

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****IN.PACT 018****Ballon à élution de paclitaxel**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 25 février 2025

Faisant suite à l'examen du 25 février 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 février 2025.

Demandeur : MEDTRONIC FRANCE SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC. (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	1. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémique critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm et $\geq 70\%$ ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm ; 2. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémique critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère. La CNEDiMTS attire l'attention des prescripteurs sur le fait que les produits enrobés de paclitaxel doivent être réservés aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse de Kastanos <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
Comparateur retenu	IN.PACT ADMIRAL
Amélioration du Service Attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR

Durée d'inscription

Assujettie à la date de fin de prise en charge d'IN.PACT ADMIRAL (15/05/2027)

Données analysées

Les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques

- Le rapport final (résultats à 3 ans), daté du 28 juillet 2023, de l'étude post-inscription réalisée sur la base des données du Système National des Données de Santé (SNDS) portant sur tous les patients adultes français traités avec le ballon IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2018 ;
- Les résultats à 5 ans de l'étude à collecte prospective des données, multicentrique, simple bras, IN.PACT GLOBAL, publiés par Zeller *et al.* (2022), qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ballon IN.PACT ADMIRAL, en conditions de vie réelle, chez 1 535 patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente et/ou avec une douleur au repos et une occlusion ou une sténose sévère à l'angiographie, des artères fémorales superficielles et/ou poplitées avec un suivi prévu jusqu'à 5 ans ;
- Les résultats à 1 an et 2 ans de l'étude contrôlée, randomisée, multicentrique, de non-infériorité, en ouvert, COMPARE, publiés par Steiner *et al.* (2020 et 2022) qui visait à comparer l'efficacité et la sécurité des ballons à élution de paclitaxel RANGER et IN.PACT (ADMIRAL ou PACIFIC) chez 414 patients avec des lésions fémoro-poplitées symptomatiques de novo ou avec resténose $\geq 70\%$ avec un suivi moyen de 24 mois ;
- Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, réalisée en simple aveugle, de non-infériorité, BIOPACT-RCT, de Deloose *et al.* (2023) dont l'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité des ballons à élution de paclitaxel PASSEO-18 LUX et IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de 302 patients avec des lésions sténosées, resténosées ou occlusives des artères fémorale et/ou poplitées avec un suivi à 12 mois ;
- Une étude multicentrique, non comparative, à collecte des données prospective de Soga *et al.* (2023) qui visait à évaluer l'absence de resténose à 1 an après un traitement endovasculaire par un ballon IN.PACT ADMIRAL ou LUTONIX chez 2 507 patients avec des lésions fémoro-poplitées avec un suivi médian de 14,2 mois ;
- Une étude multicentrique, comparative, à collecte des données rétrospective de Mori *et al.* (2023) dont l'objectif était de comparer les résultats cliniques des ballons à élution de paclitaxel à faible dose (LUTONIX) et à forte dose (IN.PACT ADMIRAL) chez 477 patients avec un suivi prévu sur 24 mois ;
- Une étude multicentrique à collecte des données prospective de Bertges *et al.* (2024) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la performance du ballon IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de la resténose intra-stent chez 300 patients avec un suivi prévu à 36 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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, notamment les résultats de l'étude sur la qualité de vie d'IN.PACT ADMIRAL.
Population cible	La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, le nombre de patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et ayant bénéficié d'un ballon actif périphérique est d'au maximum 31 750 sur l'année 2023, en augmentation depuis 2021.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
4. Service Attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	32
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)	34
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)	34
5.1 Spécifications techniques minimales	34
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	34
6. Amélioration du Service Attendu (ASA)	35
6.1 Comparateur retenu	35
6.2 Niveau d'ASA	35
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	35
8. Durée d'inscription proposée	35
9. Population cible	35
Annexes	38

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – février 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les références des ballons IN.PACT 018 sont constituées de la manière suivante :

AAA XXX YYY KKZ

AAA : Nom du produit IN.PACT (IPB = 018)

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

YYY : Longueur nominale du ballon (ex : 020 = 20 mm), allant de 40 mm à 150 mm

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

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

Longueur utile du cathéter	Longueur du ballon (mm)	Diamètre du ballon (mm)			
		4,0	5,0	6,0	7,0
80 cm	40	IPB04004008P	IPB05004008P	IPB06004008P	IPB07004008P
	60	IPB04006008P	IPB05006008P	IPB06006008P	IPB07006008P
	80	IPB04008008P	IPB05008008P	IPB06008008P	IPB07008008P
	100	IPB04010008P	IPB05010008P	IPB06010008P	
	120	IPB04012008P	IPB05012008P	IPB06012008P	
	150	IPB04015008P	IPB05015008P	IPB06015008P	
130 cm	40	IPB04004013P	IPB05004013P	IPB06004013P	IPB07004013P
	60	IPB04006013P	IPB05006013P	IPB06006013P	IPB07006013P
	80	IPB04008013P	IPB05008013P	IPB06008013P	IPB07008013P
	100	IPB04010013P	IPB05010013P	IPB06010013P	
	120	IPB04012013P	IPB05012013P	IPB06012013P	
	150	IPB04015013P	IPB05015013P	IPB06015013P	

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile et à usage unique.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le demandeur revendique le comparateur suivant : « ballons à élution de paclitaxel de la gamme IN.PACT inscrits sur la LPPR ».

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA de niveau V est revendiquée.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT 018.

Le ballon IN.PACT ADMIRAL (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) est inscrit sous nom de marque depuis 2017 par arrêté du 04/05/2017¹ (Journal officiel du 06/05/2017) dans l'indication : « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une **lésion de novo** (sténose de longueur ≤ 18 cm et $\geq 70\%$ ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm) ».

Sa prise en charge dans l'indication « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une **resténose intra-stent** de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère » fait suite à l'arrêté du 22 avril 2020² (Journal officiel du 28 avril 2020).

Le ballon IN.PACT PACIFIC (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) est inscrit sous nom de marque depuis 2020 par arrêté du 15/07/2020³ (Journal officiel du 21/07/2020), uniquement dans l'indication : « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une **lésion de novo** (sténose de longueur ≤ 18 cm et $\geq 70\%$ ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm) ».

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par The British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

¹ Arrêté du 4 mai 2017 portant inscription du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL de la société MEDTRONIC France au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/>

² Arrêté du 22 avril 2020 portant modification des conditions d'inscription du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL de la société MEDTRONIC FRANCE inscrit au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/>

³ Arrêté du 15/07/2020 relatif à l'inscription du ballon à élution de principe actif IN.PACT PACIFIC de la société MEDTRONIC au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/07/2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/>

3.2 Description

Le système IN.PACT 018 se compose de trois éléments :

- un excipient : l'urée (IN.PACT 018 contient au maximum 1,2 mg d'urée) ;
- le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à l'excipient ;
- un cathéter à ballon périphérique.

IN.PACT 018 est un cathéter à ballon périphérique à élution de paclitaxel (longueur comprise entre 40 mm et 150 mm pour des diamètres de 4 à 7 mm) compatible avec un fil-guide de 0,018 pouces (0,46 mm) (Over The Wire - OTW).

Le mélange médicamenteux utilisé est composé du principe actif, le paclitaxel, et d'urée comme excipient (revêtement FreePac).

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

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

La dose de paclitaxel est de 3,5 µg/mm² de surface de ballon correspondant à une dose maximale en paclitaxel de 10 445 µg (pour un ballon de diamètre 6 mm et de longueur 15 cm).

Les introducteurs utilisables sont de :

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

La taille nominale du ballon est égale au diamètre interne de l'artère en distalité de la lésion.

IN.PACT 018 est une évolution de gamme de IN.PACT ADMIRAL et IN.PACT PACIFIC. Le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT 018 est le résultat de modifications apportées aux ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL et IN.PACT PACIFIC en ce qui concerne la gaine de protection (désormais pelable), le diamètre du fil guide (diamètre maximal de 0,018 pouces ou 0,46 mm) et l'ajout de nouvelles longueurs de ballon (100 et 150 mm). Le tableau ci-dessous compare ces trois dispositifs (différences marquées en gras).

	IN.PACT ADMIRAL	IN.PACT PACIFIC	IN.PACT 018
Ballon	Composants et matériaux constituant identiques (polyamide)		
	Présence de deux marqueurs radio-opaques en platine-iridium indiquant la longueur utile du ballonnet		
	Diamètre : de 4 à 7 mm Longueurs : 40, 60, 80, 120, 150 et 200 mm	Diamètre : de 4 à 7 mm Longueurs : 40, 60, 80 et 120 mm	Diamètre : de 4 à 7 mm Longueurs : 40, 60, 80, 100, 120 et 150 mm
Plateforme	Les matériaux des cathéters sont identiques.		
Principe actif	Le principe actif utilisé est identique en dose et concentration : paclitaxel 3,5 mg/mm ²		
Excipient	L'excipient utilisé est identique, il s'agit de l'urée qui est un excipient hydrophile et non toxique.		
Méthode de coating	La méthode de coating est identique : coating FreePac		

Gaine de protection	Gaine de protection non pelable		Gaine de protection pelable
Pliage du ballon	Diamètre de 4,0 mm : 3 plis Diamètres de 5,0, 6,0 et 7,0 mm : 6 plis		
Introducteurs recommandés	5F (ballons de 4 mm) 6F (ballons de 5 à 6 mm) 7F (ballons de 7 à 10 mm)	5F (ballons de 4 à 6 mm) 6F (ballons de 7 mm)	5F (ballons de 4 à 6 mm) 6F (ballons de 7 mm)
Fil-guide recommandé	0,035"	0,018"	0,018"

3.3 Fonctions assurées

L'angioplastie périphérique repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. IN.PACT 018 est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale.

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 78), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

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

4. Service Attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Depuis 2016, la Commission a évalué les ballons de la gamme IN.PACT à plusieurs reprises :

IN.PACT ADMIRAL				
	Avis du 03/05/2016 ⁴ (inscription)	Avis du 06/11/2018 ⁵ (modification)	Avis du 27/01/2021 ⁶ (modification)	Avis du 01/03/2022 ⁷ (renouvellement)
Indications retenues	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70% ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm)	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère	Traitement des lésions sténotiques, de novo et de réintervention (non stentée), de fistules artérioveineuses d'une longueur maximale de 10 cm, chez les patients hémodialysés	Indication AOMI lésion de novo Indication AOMI resténose intra-stent
SA	Suffisant	Suffisant	Suffisant	Suffisant
ASA/Comparateur	III vs ballon nu	III vs ballon nu	III vs ballon nu	III vs ballon nu
Données fournies	– Un registre italien DES SFA multicentrique, observationnel, prospectif incluant 105 patients avec un suivi de 27 ± 3 mois, – L'essai IN.PACT SFA contrôlé, randomisé prospectif, multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu incluant 331 patients suivis à 24 mois.	– L'étude FAIR prospective, multicentrique, randomisée incluant 119 patients suivis 18 mois, – Les résultats d'un sous-groupe de l'étude IN.PACT GLOBAL prospective, multicentrique, randomisée incluant 166 patients (les résultats sont disponibles chez 131 patients à 12 mois), – L'étude de cohorte française PLAISIR prospective, multicentrique incluant 53 patients avec un suivi médian de 17 mois [1 à 19 mois].	– L'étude spécifique IDE IN.PACT AV Access, multicentrique, randomisée, simple aveugle, avec collecte prospective des données ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT AV au ballon nu chez les patients ayant des sténoses de novo ou resténoses (lésions non stentées) de fistule artérioveineuse, de longueur jusqu' à 100 mm et incluant 330 patients.	– Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription à 1 an de suivi des patients traités avec un dispositif IN.PACT ADMIRAL réalisée à partir des données extraites du SNDS – Les résultats de l'étude IN.PACT SFA à 3 et 5 ans, prospective, multicentrique contrôlée randomisée (2 :1), avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du ballon à élution de paclitaxel IN.PACT ADMIRAL à un ballon nu. – Les résultats de l'étude IN.PACT GLOBAL à 1 et 3 ans, prospective, multicentrique, internationale, simple bras avait pour objectif de recueillir et d'évaluer des données d'efficacité et de tolérance du

⁴ Avis de la commission du 03/05/2016 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif. HAS ; 2016. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5067_IN%20PACT%20Admiral_03_mai_2016_\(5067\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5067_IN%20PACT%20Admiral_03_mai_2016_(5067)_avis_caviarde.pdf)

⁵ Avis de la commission du 06/11/2018 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif. HAS ; 2018. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5655_INPACT%20ADMIRAL_06_novembre_2018_\(5655\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5655_INPACT%20ADMIRAL_06_novembre_2018_(5655)_avis_occultation.pdf)

⁶ Avis de la Commission du 27/07/2021 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif. HAS ; 2021. Disponible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/inpact_admiral_-_avis_de_la_cnedimts_du_27_07_2021.pdf

⁷ Avis de la commission du 01/03/2022 relatif à IN.PACT ADMIRAL, ballon à élution de principe actif. HAS ; 2012. Disponible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6746_IN%20PACT%20ADMIRAL_1er%20mars%202022_6746_avis.pdf

				ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL. – La méta-analyse de Schneider (2019) qui avait pour objectifs de déterminer l'existence d'une corrélation entre l'exposition au paclitaxel et la mortalité et entre l'augmentation de la dose de paclitaxel et les décès.
Conditions de renouvellement	La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats à long terme de l'étude IN.PACT SFA et des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de réintervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche.	Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, la Commission ne formule pas de demande d'étude de suivi particulier.	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 recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.	La Commission maintient sa demande de disposer des résultats de l'EPI notamment ceux de l'analyse finale à 3 ans de suivi et des résultats de l'étude qualité de vie.

	IN.PACT PACIFIC	
	Avis du 10/03/2020 ⁸ (inscription)	Avis du 01/03/2022 ⁹ (renouvellement)
Indications retenues	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm et ≥ 70% ou occlusion (≤ 10 cm)) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm.	
SA/SR	Suffisant	Suffisant
ASA/Comparateurs	V vs IN.PACT ADMIRAL	V vs IN.PACT ADMIRAL
Données fournies	Données non spécifiques : – La méta-analyse de Kastanos <i>et al.</i> publiée en décembre 2018 ; – L'analyse des données relatives aux dispositifs à élution de paclitaxel réa-lisée par la FDA.	Les données fournies sont issues de l'avis du 01/03/2022 du dispositif IN.PACT ADMIRAL car la Commission en 2020 avait considéré que les modifications apportées au dispositif INPACT PACIFIC par rapport au dispositif IN.PACT ADMIRAL (modification de la taille du guide) n'était pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique de IN.PACT

⁸ Avis de la commission du 10/03/2020 relatif à IN.PACT PACIFIC, ballon à élution de principe actif. HAS ; 2020. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CNEDIMTS-6172_INPACT%20PACIFIC_10_mars_2020_\(6172\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CNEDIMTS-6172_INPACT%20PACIFIC_10_mars_2020_(6172)_avis.pdf)

⁹ Avis de la commission du 01/03/2022 relatif à IN.PACT PACIFIC, ballon à élution de principe actif. HAS ; 2022. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CNEDIMTS-6747_IN%20PACT%20PACIFIC_\(6747\)_1er%20mars%202022_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CNEDIMTS-6747_IN%20PACT%20PACIFIC_(6747)_1er%20mars%202022_avis.pdf)

	Aucune donnée spécifique à IN.PACT PACIFIC n'était fournie.	PACIFIC. Dans cet avis, l'analyse des données est notamment basée sur les résultats intermédiaires à 1 an de l'étude post-inscription (suivi des patients après angioplastie avec le ballon IN.PACT ADMIRAL) et les résultats à 3 et 5 ans de l'étude IN.PACT SFA demandées pour le renouvellement d'inscription. Aucune donnée spécifique n'a été fournie pour le ballon à élution de paclitaxel IN.PACT PACIFIC.
Conditions de renouvellement	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du ballonnet à libération de principe actif IN.PACT PACIFIC à la transmission des résultats d'une étude de suivi en pratique française dont l'objectif est d'évaluer notamment l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de réintervention, nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche. Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.	La Commission maintient sa demande de disposer des résultats de l'EPI notamment ceux de l'analyse finale à 3 ans de suivi et des résultats de l'étude qualité de vie en lien avec le dispositif IN.PACT ADMIRAL.

4.1.1.2 Données non spécifiques

→ Recommandations

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies :

- Une mise à jour des recommandations de la *Food and Drug Administration* (FDA) (2023)¹⁰ sur les dispositifs recouverts de paclitaxel utilisés pour traiter les maladies artérielles périphériques ;
- Les recommandations de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (2024)¹¹ sur la prise en charge des maladies artérielles périphériques.

Par ailleurs, il a été identifié une actualisation des recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) (2024)¹², les recommandations de l'*European Society for Vascular Surgery* (ESVS) (2024)¹³ et une mise à jour des recommandations de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (2024)¹⁴ sur les dispositifs enrobés de paclitaxel.

FDA (2023)

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-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)

La MHRA a mis à jour sa précédente directive (DSI/2022/003)¹⁵ 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

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/let-ters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>

¹¹ 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/VES 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.

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 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.

¹⁴ 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-ischaemia-cli-and-interm>

¹⁵ 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>

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 enrobé de paclitaxel peut être considéré comme une option thérapeutique chez les patients souffrant d'ischémie critique des membres ou de claudication intermittente.

ESVS (2024)

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)¹⁶, 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-poplités, 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^{17,18,19}.

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 ²⁰ 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.	Ila / A

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

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)

Il s'agit d'une actualisation des recommandations de 2017²¹.

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
Pour les lésions fémoro-poplitées, si une revascularisation est indiquée, une thérapie endovasculaire doit être envisagée.	IIa / 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.	IIa / 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

²¹ 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.

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)

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.	IIa / 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.

→ Études non spécifiques

Les études non spécifiques suivantes ont été fournies par le demandeur :

- Une méta-analyse de Parikh *et al.* (2023)²² 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.*
- Le rapport final (résultats à 3 ans), daté du 28 juillet 2023, de l'étude post-inscription²³ réalisée sur la base des données du Système National des Données de Santé (SNDS) portant sur tous les patients adultes français traités avec le ballon IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) entre le 1er janvier 2018 et le 31

²² 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.

²³ Rapport final de l'étude post-inscription. MEDTRONIC. National post-inclusion follow-up study of patients after artery angioplasty with the IN.PACT ADMIRAL drug-coated balloon. 28 juillet 2023.

décembre 2018. Les résultats de l'étude de qualité de vie également demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription d'IN.PACT ADMIRAL ne sont pas encore disponibles (fin prévue en 2025).

- Les résultats à 5 ans de l'étude à collecte des données prospective, multicentrique, simple bras, IN.PACT GLOBAL, publiés par Zeller *et al.* (2022)²⁴, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ballon IN.PACT ADMIRAL, en condition de vie réelle, chez 1 535 patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente et/ou avec une douleur au repos et une occlusion ou une sténose sévère à l'angiographie, des artères fémorales superficielle et/ou poplitées avec un suivi prévu jusqu'à 5 ans ;
- Les résultats à 2 ans de l'étude contrôlée, randomisée, multicentrique, de non-infériorité, en ouvert, COMPARE, publiés par Steiner *et al.* (2022)²⁵ qui visait à comparer l'efficacité et la sécurité des ballons à élution de paclitaxel RANGER et IN.PACT (ADMIRAL ou PACIFIC) chez 414 patients avec des lésions fémoro-poplitées symptomatiques de novo ou avec resténose $\geq 70\%$ avec un suivi moyen de 24 mois ;
- Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, réalisée en simple aveugle, de non-infériorité, BIOPACT-RCT, de Deloose *et al.* (2023)²⁶ dont l'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité des ballons à élution de paclitaxel PASSEO-18 LUX et IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de 302 patients avec des lésions sténosées, resténosées ou occlusives des artères fémorale et/ou poplitées avec un suivi à 12 mois ;
- Une étude multicentrique à collecte des données prospective de Soga *et al.* (2021)²⁷ qui visait à confirmer la sécurité et l'efficacité du ballon IN.PACT ADMIRAL en vie réelle chez 304 patients avec des lésions fémoro-poplitées avec un suivi prévu à 12 mois. *Compte tenu de l'analyse d'études de meilleure qualité méthodologique avec des résultats à plus long terme, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude multicentrique, non comparative, à collecte des données prospective de Soga *et al.* (2023)²⁸ qui visait à évaluer l'absence de resténose à 1 an après un traitement endovasculaire par un ballon IN.PACT ADMIRAL ou LUTONIX chez 2 507 patients avec des lésions fémoro-poplitées avec un suivi médian de 14,2 mois ;
- Une étude multicentrique, comparative, à collecte des données rétrospective de Mori *et al.* (2023)²⁹ dont l'objectif était de comparer les résultats cliniques des ballons à élution de paclitaxel à faible dose (LUTONIX) et à forte dose (IN.PACT ADMIRAL) chez 477 patients avec un suivi prévue sur 24 mois.
- Une étude monocentrique, à collecte des données rétrospective de Yamaguchi *et al.* (2023)³⁰ qui visait à évaluer les résultats cliniques d'IN.PACT ADMIRAL chez 104 patients avec un suivi

²⁴ Zeller T, Brodmann M, Ansel GM, Scheinert D, Choi D, Tepe G, et al. Paclitaxel-coated balloons for femoropopliteal peripheral arterial disease: final five-year results of the IN.PACT Global Study. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e940-e948.

²⁵ Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. Low-Dose vs High-Dose Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions: 2-Year Results From the COMPARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(20):2093-2102.

²⁶ Deloose KR, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Gouëffic Y, et al. Head-to-Head Comparison of 2 Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(23):2900-2914.

²⁷ Soga Y, Iida O, Fujihara M, Kawasaki D, Saito S, Urasawa K, et al. ; IN.PACT Japan Post-Market Surveillance Study. Real-World Clinical Outcomes of IN.PACT Admiral Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease - 12-Month Results From Japan Post-Market Surveillance Study. *Circ J*. 2021;85(12):2149-2156.

²⁸ Soga Y, Takahara M, Iida O, Tomoi Y, Kawasaki D, Tanaka A, et al. ; POPCORN Investigators. Vessel Patency and Associated Factors of Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesion. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(1):e025677.

²⁹ Mori S, Yamauchi Y, Doijiri T, Tobita K, Hishikari K, Honda Y, et al. Comparison Between Clinical Outcomes of Low- and High-Dose Paclitaxel Drug-Coated Balloon in Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023;46(5):590-597.

³⁰ Yamaguchi K, Mori S, Fukagawa T, Kishida T, Nakano T, Shirai S, et al. Two-year clinical outcomes of drug-coated balloon angioplasty and angiographic predictors of restenosis among patients with de novo femoropopliteal lesions. *Indian Heart J*. 2023;75(6):403-408.

prévue à 24 mois. *Compte tenu de son caractère rétrospectif monocentrique, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*

- Une étude multicentrique, comparative, à collecte des données prospective de Nakama et al. (2023)³¹ qui visait à comparer les résultats entre le ballon à élution de paclitaxel à faible dose, Ranger à 2,0 µg/mm² par rapport au ballon à élution de paclitaxel à haute dose, IN.PACT ADMIRAL à 3,5 µg/mm² chez 581 patients avec un suivi médian de 12,2 mois. *Compte tenu de l'analyse d'une étude contrôlée randomisée de non-infériorité comparant les ballons IN.PACT ADMIRAL et RANGER, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude multicentrique à collecte des données prospective de Bertges et al. (2024)³² dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la performance du ballon IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de la resténose intra-stent chez 300 patients avec un suivi prévu à 36 mois.

Par ailleurs, la publication de Steiner et al. (2020)³³ portant sur résultats à 12 mois de l'étude COMPARE ainsi que la publication détaillant la méthodologie de l'essai BIOPACT-RCT de Deloose et al. (2022)³⁴ ont été identifiées.

Rapport final du 28 juillet 2023 de l'étude post-inscription²³ : « Suivi des patients après angioplastie avec le ballon IN.PACT ADMIRAL »

Les résultats intermédiaires à 1 an de cette étude ont été évalués par la Commission dans son avis en date du 1er mars 2022⁷ relatif à IN.PACT ADMIRAL.

Il s'agit des résultats finaux à 3 ans de l'étude observationnelle à collecte rétrospective des données réalisée, sur base de données du Système National des Données de Santé (SNDS), à la demande de la Commission pour le renouvellement d'inscription. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif IN.PACT ADMIRAL à 1 an et 3 ans de suivi sur les critères suivants :

- la survie globale : correspondant à la date de décès ;
- le taux sauvetage du membre : correspondant au taux d'amputation majeure³⁵ suivant l'angioplastie avec IN.PACT ADMIRAL étant donné la bilatéralité des lésions et de l'absence de codes CCAM précisant la latéralité de l'intervention.
- le taux de réinterventions : correspondant au taux de revascularisation infra-inguinale³⁶ (incluant les revascularisations endovasculaires et/ou les interventions en chirurgie ouverte) suivant l'angioplastie avec IN.PACT ADMIRAL étant donné la bilatéralité des lésions et de l'absence de codes CCAM précisant la latéralité de l'intervention.

Les objectifs secondaires étaient évalués sur les critères suivants :

- la survie globale, le taux de sauvetage du membre et le taux de réinterventions à 3 ans ;

³¹ Nakama T, Takahara M, Iwata Y, Suzuki K, Tobita K, Hayakawa N, et al. ; PROSPECT MONSTER Study Investigators. Low-Dose vs High-Dose Drug-Coated Balloon for Symptomatic Femoropopliteal Artery Disease: The PROSPECT MONSTER Study Outcomes. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(21):2655-2665.

³² Bertges DJ, Eldrup-Jorgensen J, Chaer RA, Stoner MC, Marone LK, Giles KA, et al. ; Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. A registry-based study of paclitaxel drug-coated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis of the femoral-popliteal artery. J Vasc Surg. 2024;79(5):1142-1150.e2.

³³ Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. COMPARE: prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions. Eur Heart J. 2020;41(27):2541-2552.

³⁴ Deloose K, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Gouëffic Y, Verbist J, et al. Methodology of the BIOPACT RCT, a Multi-center, Randomized, Non-inferiority Trial Evaluating Safety and Efficacy of Passeo-18 Lux Drug-Coated Balloon (DCB) of Biotronik Compared to the Medtronic IN.PACT Admiral DCB in the Treatment of Subjects with Lesions of the Femoropopliteal Artery. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022;45(12):1855-1859.

³⁵ Taux d'amputation correspondant à la 1^{ère} hospitalisation avec réalisation d'au moins un acte CCAM d'amputation majeure au niveau du membre inférieur (amputation transtibiale, transfémorale, ou désarticulation du genou ou de la hanche).

³⁶ Taux de réinterventions ou de nouvelle revascularisation correspondant à la première hospitalisation avec acte de revascularisation à l'étage infra-inguinal (hors aorto-iliaque) incluant les revascularisations endovasculaires (avec ou sans pose de stents) et les interventions en chirurgie ouverte.

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

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

Méthode

Cette étude a été réalisée sur la base de données du SNDS. Les données recueillies concernent tous les patients adultes traités avec le ballon IN.PACT ADMIRAL pour AOMI entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2018³⁷.

Résultats

Au total, 3 595 patients traités avec un dispositif IN.PACT ADMIRAL et avec au moins une angioplastie ont été inclus dans l'étude et suivis pendant 3 ans (330 patients ont été exclus du fait de l'existence d'une intervention similaire à $\pm$ 30 jours).

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau suivant :

Valeurs en n (%)	IN.PACT ADMIRAL (N=3 595)
Hommes	2 310 (64,3%)
Age (en années), moyenne (ET)	71,2 (11,77)
Tabagisme*	1 413 (39,3%)
Ischémie critique	1 268 (35,3%)
Profil claudiquant	2 327 (64,7%)
Patients avec antécédents de revascularisation ⁴⁰	1 291 (35,9%)
Diabète	1 375 (38,2%)
Patients diabétiques traités par insuline	622 (45,2%)
Hypertension	1 946 (54,1%)
Cardiopathies ischémiques	1 230 (34,2%)
Insuffisance rénale terminale	419 (11,7%)

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

- Critères de jugement principaux (CJP)

Les résultats sur les critères de jugement principaux évalués à 1 an et 3 ans de suivi sont décrits dans le tableau suivant :

N(%) ; N=3 595	1 an	3 ans
Décès toute cause	271 (7,5%)	678 (19,7%)
Amputation majeure	92 (2,7%)	154 (4,6%)

³⁷ Les patients inclus devaient avoir eu au moins un remboursement de ballon IN-PACT ADMIRAL identifiée par un code LPP (5189700) IN.PACT ADMIRAL croisé avec un code CCAM (correspondant à une dilatation d'une ou plusieurs artères des membres inférieurs avec ou sans pose de stent sans autre intervention vasculaire programmée dans les 30 jours avant et 30 jours après) entre les 1er janvier et le 31 décembre 2018. L'exclusion des interventions à $\pm$ 30 jours était basée notamment sur l'absence d'indication sur la localisation de la lésion qui ne permettait pas d'identifier avec précision les antécédents lésionnels et dans intervalle, elles correspondaient plutôt selon la firme à des interventions programmées (probablement bilatérale) qu'à des resténoses.

Revascularisation infra-inguinale globale	896 (25,9%)	1 446 (43,4%)
– endovasculaire	– 777 (22,5%)	– 1 298 (39,2%)
– en chirurgie ouverte	– 242 (7,0%)	– 442 (13,5%)

Les résultats de l'analyse groupe (définie a posteriori) selon le profil clinique³⁸ sur les critères de jugement principaux sont décrits dans le tableau suivant :

A 3 ans, sous-groupe, n(%)	Ischémie critique (n=1 268)	Claudication intermittente (n=2 327)	p
Décès toute cause	380 (30,6%)	318 (13,9%)	<0,001
Amputation majeure	104 (9,5%)	50 (2,3%)	<0,001
Revascularisation infra-inguinale globale	564 (50,8%)	882 (39,8%)	<0,001
– endovasculaire	– 491 (44,6%)	– 807 (36,5%)	– <0,001
– en chirurgie ouverte	– 215 (19,9%)	– 227 (10,4%)	– <0,001

Les résultats de l'analyse groupe³⁹ selon les antécédents de revascularisation dans les 2 ans précédant l'intervention⁴⁰ sur les critères de jugement principaux sont décrits dans le tableau ci-dessous :

A 3 ans, sous-groupe, n(%)	Sans antécédents (n=2 304)	Avec antécédents (n=1 291)	p
Décès toute cause	415 (18,3%)	283 (22,3%)	0,005
Amputation majeure	67 (3,2%)	87 (7,3%)	<0,001
Revascularisation infra-inguinale	833 (38,9%)	613 (51,7%)	<0,001
– endovasculaire	– 743 (34,8%)	– 555 (47,1%)	– <0,001
– en chirurgie ouverte	– 238 (11,3%)	– 204 (17,5%)	– <0,001

Commentaires

Au total, cette étude sur les données du SNDS rapporte un taux de décès toute cause de 19,7%, d'amputation majeure de 4,6% et de revascularisation infra-inguinale de 43,4% à 3 ans. Néanmoins, les lésions traitées lors de l'angioplastie initiale en termes de type, de longueur et de localisation ne sont pas renseignées en l'absence de données cliniques dans les données du SNDS analysées. Les taux d'amputation majeure et de revascularisation (critères de jugement principaux) sont des taux globaux en raison de la bilatéralité des lésions et de l'absence de code CCAM précisant le côté de l'intervention dans les données du SNDS analysées. Les données analysées ne permettaient pas non plus de distinguer l'étage, la localisation de la lésion et donc de faire le lien avec les données de l'angioplastie initiale.

Étude IN.PACT GLOBAL²⁴ – Résultats à 60 mois

Pour rappel, les résultats à 1 an et 3 ans ont été rapportés dans l'avis de la CNEDiMTS du 1er mars 2022⁷ relatif à IN.PACT ADMIRAL.

Il s'agit des résultats à 60 mois de l'étude IN.PACT GLOBAL à collecte des données prospective, multicentrique (64 centres dans plus de 25 pays), internationale, simple bras qui avait pour objectif de

³⁸ Patients définis avec un profil ischémie critique si au moins un code diagnostique associé à la présence de troubles trophiques (code CIM-10 L97 - Ulcère du membre inférieur, non classé ailleurs) était reporté au cours du séjour index ou si ce dernier durait plus de 2 nuitées.

³⁹ Sous-groupes antécédents de prise en charge dans les 3 ans.

⁴⁰ Les antécédents de revascularisation sur le membre inférieur ont été recherchés dans la période de 30 jours à 2 ans avant l'angioplastie avec le dispositif IN.PACT ADMIRAL car en l'absence d'information sur les lésions traitées, il n'était pas possible de distinguer les lésions de novo et les lésions déjà traitées et selon la firme les patients identifiés comme n'ayant eu aucune intervention de revascularisation dans les 2 années précédant l'intervention correspondait plus probablement une lésion de novo.

recueillir et d'évaluer des données d'efficacité et de tolérance du ballon à élution de principe actif IN.PACT ADMIRAL, en condition de vie réelle, chez les patients symptomatiques au stade de la claudication intermittente et/ou avec une douleur au repos (classification de Rutherford 2 à 4), et une occlusion ou une sténose sévère à l'angiographie (lésion de longueur ≥ 2 ; de novo ou resténose, intra stent ou pas), des artères fémorales superficielle et/ou poplitées (durée de suivi maximum 5 ans).

Méthode

Le critère de jugement principal d'efficacité (commun à toutes les cohortes) était l'absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement motivé (CD-TLR⁴¹) à 12 mois.

Le critère de jugement principal de sécurité composite (commun à toutes les cohortes) était l'absence de décès lié au dispositif ou à la procédure à 30 jours de l'intervention, l'absence d'amputation majeure du membre ciblé et de l'absence de revascularisation du vaisseau cible cliniquement motivé (CD-TVR⁴²) à 12 mois.

Toutes les analyses étaient faites sur la population en intention de traiter (ITT). La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser l'absence de CD-TLR et de décès à 60 mois.

Un comité d'évaluation clinique indépendant a statué sur les tous les événements indésirables majeurs et le CD-TLR à 60 mois.

Résultats

Entre mai 2012 et mars 2014, 1 535 patients ont été inclus dans la cohorte totale issus de 64 sites dans 25 pays (Europe, Australie, Asie, Afrique du Nord, Canada, le Moyen Orient et l'Amérique du Sud) dont 1 406 analysés dans la cohorte clinique correspondant à 1 773 lésions.

A 5 ans, 253 patients étaient décédés, 186 s'étaient retirés de l'étude, 21 avaient été perdus de vue et 28 n'avaient pas terminé leur suivi à la fin de l'étude. Les données à 5 ans de 97,0% des 946 participants éligibles ont été recueillies.

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

n/N (%)	N=1 406
Age, années	68,6 $\pm$ 10,1 (n=1 396)
Hommes	953/1 406 (67,8%)
Diabète	560/1 402 (39,9%)
Hypertension	1169/1 401 (83,4%)
Fumeurs actuels	447/1 406 (31,8%)
Maladie coronarienne	540/1 332 (40,5%)
Maladie rénale chronique	136/1 217 (11,2%)
Antécédents de revascularisation périphérique	737/1 406 (52,4%)
Catégorie de Rutherford	
1	1/1 403 (0,1%)
2	436/1 403 (31,1%)
3	810/1 403 (57,7%)
4	120/1 403 (8,6%)
5	36/1 403 (2,6%)

Résultats moyenne $\pm$ Et n (%)	Lésions =1 774
Type de lésion	

⁴¹ CD-TLR : réinterventions dans la ou les lésions cibles en raison de symptômes ou d'un ABI (Indice brachial de la cheville) $\geq 20\%$ ou 0,15 par comparaison à l'ABI après intervention.

⁴² CD-TVR : toutes réinterventions au niveau du vaisseau cible en raison de symptômes ou d'une chute de l'ABI (d'un ABI (Indice brachial de la cheville) $\geq 20\%$ ou 0,15 par comparaison à l'ABI après intervention.

De novo	1 318/1 774 (74,3%)
Resténose (artère native)	136/1 774 (7,7%)
Resténose intra stent	320/1 774 (18,0%)
Vaisseaux	
Artère fémorale superficielle	1 554/1 774 (87,6%)
Artère poplitée	484/1 774 (27,3%)
Longueur de la lésion, cm	12,1 ± 9,5

– Critères de jugement à 5 ans

	% (n)
CD-TLR	30,6% (366)
Tous les TLR	31,3% (374)
Critère composite de sécurité	67,4% (392)
Événements indésirables majeurs	45,9% (589)
– Décès toutes causes	19,5% (244)
– TVR cliniquement motivé (CD-TVR)	31,9% (381)
– Amputations majeures du membre	1,7% (19)
– Thrombose	5,7% (73)

L'absence de CD-TLR était de 69,4% [IC95% : 66,7%-77,0%] à 5 ans selon les estimations Kaplan-Meier.

Au total, 19 patients ont subi une amputation majeure du membre cible parmi lesquels 7 sont suivies > 3 ans après l'intervention. Le délai moyen avant l'amputation était de 27,5 ± 19,1 mois.

Commentaires

En conclusion, cette étude rapporte que 69,4% des patients n'ont pas subi une revascularisation de la lésion cible cliniquement motivée et que l'absence de décès lié au dispositif ou à la procédure dans les 30 jours, d'amputation majeure du membre cible et de revascularisation du vaisseau cible d'origine clinique (CD-TVR) (critère composite de sécurité) étaient de 67,4% à 5 ans.

Étude COMPARE^{25,33} – Résultats à 12 et 24 mois

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

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

Méthode

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

Le critère de jugement principal est composé de 2 co-critères principaux⁴³, un critère d'efficacité et un critère de sécurité :

⁴³ Cela implique que les 2 critères soient significatifs pour que l'étude soit considérée comme un succès.

- Le critère principal d'efficacité est la perméabilité primaire à 12 mois, définie par l'absence de revascularisation médicale de la lésion cible (CD-TLR) ou la resténose binaire⁴⁴.
- Le critère principal de sécurité est un critère composite comprenant l'absence de décès imputable au dispositif ou à la procédure survenant dans les 30 jours, l'absence d'amputation majeure du membre cible et l'absence de revascularisation médicale des lésions cibles dans les 12 mois suivant la procédure.

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

- Taux de perméabilité primaire de 83% pour IN.PACT justifié⁴⁵ ;
- Risque d'erreur unilatérale de type I de 5% ;
- Marge de non-infériorité de moins de 10% (non justifiée) ;
- Puissance d'au moins 80% ;
- Taux d'attrition de 15%.

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

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

Résultats

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

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

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

- Critères de jugement principaux

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

Efficacité : perméabilité primaire

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

⁴⁴ Resténose binaire définie comme un critère sans sténose significative sous Ultra Son (PSVR ou pic de vélocité systolique > 2,4)

⁴⁵ Tepe G, Iaird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A et al. IN.PACT SFA trial investigators. Drug coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease. N Engl J Med. 2015;313:145-153.

– Critère de jugement secondaires

Critères secondaires (ITT)	RANGER n=207	IN.PACT n=207	p
Décès toute cause			
– 12 mois	5/202 (2,5%)	3/191 (1,6%)	NS
– 24 mois	7/196 (3,6%)	(4/181) (2,2%)	NS
CD-TLR			
– 12 mois	18/200 (9,0%)	14/189 (7,4%)	NS
– 24 mois	33/191 (17,3%)	23/177 (13,0%)	NS
Amputation majeure d'un membre			
– 12 mois	0%	0%	NA
– 24 mois	0/189 (0%)	1/177 (0,6%)	NS
Amélioration clinique soutenue⁴⁶			
– 12 mois	147/186 (79%)	140/169 (82,8%)	NS
– 24 mois	121/174 (69,5%)	124/167 (74,3%)	NS
Amélioration hémodynamique⁴⁷			
– 12 mois	140/178 (78,7%)	137/163 (84,1%)	NS
– 24 mois	117/169 (69,2%)	107/169 (67,3%)	NS

En termes de qualité de vie, une amélioration du score WIQ⁴⁸ à 6 et 12 mois a été mise en évidence par rapport à l'inclusion, sans différence entre les 2 groupes après 12 mois de suivi. A 24 mois, les scores fonctionnels étaient maintenus.

Commentaires

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

- Les résultats ne sont pas analysés à l'aveugle ni pour les patients ni les investigateurs,
- Le taux de suivi (efficacité) à 1 an dans le groupe IN.PACT est de 83,6% alors qu'il est de 90,8% dans le groupe RANGER. Néanmoins, le taux de sortie d'étude n'est pas supérieur au taux attendu de 15%.
- Concernant la non-infériorité, la marge de non-infériorité n'était pas justifiée et l'analyse en per protocole, à privilégier dans les essais de non-infériorité, n'est pas fournie.

⁴⁶ Amélioration clinique primaire : définie par une amélioration de la classification de Rutherford d'au moins une catégorie, entre l'inclusion du patient et la visite de suivi sans revascularisation de la lésion cible,

⁴⁷ Amélioration hémodynamique : définie par un indice tibio-brachial (ITB ou ABI) ≥ 0,90 ou une amélioration de l'ITB de ≥ 0,1 par comparaison avec la valeur pré-procédure et sans revascularisation de la lésion cible.

⁴⁸ Score de WIQ (Walking Improvement Questionnaire) : questionnaire sur la limitation de la marche relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et à 12 mois post procédure.

- La population analysée n'est pas la population en intention de traiter (n=207 par bras). De ce fait en l'absence de méthode de gestion des données manquantes, un biais d'attrition ne peut être exclu.

Étude BIOPACT RCT^{26,34} – Résultats à 12 mois

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

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

Méthode

Les critères de jugement principaux sont :

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

Les principaux critères de jugement secondaires sont notamment le succès du dispositif⁴⁹, le succès de la procédure⁵⁰, les thromboses au niveau de la lésion cible, la perméabilité primaire⁵¹ et l'analyse des critères fonctionnels tels que changement de score du questionnaire d'évaluation de la marche (WIQ)⁴⁸, de classe de Rutherford et de l'indice de pression bras cheville (ABI)⁵².

La taille de l'échantillon est basée sur un taux d'absence de CD-TLR actuel pour IN.PACT ADMIRAL de 97,6% justifiée et pour PASSEO-18 LUX de 94,6% à 12 mois, un p unilatéral de 0,05, une puissance 80% et un taux de sortie d'étude de 15%. Sur ces éléments, au total, 302 patients sont jugés nécessaires (151 patients par groupe) pour montrer la non-infériorité de PASSEO-18 LUX par rapport à IN.PACT ADMIRAL avec une marge de non-infériorité non justifiée de 10%. Les analyses ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT).

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

Résultats

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

A 1 an de suivi, le taux de suivi total est de 86%, identique entre les 2 groupes.

Les caractéristiques des patients détaillées dans le résumé tabulé étaient comparables entre les 2 groupes. Selon la classification de Rutherford, dans les 2 groupes, environ 25% des patients étaient en catégorie II, environ 65% en catégorie III et environ 7% en catégorie IV. La majorité des lésions dans les 2 groupes étaient situées au niveau de l'artère fémorale superficielle (divisée entre médiane et distale), la longueur moyenne était de 74,0 ± 49,4 mm dans le groupe PASSEO-18 LUX et de 65,6 ±

⁴⁹ Succès du dispositif défini comme le succès dans la délivrabilité, le déploiement, la déflation et le retrait du ballon.

⁵⁰ Succès de la procédure défini comme la restauration de la lésion cible avec une sténose résiduelle de ≤30% en fin de procédure

⁵¹ Perméabilité primaire définie comme un composite de l'absence de CD-TLR et de resténose binaire (resténose évaluée par doppler et qui correspond à un pic de vitesse systolique (PSV) ≥2.4 ou à une sténose ≥50% par contrôle angiographique).

L'ensemble des dopplers et angiographie de l'étude ont été revues par un laboratoire centralisé indépendant (corelab).

⁵² Index de pression bras cheville (ABI ou TBI) : taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras).

39 mm dans le groupe IN.PACT ADMIRAL. Un total de 17,1% avaient une occlusion totale dans le groupe PASSEO-18 LUX et 20,8% dans le groupe IN.PACT ADMIRAL. Le type de lésions (de novo ou de resténoses intra-stent) n'était pas renseigné.

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

– Critère de jugement principal

Efficacité_12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p*
Absence CD-TLR	137/ 141* (97,2%)	130 /134* (97,0%)	0,0002
– CD-TLR	4	4	

Sécurité_12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p*
Critère composite de sécurité	135/141** (95,7%)	129/134** (96,3%)	0,0008
– Décès non relié au dispositif ni à la procédure à 30 jours	0	0	
– Amputation majeure à 12 mois	0	0	
– TVR	6	5	

* : test de farrington manning

** : patients exclus des analyses d'efficacité et de sécurité (non pris en compte au dénominateur) : 15 patients dans le bras IN.PACT (4 décès, 3 retraits de consentement et 8 patients non évalués) et 11 patients dans le bras PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retrait de consentement, 9 patients non évalués).

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

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

A 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
Décès	2/149 (98,5%)	4/146 (97,2%)
Taux de survie (Kaplan-Meier)	98,5%	97,2%
Amputation majeure	0	0
CD-TVR	6	5
Thrombose lésion cible	1	0

Perméabilité primaire à 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p
Absence de perte de perméabilité primaire	105/119 (88,2%)	98 /110 (89,1%)	NS
Estimation de Kaplan-Meier	91,5% [86,9 ;96,5]	88,7% [83,2 ;94,5]	

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

L'analyse des changements de l'index de pression « cheville/bras » (ABI), de classification de Rutherford, et du scores WIQ montre un maintien du bénéfice clinique des deux dispositifs à 6 et 12 mois.

Commentaires

Cette étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple insu, rapporte à 1 an de suivi, un taux d'absence de CD-TLR (critère d'efficacité), de 97,2% dans le bras PASSEO-18 LUX et de 97% dans le bras IN.PACT ADMIRAL avec une différence de risque en termes de non infériorité statistiquement significative ($p=0,002$) et pour le critère composite de sécurité, un taux de 95,7% dans le bras PASSEO LUX et de 96,3% dans le bras IN.PACT ADMIRAL avec une différence de risque en termes de non infériorité statistiquement significative ($p=0,0008$). A 1 an également, 2 décès toute cause sont rapportés dans le bras PASSEO-18 LUX et 4 dans le bras IN.PACT ADMIRAL et aucune amputation majeure du membre cible. Par ailleurs, lors de la procédure, la pose d'un stent de secours était comparable dans les 2 groupes. En termes de perméabilité primaire, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été montrée (89,1% vs 88,2% ; $p=NS$) mais environ 20% des patients n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Les limites sont les suivantes :

- Le type de lésions (sténosées, resténosées ou occlusives) incluses n'est pas rapporté.
- Concernant l'analyse des critères de jugement principaux :
 - La marge de non-infériorité ou de perte d'efficacité consentie est large et non justifiée ;
 - Les intervalles de confiance des résultats ne sont pas rapportés ;
 - 5 décès au total ont été exclus de cette analyse (dénominateur).

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

Autres études retenues

Étude	Objectif / Méthode	Caractéristiques des patients/ lésions	Résultats
Soga et al. (2023) ²⁸	Objectif : évaluer l'absence de resténose à 1 an après un traitement endovasculaire par un ballon IN.PACT ADMIRAL ou LUTONIX chez 2 507 patients avec des lésions fémoro-poplitées. Méthode : étude multicentrique à collecte prospective des données Critère de jugement principal (CJP) : absence de resténose à 12 mois Critères de jugement secondaire (CJS) : absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement justifiée (TLR), taux de sauvetage du membre, absence de toute réintervention et évènements majeurs des membres, mortalité toutes causes confondues. Suivi médian de 14,2 mois.	Entre mars 2018 et décembre 2019, 2 507 patients ont été inclus (âge moyen 75 ± 9 ans ; 64,9% d'hommes).	CJP : 172 patients sont décédés et 206 patients ont été perdus de vue (84,9% (2129/2507)).
		Caractéristiques des patients :	
			N=2 827 membres
		Tabagisme	516 (20,6%)
		Diabète	1639 (65,4%)
		Insuffisance cardiaque	463 (18,5%)
		Classification de Rutherford	
		Catégorie 2	739 (26,1%)
		Catégorie 3	1207 (42,7%)
		Catégorie 4	291 (10,3%)
Catégorie 5	590 (20,9%)		
Indice brachial de cheville	0,61 ± 0,23		
	Caractéristiques des lésions :		
	N=3 165 lésions		
	Antécédents de traitement endovasculaire		
	Aucun (de novo)	2370 (74,9%)	
	1	474 (15,0%)	
	≥ 2	321 (10,1%)	
	Resténose intra-stent	442 (14,0%)	
	Longueur de la lésion (cm)	13,5 ± 9,3	
	Calcification sévère	463 (14,6%)	
	Occlusion totale chronique	819 (25,9%)	
	Utilisation de LUTONIX	765 (24,2%)	

		<table><tr><td>Longueur lésion</td><td>15 cm ± 11</td><td>14 cm ± 10</td></tr><tr><td>TASC II C ou D</td><td>44% (70)</td><td>41% (66)</td></tr><tr><td>Occlusion totale chronique</td><td>33% (53)</td><td>31% (49)</td></tr></table>	Longueur lésion	15 cm ± 11	14 cm ± 10	TASC II C ou D	44% (70)	41% (66)	Occlusion totale chronique	33% (53)	31% (49)																																																		
Longueur lésion	15 cm ± 11	14 cm ± 10																																																											
TASC II C ou D	44% (70)	41% (66)																																																											
Occlusion totale chronique	33% (53)	31% (49)																																																											
Bertges et al. (2024)³²	Objectif : évaluer la sécurité et la performance du ballon IN.PACT ADMIRAL dans le traitement de la resténose intra-stent. Méthode : multicentrique à collecte des données prospective. CJP : Revascularisation de la lésion cible (TLR) à 12 mois CJS : Revascularisation de la lésion cible, revascularisation du vaisseau cible (TVR) et survie à 24 et à 36 mois, taux d'amputation majeure du membre cible et succès technique. Suivi prévu à 36 mois.	300 patients inclus (âge moyen 68 ans ; 58% d'hommes). 20 patients perdus de vue à 12 mois, 46 à 24 mois et 53 à 36 mois. Caractéristiques des patients : <table><tr><td></td><td>N=300</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>56% (168)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>93,3% (280)</td></tr><tr><td>Maladie des artères coronaires</td><td>40% (120)</td></tr><tr><td>Claudication modérée</td><td>27,3% (82)</td></tr><tr><td>Claudication sévère</td><td>52,7% (158)</td></tr><tr><td>Douleur ischémique au repos</td><td>20% (60)</td></tr></table> Caractéristiques des lésions : <table><tr><td></td><td>Patients (N = 300)</td></tr><tr><td>Classification TASC</td><td></td></tr><tr><td>TASC A</td><td>17% (51)</td></tr><tr><td>TASC B</td><td>29,3% (88)</td></tr><tr><td>TASC C</td><td>38,3% (115)</td></tr><tr><td>TASC D</td><td>15,3% (46)</td></tr><tr><td>Occlusion</td><td>42,7% (128)</td></tr><tr><td>Longueur totale de la lésion (cm)</td><td>17,8 ± 11,8</td></tr></table>		N=300	Diabète	56% (168)	Hypertension	93,3% (280)	Maladie des artères coronaires	40% (120)	Claudication modérée	27,3% (82)	Claudication sévère	52,7% (158)	Douleur ischémique au repos	20% (60)		Patients (N = 300)	Classification TASC		TASC A	17% (51)	TASC B	29,3% (88)	TASC C	38,3% (115)	TASC D	15,3% (46)	Occlusion	42,7% (128)	Longueur totale de la lésion (cm)	17,8 ± 11,8	CJP : Absence de revascularisation de la lésion cible à 12 mois : 89,8% (85,5%-92,9%). CJS : <table><tr><td></td><td>12 mois</td><td>24 mois</td><td>36 mois</td></tr><tr><td>Absence de TLR</td><td>89,8%</td><td>72,1%</td><td>62,0%</td></tr><tr><td>Absence de TVR</td><td>88,0%</td><td>68,1%</td><td>58,6%</td></tr><tr><td>Succès technique</td><td>98,7%</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Absence d'amputation majeure du membre</td><td>99,6%</td><td>98,8%</td><td>98,8%</td></tr><tr><td>Absence d'amputation mineure du membre</td><td>98,6%</td><td>97,4%</td><td>95,9%</td></tr><tr><td>Survie</td><td>95,3%</td><td>89,3%</td><td>84,8%</td></tr></table>		12 mois	24 mois	36 mois	Absence de TLR	89,8%	72,1%	62,0%	Absence de TVR	88,0%	68,1%	58,6%	Succès technique	98,7%	NR	NR	Absence d'amputation majeure du membre	99,6%	98,8%	98,8%	Absence d'amputation mineure du membre	98,6%	97,4%	95,9%	Survie	95,3%	89,3%	84,8%
	N=300																																																												
Diabète	56% (168)																																																												
Hypertension	93,3% (280)																																																												
Maladie des artères coronaires	40% (120)																																																												
Claudication modérée	27,3% (82)																																																												
Claudication sévère	52,7% (158)																																																												
Douleur ischémique au repos	20% (60)																																																												
	Patients (N = 300)																																																												
Classification TASC																																																													
TASC A	17% (51)																																																												
TASC B	29,3% (88)																																																												
TASC C	38,3% (115)																																																												
TASC D	15,3% (46)																																																												
Occlusion	42,7% (128)																																																												
Longueur totale de la lésion (cm)	17,8 ± 11,8																																																												
	12 mois	24 mois	36 mois																																																										
Absence de TLR	89,8%	72,1%	62,0%																																																										
Absence de TVR	88,0%	68,1%	58,6%																																																										
Succès technique	98,7%	NR	NR																																																										
Absence d'amputation majeure du membre	99,6%	98,8%	98,8%																																																										
Absence d'amputation mineure du membre	98,6%	97,4%	95,9%																																																										
Survie	95,3%	89,3%	84,8%																																																										

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique au ballon IN.PACT 018 n'est fournie.

IN.PACT 018 est une évolution des ballons IN.PACT ADMIRAL et IN.PACT PACIFIC. Un argumentaire d'équivalence entre IN.PACT 018 et les ballons IN.PACT ADMIRAL et IN.PACT PACIFIC a été fourni par le demandeur, récapitulant les modifications techniques mineures (diamètre du fil-guide de 0,018 pouces, mise en place d'une gaine de protection pelable et ajout de nouvelles longueurs de ballons (100 et 150 mm)) et certifiant que ces différences n'engendrent aucun impact sur l'utilisation prévue du ballon IN.PACT 018.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables 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 juin 2024, dans le monde, un taux d'événements rapportés au nombre d'unités vendues de 0,02% avec principalement des cas d'éclatement du conteneur ou du vaisseau et de matériel tordu ou plié.

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 16/03/2021⁵³ 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

⁵³ 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>

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.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, aucune donnée spécifique au ballon IN.PACT 018 n'a été fournie. Le ballon IN.PACT 018 est une évolution incrémentale des ballons IN.PACT ADMIRAL et IN.PACT PACIFIC de précédente génération et l'extrapolation des données cliniques spécifiques au ballon IN.PACT ADMIRAL au bénéfice du ballon IN.PACT 018 ne peut être remise en cause.

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^{54, 55, 56} :

- 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^{13,12}.

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^{12,11}. Le cas échéant, un pontage en veine grande saphène autologue est recommandé par rapport aux greffons prothétiques¹¹.

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 dissection¹³.

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 l'expérience du centre et du chirurgien, de la disponibilité des dispositifs et de la présence ou de l'absence d'un greffon veineux adéquat¹³. En cas de patients à haut risque chirurgical ou d'absence de veine autologue adéquate, une approche endovasculaire peut être considérée⁵⁷. Les endoprothèses

⁵⁴ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

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

⁵⁵ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

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

⁵⁶ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

⁵⁷ 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

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 favorables¹³.

→ Ischémie critique

La prise en charge d'un patient au stade ischémie critique (stade 3 ou 4 de la classification de Leriche et Fontaine ou 4-6 de la classification de Rutherford)²¹ a pour objectif de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et contrôler la douleur^{54,55,56}.

La prise en charge doit tenir compte de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter en gardant à l'esprit que le membre doit être revascularisé impérativement et rapidement.

Les techniques permettant la revascularisation sont :

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

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, l'anatomie des lésions et les préférences du patient sont également prises en compte dans le choix de la technique^{12,11}.

La **revascularisation chirurgicale** par pontage avec la veine grande saphène est la stratégie de premier choix au stade ischémie critique⁵⁸.

Le **traitement endovasculaire** est une alternative aux techniques chirurgicales, en particulier, il peut être envisagé, en première intention, chez les patients présentant un risque chirurgical élevé ou une veine grande saphène inadéquate¹².

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au ballon IN.PACT 018 chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique au stade ischémie critique ou de claudication intermittente.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie^{54,55}

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

- L'ischémie d'effort ou stade de claudication intermittente, 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 ;

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.

⁵⁸ 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.

- L'ischémie permanente ou stade ischémie critique qui est de forme 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.

Sa découverte, symptomatique ou non, est associée à une majoration importante du risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire et de mortalité totale du patient (18 à 30% de décès à 5 ans)⁵⁹.

Au stade ischémie critique, 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, l'amputation apparaissant comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI. 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'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 ans⁶⁰. 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 ans⁶¹.

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 ans⁶¹.

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 maladie⁶⁰.

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 notamment⁶⁰.

D'après la conférence de consensus TASC II⁶¹, 15% des hommes et 5% des femmes ayant une sténose de plus de 50% d'une artère de la jambe seraient asymptomatiques. De même, 20 à 30% des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

4.2.3 Impact

Le ballon IN.PACT 018 répond à un besoin déjà couvert.

⁵⁹ Fiche de prescription d'activité physique. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. HAS. 13/07/2022

⁶⁰ Aboyans V. Epidemiology of lower extremity disease presse médicale. 2018;47,1: 38-36

⁶¹ 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. 2007;45 Suppl S:S5.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans la population française, IN.PACT 018 a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de IN.PACT 018 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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

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

5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- La durée d'insufflation du ballonnet doit être comprise entre 30 secondes et 1 minute afin de garantir une administration optimale du médicament. Les durées d'insufflation du ballonnet supérieures sont possibles, à la discrétion de l'utilisateur.
- Un même site précédemment dilaté avec IN.PACT 018 ne doit pas être dilaté avec plusieurs dispositifs IN.PACT 018. Si le vaisseau nécessite une post-dilatation après l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT 018, l'angioplastie doit être réalisée avec un ballonnet de dilatation standard, sans revêtement médicamenteux. Ne pas implanter de stent à élution médicamenteuse dans le segment de vaisseau ayant été traité avec un ballonnet IN.PACT 018. L'utilisation de stents métalliques nus est possible.
- L'utilisation de plusieurs dispositifs IN.PACT 018 chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Les ballonnets supplémentaires doivent se chevaucher sur 1 cm ; ne pas chevaucher au-delà de 1 cm. Cependant, l'utilisation d'un ballonnet IN.PACT 018 est limitée à 2 au cours d'une même intervention.

- L'utilisation d'un ballonnet IN.PACT 018 nécessite une pré-dilatation de la lésion par un ballonnet nu.
- L'utilisation du ballonnet IN.PACT 018 est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties artérielles percutanées avec ou sans stent, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.

6. Amélioration du Service Attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le ballon IN.PACT 018 est une évolution de gamme des ballons IN.PACT ADMIRAL et IN.PACT PACIFIC. Les études analysées étant spécifiques à IN.PACT ADMIRAL et les indications retenues identiques à ce dernier, le ballon IN.PACT ADMIRAL est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

6.2 Niveau d'ASA

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

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

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

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de IN.PACT ADMIRAL (15/05/2027).

9. Population cible

La population cible est celle des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique, imputable à :

- une lésion de novo (sténose de longueur ≤ 18 cm et $\geq 70\%$ ou occlusion ≤ 10 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm ;
- une resténose intra-stent de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm nécessitant une revascularisation de l'artère.

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)⁶² ont été exploitées pour estimer le nombre de patients traités pour l'AOMI. Les séjours incluant un acte de revascularisation/recanalisation suivants ont été sélectionnés.

L'indication de l'acte EEAF006 étant l'échec ou l'insuffisance d'une dilatation, si l'échec de l'angioplastie survient au cours de la même année, ces patients ont donc déjà été traités par une première angioplastie. Cet acte n'est donc pas pris en compte dans le calcul de la population cible.

Code	Libellé de l'acte associé	2019	2020	2021	2022	2023
Sans pose d'endoprothèse						
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	7764	7456	8 479	8764	9059
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9717	8550	9 075	9417	9388
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1135	1118	1 245	1405	1566
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	5183	4603	5 057	5233	5822
Avec pose d'endoprothèse						
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3863	3711	4 232	4500	4980
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : ischémie critique ; en deuxième intention, en alternative à la chirurgie qui est le traitement de référence	10 207	8757	9 287	8976	8877
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée Indication : en deuxième intention comme alternative à la chirurgie, qui est le traitement de référence de l'obstruction de l'artère fémorale profonde ; oblitération courte inférieure à 10 cm de l'artère fémorale superficielle ; ischémie critique de la jambe	4748	4268	5 159	5149	5661
TOTAL		42 167	38 463	42 534	43 444	45 353

À noter que les totaux ci-dessus prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, sachant que plusieurs procédures peuvent être réalisées pour un même patient.

Selon les experts, le nombre d'actes correspondant au sous-groupe des lésions fémoro-poplitées est compris entre 50 et 70%. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'une dilatation intraluminale de lésions fémoro-poplitées est estimé à 31 747 au maximum en 2023.

⁶² MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH (scansante.fr)

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, le nombre de patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et ayant bénéficié d'un ballon actif périphérique est d'au maximum 31 750 sur l'année 2023, en augmentation depuis 2021.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. Low-Dose vs High-Dose Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions: 2-Year Results From the COMPARE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(20):2093-2102. Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, et al. COMPARE: prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions. Eur Heart J. 2020;41(27):2541-2552.
Type de l'étude	Prospective multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, de non-infériorité. Étude initiée par les investigateurs.
Date et durée de l'étude	Les patients ont été inclus entre novembre 2015 et novembre 2018 ; le suivi est en cours.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du ballonnet à élution de paclitaxel à faible dose (RANGER) au ballonnet à élution de paclitaxel à haute dose (IN.PACT), chez des patients ayant un traitement endovasculaire pour des lésions fémoro-poplitées symptomatiques.
Méthode	
Critères d'inclusion/non inclusion	Critères d'inclusion : – Claudication intermittente modérée à sévère ou douleur ischémique au repos (classification Rutherford 2-4), – Lésion fémoro-poplitée de novo ou resténose avec $\geq 70\%$ de sténose documentée par angiographie, sans antécédent d'implantation d'endoprothèse au niveau de la lésion cible, – Longueur totale de la lésion ≤ 20 cm, – Lésion cible située à au moins 1 cm en dessous de l'artère fémorale profonde et n'excédant pas l'épicondyle médian fémoral, – Lésion cible unique, – Diamètre du vaisseau de référence (DVR) ≥ 4 mm et $\leq 6,5$ mm par évaluation visuelle, – Perméabilité d'au moins une artère infra-poplitée de la cheville ($< 50\%$ diamètre de la sténose) en continuité avec l'artère fémoro-poplitée native. – Guide traversant avec succès la lésion cible. Critères de non-inclusion : – Absence de stent et de thrombus au niveau de la lésion cible, – Présence d'un ou plusieurs facteurs de comorbidités : hémodialyse, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral dans le mois avant la procédure ou ayant entraîné des troubles non résolus de la marche – Instabilité hémodynamique avant la procédure / la randomisation, – Troubles de la coagulation, – Présence ou suspicion d'une infection systématisée ou ostéomyélite.
Cadre et lieu de l'étude	17 centres en Allemagne
Produits étudiés	– Cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel à faible dose ($2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) RANGER (BOSTON SCIENTIFIC) – Cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel à haute dose ($3,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) IN.PACT (ADMIRAL ou PACIFIC) (MEDTRONIC)
Critère de jugement principal	Efficacité : perméabilité primaire à 12 mois, définie par l'absence de revascularisation médicale de la lésion cible (CD-TLR) ou par la resténose binaire. Sécurité : critère composite d'absence de décès imputable au dispositif ou à la procédure survenant dans les 30 jours et d'absence d'amputation majeure du membre cible et d'absence de revascularisation médicale de la lésion cible dans les 12 mois suivant la procédure.
Critères de jugement secondaires	– Décès toutes causes, – CD-TLR, – Revascularisation de la lésion cible, – Revascularisation du vaisseau cible, – Amputation majeure du membre cible, – Résultats cliniques incluant des améliorations hémodynamiques et soutenues, – Évolution du score WIQ.

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

Résultats

Nombre de sujets analysés	414 patients randomisés : 207 RANGER et 207 IN.PACT		
Durée du suivi	Visite sur site à 6, 12 et 24 mois. Visites téléphoniques : visite annuelle jusqu'à 5 ans. A 12 mois : RANGER : n=200 (5 décès, 2 retraits de consentement, 1 perdu de vue) – Efficacité (analysable) : 188/207 (90,8%) – Sécurité (analysable) : 200/207 (96,6%) IN.PACT : n=193 (3 décès, 5 perdus de vue, 6 retraits de consentement dont un investisseur) – Efficacité (analysable) : 173/207 (83,6%) – Sécurité (analysable) : 189/207 (93,1%) En termes de données analysables, tous les échecs des critères d'évaluation survenant avant l'arrêt de l'étude sont inclus comme analysables. A 24 mois : RANGER : n=189 (2 décès, 1 perdu de vue, 8 retraits de consentement) IN.PACT : n=177 (1 décès, 3 perdus de vue, 12 retraits de consentement) Efficacité (analysable) : 173/207 (83,6%). Sécurité (analysable) : 189/207 (93,1%).		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Démographiques et Clinique	RANGER n=207	IN.PACT n=207
	Age (ans)	68,2 ± 10,0	68,4 ± 9,3
	Sexe féminin	79 (38,2)	75 (36,2)
	IMC (kg/m ²)	26,9 ± 4,6	27,3 ± 4,5
	IMC ≥ 30 kg/m ²	44 (21,3)	51 (24,6)
	Classification Rutherford		
	2	23 (11,1)	31 (15)
	3	174 (84,1)	163 (78,7)
	4	7 (3,4)	10 (4,8)
	5	3 (1,5)	3 (1,5)
	Index brachial cheville	0,65 ± 0,24	0,63 ± 0,26
	Antécédents médicaux, n (%)		
	Hypertension	180 (87)	188 (90,8)
	Hyperlipidémie	147 (71)	146 (70,5)
	Diabète	63 (30,6)	76 (36,9)
	Diabète	47 (22,7)	51 (24,8)
	Consommation de tabac/jamais	47 (22,7)	51 (24,8)
	Pathologie artère coronaire	62 (30)	54 (26,1)
	Pathologie cérébrovasculaire	29 (14)	24 (11,6)

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

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

Lésions et procédures	RANGER n=207	IN.PACT n=207
Lésions		
SFA proximale	86 (41,6)	77 (37,2)
SFA médiane	142 (68,6)	141 (68,12)
SFA distale	147 (71)	154 (74,4)
Artère poplitée proximale	36 (17,4)	49 (23,7)
Type de lésion		
De novo	190 (91,8)	183 (88,4)
Resténose	17 (8,2)	24 (11,6)
Lésions angiographiques		
Longueur de la lésion (mm)	123,9 ± 97,8	128,3 ± 97,3
Occlusions totales (%)	84 (40,6)	89 (43)
Longueur lésions occlusives (mm)	130,6 ± 92,4	130,6 ± 92,4
Calcifications (n=409) ^a		
Grade 0	19 (9,3)	25 (12,2)
Grade 1	79 (38,7)	58 (28,3)
Grade 2	3 (1,5)	6 (2,4)
Grade 3	67 (32,8)	82 (40)
Grade 4	38 (17,7)	89 (43)
Procédure		
Succès de la technique ^b	200 (96,6)	200 (96,6)
Succès de la procédure ^c	199 (96,1)	198 (95,7)
Dose totale de paclitaxel (µg)	6971± 4,026	13035± 7,483
Pre-dilatation	150 (72,5)	146 (70,5)
Post-dilatation	79 (38,2)	97 (46,9)
Bail out stenting ou stent de recours	62 (30,0)	53 (25,6)
Dissection post procédure (n=408)		
Aucune	44 (21,5)	46 (22,7)
Type A	1 (0,5)	0
Type B	95 (46,3)	83 (40,9)
Type C	19 (9,3)	20 (9,9)
Type D	42 (20,5)	52 (25,6)
Type E	4 (2,0)	2 (1)
Type F	0 (0)	0 (0)
Diamètre post procédure	26,4±12,5	26,1±12,5
Resténose résiduelle ≥ 30%	74 (35,8)	81 (39,1)
Événement embolique ipsi latéral	5 (2,4)	3 (1,5)

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

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

b : définie comme une sténose de diamètre résiduel dans la lésion $\leq 50\%$ sans mauvais un fonctionnement du dispositif.
c : définie comme le succès technique sans complications procédurales (décès, amputation majeure du membre cible, thrombose de la lésion cible, ou revascularisation de la lésion cible (CD-TLR) avant la sortie de l'hôpital.

Résultats inhérents au critère de jugement principal	12 mois	RANGER n=207	IN.PACT n=207	Différence	Borne inférieure IC bilatéral à 90%	P non-inf
	Efficacité	156/188 (83,0%)	141/173 (81,5%)	1,5%	[-5,2 % - NR]	< 0,01
	Sécurité	182/200 (91,0%)	175/189 (92,6%)	-1,6%	[-6,5 % - NR]	< 0,01

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

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

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

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

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

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

Inclusion	42,7±33,4	41,5±32,2	NS
6 mois*	68,6±36,5	71,7±34,8	NS
12 mois*	68,2±37,1	69,7±37,0	NS

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

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

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

* p<0,01 par rapport à l'inclusion

Classification de Rutherford :

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

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

Effets indésirables

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

Référence	Étude BIOPACT-RCT Deloose KR, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Gouëffic Y, et al. Head-to-Head Comparison of 2 Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(23):2900-2914. Deloose K, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Gouëffic Y, et al. Methodology of the BIOPACT RCT, a Multi-center, Randomized, Non-inferiority Trial Evaluating Safety and Efficacy of Passeo-18 Lux Drug-Coated Balloon (DCB) of Biotronik Compared to the Medtronic IN.PACT Admiral DCB in the Treatment of Subjects with Lesions of the Femoropopliteal Artery. Cardiovasc Interv Radiol. 2022;45(12):1855-1859.
Type de l'étude	Multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en simple insu, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Inclusions des patients entre avril 2019 et septembre 2021.
Objectif de l'étude	Démontrer la sécurité et l'efficacité du ballon actif PASSEO-18 LUX (3 µg/mm ²) par rapport au ballon actif IN. PACT ADMIRAL (3,5 µg/mm ²) dans le traitement de la maladie périphérique artérielle en lien avec lésions sténosées, resténosées ou occlusives des artères fémoro-poplitées.

Méthode

Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Classe Rutherford 2, 3 ou 4 ; – Lésions de novo ou occlusives ou de resténoses non stentées ou occlusives à distance de l'angioplastie ou PTA (> 90 jours post PTA avec ballons nu et >180 jours post PTA avec ballon actif) ; – Lésions localisées entre ostium de l'artère fémorale superficielle (SFA) et la fin du segment P1 de l'artère poplitée ; – Diamètre du vaisseau cible compris entre 4 et 7 mm ; – Longueur de la lésion cible sténosée ≤ 180 mm ou occlusion totale ≤ 120 mm par estimation visuelle ; – Taux de sténose ≥ à 70% par estimation visuelle. Principaux critères de non-inclusion : – Ischémie aiguë des membres inférieurs ; – Patients avec une intervention impliquant un vaisseau cible dans le 90 jours précédents ; – Patients avec un traitement percutané des extrémités basses dans le membre IPSI latéral avec un ballon au paclitaxel ou DCB dans les 90 jours précédents ; – Patients avec PTA de la lésion cible avec un DCB dans les 180 jours. Principaux critères de non-inclusion angiographiques : – Lésion cible incluant un anévrisme ou adjacent à un anévrisme (dans les 5mm) ; – Lésion cible nécessitant un traitement avec des traitements alternatifs tels qu'avec stents, laser, athérectomie, brachythérapie ; – Tortuosité significative du vaisseau ou d'autres paramètres ne permettant l'accès à la lésion cible ; – Présence de thrombus dans le vaisseau cible ; – Présence d'un greffon artificiel fémoral ou iliaque ou aortique.
Cadre et lieu de l'étude	Environ 15 centres : européens (Belgique, Autriche, France) et Suisse.
Produits étudiés	– PASSEO-18 LUX : ballon actif à élution de paclitaxel à la concentration de 3 µg/mm² de la société BIOTRONIK. – IN.PACT ADMIRAL : ballon actif à élution de paclitaxel à la concentration de 3,5 µg/mm² de la société MEDTRONIC INC. Le ballon dans les 2 bras doit obligatoirement être inflaté au moins 180 secondes pour avoir la dilatation souhaitée et la libération du paclitaxel. Pré-dilatation de la lésion cible : il est obligatoire de pré-dilater la lésion cible au moins 90 secondes avec un ballon nu avant d'utiliser le ballon actif.
Critère de jugement principal	Efficacité : Absence de revascularisation cliniquement indiquée ou CD-TLR à 12 mois : défini comme aucune réintervention sur la lésion cible en raison de symptômes ou baisse de l'indice tibio brachial (ABI) > 20% ou ABI > 0,15 par rapport à la valeur de l'ABI post-procédure. Sécurité : Critère composite comprenant : – Absence de décès liés au dispositif ou à la procédure à 30 jours ; – Absence d'amputation majeure du membre (au-dessus de la cheville) à 12 mois post-procédure ;

	– Revascularisation du vaisseau cible cliniquement justifiée CD-TVR ou à 12 mois post-procédure.
Critères de jugement secondaires	Les critères d'évaluation secondaires (non hiérarchisés) sont : – Succès du dispositif, défini comme le succès dans la délivrabilité, le déploiement, la déflation du ballon et le retrait du dispositif intact sans éclatement en dessous de la pression d'éclatement nominale. – Succès de la procédure, défini comme la restauration de la lésion cible avec une sténose résiduelle de $\leq 30\%$ sur l'angiogramme final. – Critère de sécurité secondaire à 1 mois post procédure, – Amélioration clinique maintenue à 6, 12, 24 mois, définie comme l'absence d'amputation majeure du membre traité, de CD-TVR, d'aggravation de la classe de Rutherford du membre cible (par rapport à l'état initial) et de diminution de l'indice brachial de la cheville (ABI) ou de l'indice brachial des orteils (TBI) du membre cible $\geq 0,15$ (par rapport à l'état initial). – Événements indésirables majeurs (MAE) à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois : défini comme un critère composite de décès toutes causes, CD-TVR, amputation majeure du membre traité ou thrombose au niveau de la lésion cible. – Perméabilité primaire à 6, 12 et 24 mois, définie comme un critère composite de l'absence de CD-TLR et de resténose binaire. – TLR à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois après la procédure index, défini comme une réintervention pour maintenir ou restaurer la perméabilité de la lésion cible. Le TLR est cliniquement indiqué (CD) quand le TLR est nécessaire en raison de symptômes ou d'une chute de l'ABI $\geq 20\%$ ou $> 0,15$ comparé à la valeur post procédure. – TVR à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois après la procédure index, défini comme défini comme une réintervention pour maintenir ou restaurer la perméabilité du vaisseau cible. Le TVR est cliniquement indiqué (CD) quand le TLR est nécessaire en raison de symptômes ou d'une chute de l'ABI $\geq 20\%$ ou $> 0,15$ comparé à la valeur post procédure. – Resténose binaire à 6,12 et 24 mois, définie comme la resténose binaire est définie comme une resténose confirmée par PSVR ultra-son $\geq 2,4$ ou une sténose $\geq 50\%$ évalué par un laboratoire (angiographie ou écho-doppler) indépendant. – Amputation majeure du membre cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. – Thrombose au niveau de la lésion cible à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. – Décès toutes causes à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois. – Changement de l'indice ABI ou TBI au repos du membre cible entre le début de l'étude et les 6, 12 et 24 premiers mois. – Changement dans le score du questionnaire sur les troubles de la marche (WIQ) du membre cible entre le début de l'étude et les 6, 12 et 24 mois. – Changement de la classe de Rutherford ou RCC du membre cible entre le début de l'étude et les 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon est basée sur les éléments suivants : – Absence de CD-TLR de 97,6% à 12 mois pour IN.PACT ADMIRAL sur la base de l'étude Tepe <i>et al.</i> (2015) (étude IN.PACT SFA, IN.PACT ADMIRAL vs Ballon nu à 12 mois). – Absence de CD-TLR de 94,6% à 12 mois pour PASSEO-18 LUX sur la base de l'étude Laird <i>et al.</i> (2014) (étude IN.PACT SFA, IN.PACT ADMIRAL vs Ballon nu à 24 mois). – Marge de non-infériorité de 10%. – p unilatéral de 0,05. – Puissance 80%. – Taux de sortie d'étude de 15%. Au total, 302 patients sont nécessaires (101 patients par groupe) pour montrer la non-infériorité de PASSEO-18 LUX par rapport à IN.PACT AMIRAL.
Méthode de randomisation	– Selon un ratio 1 :1 entre les 2 groupes – Réalisée à partir du cahier d'observation électronique – Le patient ne peut être randomisée que s'il remplit les critères d'éligibilité clinique et angiographique et que si la pré-dilatation est réussie.
Méthode d'analyse des résultats	Méthode d'analyse statistiques des critères de jugement principaux : – Test de non-infériorité sur les différences de risque de Farrington-Manning • Seuil de significativité unilatéral de 5%. • Marge de non-infériorité de 10% est utilisée pour le bras PASSEO-18 LUX par rapport au bras IN.PACT ADMIRAL. Population : analyse sur la population en ITT Laboratoires centralisée et adjudication :

- Comité indépendant en charge de l'adjudication et la relation éventuelle avec la procédure ou au dispositif des MAE.
- Laboratoire centralisé indépendant (corelab) pour l'analyse angiographique et échodoppler (doppler ultra-sons).

Résultats

Nombre de sujets analysés	302 patients de classe Rutherford 2-4 inclus (301 patients analysés) Analyse initiale : – PASSEO-18 LUX : 152 patients – IN.PACT ADMIRAL : 149 patients Pour un patient du groupe IN.PACT ADMIRAL aucune information n'était disponible. En principe, 151 sujets auraient dû être randomisés dans chaque groupe. Visites à 6 mois : – PASSEO-18 LUX : 143 visites effectuées et 7 visites manquantes – IN.PACT ADMIRAL : 134 visites effectuées et 9 visites manquantes Visites à 1 an : – PASSEO-18 LUX : 131 visites effectuées et 12 visites manquantes – IN.PACT ADMIRAL : 128 visites effectuées et 12 visites manquantes		
Durée du suivi	Durée de suivi maximum de 5 ans après la procédure index : visites de suivi prévues : 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques démographiques et cliniques	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
	Age ± écart-type (min-max)	69 ± 8 (47 – 87)	67 ± 9 (44 – 90)
	Homme	99 (65,1%)	108 (72,5%)
	Tabagisme actif	58 (38,2%)	74 (49,7%)
	Hypertension	109 (71,7%)	118 (79,2%)
	Hypercholestérolémie	110 (72,4%)	116 (77,9%)
	Intervention artérielle antérieure	73 (48%)	55 (36,9%)
	Intervention coronarienne antérieure	42 (27,6%)	37 (24,8%)
	Diabète type 2	39 (25,7%)	44 (29,5%)
	Obésité	24 (15,8%)	28 (18,8%)
	Insuffisance rénale	16 (10,5%)	8 (5,4%)
	Événement neurologique antérieur	10 (6,6%)	14 (9,4%)
	Caractéristiques des lésions cibles	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
	Localisation de la lésion		
	Artère fémorale superficielle proximale	16 (10,5%)	15 (10,1%)
	Artère fémorale superficielle médiane	71 (46,7%)	76 (51,0%)
	Artère fémorale superficielle distale	68 (44,7%)	54 (36,2%)
	Artère poplitée proximale (P1)	16 (10,5%)	21 (14,1%)
	Occlusions totales	26 (17,1%)	31 (20,8%)
	Longueur lésion cible (mm)	74,0 ± 49,4	65,6 ± 39,0
	Diamètre vaisseau de référence (mm)	5,3 ± 0,7	5,4 ± 0,7
	Sténose (%)	84,1 ± 9,7	84,8 ± 9,4
	Calcification (modérée – sévère)	121 (79,6%)	106 (71,1%)
	Ulcération	1 (0,7%)	7 (4,7%)
	Thrombus	5 (3,3%)	4 (2,7%)
	Dissection	2 (1,3%)	3 (2,0%)
	Caractéristiques procédures	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
	Prédilatation	152	149
	Diamètre de ballon (mm)	4,5 ± 0,7 (3 - 7)	4,5 ± 0,7 (3 - 6)
	Longueur de ballon (mm)	70,3 ± 39 (20- 200)	68,7 ± 34,6 (20- 200)
	Post dilatation	23 (15,1%)	20 (13,4%)

	Pose de stent (bailout stenting)	16 (10,5%)	17 (11,4%)	
	Évaluation pré opératoire	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	
	ABI*	0,67 ± 0,2 (0 – 1,56)	0,68 ± 0,18 (0 – 1)	
	RCC**			
	2	39 (25,8%)	35 (23,5%)	
	3	101 (66,9%)	103 (69,1%)	
	4	11 (7,3%)	11(7,4%)	
	WIQ***	42,3 ± 14,6 (6,5 – 85,9)	44,1 ± 14,3 (10 – 80,6)	
	* index de pression bras cheville : PASSEO LUX n=143/149 (96%) – IN.PACT ADMIRAL n=142/152 (93%)			
	** RCC /Classification de Rutherford : PASSEO LUX n=151/152 (99%) – IN.PACT ADMIRAL n=149/149 (100%)			
	*** WIQ / Questionnaire de marche : PASSEO LUX n=126/152 (83%) – IN.PACT ADMIRAL n=119/149 (80%)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Efficacité_12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p*
	Absence CD-TLR	137/ 141* (97,2%)	130 /134* (97,0%)	0,0002
	CD-TLR	4	4	
	* : test de farrington manning			
	Sécurité_12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN. PACT ADMIRAL n=149	p
	Critère composite de sécurité	135/141* (95,7%)	129/134* (96,3%)	0,0008
	Décès non relié au dispositif ni à la procédure à 30 jours	0	0	
	Amputation majeure à 12 mois	0	0	
	TVR	6	5	
	* : patients exclus des analyses d'efficacité et de sécurité (non pris en compte au dénominateur) : 15 patients dans le bras IN.PACT (4 décès, 3 retraits de consentement et 8 patients non évalués) et 11 patients dans le bras PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retrait de consentement, 9 patients non évalués). A noter que dans le flowchart, le nombre de décès et de retrait de consentement diffère pour PASSEO-18 LUX (2 décès et 3 retraits de consentement).			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	A 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	
	Décès	2/149 (98,5%)	4/146 (97,2%)	
	Taux de survie (estimation de Kaplan-Meier)	98,5%	97,2%	
	Amputation majeure	0	0	
	CD-TVR	6	5	
	Thrombose lésion cible	1	0	
	Perméabilité primaire à 12 mois	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	p
	Absence de perte de perméabilité primaire	105/119 (88,2%)	98 /110 (89,1%)	NS
	Estimation de Kaplan-Meier	91,5% [86,9 ;96,5]	88,7% [83,2 ;94,5]	
	Patients exclus de l'analyse à 12 mois : 39 patients pour IN.PACT ADMIRAL (4 décès, 3 retraits, 32 sans évaluation écho-doppler) et 31 patients pour PASSEO-18 LUX (1 décès, 1 retraits, 31 sans évaluation echo-doppler).			
	Amélioration clinique maintenue	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149	
	Absence d'amputation majeure			
	A 6 mois	122/122 (100%)	123/123 (100%)	
	A 12 mois	119/119 (100%)	114/114 (100%)	
	Absence de CD-TVR			
	A 6 mois	119/122 (97,5%)	121/123 (98,4%)	
	A 12 mois	113/119 (95%)	109/114 (95,6%)	
	Absence de dégradation du RCC			
	A 6 mois	121/122 (99,2%)	122/123 (99,2%)	
	A 12 mois	117/119 (98,3%)	114/114 (100%)	
	Absence de diminution de l'ABI ≥ 0,15			
	A 6 mois	118/122 (96,7%)	121/123 (98,4%)	
	A 12 mois	113/119 (95%)	113/114 (99,1%)	

Total des patients avec une amélioration clinique*		
A 6 mois	114/122 (93,4%)	118/123 (95,9%)
A 12 mois	105/119 (88,2%)	108/114 (94,7%)

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

	PASSEO-18 LUX n=152	IN.PACT ADMIRAL n=149
Changement global du score WIQ		
A 6 mois	+33,3	+38,8
A 12 mois	+35,8	+34,2
Classe de Rutherford du membre cible		
A 6 mois	-2,6	-2,6
A 12 mois	-2,4	-2,5
Changement de l'indice brachial de la cheville au repos		
A 6 mois	+0,26	+0,25
A 12 mois	+0,18	+0,14

Effets indésirables

Entre la procédure et 12 mois de suivi :

	IN.PACT ADMIRAL	PASSEO-18 LUX
Nombre d'EI	102	132