systolique cheville-bras (ABI) à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi en comparaison à l'inclusion ; – Amélioration de la marche à 12 mois de suivi (test de marche « 6 minutes » ou 6MHW) ; – Amélioration de la marche et l'état de santé (valeurs d'utilité) évalués à 1, 6, 12, 24 et 60 mois de suivi par les questionnaires WIQ et EQ-5D en comparaison à l'inclusion.																														
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été choisie de manière à maintenir une puissance statistique suffisante pour le test de non-infériorité des critères de jugement principaux de l'efficacité et de la sécurité à un seuil de signification unilatéral prédéterminé de 5%, sans ajustement pour la multiplicité. Le critère de jugement principal de l'efficacité et le critère de jugement principal de la sécurité doivent être atteints (critères principaux associés) pour que l'essai soit considéré comme réussi. Pour maintenir un minimum de 393 patients évaluable (c-à-d., une puissance minimale de 80%) pour la première analyse d'efficacité, il était prévu d'affecter un maximum de 465 patients selon un rapport 2:1 (idéalement 310 dans le groupe ELUVIA et 155 dans le groupe ZILVER PTX). Les hypothèses de calcul pour la taille de l'échantillon incluaient un taux d'abandon de 15%, une perméabilité primaire de 83% pour la ZILVER PTX, une erreur de type I unilatérale de 5% et une marge de non-infériorité de -1%. Cette marge de non-infériorité permettait au taux de perméabilité primaire observé pour le groupe ELUVIA d'être inférieur de seulement 3% à celui du groupe ZILVER PTX pour satisfaire le critère de non-infériorité en matière d'efficacité.																														
Méthode de randomisation	Randomisation 2:1. La randomisation était spécifique au centre, utilisait un calendrier de randomisation en ligne, avec des blocs aléatoires permutés de tailles variables.																														
Méthode d'analyse des résultats	Pour l'analyse des critères de jugement principaux, un test de non-infériorité (méthode de Farrington-Manning) a été utilisé pour estimer la limite inférieure de l'IC95% de la différence entre les patients traités avec ZILVER PTX et ceux traités avec ELUVIA. ELUVIA est considérée comme non inférieure à ZILVER PTX si la limite inférieure de l'IC95% est supérieure à la marge de non-infériorité de -10%. Des analyses des critères de jugement secondaires et de la supériorité post-hoc ont été effectuées après 12 mois de suivi.																														
Résultats																															
Nombre de sujets analysés	465 patients ont été randomisés (2 :1) : – Groupe ZILVER PTX (n=156) – Groupe ELUVIA (n=309)																														
Durée du suivi	Sur les 465 patients initialement recrutés entre le 3 décembre 2015 et le 15 février 2017, 94,6% (440/465) ont eu un suivi suffisant pour le co-critère de jugement principal et 82,4% (383/465) ont terminé la visite de 24 mois. Un total de 346/465 (74,4%) ont eu un suivi suffisant (c'est-à-dire un suivi d'au moins 1795 jours ou ayant connu un événement antérieur) afin d'être inclus dans les évaluations de 5 ans du TLR et de l'amputation majeure et 296/465 (63,7%) ont effectué la visite de 60 mois.																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Le nombre moyen d'endoprothèses implantées était de 1,3 ± 0,45 endoprothèse dans le groupe ZILVER PTX et de 1,0 ± 0,18 endoprothèse dans le groupe ELUVIA. – Caractéristiques des patients <table><tr><th>N (%)</th><th>ZILVER PTX (n=156)</th><th>ELUVIA (n=309)</th></tr><tr><td>Âge (ans)</td><td>67,8 ± 9,4</td><td>68,5 ± 9,5</td></tr><tr><td>Sexe (homme)</td><td>66,7% (104/156)</td><td>66,0% (204/309)</td></tr><tr><td>Tabagisme</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Aucun</td><td>14,1% (22/156)</td><td>13,6% (42/309)</td></tr><tr><td>Passé</td><td>43,6% (68/156)</td><td>50,8% (157/309)</td></tr><tr><td>Actuelle</td><td>40,4% (63/156)</td><td>35,3% (109/309)</td></tr><tr><td>Inconnue</td><td>1,9% (3/156)</td><td>0,3% (1/309)</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>43,6% (68/156)</td><td>41,7% (129/309)</td></tr><tr><td>Type 1</td><td>4,4% (3/68)</td><td>2,3% (3/129)</td></tr></table>	N (%)	ZILVER PTX (n=156)	ELUVIA (n=309)	Âge (ans)	67,8 ± 9,4	68,5 ± 9,5	Sexe (homme)	66,7% (104/156)	66,0% (204/309)	Tabagisme			Aucun	14,1% (22/156)	13,6% (42/309)	Passé	43,6% (68/156)	50,8% (157/309)	Actuelle	40,4% (63/156)	35,3% (109/309)	Inconnue	1,9% (3/156)	0,3% (1/309)	Diabète	43,6% (68/156)	41,7% (129/309)	Type 1	4,4% (3/68)	2,3% (3/129)
N (%)	ZILVER PTX (n=156)	ELUVIA (n=309)																													
Âge (ans)	67,8 ± 9,4	68,5 ± 9,5																													
Sexe (homme)	66,7% (104/156)	66,0% (204/309)																													
Tabagisme																															
Aucun	14,1% (22/156)	13,6% (42/309)																													
Passé	43,6% (68/156)	50,8% (157/309)																													
Actuelle	40,4% (63/156)	35,3% (109/309)																													
Inconnue	1,9% (3/156)	0,3% (1/309)																													
Diabète	43,6% (68/156)	41,7% (129/309)																													
Type 1	4,4% (3/68)	2,3% (3/129)																													

Type 2	94,1% (64/68)	92,2% (119/129)
Inconnu	1,5% (1/68)	5,4% (7/129)
Diabète traité	94,1% (64/68)	89,9% (116/129)
Insuffisance cardiaque congestive	7,8% (12/154)	8,5% (26/307)
Coronaropathie	45,2% (70/155)	50,8% (156/307)
Hyperlipidémie	75,6% (118/156)	76,3% (235/308)
Hypertension	85,3% (133/156)	82,2% (254/309)
Infarctus du myocarde	17,5% (27/154)	19,6% (60/306)
Insuffisance rénale	7,1% (11/156)	8,1% (25/309)

– Caractéristiques angiographiques

N (%)	ZILVER PTX (n=156)	ELUVIA (n=309)
Membre traité		
Gauche	44,9% (70/156)	48,5% (150/309)
Droit	55,1% (86/156)	51,4% (159/309)
Segment traité		
Ostial	0,6% (1/156)	1,6% (5/309)
Proximal	10,3% (16/156)	12,9% (40/309)
Milieu	66,7% (104/156)	65,0% (201/309)
Distal	65,4% (102/156)	66,3% (205/309)
Artère poplitée proximale	12,7% (13/102)	18,0% (37/205)
Type de lésion		
Concentrique	32,9% (51/155)	33,1% (102/308)
Excentrique	67,1% (104/155)	66,9% (206/308)
Longueur de lésion (cm)	8,18 ± 3,73 (n=154)	8,65 ± 3,69 (n=308)
Degré de calcification		
Aucune/légère	32,3% (50/155)	36,5% (112/307)
Modérée	34,8% (54/155)	22,8% (70/307)
Sévère	32,3% (50/155)	40,1% (123/307)
Inconnu	0,6% (1/155)	0,7% (2/307)
Diamètre de sténose (%)	80,8% ± 16,4% (n = 155)	80,7% ± 16,5% (n = 308)
< 50%	1,9% (3/155)	1,6% (5/308)
50 – 99%	67,7% (105/155)	67,2% (207/308)
100%	30,3% (47/155)	31,2% (96/308)
Ulcération	2,6% (4/156)	5,2% (16/309)
Anévrisme	2,6% (4/156)	0 (0/309)
Thrombus de grade 0	100% (155/155)	100% (308/308)
Perméabilité vers le pied	93,6% (146/156)	94,8% (293/309)

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Résultats à 12 mois :

– Sécurité

12 mois	ELUVIA N=280	ZILVER PTX N=141	Différence [IC95%]	Borne inférieure IC95%	Marge de non-infériorité	p
Analyse en ITT (465 patients, 465 lésions)						
Absence d'évènement indésirable	94,9% (259/273)	91,0% (121/133)	3,9% [-1,6% ; 9,4%]	- 0,46%	-10%	<,0001

– Efficacité

12 mois	ELUVIA N=280	ZILVER PTX N=141	Différence [IC95%]	Borne inférieure IC95%	Marge de non-infériorité	p
Analyse en ITT (465 patients, 465 lésions)						
Perméabilité primaire	86,8% (231/266)	81,5% (106/130)	5,3% [-2,5% ; 13,1%]	- 0,66%	-10%	<,0001

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Résultats à 24 mois :

– Sécurité

L'absence d'évènement indésirable majeur après 24 mois était de 85,8% (236/275) pour le groupe ELUVIA et de 79,9% (107/134) pour le groupe ZILVER PTX.

24 mois	ELUVIA (N=309)	ZILVER PTX (N=156)
---------	----------------	--------------------

Évènement indésirable majeur*	14,2% (39/275)	20,1% (27/134)
– Décès toutes causes confondues à 1 mois	0 (0/275)	0 (0/134)
– Amputation majeure d'un membre cible	1,5% (4/275)	0,7% (1/134)
– Revascularisation de la lésion cible	13,5% (37/275)	20,1% (27/134)
– Cliniquement motivé**	12,7% (35/275)	20,1% (27/134)
– Non cliniquement motivé	0,7% (2/275)	0 (0/134)
Décès toutes causes confondues***	7,1% (21/295)	8,3% (12/145)
Thrombose de l'endoprothèse***	3,1% (9/295)	4,1% (6/145)

* Un événement indésirable majeur est défini comme la mort jusqu'à 1 mois, l'amputation majeure d'un membre cible, la revascularisation de la lésion cible. Le dénominateur MAE (275) est basé sur 1) les sujets atteints d'un MAE (c.-à-d. décès jusqu'à 1 mois, amputation majeure d'un membre cible [au niveau de la cheville ou au-dessus] ou revascularisation de la lésion cible) jusqu'à 24 mois, et 2) sujets sans événement mais avec un temps de suivi jusqu'à ou au-delà de la fenêtre de visite la plus précoce.

** Définie comme une réintervention dans les 5 mm proximaux ou distaux du segment de traitement initial pour une sténose du diamètre angiographique $\geq 50\%$ en présence de symptômes récurrents (c'est-à-dire augmentation de la classe de Rutherford d'au moins 1) ou d'une diminution de l'ABI d'au moins 0,15 ou 20% dans le segment traité.

*** Le dénominateur (295) jugé par le Comité des événements cliniques (CEC) est basé sur 1) les sujets ayant subi des événements jugés par le CEC (c.-à-d. tout décès, lésion cible/revascularisation des vaisseaux, amputation d'un membre cible ou thrombose de l'endoprothèse) au cours des 24 mois, et 2) les sujets n'ayant subi aucun événement mais un temps de suivi jusqu'à ou au-delà de la première fenêtre de visite.

– Efficacité

Les estimations de Kaplan-Meier de perméabilité primaire à 24 mois étaient de 83,0% pour ELUVIA et de 77,1% pour ZILVER PTX.

Les estimations de Kaplan-Meier de l'absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées, étaient respectivement de 87,9% et 81,0%.

– Utilisation de médicaments antiplaquettaires

À 24 mois, l'utilisation d'acide acétylsalicylique a été rapportée par 87,5% (224/256) des patients ELUVIA et 90,4% (113/125) des patients ZILVER PTX. Une bithérapie antiplaquettaire, acide acétylsalicylique et une combinaison de clopidogrel, de ticlopidine, de prasugrel ou de ticagrélor, a été rapportée par 53,9% (138/256) des patients traités par ELUVIA et 52,8% (66/125) par ZILVER PTX.

– Score de Rutherford

La plupart des patients avec un score de 0 ou 1 dans les deux groupes de l'étude ont une amélioration clinique primaire maintenue : 84,4% (216/256) pour les patients traités par ELUVIA et 78,2% (97/124) pour les patients traités par ZILVER PTX.

– Qualité de vie

Une amélioration du score de la marche WIQ (Walking Impairment Questionnaire⁴⁰) semble s'être maintenue à 24 mois : patients ELUVIA de $37,83 \pm 29,21$ à $76,95 \pm 29,25$ à 24 mois et patients ZILVER PTX de $41,13 \pm 28,17$ à $80,12 \pm 28,58$ à 24 mois.

Score EQ-5D à 24 mois :

24 mois	ELUVIA	ZILVER PTX	Difference
Mobilité	61,3% (157/256)	53,5% (68/127)	7,8%
Self-Care	6,6% (17/256)	8,7% (11/127)	- 2,0%
Activités quotidiennes	39,5% (101/256)	31,5% (40/127)	8,0%
Douleur/Inconfort	48,4% (124/256)	51,2% (65/127)	- 2,7%
Anxiété/Dépression	19,9% (51/256)	20,5% (26/127)	- 0,6%

⁴⁰ 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.

Résultats à 60 mois :

– Efficacité

Les taux de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées (TLR) étaient de 29,3% (68/232) pour ELUVIA et de 34,2% (39/114) pour ZILVER PTX.

Parmi les patients ayant subi une première revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées dans les 3 ans de suivi, le temps moyen jusqu'à la réintervention était plus long pour les patients traités avec ELUVIA que pour ceux traités avec ZILVER PTX (581 jours contre 414 jours). Cela équivaut à un temps moyen jusqu'à TLR de 19,4 mois pour les patients traités avec ELUVIA, tandis que le temps pour ceux traités avec ZILVER PTX était de 13,8 mois, soit une différence d'environ 5,5 mois. Sur une période de suivi de 5 ans, la différence de temps n'était plus que de 92 jours ou 3 mois.

Les taux d'amputation majeure du membre cible étaient de 3,4% (8/232) pour ELUVIA et de 2,6% (3/114) pour ZILVER PTX, respectivement.

Les estimations de Kaplan-Meier de perméabilité primaire à 5 ans étaient de 69,6% pour ELUVIA et de 67,4% pour ZILVER PTX.

– Sécurité

Le taux de mortalité toutes causes confondues à 5 ans était de 18,8% (58/309) pour ELUVIA et de 17,9% (28/156) pour ZILVER PTX.

Événements indésirables	Cf. Résultats inhérents au critère de jugement principal.
Commentaires	<i>L'étude contrôlée randomisée multicentrique comparant ELUVIA à ZILVER PTX est satisfaisante d'un point de vue méthodologique. Les résultats à 24 mois indiquent une absence d'évènement indésirable majeur de 85,8% pour le groupe ELUVIA et de 79,9% pour le groupe ZILVER PTX ainsi qu'une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées respectivement de 87,9% et 81,0%. Les résultats à 60 mois rapportent une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées de 70,7% pour ELUVIA et de 65,8% pour ZILVER PTX.</i>

ELUVIA, 14 janvier 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr