



Lutonix™ 035

Drug Coated Balloon PTA Catheter Model 9010

ENGLISH

INSTRUCTIONS FOR USE

Information in the Instructions for Use should be discussed with the patient, at the discretion of the physician.

Product Features: GeoAlign™ Marking System, Peel-Away Balloon Protector

DEVICE DESCRIPTION

PTA Catheter Description

The Lutonix™ 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter (Lutonix™ Catheter) consists of an over-the-wire catheter with a drug coated balloon fixed at the distal tip. The balloon is coated with a specialized formulation that includes the drug, paclitaxel. The Lutonix™ Catheter is 0.035" guidewire compatible, with a low profile, semi-compliant balloon formed to a low profile tapered tip to facilitate advancement of the catheter to and through the stenotic region of the vessel. Two radiopaque marker bands delineate the working length of the balloon and are located under the proximal and distal ends of the balloon to facilitate fluoroscopic visualization of the balloon during delivery and placement. The non-radiopaque GeoAlign™ Marking System is designated on the catheter shaft by 1cm increment bands, see Figure 1. Each 10cm increment is labeled with the distance from the distal balloon tip, see Figure 2. Thicker bands denote the midway point (5cm) between the labeled distances. The GeoAlign™ Marking System is designed to be used as a location reference tool. The proximal portion of the catheter includes an inflation female luer lock hub and a guidewire female luer lock hub. Each product is packaged with a balloon protector that has been positioned over the balloon and a disposable wire lumen stylet, both of which are to be removed prior to use. The Lutonix™ Catheter is utilized in patients with stenotic lesions (see indication) who have End Stage Renal Disease (ESRD).

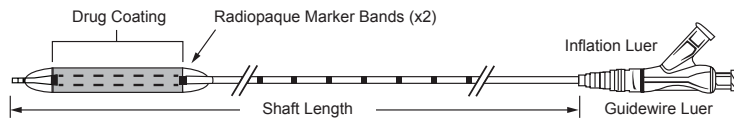


Figure 1. Lutonix™ 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter, Model 9010

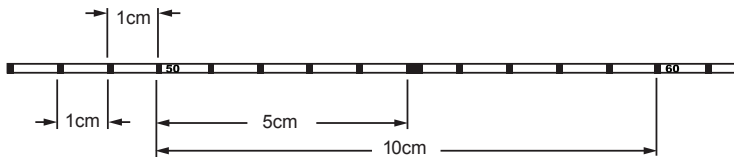
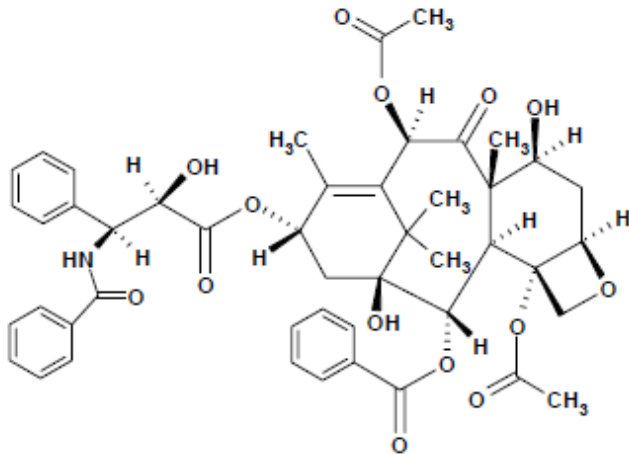


Figure 2. GeoAlign™ Marking System is non-radiopaque and designed to be utilized outside the introducer sheath

Drug Coating Description

The active ingredient on the Lutonix™ 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter is paclitaxel. Paclitaxel is a white powder, manufactured by a semi-synthetic process, with the empirical formula C₄₇H₅₁NO₁₄ and a molecular weight of 854. It is highly lipophilic, insoluble in water, and melts at approximately 216-217°C. The chemical name for paclitaxel is 5β,20-Epoxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-ene-2α,4,10β,13α-tetraol 4,10-diacetate 2-benzoate 13-[(2R,3S)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phenylpropanoate]. Paclitaxel CAS Registry number is 33069-62-4. Paclitaxel has the following chemical structure:



The drug coating is a non-polymer based formulation, consisting of paclitaxel as the active pharmaceutical ingredient with inactive ingredients, polysorbate and sorbitol, which act as the drug carrier.

The paclitaxel coating is evenly distributed across the working length of the balloon at a surface concentration of 2 µg/mm² see Figure 3. The key functional characteristic of the formulation is to allow for release of paclitaxel to the tissue of the vascular wall during inflation.



Coating applied over the working length of the balloon

Figure 3. Uniform Drug Coating Distribution

Table 1 presents the balloon sizes and the nominal total quantity of paclitaxel on each balloon based on the surface concentration of 2 µg/mm².

Table 1. Paclitaxel Dosage per Balloon Size

| Balloon Diameter (mm) | Total Dosage (mg) per Respective Balloon Length (mm) | | | | |
|-----------------------|--|-----|-----|-----|-----|
| | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 |
| 4.0 | | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.5 |
| 5.0 | | 1.3 | 1.9 | 2.5 | 3.1 |
| 6.0 | | 1.5 | 2.3 | 3.0 | 3.8 |
| 7.0 | | 1.8 | 2.6 | | |
| 8.0 | 1.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 9.0 | 1.1 | 2.3 | 3.4 | | |
| 10.0 | 1.3 | 2.5 | 3.8 | | |
| 12.0 | 1.5 | 3.0 | | | |

INTENDED USE / INDICATIONS FOR USE

The Lutonix™ 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter is intended for use, after successful predilation, in stenotic lesions of dysfunctional native arteriovenous dialysis fistulae that are 4mm to 12mm in diameter and up to 100mm in length to lengthen the time to restenosis compared to standard angioplasty.

CONTRAINDICATIONS

- Women who are breastfeeding, pregnant or are intending to become pregnant or men intending to father children over the next 2 years. It is unknown whether paclitaxel will be excreted in human milk and there is a potential for adverse reaction in nursing infants from paclitaxel exposure.
- Patients judged to have a lesion that prevents complete inflation of an angioplasty balloon or proper placement of the delivery system.
- Patients who cannot receive recommended anti-platelet and/or anticoagulation therapy.
- Patients who have an infected Arteriovenous (AV) access or systemic infection.

WARNINGS

- A signal for increased risk of late mortality has been identified following the use of paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal arterial disease beginning approximately 2-3 years post-treatment compared with the use of non-drug coated devices. There is uncertainty regarding the magnitude and mechanism for the increased late mortality risk, including the impact of repeat paclitaxel-coated device exposure.

Inadequate information is available to evaluate the potential mortality risk associated with the use of paclitaxel-coated devices for the treatment of other diseases/conditions, including this device indicated for use in arteriovenous dialysis fistulae.

Physicians should discuss this late mortality signal and the benefits and risks of available treatment options with their patients.

- Contents supplied STERILE using ethylene oxide (EO) process. Do not use if sterile barrier is damaged or opened prior to intended use.
- Do not use after the "Use by" date.
- Do not use if product damage is evident.
- The Lutonix™ 035 DCB Catheter is for use in one patient only; do not reuse in another patient, reprocess or resterilize. Risks of reuse in another patient, reprocessing, or resterilization include:
 - Compromising the structural integrity of the device and/or device failure which, in turn, may result in patient injury, illness or death.
 - Creating a risk of device contamination and/or patient infection or cross-infection, including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to patient injury, illness or death.
- Do not exceed the Rated Burst Pressure (RBP) recommended for this device. Balloon rupture may occur if the RBP rating is exceeded. To prevent over-pressurization, use of a pressure monitoring device is recommended.
- Use the recommended balloon inflation medium of contrast and sterile saline (≤50% contrast). Never use air or any gaseous medium to inflate the balloon.
- This product should not be used in patients with known hypersensitivity to paclitaxel or structurally related compounds.
- The safety and effectiveness of the Lutonix™ 035 DCB catheters have not been established for treatment in cerebral, carotid, coronary, or renal vasculature.
- The safety and effectiveness of using multiple Lutonix™ drug coated balloons that deliver greater than 7.6 mg paclitaxel in a patient has not been clinically evaluated.

PRECAUTIONS

General Precautions

- The Lutonix™ 035 DCB Catheter should only be used by physicians trained in peripheral vascular percutaneous interventional procedures.
- Consideration should be given to the risks and benefits of use in patients with a history of non-controllable allergies to contrast agents.

Use in Conjunction with Other Procedures

The safety and effectiveness of the Lutonix™ Catheter used in conjunction with drug eluting stents or other drug coated balloons in the same procedure or following treatment has not been evaluated.

Note: Use with bare metal stent for bailout if needed in the same procedure following treatment with the Lutonix™ Catheter is permitted.

Device Handling Precautions

- Do not immerse the Lutonix™ Catheter in a saline bath. Replace any device where the balloon has come into contact with fluids prior to use.
- The coated balloon portion should be handled with dry sterile gloves whenever possible prior to use.
- The balloon protector and wire lumen stylet should stay in place during preparation of the Lutonix™ Catheter and not be removed until just prior to placing over guidewire.
- If difficulty is encountered while removing the balloon protector, a new Lutonix™ Catheter should be utilized. Removing the balloon protector by force can cause a kink in the catheter shaft and lumen constriction may occur, affecting inflation/deflation of the balloon.

Device Use/Procedure Precautions

- To ensure therapeutic drug delivery:
 - Never inflate the Lutonix™ Catheter prior to reaching the target lesion.
 - The Lutonix™ Catheter should be advanced to the target lesion as quickly as possible (i.e. ≤ 30 seconds) and immediately inflated to appropriate pressure to ensure full wall apposition (drug coated balloon to predilation balloon diameter ratio of ≥ 1:1).

Note: Lutonix™ Catheter has RBP ≤ 12 atm, reference the balloon compliance chart on the product label.

- Maintain balloon inflation for a minimum of 2 minutes. The balloon may remain inflated as long as is required by the standard of care to achieve a good angioplasty outcome.
- Successful predilation of the target lesion, defined as the ability to completely efface the waist and residual stenosis of ≤ 30%, is required prior to the use of the Lutonix™ Catheter. The use of ultra-high pressure (≥ 25atm) balloons for predilation of the lesion is recommended.
- Vessel preparation using only PTA for predilation was studied in the Lutonix AV study. Other methods of vessel preparation, such as atherectomy, have not been studied clinically with the Lutonix™ Catheter in fistulae.
- After insertion, do not over-tighten the hemostatic adaptor (if used) around the Lutonix™ Catheter shaft as lumen constriction may occur, affecting inflation/deflation of the balloon.
- Always advance and retrieve the Lutonix™ Catheter under negative pressure.
- The Lutonix™ Catheter should always be manipulated under adequate visualization when in the body.
- Do not continue to use the Lutonix™ Catheter if the shaft has been bent or kinked.
- Whenever possible, the Lutonix™ Catheter should be the final treatment of the vessel; however, post-dilation is allowed with another PTA catheter or the previously used Lutonix™ Catheter. Alternatively, placement of a bare metal stent for bailout is allowed, if necessary.

Use in Special Populations

- Pregnancy – Use in women who are breastfeeding, pregnant or intending to become pregnant or in men intending to father children over the next 2 years is contraindicated.
- Pediatric Use – The safety and effectiveness of the Lutonix™ Catheter in pediatric patients has not been established.
- Geriatric Use – Clinical studies of the Lutonix™ Catheter did not have an upper age limit.

Drug Information

Mechanism of Action

The Lutonix™ Catheter coating contains paclitaxel, an anti-mitotic pharmaceutical agent that specifically binds to and stabilizes microtubules. Paclitaxel has been reported in prior studies to inhibit smooth muscle cell and fibroblast proliferation and migration. Although the impact that the excipients in the Lutonix™ drug coating have on the mechanism of action is unknown, the fact that paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia is well documented in the literature.

Drug Interactions

Formal drug interaction studies have not been conducted with the Lutonix™ Catheter, and therefore consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall when deciding to use the Lutonix™ Catheter. In the absence of formal clinical drug interaction studies, caution should be exercised when administering paclitaxel concomitantly with known substrates or inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4.

Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicology

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of the drug paclitaxel nor of the Lutonix™ Catheter, and there are no adequate and well-controlled studies published in pregnant women or in men intending to father children. Paclitaxel inhibits cell proliferation by interacting with microtubules, and one consequence is the loss of whole chromosomes during cell division. This indirect action is consistent with positive responses in vitro and in vivo micronucleus genotoxicity assays, which detect DNA fragments. Positive results have also been reported for chromosomal aberrations in primary human lymphocytes. It is not known whether paclitaxel has a separate direct action on DNA in the generation of DNA strand breaks or fragments. It is negative in assays for gene mutation, including salmonella and CHO/HPRT.

Studies performed in rats and rabbits receiving IV paclitaxel during organogenesis revealed evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, and fetotoxicity at dosages of 1 and 3 mg/kg, respectively (approximately 18 and 55 times the dose provided by the Lutonix™ Catheter coated with 3.8 mg paclitaxel (6mm x 100mm balloon) adjusted for body weight). The drug resulted in increased resorptions and increased fetal deaths. No teratogenicity was observed in gravid rats receiving daily IV paclitaxel doses of 1 mg/kg (a daily dose of approximately 18 times the dose of the Lutonix™ Catheter (6mm x 100mm), adjusted for bodyweight).

The treating physician should balance the potential medical benefits of the Lutonix™ Catheter against these genotoxic and reproductive risks.

POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Potential adverse events which may be associated with a PTA balloon dilation procedure include:

- Additional intervention
- Allergic reaction to drugs or contrast medium
- Loss of permanent access
- Aneurysm or pseudoaneurysm
- Arrhythmias
- Embolization
- Hematoma
- Hemorrhage, including bleeding at the puncture site
- Hypotension/hypertension
- Inflammation
- Occlusion
- Pain or tenderness
- Sepsis/infection
- Shock
- Steal Syndrome
- Stroke
- Thrombosis
- Vessel dissection, perforation, rupture, or spasm

Potential adverse events which may be unique to the Lutonix™ Catheter paclitaxel drug coating include:

- Allergic reaction to drug coating

PATIENT COUNSELING INFORMATION

Physicians should consider the following in counseling patients about this product:

- Discuss the risks associated with a PTA procedure in the arteriovenous fistula
- Discuss the risks associated with a paclitaxel coated PTA catheter
- Discuss the risks/benefits issues for this particular patient

HOW SUPPLIED

- **Sterile:** This device is sterilized with ethylene oxide gas. Do not use if package is opened or damaged. For one use only. Do not resterilize.
- The Lutonix™ Catheter has a protective sheath placed over the balloon, is stored within a standard

dispensing hoop, and is sterilized within a dual chamber pouch. The dual chamber pouch contains both a catheter compartment and desiccant compartment. The compartments are separated by a sterile barrier. The desiccant compartment contains desiccant and oxygen-absorbing packets used to help control package environment and should not be opened.

- **Contents:** One (1) Lutonix™ 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter.
- **Storage:** Store in a dry, dark place. Store at 15-30°C (59-86°F). Do not store near radiation or ultra-violet light sources.

DIRECTIONS FOR USE

Equipment

In addition to the Lutonix™ 035 DCB Catheter, the following standard materials may also be required:

- 0.035" Guidewire
- Introducer sheath
- Predilation balloon catheter(s)
- Contrast medium
- Sterile saline
- Inflation device with manometer
- Luer lock syringe for purging
- Catheter stabilization device

Inspection Prior to Use

Prior to angioplasty, carefully examine all equipment to be used during the procedure, including the dilation catheter, to verify proper function. Verify that the catheter and sterile packaging have not been damaged in shipment.

Warning: Contents supplied **STERILE** using ethylene oxide (EO) process. Do not use if sterile barrier is damaged or opened prior to intended use.

Use of Multiple Lutonix™ Catheters

If multiple Lutonix™ Catheters are required to complete treatment of a lesion, the sequentially used Lutonix™ Catheter should be minimally sized and positioned so that the radiopaque marker bands of consecutively placed balloons overlap as necessary to cover the lesion and margins of the predilation/injury segment. The Lutonix™ Catheter should extend a minimum of 5mm proximally and distally from the lesion and injury segment. Care should be taken not to extend the entire injury segment(s) unnecessarily, see **Figure 4**. The use of a radiopaque ruler or the GeoAlign marking system is recommended to ensure appropriate placement of the Lutonix™ Catheter.

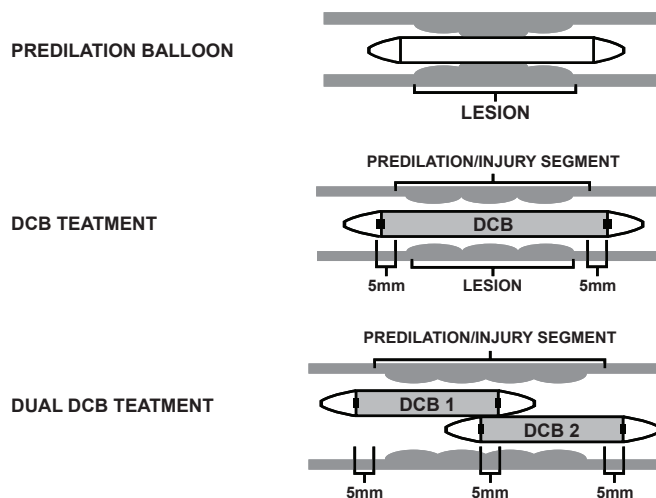


Figure 4. Balloon placement

Target Lesion Vessel Preparation

Successful predilation of the target lesion, defined as the ability to completely efface the waist and residual stenosis of ≤ 30%, is required prior to the use of the Lutonix™ Catheter. The use of ultra-high pressure (≥ 25atm) for predilation of the lesion are recommended. The DCB is sized to extend 5mm beyond the predilation balloon on each side to fully cover the area of expansion.

Optional: If using the GeoAlign™ Marking System, take note of the band visible in relation to the introducer sheath, see **Figure 5** below.

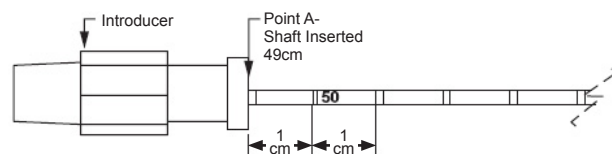


Figure 5. GeoAlign™ Marking System number in relation to introducer sheath (example)

Lutonix™ 035 DCB Catheter Preparation

1. Verify the balloon size is suitable for the procedure and the selected accessories are compatible with the catheter as labeled. The Lutonix™ Catheter should be sized to provide a DCB diameter to predilation balloon diameter ratio of ≥ 1:1. See **Figure 6**.
2. Remove device from packaging.
3. Prepare the inflation device/syringe with diluted contrast medium.

LESION CROSS SECTION

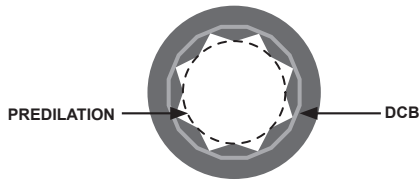


Figure 6. Predilation and DCB Sizing

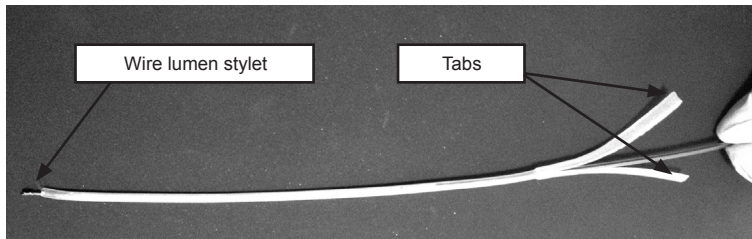
Warning: Use the recommended balloon inflation medium of contrast and sterile saline (≤50% contrast). Never use air or any gaseous medium to inflate the balloon.

- Prior to use, the air in the balloon catheter should be removed. To facilitate purging, select a syringe or inflation device with a 10 mL or larger capacity and fill approximately half of it with the recommended contrast medium.
- Connect a stopcock to the balloon inflation female Luer hub on the dilation catheter.
- Connect the syringe to the stopcock.
- Hold the syringe with the nozzle pointing downward, open the stopcock and aspirate for approximately 15 seconds. Release the plunger.

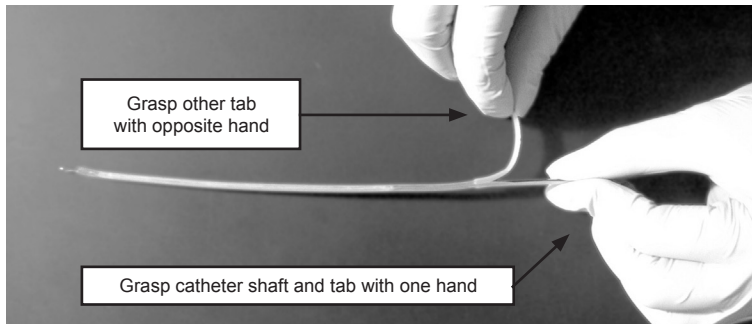
Repeat as needed until bubbles no longer appear during aspiration (negative pressure). Once completed, evacuate all air from the barrel of the syringe/inflation device and close the stopcock. This maintains vacuum during insertion and tracking.

Use of the Lutonix™ 035 DCB Catheter

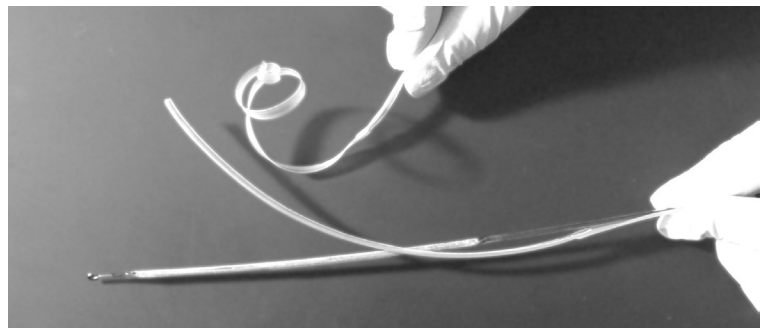
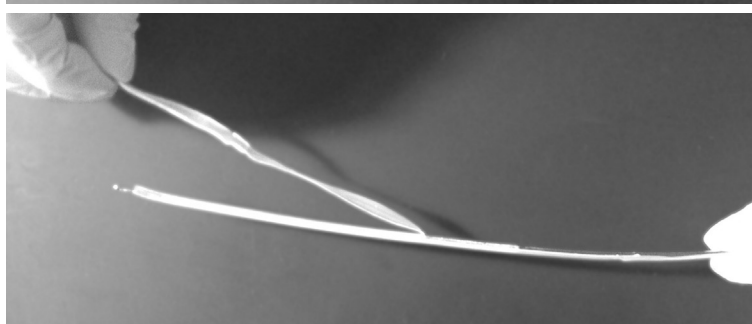
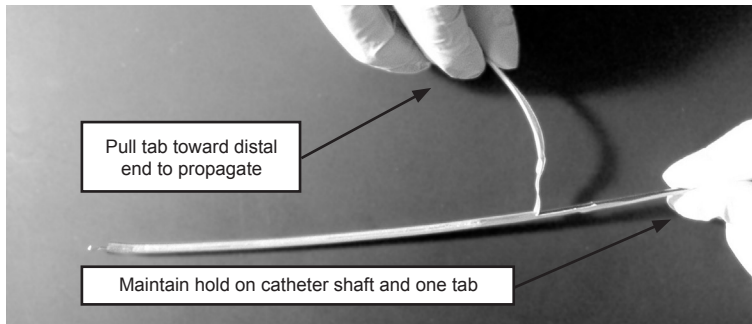
- Perform the following steps to remove the balloon protector. Shown below is a catheter and balloon protector when removed from the catheter hoop.



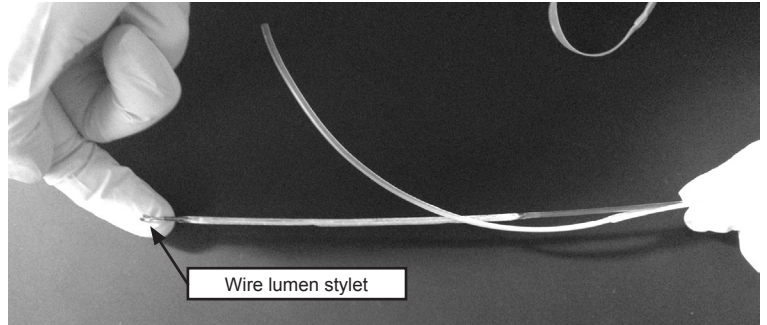
Step 1- Leaving the wire lumen stylet in place; use one hand to grasp both a single tab of the balloon protector and the catheter shaft as shown. Caution should be taken to not kink or crush the catheter shaft. Using the opposite hand, grasp the other tab of the balloon protector.



Step 2- With the hand holding the balloon protector tab only; gently pull the balloon protector tab toward the distal end of the balloon. Continue to pull the tab and hold the other balloon protector tab with the catheter shaft until the balloon protector fully propagates and separates into two pieces.



Step 3- Maintaining the grasp on the catheter shaft with one hand; use the opposite hand to remove the wire lumen stylet. Do this by gently pulling the hoop of the wire lumen stylet protruding from the distal end of the balloon.



Step 4- Discard both the balloon protector and wire lumen stylet.



- With the catheter tip oriented down/vertically, flush the wire lumen.
- Backload the distal tip of the dilation catheter onto the guidewire.
- While the balloon is still fully deflated and under negative pressure, slowly advance the Lutonix™ Catheter through the introducer sheath and over the wire to the site of inflation. During catheter advancement, inspect the catheter shaft for damage.
- To ensure therapeutic drug delivery, the Lutonix™ Catheter should be advanced to the target site in the shortest possible time (i.e., ≤30 seconds) and immediately inflated to appropriate pressure to ensure full wall apposition (DCB balloon to predilation balloon ratio ≥ 1:1). If the time to deployment of the Lutonix™ Catheter exceeds 3 minutes, the catheter requires replacement with a new unit.
- Position the balloon relative to the lesion/pre-dilatation segment, ensuring coverage of at least 5mm proximally and distally beyond the margins of the lesion and the pre-dilatation segment, and immediately inflate to appropriate pressure to achieve full wall apposition (DCB balloon to predilation balloon ratio ≥ 1:1). Refer to Compliance Chart included on product label. The use of a radiopaque ruler and/or the GeoAlign™ marking system is recommended to ensure appropriate placement of the Lutonix™ Catheter.

Warning: Do not exceed the Rated Burst Pressure (RBP) recommended for this device. Balloon rupture may occur if the RBP rating is exceeded. To prevent over-pressurization, use of a pressure monitoring device is recommended.

- Maintain balloon inflation for a minimum of 2 minutes. The balloon may remain inflated as long as is required by the standard of care to achieve a good angioplasty outcome.
- Apply negative pressure to fully deflate the Lutonix™ Catheter. Prior to removal, confirm that the balloon is fully deflated under adequate visualization.
- Withdraw the Lutonix™ Catheter from the sheath under negative pressure. Maintain the guidewire across the stenosis.
- Confirm dilation of the lesion using adequate visualization.
- Best outcomes are obtained when the final % diameter stenosis is 0 – 20%. To achieve the suggested % diameter stenosis, if needed, post-dilation is allowed with another PTA catheter or used Lutonix™ Catheter.
- After confirming that a satisfactory dilation was achieved, remove all equipment from the body and close access site per standard clinical practice.
- After use, this product may be a potential biohazard. Handle and dispose of in accordance with acceptable medical practices and applicable laws and regulations.

SUMMARY OF CLINICAL STUDY

The safety and effectiveness of the Lutonix™ Catheter is derived from the Lutonix AV study, a multi-center, pivotal IDE trial. Results from the Lutonix AV study through study completion at 24 months follow-up are presented below.

Objective

The primary objective of the Lutonix AV study was to demonstrate superior effectiveness and non-inferior

safety of the Lutonix™ Catheter, for treatment of dysfunctional AV fistulae located in the upper extremity, by direct comparison to uncoated PTA catheter.

Study Design

The study was designed as a prospective, global, multicenter, randomized, safety and effectiveness study of the Lutonix™ Catheter; 23 sites enrolled 285 subjects. The study was carried out at both office-based and hospital outpatient centers by interventional radiologists, vascular surgeons and interventional nephrologists. After successful pre-dilatation in both treatment arms, subjects with angiographic documentation of residual stenosis $\leq 30\%$ were enrolled and randomized 1:1 to Lutonix™ Catheter (TEST) or Standard PTA (CONTROL).

Primary Endpoints

The primary safety endpoint was defined as freedom from localized or systemic serious adverse events through 30 days that reasonably suggests the involvement of the AV access circuit. The primary safety endpoint was tested using Farrington and Manning Exact Test for non-inferiority of proportions (10% non-inferiority margin, one-sided test at a significance of 0.025).

H_0 : The primary safety rate p_1 in the DCB treatment group through 30 days post index procedure is inferior to that p_2 of the PTA treatment group. (i.e. $p_1 \leq p_2 - \delta$)

H_1 : The primary safety rate p_1 in the DCB treatment group through 30 days post index procedure is non-inferior to that p_2 of the PTA treatment group. (i.e. $p_1 > p_2 - \delta$) Where $\delta = 10\%$ is the non-inferiority margin, which is the range of difference that is considered not clinically important.

The primary effectiveness endpoint was defined as Target Lesion Primary Patency (TLPP) at 6 months. The primary effectiveness endpoint was tested for superiority of the Lutonix™ Catheter compared to standard uncoated balloon (PTA), by Kaplan-Meier survival analysis to estimate the survival rate of TLPP. The test is successful if the one-sided p-value is less than 0.025 and the result is in favor of DCB.

H_0 : The (survival) rate $S_1(t)$ of subjects in the DCB treatment group with TLPP through $t \leq 6$ month post index procedure is less than or equal to that $S_2(t)$ of PTA treatment group. (i.e. $S_1(t) \leq S_2(t)$, for $t \leq 6$ months)

H_1 : The (survival) rate $S_1(t)$ of subjects in the DCB treatment group with TLPP through $t \leq 6$ month post index procedure is greater than that $S_2(t)$ of PTA treatment group. (i.e. $S_1(t) > S_2(t)$, for $t \leq 6$ months)

Baseline Information

Subject demographics and medical history are provided in **Table 2** below. The average age of the 285 subjects enrolled was 62.3 ± 14 years, with the majority male (60.4%) with an average BMI of 29.3 ± 7.6 kg/m². While slightly over half of all subjects identified as white (55.1%), there was a considerable amount of subjects who self-reported a race other than white. Risk factors were evenly distributed between both treatment arms, the expected co-morbidities for this subject population were observed, with over half (61.8%) of the subjects diabetic and 62.8% of subjects having cardiovascular disease. Overall, baseline characteristics and comorbidities were well matched.

Table 2. Demographics

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) | P-value ¹ |
|--|-----------------|----------------------|----------------|----------------------|
| Age (Years), Mean (SD) | 63.6 (14.46) | 61.0 (13.36) | 62.3 (13.95) | 0.1322 |
| Gender | | | | 0.7165 |
| Male | 87 (61.7%) | 85 (59.0%) | 172 (60.4%) | |
| Female | 54 (38.3%) | 59 (41.0%) | 113 (39.6%) | |
| Ethnicity | | | | 0.3479 |
| Hispanic or Latino | 21 (14.9%) | 28 (19.4%) | 49 (17.2%) | |
| Not Hispani or Latino | 120 (85.1%) | 116 (80.6%) | 236 (82.8%) | |
| Race | | | | 0.7951 |
| American Indian or Alaska Native | 5 (3.5%) | 4 (2.8%) | 9 (3.2%) | |
| Asian | 3 (2.1%) | 1 (0.7%) | 4 (1.4%) | |
| Black or African American | 52 (36.9%) | 56 (38.9%) | 108 (37.9%) | |
| White | 79 (56.0%) | 78 (54.2%) | 157 (55.1%) | |
| Weight (kg), Mean (SD) | 84.11 (22.25) | 83.70 (24.03) | 83.90 (23.12) | 0.6295 |
| Height (cm), Mean (SD) | 169.69 (11.13) | 168.78 (10.68) | 169.23 (10.89) | 0.5465 |
| BMI (kg/m²), Mean (SD) | 29.20 (7.18) | 29.37 (8.02) | 29.29 (7.60) | 0.8016 |
| Risk Factors | 138 (97.9%) | 143 (99.3%) | 281 (98.6%) | 0.3671 |
| Diabetes | 82 (58.2%) | 94 (65.3%) | 176 (61.8%) | |
| Type 1 | 3 (2.1%) | 7 (4.9%) | 10 (3.5%) | |
| Type 2 | 79 (56.0%) | 87 (60.4%) | 166 (58.2%) | |
| Dyslipidemia | 85 (60.3%) | 84 (58.3%) | 169 (59.3%) | |
| Hypertension | 133 (94.3%) | 142 (98.6%) | 275 (96.5%) | |
| Cigarette Smoking | 64 (45.4%) | 66 (45.8%) | 130 (45.6%) | |
| Current | 19 (13.5%) | 21 (14.6%) | 40 (14.0%) | |
| Former | 45 (31.9%) | 45 (31.3%) | 90 (31.6%) | |
| Cardiovascular Disease | 83 (58.9%) | 96 (66.7%) | 179 (62.8%) | 0.1800 |
| Congestive Heart Failure (CHF) | 33 (23.4%) | 33 (22.9%) | 66 (23.2%) | |
| Stroke | 18 (12.8%) | 13 (9.0%) | 31 (10.9%) | |
| Coronary Artery Disease (CAD) | 43 (30.5%) | 40 (27.8%) | 83 (29.1%) | |

Table 2. Demographics

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) | P-value ¹ |
|--|-----------------|----------------------|---------------|----------------------|
| Myocardial Infarction (MI) | 16 (11.3%) | 23 (16.0%) | 39 (13.7%) | |
| Peripheral Arterial/ Vascular Disease (PAD) (PVD) | 14 (9.9%) | 26 (18.1%) | 40 (14.0%) | |
| Other | 47 (33.3%) | 41 (28.5%) | 88 (30.9%) | |
| Other Disease | 123 (87.2%) | 133 (92.4%) | 256 (89.8%) | 0.1733 |
| Bleeding Disorder | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) | 2 (0.7%) | |
| Cancer | 33 (23.4%) | 26 (18.1%) | 59 (20.7%) | |
| Glomerulonephritis | 7 (5.0%) | 1 (0.7%) | 8 (2.8%) | |
| Steal Syndrome | 4 (2.8%) | 2 (1.4%) | 6 (2.1%) | |
| Allergic Reaction or Contraindication to Iodinated Contrast Media or Paclitaxel | 1 (0.7%) | 4 (2.8%) | 5 (1.8%) | |
| Other | 119 (84.4%) | 129 (89.6%) | 248 (87.0%) | |

¹ P-value associated with Wilcoxon Rank Sum Test comparing LTX DCB and Standard PTA groups or Fisher Exact Test for categorical data.

Table 3 summarizes the medication history for the test and control groups.

Table 3. Medication History

| Time point | Medication | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) |
|---------------------------------------|---|-----------------|----------------------|---------------|
| Pre-Procedure (Within 72hrs) | Aspirin | 62 (44%) | 56 (38.9%) | 118 (41.4%) |
| | Clopidogrel | 17 (12.1%) | 14 (9.7%) | 31 (10.9%) |
| | Heparin | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) | 2 (0.7%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 18 (12.8%) | 14 (9.7%) | 32 (11.2%) |
| Post Discharge To 30 Day Visit | Aspirin | 56 (39.7%) | 56 (38.9%) | 112 (39.3%) |
| | Clopidogrel | 16 (11.3%) | 13 (9%) | 29 (10.2%) |
| | Heparin | 6 (4.3%) | 3 (2.1%) | 9 (3.2%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 18 (12.8%) | 14 (9.7%) | 32 (11.2%) |
| Post 30 Day Visit To 3 Month Visit | Aspirin | 59 (41.8%) | 56 (38.9%) | 115 (40.4%) |
| | Clopidogrel | 19 (13.5%) | 13 (9%) | 32 (11.2%) |
| | Heparin | 2 (1.4%) | 5 (3.5%) | 7 (2.5%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 17 (12.0%) | 17 (11.8%) | 34 (12%) |
| Post 3 Month Visit To 6 Month Visit | Aspirin | 62 (44.0%) | 57 (39.6%) | 119 (41.8%) |
| | Clopidogrel | 22 (15.6%) | 14 (9.7%) | 36 (12.6%) |
| | Heparin | 9 (6.4%) | 10 (6.9%) | 19 (6.7%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 19 (13.5%) | 20 (13.9%) | 39 (13.7%) |
| Post 6 Month Visit To 9 Month Visit | Aspirin | 59 (41.8%) | 52 (36.1%) | 111 (38.9%) |
| | Clopidogrel | 20 (14.2%) | 14 (9.7%) | 34 (11.9%) |
| | Heparin | 6 (4.3%) | 6 (4.2%) | 12 (4.2%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 18 (12.8%) | 16 (11.1%) | 34 (12.0%) |
| Post 9 Month Visit To 12 Month Visit | Aspirin | 55 (39.0%) | 50 (34.7%) | 105 (36.8%) |
| | Clopidogrel | 22 (15.6%) | 13 (9.0%) | 35 (12.3%) |
| | Heparin | 4 (2.8%) | 7 (4.9%) | 11 (3.9%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 13 (9.2%) | 18 (12.5%) | 31 (10.9%) |
| Post 12 Month Visit to 18 Month Visit | Aspirin | 47 (33.3%) | 48 (33.3%) | 95 (33.3%) |
| | Clopidogrel | 17 (12.1%) | 14 (9.7%) | 31 (10.9%) |
| | Heparin | 4 (2.8%) | 8 (5.6%) | 12 (4.2%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 14 (9.9%) | 17 (11.8%) | 31 (10.9%) |

| Time point | Medication | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) |
|---------------------------------------|---|-----------------|----------------------|---------------|
| Post 18 Month Visit to 24 Month Visit | Aspirin | 42 (29.8%) | 41 (28.5%) | 83 (29.1%) |
| | Clopidogrel | 16 (11.3%) | 14 (9.7%) | 30 (10.5%) |
| | Heparin | 3 (2.1%) | 8 (5.6%) | 11 (3.9%) |
| | Other Antiplatelet / Antithrombotic / Anticoagulant | 11 (7.8%) | 12 (8.3%) | 23 (8.1%) |

Baseline angiographic data for the test and control groups were similar with respect to access age, target limb, and access site, see **Table 4**. Secondary lesions were included in the trial after successful angioplasty, but were not treated with DCB.

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) |
|--|-----------------|----------------------|-----------------|
| Target Index Limb | | | |
| Right Arm | 47/141 (33.3%) | 34/143 (23.8%) | 81/284 (28.5%) |
| Left Arm | 94/141 (66.7%) | 109/143 (76.2%) | 203/284 (71.5%) |
| Access Site | | | |
| Across Antecubital Fossa | 7/141 (5.0%) | 7/143 (4.9%) | 14/284 (4.9%) |
| Forearm | 47/141 (33.3%) | 31/143 (21.7%) | 78/284 (27.5%) |
| Upper Arm | 87/141 (61.7%) | 105/143 (73.4%) | 192/284 (67.6%) |
| Target Lesion Location | | | |
| Anastomotic | 6/139 (4.3%) | 5/142 (3.5%) | 11/281 (3.9%) |
| Cephalic Arch | 26/139 (18.7%) | 32/142 (22.5%) | 58/281 (20.6%) |
| In Cannulation Zone | 6/139 (4.3%) | 14/142 (9.9%) | 20/281 (7.1%) |
| Inflow | 47/139 (33.8%) | 42/142 (29.6%) | 89/281 (31.7%) |
| Outflow | 34/139 (24.5%) | 32/142 (22.5%) | 66/281 (23.5%) |
| Swing Point | 20/139 (14.4%) | 17/142 (12.0%) | 37/281 (13.2%) |
| Tandem Lesion less than or equal to 2cm apart | | | |
| Yes | 4/141 (2.8%) | 10/143 (7.0%) | 14/284 (4.9%) |
| No | 137/141 (97.2%) | 133/143 (93.0%) | 270/284 (95.1%) |
| Lesion Fully Effaced | | | |
| Yes | 121/141 (85.8%) | 126/143 (88.1%) | 247/284 (87.0%) |
| No | 10/141 (7.1%) | 8/143 (5.6%) | 18/284 (6.3%) |
| Unable To Assess | 10/141 (7.1%) | 9/143 (6.3%) | 19/284 (6.7%) |
| Lesion Length (mm) | | | |
| N | 141 | 143 | 284 |
| Mean (SD) | 28.4 (15.09) | 29.5 (18.69) | 28.9 (16.98) |
| Median | 26.9 | 25.6 | 26.1 |
| Min – Max | 6.1 – 83.1 | 4.6 – 93.2 | 4.6 – 93.2 |
| De Novo | | | |
| Yes | 43/141 (30.5%) | 39/144 (27.1%) | 82/285 (28.8%) |
| No | 98/141 (69.5%) | 105/144 (72.9%) | 203/285 (71.2%) |

Table 5 summarizes the study devices used for the test and control groups.

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) |
|---|-----------------|----------------------|-----------------|
| Maximum Pressure of Pre-Dilatation Balloon Inflation (atm) | | | |
| N | 140 | 143 | 283 |
| Mean (SD) | 21.3 (7.98) | 21.7 (8.33) | 21.5 (8.15) |
| Median | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| Min – Max | 8 – 40 | 6 – 40 | 6 – 40 |
| Max Inflation Pressure ≥ 25 atm Difference (95% CI) | – | – | 84/285 (29.5%) |
| Number of Study Device | | | |
| 1 | 128/141 (90.8%) | 143/144 (99.3%) | 271/285 (95.1%) |
| 2 | 13/141 (9.2%) | 1/144 (0.7%) | 14/285 (4.9%) |
| Balloon Diameter (mm) | | | |

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Total (N=285) |
|---|------------------|----------------------|------------------|
| N | 154 | 145 | 299 |
| Mean (SD) | 8.31 (1.79) | 8.12 (1.79) | 8.22 (1.79) |
| Median | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| Min – Max | 4.0 – 12.0 | 5.0 – 12.0 | 4.0 – 12.0 |
| Balloon Length (mm) | | | |
| N | 154 | 145 | 299 |
| Mean (SD) | 51.2 (12.10) | 45.7 (12.41) | 48.5 (12.53) |
| Median | 60.0 | 40.0 | 40.0 |
| Min – Max | 40 – 100 | 40 – 100 | 40 – 100 |
| Transit Time (sec) | | | |
| N | 152 | 142 | 294 |
| Mean (SD) | 18.1 (32.16) | 19.1 (38.57) | 18.6 (35.35) |
| Median | 11.0 | 10.0 | 10.0 |
| Min – Max | 0 – 320 | 1 – 420 | 0 – 420 |
| Device Inserted into Subject | | | |
| Yes | 151/154 (98.1%) | 145/145 (100.0%) | 296/299 (99.0%) |
| Device Used to Treat Target Lesion | | | |
| Yes | 150/154 (97.4%) | 145/145 (100.0%) | 295/299 (98.7%) |
| If No, Reason | | | |
| User Error | 4/4 (100.0%) | 0 | 4/4 (100.0%) |
| Number of Inflation per Device | | | |
| 1 | 151/151 (100.0%) | 122/145 (84.1%) | 273/296 (92.2%) |
| 2 | 0 | 20/145 (13.8%) | 20/296 (6.8%) |
| 3 | 0 | 3/145 (2.1%) | 3/296 (1.0%) |
| Type of Catheter use for Treatment¹ | | | |
| Conventional (RBP < 15 atm), n/N (%) | 150/150 (100%) | 83/144 (57.6%) | 233/294 (79.4%) |
| High Pressure/Fiber (RBP ≥ 15 atm), n/N (%) | 0/150 (0%) | 61/144 (42.4%) | 61/144 (20.7%) |
| Maximum Pressure of Balloon Inflation (atm)² | | | |
| N | 150 | 167 | 318 |
| Mean (SD) | 9.7 (2.13) | 12.1 (4.96) | 11.0 (4.11) |
| Median | 10.0 | 11.0 | 10.0 |
| Min – Max | 4 – 14 | 3 – 35 | 3 – 35 |
| Max Inflation Pressure ≤ 12 atm, n/N(%) | 139/140 (99.3%) | 95/143 (66.4%) | 234/283 (82.7%) |
| Max Inflation Pressure >12atm, n/N(%) | 1/140 (0.7%) | 48/143 (33.6%) | 49/283 (17.3%) |
| Total Duration of Inflation (sec) | | | |
| N | 151 | 170 | 321 |
| Mean (SD) | 115.1 (33.78) | 89.7 (40.88) | 101.4 (39.75) |
| Median | 120.0 | 120.0 | 120.0 |
| Min – Max | 30 – 180 | 5 – 240 | 5 – 240 |
| Operator able to Deliver to the Intended Treatment Site, Inflate and Retrieve the Device | | | |
| Yes | 151/151 (100.0%) | 171/171 (100.0%) | 322/322 (100.0%) |
| Final %DS [Core Lab]³ | | | |
| N | 141 | 143 | 284 |
| Mean (SD) | 16.6 (11.02) | 17.0 (10.27) | 16.8 (10.64) |
| Median | 16.6 | 16.5 | 16.6 |
| Min – Max | -27.5 – 47.4 | -16.0 – 44.2 | -27.5 – 47.4 |

¹ Maximum RBP rating for Lutonix™ Catheter is 12 atm.

² Occurrence of balloon burst are excluded from the analysis.

³ Final residual stenosis is the last value of stenosis post deployment, post dilation, or after other treatment modalities.

Note: Nearly thirty percent (29.5%) of the successful predilatation procedures utilized a balloon at ≥ 25 atm pressure with a mean predilatation pressure of 21 atm.

Methods

Patients presenting with a stenosed venous AV fistula in the arm, confirmed by angiography, were enrolled in the study. After the target lesion size and stenosis were confirmed by angiography, predilation of the target vessel was performed per standard treatment. After successful predilation in both treatment arms, subjects with documented angiographic residual stenosis $\leq 30\%$ were enrolled and randomized 1:1 for subsequent treatment with Lutonix™ Catheter (Test) or standard PTA (Control). Subjects that were randomized and had an adjunct procedure were followed for the entire duration of the study. Any adjunct procedures were done according to standard of care and were captured on the electronic case report form. Standard off-line Quantitative Vascular Angiography (QVA) procedures were followed for analysis of baseline and un-scheduled angiograms by an independent blinded angiographic core laboratory.

All deaths, events leading to AV access circuit re-interventions, device related adverse events and SAEs involving the access circuit were adjudicated by an independent (blinded) Clinical Events Committee (CEC).

The Modified Intent-To-Treat (mITT) population, which consists of enrolled, randomized, and treated subjects was pre-specified as the primary analysis population. Since all subjects were pre-treated with the assigned devices, the modified Intent to Treat (mITT) is the same as the ITT population. All analyses including the primary analyses are based on the mITT population.

Results

A total of 285 patients (141 Lutonix™ Catheter and 144 Control PTA) were enrolled and randomized from 23 clinical sites. Balloon sizes for the Lutonix™ Catheter ranged from 4 – 12mm in diameter and 20 – 100mm in length.

Primary Endpoint Analysis

The primary safety endpoint was defined as freedom from localized or systemic serious adverse events through 30 days that reasonably suggests the involvement of the AV access circuit. Results for the primary safety endpoint for the Lutonix AV study are summarized in **Table 6**. Based on the mITT population, 94.9% of the patients in the test group were free from primary safety event, compared to 95.8% in the control group. Based on the rate difference (95% confidence interval) greater than 10%, non-inferiority margin, the objective of the primary safety endpoint was met.

Table 6. Primary Safety Endpoint

| Primary Safety Endpoint | Lutonix DCB (N=141) 12 n/N (%) | Standard PTA (N=144) n/N (%) | Difference (95% CI) ¹ | P-value ¹ |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| Free from primary safety event | 130/137 (94.9%) | 138/144 (95.8%) | -0.9% (-7.1% , 5.2%) | 0.002 |

¹ 95% CI of the difference and the one sided p-value were calculated using non-inferiority Farrington and Manning Test, with 10% as non-inferiority margin

The primary effectiveness endpoint was Target Lesion Primary Patency (TLPP) by Kaplan-Meier survival analysis. Target Lesion Primary Patency was defined as freedom from clinically-driven reintervention of the target lesion or access thrombosis. Results for primary effectiveness endpoint for the Lutonix AV study are shown in **Table 7**. Based on the Kaplan-Meier survival analysis of TLPP at 180 days, effectiveness was 71.4% for test group and 63.0% for the control group. The primary effectiveness endpoint for superiority of DCB compared to PTA was not met with $p = 0.0562$, see **Table 7**.

Table 7. Primary Effectiveness Endpoint

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference % (95% CI) | P-value |
|-----------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|---------|
| Number of Events, n (%) | 37 (26.2%) | 52 (36.1%) | | |
| Number Censored, n (%) | 104 (73.8%) | 92 (63.9%) | | |
| Discontinued Early | 16 (11.3%) | 7 (4.9%) | | |
| No Event | 88 (62.4%) | 85 (59.0%) | | |
| 6 Month (180 Day) Event Free Rate | 71.4% | 63.0% | 8.4% (-2.8%, 19.6%) | 0.056 |

Secondary Endpoint Analysis

Primary safety endpoint was analyzed through the 24 months results by Kaplan-Meier and is shown in **Figure 7** and **Table 9**. As shown, the clinical safety of Lutonix™ Catheter is sustained through the month time point.

Subgroup Analysis

Gender

There were no significant differences observed in primary endpoints between men and women, see **Table 8**.

Table 8. Primary Endpoint Analysis by Gender

| Primary Analysis | Gender | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference | P-value ¹ |
|------------------|--------|-----------------|----------------------|------------|----------------------|
| Primary Safety | Male | 80/84 (95.2%) | 82/85 (96.5%) | -1.2% | 0.874 |
| | Female | 50/53 (94.3%) | 56/59 (94.9%) | -0.6% | |
| Primary Efficacy | Male | 57/75 (76.0%) | 56/83 (67.5%) | 8.5% | 0.878 |
| | Female | 32/51 (62.7%) | 32/57 (56.1%) | 6.6% | |

¹ P-value was type 3 test of the interaction where a logistic regression model was fitted including fixed effect for treatment group, site and the interaction of treatment group and site.

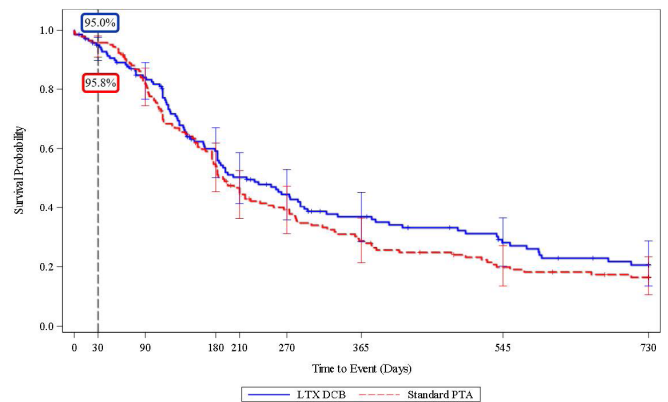


Figure 7. Kaplan-Meier analysis of Primary Safety through 18 months (Day 605)

Table 9. Freedom from Primary Safety Endpoint by Kaplan-Meier (ITT)

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference % (95% CI) |
|------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Number of Events, n (%) | 97 (68.8%) | 114 (79.2%) | |
| Number Censored, n (%) | 44 (31.2%) | 30 (20.8%) | |
| Discontinued Early | 27 (19.1%) | 13 (9.0%) | |
| No Event | 17 (12.1%) | 17 (11.8%) | |
| Time to Event (days, Median) | 219.0 | 189.0 | 30.0 |
| 30 Day Event Free | 95.0% | 95.8% | -0.8% (-5.7%, 4.0%) |
| 3 Month Event Free | 83.9% | 81.8% | 2.1% (-6.7%, 10.9%) |
| 6 Month Event Free | 59.2% | 54.0% | 5.1% (-6.6%, 16.9%) |
| 9 Month Event Free | 44.6% | 39.3% | 5.3% (-6.6%, 17.1%) |
| 12 Month Event Free | 36.9% | 28.7% | 8.2% (-3.2%, 19.6%) |
| 18 Month Event Free | 28.1% | 19.9% | 8.2% (-2.4%, 18.9%) |
| 24 Month Event Free | 20.6% | 16.5% | 4.2% (-5.9%, 14.2%) |

95% CI of the rate and the rate difference at each time point were calculated based on normal approximation and were not adjusted for multiplicity.

Target Lesion Primary Patency (TLPP) was analyzed through 24 months by Kaplan-Meier and is shown in **Figure 8** and **Table 9**. As shown, the clinical benefit in TLPP for the Lutonix™ Catheter is sustained through the 24 month time point.

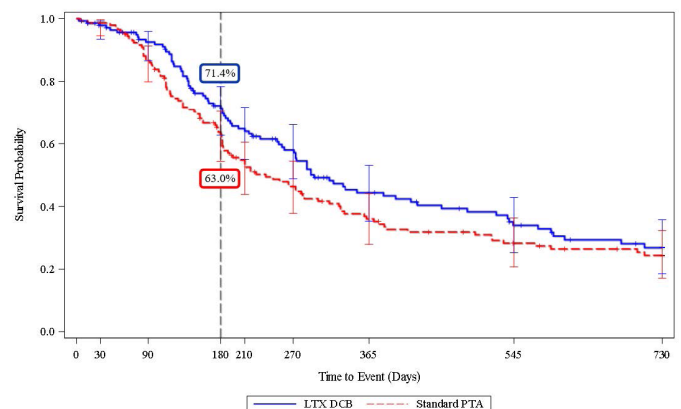


Figure 8. Kaplan-Meier analysis of TLPP through 18 months (Day 605)

Table 10. Kaplan-Meier Analysis of TLPP through 24 months

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference % (95% CI) |
|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Number of Events, n (%) | 84 (59.6%) | 100 (69.4%) | |
| Number Censored, n (%) | 84 (59.6%) | 100 (69.4%) | |
| Discontinued Early | 57 (40.4%) | 44 (30.6%) | |
| No Event | 37 (26.2%) | 21 (14.6%) | |

95% CI rate difference at each time point were calculated based on normal approximation using Greenwood formula variance estimators and were not adjusted for multiplicity.

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference % (95% CI) |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Time to Event (days, Median) | 296.0 | 236.0 | 60.0 |
| 6 Month (180 Day) Event Free Rate | 71.4% | 63.0% | 8.4% (-2.8%, 19.6%) |
| 6 Month (210 Day) Event Free Rate | 64.0% | 52.5% | 11.5% (-0.3%, 23.3%) |
| 9 Month (270 Day) Event Free Rate | 58.0% | 46.4% | 11.6% (-0.4%, 23.7%) |
| 9 Month (300 Day) Event Free Rate | 49.2% | 42.5% | 6.7% (-5.5%, 19.0%) |
| 12 Month (365 Day) Event Free Rate | 44.4% | 36.0% | 8.3% (-3.8%, 20.5%) |
| 12 Month (395 Day) Event Free Rate | 43.4% | 32.7% | 10.7% (-1.4%, 22.8%) |
| 18 Month (545 Day) Event Free Rate | 34.0% | 28.3% | 5.7% (-6.2%, 17.5%) |
| 18 Month (605 Day) Event Free Rate | 30.6% | 26.5% | 4.1% (-7.6%, 15.8%) |
| 24 Month (730 Day) Event Free Rate | 26.9% | 24.4% | 2.5% (-9.1%, 14.0%) |

95% CI rate difference at each time point were calculated based on normal approximation using Greenwood formula variance estimators and were not adjusted for multiplicity.

Table 11 summarizes the results for access circuit primary patency (ACPP).

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference % (95% CI) |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Number of Events, n (%) | 95 (67.4%) | 111 (77.1%) | |
| Number Censored, n (%) | 46 (32.6%) | 33 (22.9%) | |
| Discontinued Early | 32 (22.7%) | 17 (11.8%) | |
| No Event | 14 (9.9%) | 16 (11.1%) | |
| Time to Event (days, median) | 229.0 | 210.0 | 19.0 |
| 6 Month (180 Day) Event Free Rate | 62.2% | 58.1% | 4.2% (-7.5%, 15.9%) |
| 9 Month (270 Day) Event Free Rate | 46.5% | 42.5% | 4.0% (-8.1%, 16.0%) |
| 12 Month (365 Day) Event Free Rate | 36.8% | 30.8% | 6.1% (-5.6%, 17.7%) |
| 18 Month (545 Day) Event Free Rate | 26.6% | 21.3% | 5.2% (-5.7%, 16.2%) |
| 24 Month (730 Day) Event Free Rate | 19.3% | 16.7% | 2.6% (-7.7%, 12.9%) |

95% CI of the rate and rate difference at each time point were calculated based on normal approximation using Greenwood formula variance estimators without adjustment for multiplicity.

Table 12 summarizes the results for Abandonment of Permanent Access in Index extremity through 24 months.

| Time Point | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference (95% CI) ¹ |
|---------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------------------|
| 6 Month (180 Day) | 5 (3.5%) | 1 (0.7%) | 2.9% (-0.5%, 6.2%) |
| 9 Month (270 Day) | 12 (8.5%) | 4 (2.8%) | 5.7% (-0.4%, 11.1%) |
| 12 Month (365 Day) | 13 (9.2%) | 6 (4.2%) | 5.1% (-0.7%, 10.8%) |
| 18 Month (545 Day) | 14 (9.9%) | 10 (6.9%) | 3.0% (-3.5%, 9.4%) |
| 24 Month (730 Day) ² | 22 (15.6%) | 13 (9.0%) | 6.6% (-1.0%, 14.2%) |

¹ 95% CI of the rate difference was estimated using Wald asymptotic method without adjustment for multiplicity.
² Reasons for abandonment: DCB arm (12 – transplant, 1 – PD, 9 – other) Control arm: (6 – transplant, 1 – PD, 6 – other)

Table 13 summarizes the number of re-interventions required to maintain TLPP through 24 months.

| Time Point | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | % Reduction |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|----------------|
| 3 Month – Interventions (Subjects) | 11 (n=10) | 19 (n=19) | 42.1% (8/19) |
| 6 Month – Interventions (Subjects) | 44 (n=37) | 64 (n=52) | 31.3% (20/64) |
| 9 Month – Interventions (Subjects) | 75 (n=53) | 102 (n=74) | 26.5% (27/102) |

Table 13. Number of Re-interventions Required to Maintain Target Lesion Primary Patency through 24 months

| Time Point | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | % Reduction |
|-------------------------------------|-----------------|----------------------|----------------|
| 12 Month – Interventions (Subjects) | 113 (n=68) | 137 (n=87) | 17.5% (24/137) |
| 18 Month – Interventions (Subjects) | 160 (n=76) | 184 (n=96) | 13.0% (24/184) |
| 24 Month – Interventions (Subjects) | 208 (n=80) | 223 (n=98) | 6.7% (15/223) |

Table 14. Mean Time to First Event in Subjects with Events at 24 months

| Description | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) | Difference (95% CI) |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Number of Subjects with Events, n (%) | 84 | 100 | |
| Time to Event (days, mean) | 321.8 (n=100) | 207.4 (n=100) | 114.4 (60.04, 168.72) |

Deaths

The total number of deaths that have been reported through 24 months is shown in Table 15. None of the deaths were related to the test device or the procedure. The death rate observed in the Lutonix AV study for both study arms is lower than the 33.2% two-year rate reported in the literature¹.

Table 15. All Cause of Death at 24 Months

| Description | LTX DCB (N=141) (n/N %) | Standard PTA (N=144) (n/N %) | P-value |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| Number of Deaths through Day 730 | 33 (23.4%) | 26 (18.1%) | N/S |

Four of the subjects in the Lutonix arm, and one in the control arm voluntarily withdrew from dialysis.

Serious Adverse Events

Summary of the serious adverse events (Table 16) through 24 months that have been CEC adjudicated to date are summarized in the tables below. There was no significant difference in the SAE rates between the Lutonix™ Catheter and control PTA. No device related thrombotic events or downstream embolic events were observed with the use of Lutonix™ Catheter. A serious adverse event is defined as an event that led to death; is life threatening; requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization (> 24 hours); persistent or significant disability/incapacity; requires intervention to prevent permanent impairments or damage.

Table 16. Summary of Serious Adverse Events through 24 months

| Body System/ Preferred Term | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) |
|---|-----------------|----------------------|
| Any Serious Adverse Events | 380 | 424 |
| Any Subjects with at least One Serious Adverse Event | 115 (81.6%) | 123 (85.4%) |
| Cardiac disorders | 13 (9.2%) | 13 (9.0%) |
| Acute coronary syndrome | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Acute myocardial infarction | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Arrhythmia | 0 | 1 (0.7%) |
| Cardiac arrest | 6 (4.3%) | 6 (4.2%) |
| Cardiogenic shock | 0 | 1 (0.7%) |
| Cardio-respiratory arrest | 0 | 1 (0.7%) |
| Coronary artery disease | 1 (0.7%) | 0 |
| Mitral valve incompetence | 1 (0.7%) | 0 |
| Myocardial infarction | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Pulseless electrical activity | 1 (0.7%) | 0 |
| Ventricular tachycardia | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Gastrointestinal disorders | 1 (0.7%) | 0 |
| Ischemic colitis | 1 (0.7%) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 3 (2.1%) | 1 (0.7%) |
| Cardiac death | 1 (0.7%) | 0 |
| Death | 3 (2.1%) | 1 (0.7%) |
| Infections and infestations | 3 (2.1%) | 4 (2.8%) |
| Arteriovenous fistula site infection | 0 | 1 (0.7%) |
| Haematoma infection | 0 | 1 (0.7%) |
| Pneumonia | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Septic shock | 2 (1.4%) | 0 |
| Staphylococcal bacteraemia | 0 | 1 (0.7%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 98 (69.5%) | 113 (78.5%) |
| Arteriovenous fistula aneurysm | 6 (4.3%) | 6 (4.2%) |
| Arteriovenous fistula occlusion | 0 | 2 (1.4%) |
| Arteriovenous fistula site complication | 94 (58.2%) | 110 (76.4%) |

Table 16. Summary of Serious Adverse Events through 24 months

| Body System/ Preferred Term | LTX DCB (N=141) | Standard PTA (N=144) |
|--|--------------------|-------------------------|
| Arteriovenous fistula site haematoma | 0 | 1 (0.7%) |
| Arteriovenous fistula site hemorrhage | 1 (0.7%) | 0 |
| Arteriovenous fistula thrombosis | 13 (9.2%) | 17 (11.8%) |
| Subdural haemorrhage | 1 (0.7%) | 0 |
| Vascular graft thrombosis | 2 (1.4%) | 0 |
| Vascular pseudoaneurysm | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (0.7%) | 4 (2.8%) |
| Diabetic complication | 0 | 1 (0.7%) |
| Hyperkalemia | 1 (0.7%) | 3 (2.1%) |
| Hypervolemia | 0 | 1 (0.7%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (0.7%) | 3 (2.1%) |
| Laryngeal cancer | 0 | 1 (0.7%) |
| Lung neoplasm malignant | 0 | 1 (0.7%) |
| Oropharyngeal cancer stage IV | 1 (0.7%) | 0 |
| Plasma cell myeloma | 0 | 1 (0.7%) |
| Nervous system disorders | 2 (1.4%) | 1 (0.7%) |
| Brain Injury | 1 (0.7%) | 0 |
| Cerebrovascular accident | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Renal and urinary disorders | 7 (5.0%) | 5 (3.5%) |
| Renal failure chronic | 7 (5.0%) | 5 (3.5%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 2 (1.4%) | 1 (0.7%) |
| Acute respiratory failure | 0 | 1 (0.7%) |
| Respiratory failure | 2 (1.4%) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (0.7%) | 2 (1.4%) |
| Skin ulcer | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Skin ulcer hemorrhage | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) |
| Vascular disorders | 14 (9.9%) | 20 (13.9%) |
| Arteriosclerosis | 0 | 1 (0.7%) |
| Brachiocephalic vein stenosis | 2 (1.4%) | 4 (2.8%) |
| Deep vein thrombosis | 0 | 1 (0.7%) |
| Hypertension | 0 | 1 (0.7%) |
| Hypovolaemic shock | 1 (0.7%) | 0 |
| Steal syndrome | 2 (1.4%) | 1 (0.7%) |
| Subclavian vein thrombosis | 1 (0.7%) | 0 |
| Venous occlusion | 9 (6.4%) | 14 (9.7%) |

DISCLAIMER OF WARRANTY

Lutonix, Inc. warrants to the first purchaser of this product that this product will be free from defects in materials and workmanship for a period of one year from the date of first purchase and liability under this limited product warranty will be limited to repair or replacement of the defective product, in Lutonix's sole discretion, or refunding your net price paid. Wear and tear from normal use or defects resulting from misuse of this product are not covered by this limited warranty.

TO THE EXTENT ALLOWABLE BY APPLICABLE LAW, THIS LIMITED PRODUCT WARRANTY IS IN LIEU OF ALL OTHER WARRANTIES, WHETHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. IN NO EVENT WILL Lutonix BE LIABLE TO YOU FOR ANY INDIRECT, INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES RESULTING FROM YOUR HANDLING OR USE OF THIS PRODUCT.

Some countries do not allow an exclusion of implied warranties, incidental or consequential damages. You may be entitled to additional remedies under the laws of your country.



Lutonix™ 035

Cathéter à ballonnet pour ATP revêtu de médicament

FRANÇAIS

MODE D'EMPLOI

Les informations contenues dans la notice d'utilisation doivent être discutées avec le patient, à l'appréciation du médecin.

Caractéristiques du produit : GeoAlign™ Système de marquage, protection du ballonnet Peel-Away

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Description du cathéter pour angioplastie transluminale percutanée (ATP)

Le cathéter à ballonnet pour ATP revêtu de médicament Lutonix™ 035 (cathéter Lutonix™) se compose d'un cathéter sur fil avec un ballonnet revêtu de médicament fixé à son extrémité distale. Le ballonnet est revêtu d'une formulation spécialisée qui comprend le médicament paclitaxel. Le cathéter Lutonix™, compatible avec un fil-guide de 0,089 cm (0,035 po), est équipé d'un ballonnet semi-conforme à profil bas et extrémité conique afin de faciliter la progression du cathéter vers et à travers la zone sténosée du vaisseau. Deux repères radio-opaques délimitent la longueur utile du ballonnet et se situent sous ses extrémités proximale et distale afin de faciliter sa visualisation fluoroscopique lors de son acheminement et de son positionnement. Les graduations du système de graduations GeoAlign™ non radio-opaque sont indiquées par des bandes placées sur la tige du cathéter à intervalles de 1 cm ; voir Figure 1. La distance depuis l'extrémité distale du ballonnet est marquée tous les 10 cm ; voir Figure 2. Les bandes plus larges indiquent le point médian (5 cm) entre les distances marquées. Le système de graduations GeoAlign™ est conçu pour être utilisé comme un outil de référence d'emplacement. La partie proximale du cathéter comprend un embout Luer-Lock femelle et un embout Luer-Lock femelle pour le guide. Chaque produit est emballé avec une gaine de protection de ballonnet, placée sur ce dernier, et un stylet dans la lumière du guide jetable, à enlever avant d'utiliser le dispositif. Le cathéter Lutonix™ est utilisé chez les patients présentant des lésions sténosées (voir Indications) et atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT).

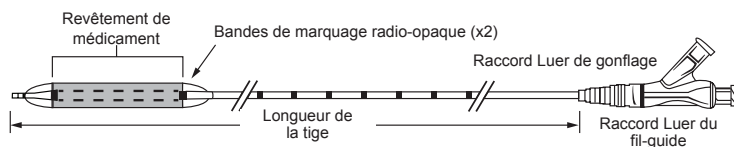


Figure 1. Cathéter à ballonnet pour ATP revêtu de médicament Lutonix™ 035, modèle 9010

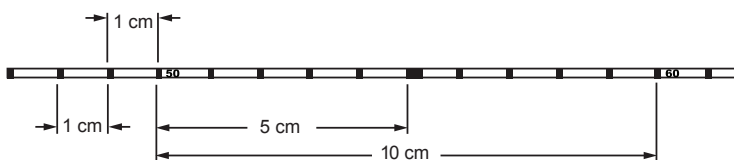
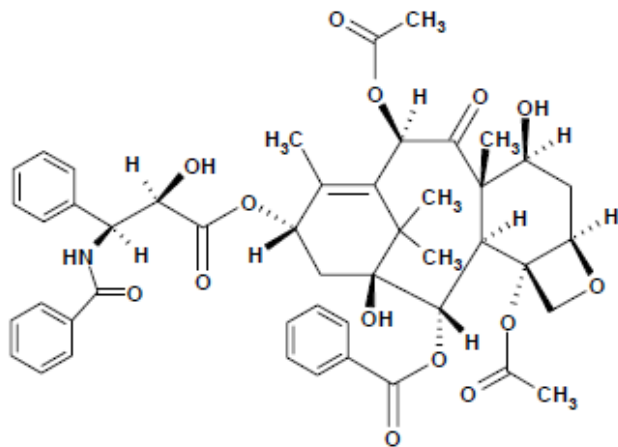


Figure 2. Le système de graduations GeoAlign™ est non radio-opaque et est conçu pour être utilisé à l'extérieur de la gaine d'introduction

Description du revêtement de médicament

Le principe actif présent sur le cathéter à ballonnet pour ATP revêtu de médicament Lutonix™ 035 est le paclitaxel. Le paclitaxel est une poudre blanche, fabriquée par un processus semi-synthétique, de formule empirique C₄₇H₅₁NO₁₄ et de masse moléculaire 854. Il est hautement lipophile, insoluble dans l'eau, et fond à environ 216-217 °C. Le nom chimique du paclitaxel est le suivant : 5β,20-époxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-ène-2α,4,10β,13α-tétrayl 4,10-diacétate 2-benzoate 13-[(2R,3S)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate]. Le numéro d'enregistrement CAS du paclitaxel est 33069-62-4. Le paclitaxel possède la structure chimique suivante :



Le revêtement de médicament est une formulation non polymère, constituée de paclitaxel en tant qu'ingrédient pharmaceutique actif contenant des ingrédients inactifs, du polysorbate et du sorbitol, agissant comme vecteur de médicament.

Le revêtement de paclitaxel est uniformément réparti sur la longueur utile du ballonnet, à une concentration de surface de 2 µg/mm² ; voir Figure 3. La caractéristique fonctionnelle principale de la formulation consiste à permettre la libération de paclitaxel sur les tissus de la paroi vasculaire pendant le gonflage.



Revêtement appliqué sur la longueur utile du ballonnet

Figure 3. Distribution uniforme du revêtement de médicament

Le Tableau 1 présente les tailles de ballonnets et la quantité totale nominale de paclitaxel que porte chaque ballonnet sur la base de la concentration de surface de 2 µg/mm².

Tableau 1. Dose de paclitaxel par taille de ballonnet

| Diamètre du ballonnet (mm) | Dose totale (mg) par longueur respective de ballonnet (mm) | | | | |
|----------------------------|--|-----|-----|-----|-----|
| | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 |
| 4,0 | | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 |
| 5,0 | | 1,3 | 1,9 | 2,5 | 3,1 |
| 6,0 | | 1,5 | 2,3 | 3,0 | 3,8 |
| 7,0 | | 1,8 | 2,6 | | |
| 8,0 | 1,0 | 2,0 | 3,0 | | |
| 9,0 | 1,1 | 2,3 | 3,4 | | |
| 10,0 | 1,3 | 2,5 | 3,8 | | |
| 12,0 | 1,5 | 3,0 | | | |

USAGE PRÉVU/INDICATIONS D'UTILISATION

Le cathéter à ballonnet pour ATP revêtu de médicament Lutonix™ 035 est destiné à être utilisé, après prédilataion réussie, dans des lésions sténosées de fistules de dialyse artérioveineuses dysfonctionnelles d'un diamètre de 4 mm à 12 mm, et d'une longueur maximale de 100 mm pour réduire l'incidence de resténose par rapport à une angioplastie standard.

CONTRE-INDICATIONS

- Femmes qui allaitent, enceintes ou qui envisagent d'être enceintes, ou hommes qui ont l'intention d'avoir des enfants au cours des deux prochaines années. On ignore si le paclitaxel est excrété dans le lait humain et il existe un risque de réaction indésirable chez les nourrissons lié à l'exposition à ce médicament.
- Patients considérés comme ayant une lésion qui empêche le gonflage complet d'un ballonnet d'angioplastie ou la mise en place optimale du système de délivrance.
- Patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant recommandé.
- Patients dont l'accès artérioveineux (AV) est infecté ou atteints d'une infection systémique.

AVERTISSEMENTS

- Un signal d'augmentation du risque de mortalité tardive a été identifié à la suite de l'utilisation de ballonnets recouverts de paclitaxel et de stents à élution de paclitaxel pour l'artériopathie fémoro-poplitée, à partir de 2 à 3 ans environ après le traitement, par rapport à l'utilisation de dispositifs non recouverts de médicament. Il existe une incertitude quant à l'ampleur et au mécanisme de l'augmentation du risque de mortalité tardive, y compris l'impact d'une exposition répétée aux dispositifs recouverts de paclitaxel.

Des informations insuffisantes sont disponibles pour évaluer les risques potentiels de mortalité associés à l'utilisation de dispositifs recouverts de paclitaxel pour le traitement d'autres maladies/pathologies, y compris ce dispositif qui est également indiqué pour une utilisation dans les fistules de dialyse artério-veineuse.

Les médecins doivent discuter avec leurs patients de ce signal de mortalité tardive ainsi que des bénéfices et des risques des options de traitement disponibles.

- Contenu livré STÉRILE. Stérilisé à l'oxyde d'éthylène (OE). Ne pas utiliser si la barrière stérile est endommagée ou ouverte avant l'utilisation prévue.
- Ne pas utiliser après la date limite d'utilisation.
- Ne pas utiliser si le produit est visiblement endommagé.
- Le cathéter à ballonnet revêtu de médicament Lutonix™ 035 est réservé à une utilisation chez un seul patient. Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser. Parmi les risques liés à une réutilisation chez un autre patient, à un reconditionnement ou à une restérilisation, on peut citer :
 - Compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou entraîner une défaillance du dispositif, ce qui peut, à son tour, entraîner des lésions, des maladies ou la mort du patient.
 - Entraîner un risque de contamination du dispositif et/ou d'infection du patient ou d'infection croisée, notamment la transmission de maladies infectieuses d'un patient à l'autre. La contamination du dispositif peut entraîner des blessures ou des maladies pour le patient, ou le décès de celui-ci.
- Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (PRN) recommandée pour ce dispositif. Sinon, le ballonnet pourrait se rompre. Il est recommandé de se servir d'un contrôleur de pression afin d'éviter toute suppression.
- Utiliser le produit de contraste pour gonfler le ballonnet et la solution saline stérile recommandés (≤ 50 % de produit de contraste). Ne jamais utiliser d'air ou un autre produit gazeux pour gonfler le ballonnet.
- Ce produit ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une hypersensibilité connue au paclitaxel ou à des composés structurellement associés.
- L'innocuité et l'efficacité des cathéters à ballonnet revêtu de médicament Lutonix™ 035 n'ont pas été établies pour un traitement du système vasculaire cérébral, carotidien, coronaire ou rénal.
- L'innocuité et l'efficacité du déploiement de plusieurs ballonnets revêtus de médicament Lutonix™ administrant plus de 7,6 mg de paclitaxel chez un patient n'ont pas été évaluées cliniquement.

PRÉCAUTIONS

Précautions générales

- Le cathéter à ballonnet revêtu de médicament Lutonix™ 035 ne doit être utilisé que par des médecins formés à la réalisation de procédures d'interventions percutanées vasculaires périphériques.
- Il faut tenir compte des risques et des avantages de l'utilisation de ce cathéter chez les patients présentant des antécédents d'allergies non contrôlables à des produits de contraste.

Utilisation en association avec d'autres procédures

L'innocuité et l'efficacité du cathéter Lutonix™ utilisé conjointement avec des endoprothèses à élution médicamenteuse ou d'autres ballonnets revêtus de médicaments au cours de la même procédure ou après le traitement n'ont pas été évaluées.

Remarque : L'utilisation avec une endoprothèse en métal nue au cours de la même procédure après le traitement avec le cathéter Lutonix™ est autorisée le cas échéant.

Précautions de manipulation du dispositif

- Ne pas plonger le cathéter Lutonix™ dans un bain de solution saline. Remplacer tout dispositif avec lequel le ballonnet est entré en contact par l'intermédiaire de liquides avant utilisation.
- La partie revêtue du ballonnet doit être manipulée à l'aide de gants secs et stériles chaque fois que possible avant utilisation.

- La gaine de protection du ballonnet et le stylet dans la lumière du guide doivent rester en place pendant la préparation du cathéter Lutonix™ et ne doivent être retirés que juste avant leur mise en place sur le fil-guide.
- En cas de difficulté de retrait de la gaine de protection du ballonnet, un nouveau cathéter Lutonix™ doit être utilisé. Le retrait par la force de la gaine de protection du ballonnet peut entraîner une courbure de la tige du cathéter, risquant d'occasionner une constriction de la lumière, affectant le gonflage/dégonflage du ballonnet.

Utilisation du dispositif/Précautions à prendre pendant la procédure

- Afin d'assurer l'administration du médicament :
 - Ne jamais gonfler le cathéter Lutonix™ avant d'atteindre la lésion cible.
 - Le cathéter Lutonix™ doit progresser jusqu'à la lésion cible le plus rapidement possible (c'est-à-dire ≤ 30 secondes) et être immédiatement gonflé à une pression appropriée pour assurer son apposition complète contre la paroi (rapport entre les diamètres du ballonnet revêtu de médicament et du ballonnet de pré-dilatation $\geq 1:1$). Remarque : La PRN du cathéter Lutonix™ est de ≤ 12 atm ; consulter le tableau de conformité du ballonnet sur l'étiquette du produit.
 - Maintenir le gonflage du ballonnet pendant au moins 2 minutes. Le ballonnet peut rester gonflé aussi longtemps que l'exige le niveau de soins pour obtenir un bon résultat d'angioplastie.
- La pré-dilatation réussie de la lésion cible, définie comme la capacité à effacer complètement la sténose résiduelle de ≤ 30 %, est requise avant l'utilisation du cathéter Lutonix™. L'utilisation d'un ballonnet à pression ultra haute (≥ 25 atm) pour la pré-dilatation de la lésion est recommandée.
- La préparation vasculaire par pré-dilatation réalisée uniquement par ATP a été étudiée dans le cadre de l'étude Lutonix AV. D'autres méthodes de préparation vasculaire, telles que l'athérectomie, n'ont pas été étudiées cliniquement avec le cathéter Lutonix™ dans le traitement des fistules.
- Après l'insertion, ne pas trop serrer l'adaptateur hémostatique (le cas échéant) autour de la tige du cathéter Lutonix™, au risque d'occasionner une constriction de la lumière, affectant le gonflage/dégonflage du ballonnet.
- Toujours faire progresser et retirer le cathéter Lutonix™ sous pression négative.
- Le cathéter Lutonix™ doit toujours être manipulé sous visualisation adéquate lorsqu'il se trouve dans le corps.
- Ne pas poursuivre l'utilisation du cathéter Lutonix™ si sa tige a été courbée ou pliée.
- Dans la mesure du possible, le cathéter Lutonix™ doit être utilisé pour le traitement final du vaisseau ; cependant, la post-dilatation est autorisée à l'aide d'un autre cathéter pour ATP ou du cathéter Lutonix™ utilisé précédemment. Alternativement, la mise en place d'une endoprothèse en métal nue est autorisée, le cas échéant.

Utilisation du dispositif chez des populations particulières

- Grossesse – L'utilisation de ce dispositif chez les femmes qui allaitent, enceintes ou qui envisagent d'être enceintes, ou chez les hommes qui ont l'intention d'avoir des enfants au cours des deux prochaines années, est contre-indiquée.
- Usage pédiatrique – L'innocuité et l'efficacité du cathéter Lutonix™ n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.
- Usage gériatrique – Les études cliniques du cathéter Lutonix™ ne comportaient pas de limite d'âge supérieure.

Information sur le médicament

Mécanisme d'action

Le revêtement du cathéter Lutonix™ contient du paclitaxel, un agent pharmaceutique antimétabolique qui se lie spécifiquement aux microtubules et les stabilise. Dans des études antérieures, le paclitaxel a été signalé inhiber la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses et des fibroblastes. Bien que l'impact des excipients contenus dans le revêtement de médicament Lutonix™ sur le mécanisme d'action soit inconnu, le fait que le paclitaxel inhibe l'hyperplasie néointimale est bien documenté dans la littérature.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le cathéter Lutonix™ et, par conséquent, il faut tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses systémiques et locales dans la paroi vasculaire lors de la décision d'utiliser le cathéter Lutonix™. En l'absence d'études formelles sur les interactions médicamenteuses, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du paclitaxel en association avec des substrats ou des inhibiteurs connus des isoenzymes cytochromes P450 CYP2C8 et CYP3A4.

Cancérogénicité, génotoxicité et toxicologie reproductive

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène du médicament paclitaxel ni du cathéter Lutonix™, et aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été publiée au sujet des femmes enceintes ou des hommes qui ont l'intention d'avoir des enfants. Le paclitaxel inhibe la prolifération cellulaire en interagissant avec les microtubules, avec pour conséquence la perte de chromosomes entiers au cours de la division cellulaire. Cette action indirecte est conforme aux réponses positives des essais de génotoxicité in vitro et in vivo des micronoyaux, qui détectent les fragments d'ADN. Des résultats positifs ont également été signalés, concernant des anomalies chromosomiques des lymphocytes primaires humains. On ne sait pas si le paclitaxel a une action directe distincte sur l'ADN dans la génération de ruptures de brins ou de fragments d'ADN. Il apparaît négatif lors des essais de mutation génique, y compris sur la salmonelle et les cellules CHO/HPRT.

Des études réalisées chez des rats et des lapins recevant du paclitaxel par voie intraveineuse en cours d'organogénèse ont révélé des signes de toxicité maternelle, d'embryotoxicité et de fœtotoxicité à des doses de 1 et 3 mg/kg, respectivement (environ 18 et 55 fois la dose fournie par le cathéter Lutonix™ revêtu de 3,8 mg de paclitaxel (ballonnet de 6 mm x 100 mm) ajusté au poids corporel). Le médicament a entraîné une augmentation des résorptions et des morts fœtales. Aucune tératogénicité n'a été observée chez les rats gravides recevant des doses quotidiennes de paclitaxel par voie intraveineuse de 1 mg/kg (une dose quotidienne d'environ 18 fois la dose du cathéter Lutonix™ (6 mm x 100 mm), ajusté au poids corporel).

Le médecin traitant doit concilier les bénéfices médicaux potentiels du traitement par cathéter Lutonix™ avec ces risques génotoxiques et reproductifs.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES POTENTIELS

Parmi les événements indésirables potentiels qui peuvent être associés à une procédure de dilatation à ballonnet pour ATP, on peut citer :

- Intervention supplémentaire
- Réaction allergique aux médicaments ou au produit de contraste
- Perte d'accès permanent
- Anévrisme ou pseudo-anévrisme
- Arythmies
- Embolisation
- Hématome
- Hémorragie, y compris saignement au niveau du site d'insertion
- Hypotension/hypertension

- Inflammation
- Occlusion
- Douleur ou sensibilité
- Sepsis/infection
- Choc
- Syndrome d'hémodétournement
- Accident vasculaire cérébral (AVC)
- Thrombose
- Dissection, perforation, rupture ou spasme vasculaire

Parmi les événements indésirables potentiels qui peuvent être uniques au revêtement de paclitaxel du cathéter Lutonix™, on peut citer :

- Réaction allergique au revêtement de médicament

RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Les médecins doivent tenir compte des points suivants pour donner des conseils aux patients à propos de ce produit :

- Discuter des risques de fistule artériovineuse associés à une procédure d'ATP
- Discuter des risques associés à un cathéter pour ATP revêtu de paclitaxel
- Discuter des risques et des bénéfices pour ce patient particulier

PRÉSENTATION

- **Stérile** : Ce dispositif est stérilisé à l'oxyde d'éthylène gazeux. Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé. À usage unique. Ne pas restériliser.
- Le cathéter Lutonix™ possède une gaine de protection placée sur le ballonnet, il est conservé dans un anneau distributeur standard et est stérilisé dans une poche à double compartiment. La poche à double compartiment est composée d'un compartiment pour le cathéter et d'un autre compartiment pour le produit déshydratant. Les compartiments sont séparés par une barrière stérile. Le compartiment du produit déshydratant contient des sachets absorbants d'humidité et absorbants d'oxygène qui servent à contrôler l'environnement de l'emballage ; ces sachets ne doivent pas être ouverts.
- **Contenu** : Un (1) cathéter à ballonnet pour ATP revêtu de médicament Lutonix™ 035.
- **Conservation** : Conserver dans un endroit sec et sombre. Conserver à 15-30 °C (59-86 °F). Ne pas conserver près d'une source de rayonnement ou de rayons ultra-violet.

MODE D'EMPLOI

Matériel

En plus du cathéter à ballonnet revêtu de médicament Lutonix™ 035, les matériaux standards suivants peuvent également être requis :

- Fil-guide de 0,089 mm (0,035 po)
- Gaine d'introduction
- Cathéter(s) à ballonnet de pré-dilatation
- Produit de contraste
- Solution saline stérile
- Dispositif de gonflage avec un manomètre
- Seringue Luer-Lock pour purge
- Dispositif de stabilisation de cathéter

Inspection avant utilisation

Avant l'angioplastie, examiner soigneusement tout le matériel à utiliser au cours de la procédure, y compris le cathéter de dilatation, afin de vérifier son bon fonctionnement. Vérifier que le cathéter et l'emballage stérile n'ont pas été endommagés lors de l'expédition.

Avertissement*: Contenu livré STÉRILE. Stérilisé à l'oxyde d'éthylène (OE). Ne pas utiliser si la barrière stérile est endommagée ou ouverte avant l'utilisation prévue.

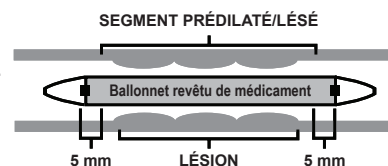
Utilisation de plusieurs cathéters Lutonix™

S'il est nécessaire d'utiliser plusieurs cathéters Lutonix™ pour traiter une lésion dans son intégralité, la taille du cathéter Lutonix™ utilisé de manière séquentielle doit être réduite au maximum et le cathéter doit être positionné de sorte que les repères radio-opaques des ballonnets placés consécutivement se chevauchent convenablement afin de couvrir la lésion et les marges du segment pré-dilaté/lésé. Le cathéter Lutonix™ doit dépasser d'au moins 5 mm en direction proximale et distale de la lésion et du segment lésé. Veiller à ne pas étirer la totalité du ou des segment(s) lésé(s) inutilement ; voir **Figure 4**. Il est recommandé d'utiliser une règle radio-opaque ou le système de graduations GeoAlign™ pour s'assurer du bon positionnement du cathéter Lutonix™.

BALLONNET DE PRÉ-DILATATION



TRAITEMENT PAR BALLONNET REVÊTU DE MÉDICAMENT



TRAITEMENT PAR DOUBLE BALLONNET

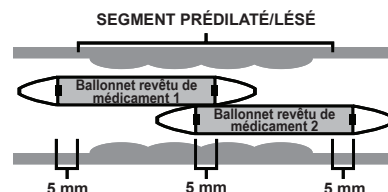


Figure 4. Mise en place du ballonnet

Préparation vasculaire de la lésion cible

La pré-dilatation réussie de la lésion cible, définie comme la capacité à effacer complètement la striction et la sténose résiduelle de $\leq 30\%$, est requise avant l'utilisation du cathéter Lutonix™. L'utilisation d'une pression ultra haute (≥ 25 atm) pour la pré-dilatation de la lésion est recommandée. Le ballonnet revêtu de médicament est dimensionné pour s'étendre 5 mm au-delà de chaque côté du ballonnet de pré-dilatation, de façon à couvrir complètement la zone d'expansion.

Facultatif : Si vous utilisez le système de graduations GeoAlign™, prenez note du repère visible par rapport à la gaine d'introduction ; voir Figure 5 ci-dessous.

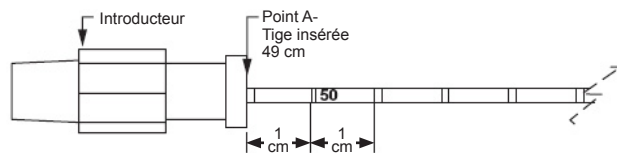


Figure 5. Numéro du système de graduations GeoAlign™ par rapport à la gaine d'introduction (exemple)

Préparation du cathéter à ballonnet revêtu de médicament LUTONIX™ 035

1. S'assurer que la taille du ballonnet convient pour la procédure et que les accessoires sélectionnés sont destinés au cathéter conformément à l'étiquette. Le cathéter Lutonix™ doit être dimensionné de manière à fournir un rapport entre les diamètres du ballonnet revêtu de médicament et du ballonnet de pré-dilatation $\geq 1:1$. Voir Figure 6.
2. Retirer le dispositif de son emballage.
3. Préparer le dispositif/la seringue de gonflage avec le produit de contraste dilué.

COUPE TRANSVERSALE DE LA LÉSION

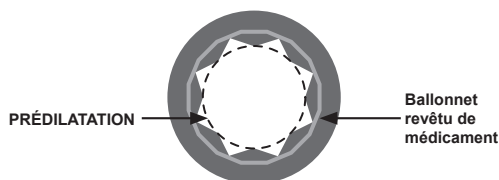


Figure 6. Pré-dilatation et taille du ballonnet enrobé de médicament

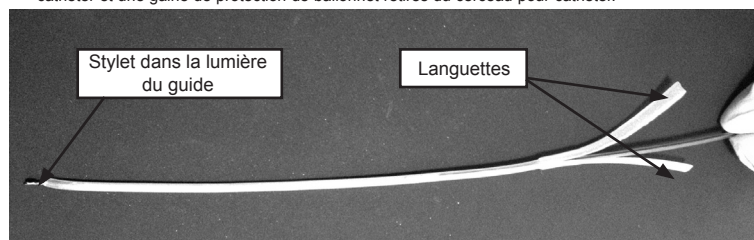
Avertissement : Utiliser le produit de contraste pour gonfler le ballonnet et la solution saline stérile recommandés ($\leq 50\%$ de produit de contraste). Ne jamais utiliser d'air ou un autre produit gazeux pour gonfler le ballonnet.

4. Avant utilisation, l'air dans le cathéter à ballonnet doit être expulsé. Pour faciliter la purge, choisir une seringue ou un dispositif de gonflage d'une capacité de 10 ml ou plus, et remplir environ la moitié avec le produit de contraste recommandé.
5. Raccorder un robinet à l'embout Luer femelle de gonflage du ballonnet sur le cathéter de dilatation.
6. Raccorder la seringue au robinet.
7. Maintenir la seringue avec la buse pointant vers le bas, ouvrir le robinet et aspirer pendant environ 15 secondes. Libérer le piston.

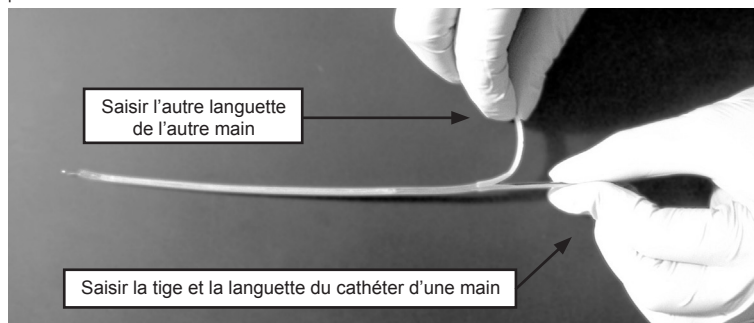
Recommencer au besoin jusqu'à ce que plus aucune bulle n'apparaisse pendant l'aspiration (pression négative). Une fois cette étape terminée, évacuer tout l'air du corps de la seringue/du dispositif de gonflage et fermer le robinet. Cela permet de maintenir le vide pendant l'insertion et la progression du dispositif.

Utilisation du cathéter à ballonnet revêtu de médicament Lutonix™ 035

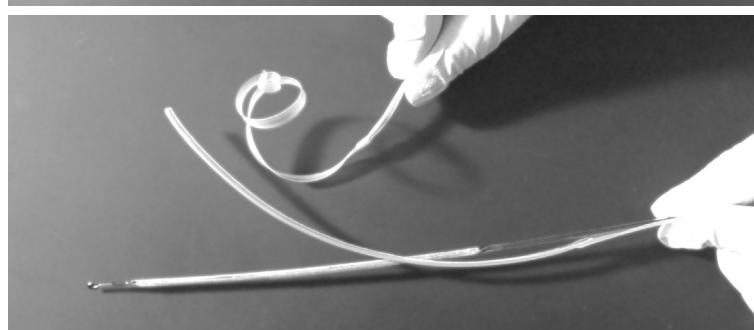
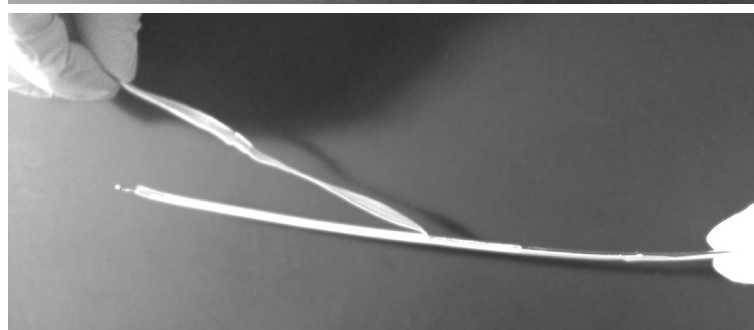
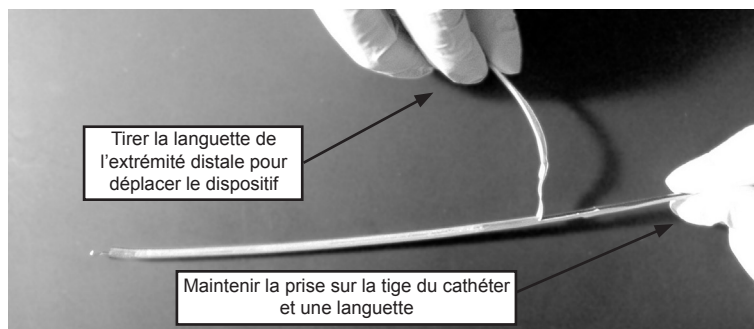
1. Procéder comme suit pour retirer la gaine de protection du ballonnet. La figure ci-dessous illustre un cathéter et une gaine de protection de ballonnet retirés du cerceau pour cathéter.



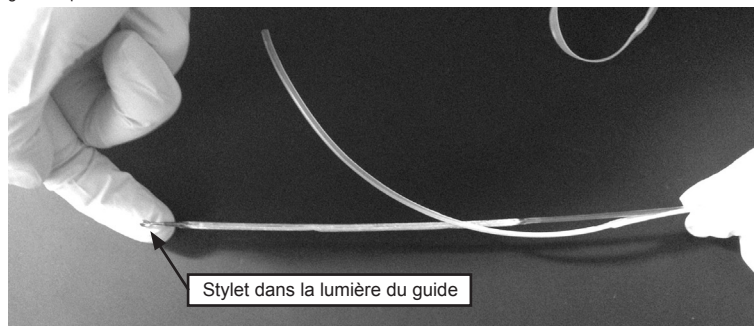
Étape 1 - En laissant le stylet dans la lumière du guide en place, saisir d'une main à la fois une seule languette de la gaine de protection du ballonnet et la tige du cathéter, comme illustré. Prendre soin de ne pas tordre ou écraser la tige du cathéter. Avec l'autre main, saisir l'autre languette de la gaine de protection du ballonnet.



Étape 2 - Avec la main qui tient la languette de la gaine de protection du ballonnet uniquement, tirer doucement sur la languette de la gaine de protection du ballonnet vers l'extrémité distale de ce dernier. Continuer à tirer la languette et maintenir l'autre languette de la gaine de protection du ballonnet avec la tige du cathéter jusqu'à ce que la gaine de protection du ballonnet se déplace complètement et se sépare en deux morceaux.



Étape 3 - Sans relâcher la prise de la tige du cathéter d'une main, utiliser l'autre main pour retirer le stylet dans la lumière du guide. Pour ce faire, tirer doucement le cerceau du stylet dans la lumière du guide dépassant de l'extrémité distale du ballonnet.



Étape 4 - Jeter la gaine de protection du ballonnet et le stylet dans la lumière du guide.



2. En orientant la pointe du cathéter vers le bas/verticalement, rincer la lumière du guide.
3. Retourner l'extrémité distale du cathéter de dilatation sur le fil-guide.
4. Alors que le ballon est encore complètement dégonflé et sous pression négative, faire progresser lentement le cathéter Lutonix™ à travers la gaine d'introduction et par-dessus le fil-guide, jusqu'au site de gonflage. Pendant la progression du cathéter, vérifier que la tige de ce dernier n'est pas endommagée.

- Afin d'assurer l'administration du médicament, le cathéter Lutonix™ doit progresser jusqu'au site cible dans les plus brefs délais (c'est-à-dire, ≤ 30 secondes) et être immédiatement gonflé à une pression appropriée pour assurer son apposition complète contre la paroi (rapport entre les diamètres du ballonnet revêtu de médicament et du ballonnet de pré-dilatation $\geq 1:1$). Si le temps de déploiement du cathéter Lutonix™ dépasse 3 minutes, le cathéter doit être remplacé par une nouvelle unité.
 - Positionner le ballonnet vis-à-vis du segment lésé/pré-dilaté, en assurant une couverture d'au moins 5 mm en direction proximale et distale au-delà des marges du segment lésé et pré-dilaté, et gonfler immédiatement le ballonnet à la pression appropriée pour atteindre son apposition complète contre la paroi (rapport entre les diamètres du ballonnet revêtu de médicament et du ballonnet de pré-dilatation $\geq 1:1$). Consulter le tableau de conformité inclus sur l'étiquette du produit. Il est recommandé d'utiliser une règle radio-opaque et/ou le système de graduations GeoAlign™ pour s'assurer du bon positionnement du cathéter Lutonix™.
- Avertissement : Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (PRN) recommandée pour ce dispositif. Sinon, le ballonnet pourrait se rompre. Il est recommandé de se servir d'un contrôleur de pression afin d'éviter toute surpression.**
- Maintenir le gonflage du ballonnet pendant au moins 2 minutes. Le ballonnet peut rester gonflé aussi longtemps que l'exige le niveau de soins pour obtenir un bon résultat d'angioplastie.
 - Appliquer une pression négative pour dégonfler complètement le cathéter Lutonix™. Avant le retrait, confirmer que le ballonnet est complètement dégonflé, dans des conditions de visualisation adéquates.
 - Retirer le cathéter Lutonix™ de la gaine sous pression négative. Maintenir le fil-guide à travers la sténose.
 - Confirmer la dilation de la lésion dans des conditions de visualisation adéquates.
 - Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le pourcentage de diamètre final de la sténose se situe entre 0 et 20 %. Pour obtenir le pourcentage de diamètre de sténose suggéré, une post-dilatation est autorisée au besoin à l'aide d'un autre cathéter pour ATP™ ou du cathéter Lutonix™ en cours d'utilisation.
 - Après avoir confirmé l'obtention d'une dilatation satisfaisante, retirer tous le matériel du corps et refermer le site d'accès selon les normes de pratique clinique.
 - Après utilisation, ce produit peut présenter un risque biologique potentiel. Le manipuler et l'éliminer conformément aux pratiques médicales acceptables, ainsi qu'aux lois et règlements applicables.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE CLINIQUE

L'innocuité et l'efficacité du cathéter Lutonix™ sont dérivées de l'étude Lutonix AV, un essai d'exemption de dispositif expérimental (IDE) pivot multicentrique. Les résultats de l'étude Lutonix AV, jusqu'à la fin de l'étude à 24 mois de suivi, sont présentés ci-dessous.

Objectif

L'objectif principal de l'étude Lutonix AV consiste à démontrer l'efficacité supérieure et l'innocuité non inférieure du traitement des fistules artério-veineuses dysfonctionnelles situées dans le membre supérieur cathéter Lutonix™, par comparaison directe avec le traitement par le cathéter de l'ATP non recouvert.

Conception de l'étude

Cette étude a été conçue comme une étude prospective, mondiale, multicentrique et randomisée, sur l'innocuité et l'efficacité du cathéter Lutonix™ ; 285 patients ont été recrutés dans un total de 23 centres de recherche. L'étude a été réalisée dans des centres ambulatoires hospitaliers et en cabinet par des radiologues interventionnels, des chirurgiens vasculaires et des néphrologues interventionnels. Après une pré-dilatation réussie dans les deux groupes de traitement, les patients présentant une documentation angiographique de sténose résiduelle ≤ 30 % ont été recrutés et randomisés 1:1 dans le groupe de traitement par cathéter Lutonix™ (GROUPE DE TEST) ou dans le groupe de traitement par ATP standard (GROUPE TÉMOIN).

Critères de jugement primaires

Le critère de jugement primaire en matière d'innocuité défini comme l'absence d'événement indésirable grave localisé ou systémique pendant 30 jours suggère raisonnablement l'implication du circuit d'accès artério-veineux. Le critère de jugement primaire en matière d'innocuité a été testé au moyen d'un test exact de Farrington et Manning pour la non-infériorité des proportions (marge de non-infériorité de 10 %, test unilatéral à un niveau de signification de 0,025).

H_0 : Le taux d'innocuité primaire p_1 dans le groupe de traitement du ballonnet recouvert de médicament (DCB) jusqu'à 30 jours après la procédure d'indexation est inférieur au taux p_2 du groupe de traitement par ATP. (c'est-à-dire $p_1 \leq p_2 - \delta$)

H_1 : Le taux d'innocuité primaire p_1 dans le groupe de traitement du DCB jusqu'à 30 jours après la procédure d'indexation est non inférieur au taux p_2 du groupe de traitement par ATP. (c'est-à-dire $p_1 > p_2 - \delta$) Où $\delta = 10$ % est la marge de non-infériorité, qui est la plage de différence considérée comme non cliniquement importante.

Le critère de jugement primaire en matière d'efficacité a été défini comme la perméabilité primaire de la lésion cible (TLPP) à 6 mois. Le critère de jugement primaire en matière d'efficacité a été testé, par l'intermédiaire de l'analyse de survie de Kaplan-Meier, pour la supériorité du traitement par cathéter Lutonix™ comparé au traitement par ballonnet non recouvert standard (ATP), afin d'estimer le taux de survie de la TLPP. Ce test est une réussite si la valeur p unilatérale est inférieure à 0,025 et les résultats sont en faveur du DCB.

H_0 : Le taux (de survie) $S_1(t)$ des sujets du groupe de traitement du DCB avec une TLPP jusqu'à $t \leq 6$ mois après la procédure d'indexation est inférieur ou égal au taux $S_2(t)$ du groupe de traitement par ATP. (c'est-à-dire $S_1(t) \leq S_2(t)$, pour $t \leq 6$ mois).

H_1 : Le taux (de survie) $S_1(t)$ des patients du groupe de traitement du DCB avec une TLPP jusqu'à $t \leq 6$ mois après la procédure d'indexation est supérieur au taux $S_2(t)$ du groupe de traitement par ATP. (c'est-à-dire $S_1(t) > S_2(t)$, pour $t \leq 6$ mois).

Informations de référence

Les caractéristiques démographiques et les antécédents médicaux des patients sont présentés dans le **tableau 2** ci-dessous. L'âge moyen des 285 patients recrutés était de $62,3 \pm 14$ ans, avec une majorité d'hommes (60,4 %) d'IMC moyen de $29,3 \pm 7,6$ kg/m². Bien que légèrement plus de la moitié de tous les patients identifiés se considéraient comme blancs (55,1 %), une quantité considérable ont déclaré être d'une race autre que blanche. Les facteurs de risque étaient répartis uniformément entre les deux groupes de traitement, le taux de comorbidité attendu pour cette population de patients a été observé, plus de la moitié (61,8 %) des patients étant diabétiques et 62,8 % des patients étant atteints d'une maladie cardiovasculaire. Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales et le taux de comorbidité étaient bien concordants.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) | Valeur p ¹ |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------|-----------------------|
| Age (années), moyenne (écart-type) | 63,6 (14,46) | 61,0 (13,36) | 62,3 (13,95) | 0,1322 |
| Sexe | | | | 0,7165 |

Tableau 2. Caractéristiques démographiques

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) | Valeur p ¹ |
|---|-----------------|----------------------|----------------|-----------------------|
| Masculin | 87 (61,7 %) | 85 (59,0 %) | 172 (60,4 %) | |
| Féminin | 54 (38,3 %) | 59 (41,0 %) | 113 (39,6 %) | |
| Ethnicité | | | | 0,3479 |
| Hispanique ou Latino-Américain | 21 (14,9 %) | 28 (19,4 %) | 49 (17,2 %) | |
| Pas Hispanique ou Latino-Américain | 120 (85,1 %) | 116 (80,6 %) | 236 (82,8 %) | |
| Race | | | | 0,7951 |
| Indien d'Amérique ou natif de l'Alaska | 5 (3,5 %) | 4 (2,8 %) | 9 (3,2 %) | |
| Asiatique | 3 (2,1 %) | 1 (0,7 %) | 4 (1,4 %) | |
| Noir ou Afro-américain | 52 (36,9 %) | 56 (38,9 %) | 108 (37,9 %) | |
| Blanc | 79 (56,0 %) | 78 (54,2 %) | 157 (55,1 %) | |
| Poids (kg), moyenne (écart-type) | 84,11 (22,25) | 83,70 (24,03) | 83,90 (23,12) | 0,6295 |
| Hauteur (cm), moyenne (écart-type) | 169,69 (11,13) | 168,78 (10,68) | 169,23 (10,89) | 0,5465 |
| IMC (kg/m ²), moyenne (écart-type) | 29,20 (7,18) | 29,37 (8,02) | 29,29 (7,60) | 0,8016 |
| Facteurs de risque | 138 (97,9 %) | 143 (99,3 %) | 281 (98,6 %) | 0,3671 |
| Diabète | 82 (58,2 %) | 94 (65,3 %) | 176 (61,8 %) | |
| Type 1 | 3 (2,1 %) | 7 (4,9 %) | 10 (3,5 %) | |
| Type 2 | 79 (56,0 %) | 87 (60,4 %) | 166 (58,2 %) | |
| Dyslipidémie | 85 (60,3 %) | 84 (58,3 %) | 169 (59,3 %) | |
| Hypertension | 133 (94,3 %) | 142 (98,6 %) | 275 (96,5 %) | |
| Tabagisme | 64 (45,4 %) | 66 (45,8 %) | 130 (45,6 %) | |
| En cours | 19 (13,5 %) | 21 (14,6 %) | 40 (14,0 %) | |
| Passé | 45 (31,9 %) | 45 (31,3 %) | 90 (31,6 %) | |
| Maladie cardiovasculaire | 83 (58,9 %) | 96 (66,7 %) | 179 (62,8 %) | 0,1800 |
| Insuffisance cardiaque congestive (ICC) | 33 (23,4 %) | 33 (22,9 %) | 66 (23,2 %) | |
| Accident vasculaire cérébral | 18 (12,8 %) | 13 (9,0 %) | 31 (10,9 %) | |
| Coronaropathie | 43 (30,5 %) | 40 (27,8 %) | 83 (29,1 %) | |
| Infarctus du myocarde (IM) | 16 (11,3 %) | 23 (16,0 %) | 39 (13,7 %) | |
| Maladie artérielle/vasculaire périphérique (MAP) (MVP) | 14 (9,9 %) | 26 (18,1 %) | 40 (14,0 %) | |
| Autre | 47 (33,3 %) | 41 (28,5 %) | 88 (30,9 %) | |
| Autre pathologie | 123 (87,2 %) | 133 (92,4 %) | 256 (89,8 %) | 0,1733 |
| Trouble hémostatique | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 2 (0,7 %) | |
| Cancer | 33 (23,4 %) | 26 (18,1 %) | 59 (20,7 %) | |
| Glomérulonéphrite | 7 (5,0 %) | 1 (0,7 %) | 8 (2,8 %) | |
| Syndrome d'hémodétournement | 4 (2,8 %) | 2 (1,4 %) | 6 (2,1 %) | |
| Réaction allergique ou contre-indications aux opacifiants iodés ou au paclitaxel. | 1 (0,7 %) | 4 (2,8 %) | 5 (1,8 %) | |
| Autre | 119 (84,4 %) | 129 (89,6 %) | 248 (87,0 %) | |

¹ Valeur p associée au test de Wilcoxon comparant les groupes de traitement par LTX DCB et par ATP standard, ou au test exact de Fisher pour les données catégoriques.

Le **tableau 3** présente un résumé des antécédents médicaux du groupe de test et du groupe témoin.

| Tableau 3. Antécédents médicaux | | | | |
|---|---|-----------------|----------------------|---------------|
| Point expérimental | Médicament | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) |
| Avant l'intervention (dans les 72 heures) | Aspirine | 62 (44 %) | 56 (38,9 %) | 118 (41,4 %) |
| | Clopidogrel | 17 (12,1 %) | 14 (9,7 %) | 31 (10,9 %) |
| | Héparine | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 2 (0,7 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 18 (12,8 %) | 14 (9,7 %) | 32 (11,2 %) |
| Après la sortie de l'hôpital jusqu'à la visite le jour 30. | Aspirine | 56 (39,7 %) | 56 (38,9 %) | 112 (39,3 %) |
| | Clopidogrel | 16 (11,3 %) | 13 (9 %) | 29 (10,2 %) |
| | Héparine | 6 (4,3 %) | 3 (2,1 %) | 9 (3,2 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 18 (12,8 %) | 14 (9,7 %) | 32 (11,2 %) |
| Après la visite du jour 30 et jusqu'à la visite de 3 mois. | Aspirine | 59 (41,8 %) | 56 (38,9 %) | 115 (40,4 %) |
| | Clopidogrel | 19 (13,5 %) | 13 (9 %) | 32 (11,2 %) |
| | Héparine | 2 (1,4 %) | 5 (3,5 %) | 7 (2,5 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 17 (12,0 %) | 17 (11,8 %) | 34 (12 %) |
| Après la visite de 3 mois et jusqu'à la visite de 6 mois. | Aspirine | 62 (44,0 %) | 57 (39,6 %) | 119 (41,8 %) |
| | Clopidogrel | 22 (15,6 %) | 14 (9,7 %) | 36 (12,6 %) |
| | Héparine | 9 (6,4 %) | 10 (6,9 %) | 19 (6,7 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 19 (13,5 %) | 20 (13,9 %) | 39 (13,7 %) |
| Après la visite de 6 mois et jusqu'à la visite de 9 mois. | Aspirine | 59 (41,8 %) | 52 (36,1 %) | 111 (38,9 %) |
| | Clopidogrel | 20 (14,2 %) | 14 (9,7 %) | 34 (11,9 %) |
| | Héparine | 6 (4,3 %) | 6 (4,2 %) | 12 (4,2 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 18 (12,8 %) | 16 (11,1 %) | 34 (12,0 %) |
| Après la visite de 9 mois et jusqu'à la visite de 12 mois. | Aspirine | 55 (39,0 %) | 50 (34,7 %) | 105 (36,8 %) |
| | Clopidogrel | 22 (15,6 %) | 13 (9,0 %) | 35 (12,3 %) |
| | Héparine | 4 (2,8 %) | 7 (4,9 %) | 11 (3,9 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 13 (9,2 %) | 18 (12,5 %) | 31 (10,9 %) |
| Après la visite de 12 mois et jusqu'à la visite de 18 mois. | Aspirine | 47 (33,3 %) | 48 (33,3 %) | 95 (33,3 %) |
| | Clopidogrel | 17 (12,1 %) | 14 (9,7 %) | 31 (10,9 %) |
| | Héparine | 4 (2,8 %) | 8 (5,6 %) | 12 (4,2 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 14 (9,9 %) | 17 (11,8 %) | 31 (10,9 %) |
| Après la visite de 18 mois et jusqu'à la visite de 24 mois. | Aspirine | 42 (29,8 %) | 41 (28,5 %) | 83 (29,1 %) |
| | Clopidogrel | 16 (11,3 %) | 14 (9,7 %) | 30 (10,5 %) |
| | Héparine | 3 (2,1 %) | 8 (5,6 %) | 11 (3,9 %) |
| | Autre antiplaquettaire/antithrombotique/anticoagulant | 11 (7,8 %) | 12 (8,3 %) | 23 (8,1 %) |

Les données angiographiques de référence pour le groupe de test et le groupe témoin étaient similaires en ce qui concerne l'âge d'accès, le membre cible et le site d'accès, voir **tableau 4**. Les lésions secondaires ont été incluses dans l'essai après une angioplastie réussie, mais n'ont pas été traitées par DCB.

| Tableau 4. Données angiographiques de référence | | | |
|--|-----------------|----------------------|------------------|
| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) |
| Membre cible indexé | | | |
| Bras droit | 47/141 (33,3 %) | 34/143 (23,8 %) | 81/284 (28,5 %) |
| Bras gauche | 94/141 (66,7 %) | 109/143 (76,2 %) | 203/284 (71,5 %) |
| Site d'accès | | | |

| Tableau 4. Données angiographiques de référence | | | |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) |
| En travers de la fosse antécubitale | 7/141 (5,0 %) | 7/143 (4,9 %) | 14/284 (4,9 %) |
| Avant-bras | 47/141 (33,3 %) | 31/143 (21,7 %) | 78/284 (27,5 %) |
| Haut du bras | 87/141 (61,7 %) | 105/143 (73,4 %) | 192/284 (67,6 %) |
| Emplacement de la lésion cible | | | |
| Anastomotique | 6/139 (4,3 %) | 5/142 (3,5 %) | 11/281 (3,9 %) |
| Crosse de la céphalique | 26/139 (18,7 %) | 32/142 (22,5 %) | 58/281 (20,6 %) |
| Dans la zone de canulation | 6/139 (4,3 %) | 14/142 (9,9 %) | 20/281 (7,1 %) |
| Flux entrant | 47/139 (33,8 %) | 42/142 (29,6 %) | 89/281 (31,7 %) |
| Flux sortant | 34/139 (24,5 %) | 32/142 (22,5 %) | 66/281 (23,5 %) |
| Chiffre repère | 20/139 (14,4 %) | 17/142 (12,0 %) | 37/281 (13,2 %) |
| Lésion en tandem inférieure ou égale à 2 cm de distance | | | |
| Oui | 4/141 (2,8 %) | 10/143 (7,0 %) | 14/284 (4,9 %) |
| Non | 137/141 (97,2 %) | 133/143 (93,0 %) | 270/284 (95,1 %) |
| Lésion totalement effacée | | | |
| Oui | 121/141 (85,8 %) | 126/143 (88,1 %) | 247/284 (87,0 %) |
| Non | 10/141 (7,1 %) | 8/143 (5,6 %) | 18/284 (6,3 %) |
| Évaluation impossible | 10/141 (7,1 %) | 9/143 (6,3 %) | 19/284 (6,7 %) |
| Longueur de la lésion (mm) | | | |
| N | 141 | 143 | 284 |
| Moyenne (écart-type) | 28,4 (15,09) | 29,5 (18,69) | 28,9 (16,98) |
| Médiane | 26,9 | 25,6 | 26,1 |
| Min, Max | 6,1, 83,1 | 4,6, 93,2 | 4,6, 93,2 |
| De Novo | | | |
| Oui | 43/141 (30,5 %) | 39/144 (27,1 %) | 82/285 (28,8 %) |
| Non | 98/141 (69,5 %) | 105/144 (72,9 %) | 203/285 (71,2 %) |

Le **tableau 5** présente un résumé des dispositifs à l'étude du groupe de test et du groupe témoin.

| Tableau 5. Résumé des dispositifs à l'étude | | | |
|---|------------------|----------------------|------------------|
| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) |
| Pression maximale de gonflage du ballonnet de pré-dilatation (atm) | | | |
| N | 140 | 143 | 283 |
| Moyenne (écart-type) | 21,3 (7,98) | 21,7 (8,33) | 21,5 (8,15) |
| Médiane | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| Min, Max | 8, 40 | 6, 40 | 6, 40 |
| Différence de pression de gonflage maximale ≥ 25 atm (CIS à 95 %) | – | – | 84/285 (29,5 %) |
| Nombre des dispositifs à l'étude | | | |
| 1 | 128/141 (90,8 %) | 143/144 (99,3 %) | 271/285 (95,1 %) |
| 2 | 13/141 (9,2 %) | 1/144 (0,7 %) | 14/285 (4,9 %) |
| Diamètre du ballonnet (mm) | | | |
| N | 154 | 145 | 299 |
| Moyenne (écart-type) | 8,31 (1,79) | 8,12 (1,79) | 8,22 (1,79) |
| Médiane | 8,00 | 8,00 | 8,00 |
| Min, Max | 4,0, 12,0 | 5,0, 12,0 | 4,0, 12,0 |
| Longueur du ballonnet (mm) | | | |
| N | 154 | 145 | 299 |
| Moyenne (écart-type) | 51,2 (12,10) | 45,7 (12,41) | 48,5 (12,53) |
| Médiane | 60,0 | 40,0 | 40,0 |

| Tableau 5. Résumé des dispositifs à l'étude | | | |
|---|-------------------|----------------------|-------------------|
| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Total (N=285) |
| Min, Max | 40, 100 | 40, 100 | 40, 100 |
| Temps de transit (s.) | | | |
| N | 152 | 142 | 294 |
| Moyenne (écart-type) | 18,1 (32,16) | 19,1 (38,57) | 18,6 (35,35) |
| Médiane | 11,0 | 10,0 | 10,0 |
| Min, Max | 0, 320 | 1, 420 | 0, 420 |
| Dispositif inséré dans le patient | | | |
| Oui | 151/154 (98,1 %) | 145/145 (100,0 %) | 296/299 (99,0 %) |
| Dispositif utilisé pour traiter la lésion cible | | | |
| Oui | 150/154 (97,4 %) | 145/145 (100,0 %) | 295/299 (98,7 %) |
| Si non, pour quelle raison ? | | | |
| Erreur utilisateur | 4/4 (100,0 %) | 0 | 4/4 (100,0 %) |
| Nombre de gonflages par dispositif. | | | |
| 1 | 151/151 (100,0 %) | 122/145 (84,1 %) | 273/296 (92,2 %) |
| 2 | 0 | 20/145 (13,8 %) | 20/296 (6,8 %) |
| 3 | 0 | 3/145 (2,1 %) | 3/296 (1,0 %) |
| Type de cathéter utilisé pour le traitement¹ | | | |
| Conventionnel (PRN < 15 atm), n/N (%) | 150/150 (100 %) | 83/144 (57,6 %) | 233/294 (79,4 %) |
| Haute pression/Fibre (PRN ≥ 15 atm), n/N (%) | 0/150 (0 %) | 61/144 (42,4 %) | 61/144 (20,7 %) |
| Pression maximale de gonflage du ballonnet (atm)² | | | |
| N | 150 | 167 | 318 |
| Moyenne (écart-type) | 9,7 (2,13) | 12,1 (4,96) | 11,0 (4,11) |
| Médiane | 10,0 | 11,0 | 10,0 |
| Min, Max | 4, 14 | 3, 35 | 3, 35 |
| Pression maximale de gonflage ≤ 12 atm, n/N (%) | 139/140 (99,3 %) | 95/143 (66,4 %) | 234/283 (82,7 %) |
| Pression maximale de gonflage > 12 atm, n/N (%) | 1/140 (0,7 %) | 48/143 (33,6 %) | 49/283 (17,3 %) |
| Durée totale de gonflage (s.) | | | |
| N | 151 | 170 | 321 |
| Moyenne (écart-type) | 115,1 (33,78) | 89,7 (40,88) | 101,4 (39,75) |
| Médiane | 120,0 | 120,0 | 120,0 |
| Min, Max | 30, 180 | 5, 240 | 5, 240 |
| Opérateur en mesure de livrer le dispositif au site de traitement prévu, de le gonfler et de le récupérer. | | | |
| Oui | 151/151 (100,0 %) | 171/171 (100,0 %) | 322/322 (100,0 %) |
| % DS final [laboratoire central]³ | | | |
| N | 141 | 143 | 284 |
| Moyenne (écart-type) | 16,6 (11,02) | 17,0 (10,27) | 16,8 (10,64) |
| Médiane | 16,6 | 16,5 | 16,6 |
| Min, Max | -27,5 – 47,4 | -16,0 – 44,2 | -27,5 – 47,4 |

¹ La PRN maximale du cathéter Lutonix est de 12 atm.

² Les occurrences de rupture de ballonnet sont exclues de l'analyse.

³ La sténose résiduelle finale est la dernière valeur de sténose après déploiement, après dilatation ou après d'autres modalités de traitement.

Remarque : Près de trente pour cent (29,5 %) des procédures de pré-dilatation réussies ont utilisé un ballonnet à une pression de ≥ 25 atm, avec une pression de pré-dilatation moyenne de 21 atm.

Méthodes

Des patients présentant une fistule artério-veineuse sténosée au niveau du bras, confirmée par angiographie, ont été inscrits à l'étude. Une fois la taille de la lésion cible et la sténose confirmées par angiographie, une pré-dilatation du vaisseau cible a été effectuée selon un traitement standard. Après une pré-dilatation réussie dans les deux groupes de traitement, les patients présentant une documentation angiographique de sténose résiduelle ≤ 30 % ont été recrutés et randomisés 1:1 dans le groupe de traitement par cathéter LUTONIX™ (Groupe de test) ou dans le groupe de traitement par ATP standard (Groupe témoin). Les patients randomisés et bénéficiant d'une procédure complémentaire ont été suivis pendant toute la durée de l'étude. Toutes les procédures complémentaires ont été effectuées selon le niveau de soins requis et ont été consignées dans le rapport médical électronique. Des procédures d'angiographie vasculaire quantitative (QVA) hors ligne standard ont été suivies pour l'analyse des angiogrammes de référence et non planifiés par un laboratoire central angiographique anonyme indépendant.

Tous les cas de décès, événements menant à des nouvelles interventions du circuit d'accès artério-veineux, événements indésirables liés aux dispositifs et événements indésirables graves liés au circuit d'accès ont été examinés par un comité des incidents cliniques (CEC) indépendant (anonyme).

La population en intention de traiter modifiée (mITT), composée de patients recrutés dans le cadre de l'étude, randomisés et traités, a été préalablement spécifiée en tant que population d'analyse primaire. Etant donné que tous les patients ont été traités à l'aide des dispositifs assignés, l'intention de traiter modifiée (mITT) est identique à la population ITT. Toutes les analyses, y compris les analyses primaires, sont basées sur la population mITT.

Résultats

Au total, 285 patients (141 dans le groupe de traitement par cathéter Lutonix™ et 144 dans le groupe témoin de traitement par ATP) ont été recrutés et randomisés depuis 23 centres cliniques. Les tailles des ballonnets du cathéter Lutonix™ variaient de 4 à 12 mm de diamètre et de 20 à 100 mm de longueur.

Analyse du critère de jugement primaire

Le critère de jugement primaire en matière d'innocuité défini comme l'absence d'événement indésirable grave localisé ou systémique pendant 30 jours suggère raisonnablement l'implication du circuit d'accès artério-veineux. Les résultats du critère principal d'innocuité de l'étude Lutonix AV sont présentés dans le **tableau 6**. D'après la population mITT, 94,9 % des patients du groupe de test ne présentaient pas d'événement lié au critère de jugement primaire en matière d'innocuité, comparativement à 95,8 % des patients du groupe témoin. D'après la différence des taux (intervalle de confiance de 95 %) supérieure à la marge de non-infériorité de 10 %, l'objectif du critère de jugement primaire en matière d'innocuité a été atteint.

Tableau 6. Critère de jugement primaire en matière d'innocuité

| Critère de jugement primaire en matière d'innocuité | Lutonix DCB (N=141) 12 n/N (%) | ATP standard (N=144) n/N (%) | Différence (95 % de CIS) ¹ | valeur p ¹ |
|---|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Absence d'événement d'innocuité primaire | 130/137 (94,9 %) | 138/144 (95,8 %) | -0,9 % (-7,1 %, 5,2 %) | 0,002 |

¹ Le CIS de 95 % de la différence et la valeur p unilatérale ont été calculés à l'aide du test de Farrington et Manning pour la non-infériorité, avec une marge de non-infériorité de 10 %.

Le critère de jugement primaire en matière d'efficacité était la TLPP par analyse de survie de Kaplan-Meier. La perméabilité primaire de la lésion cible a été définie comme l'absence de nouvelle intervention clinique sur la lésion cible ou la thrombose d'accès. Les résultats du critère de jugement primaire en matière d'efficacité de l'étude Lutonix AV sont illustrés dans le **tableau 7**. D'après l'analyse de survie de Kaplan-Meier de la TLPP à 180 jours, l'efficacité était de 71,4 % pour le groupe de test et de 63,0 % pour le groupe témoin. Le critère de jugement primaire en matière d'efficacité visant à démontrer la supériorité du DCB par rapport à l'ATP n'a pas été atteint avec p = 0,0562, voir **tableau 7**.

Tableau 7. Critère de jugement principal en matière d'efficacité

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence % (95 % de CIS) | Valeur p |
|---|-----------------|----------------------|----------------------------|----------|
| Nombre d'événements, n (%) | 37 (26,2 %) | 52 (36,1 %) | | |
| Nombre censuré, n (%) | 104 (73,8 %) | 92 (63,9 %) | | |
| Arrêt prématuré | 16 (11,3 %) | 7 (4,9 %) | | |
| Aucun événement | 88 (62,4 %) | 85 (59,0 %) | | |
| Taux d'absence d'événement à 6 mois (180 jours) | 71,4 % | 63,0 % | 8,4 % (-2,8 %, 19,6 %) | 0,056 |

Analyse du critère de jugement secondaire

Le critère de jugement primaire en matière d'innocuité a été analysé par Kaplan-Meier sur la base des résultats à 24 mois et est présenté dans le **figure 7** et le **tableau 9**. Comme illustré, l'innocuité clinique du cathéter Lutonix™ se maintient jusqu'au point expérimental du mois.

Analyse des sous-groupes

Sexe

Aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes, en ce qui concerne les critères de jugement primaires, voir **tableau 8**.

Tableau 8. Analyse du critère de jugement primaire par sexe

| Analyse primaire | Sexe | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence | Valeur p ¹ |
|---------------------|----------|-----------------|----------------------|------------|-----------------------|
| Innocuité primaire | Masculin | 80/84 (95,2 %) | 82/85 (96,5 %) | -1,2 % | 0,874 |
| | Féminin | 50/53 (94,3 %) | 56/59 (94,9 %) | -0,6 % | |
| Efficacité primaire | Masculin | 57/75 (76,0 %) | 56/83 (67,5 %) | 8,5 % | 0,878 |
| | Féminin | 32/51 (62,7 %) | 32/57 (56,1 %) | 6,6 % | |

¹ La valeur p était un test de type 3 prenant en compte les interactions, où un modèle de régression logistique a été ajusté pour intégrer l'effet fixe pour le groupe de traitement, le site et les interactions entre le groupe de traitement et le site.

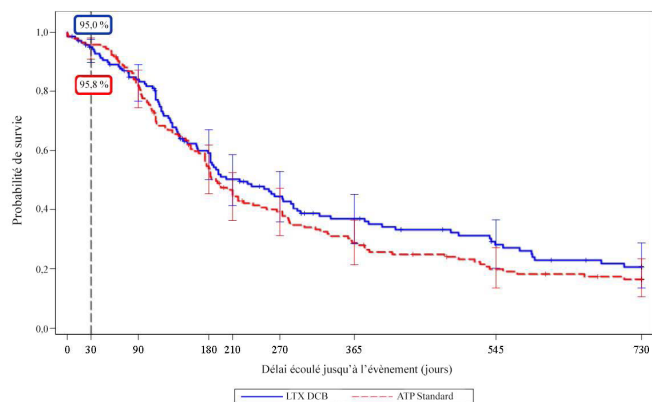


Figure 7. Analyse de Kaplan-Meier pour l'innocuité primaire à 18 mois (jour 605).

Tableau 9. Analyse de critère de jugement primaire en matière d'innocuité par Kaplan-Meier (ITT)

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence en % (95 % de CIS) |
|---|-----------------|----------------------|-------------------------------|
| Nombre d'événements, n (%) | 97 (68,8 %) | 114 (79,2 %) | |
| Nombre censuré, n (%) | 44 (31,2 %) | 30 (20,8 %) | |
| Arrêt prématuré | 27 (19,1 %) | 13 (9,0 %) | |
| Aucun événement | 17 (12,1 %) | 17 (11,8 %) | |
| Délai écoulé jusqu'à l'événement (jours) (jours, médiane) | 219,0 | 189,0 | 30,0 |
| Absence d'événement à 30 jours | 95,0 % | 95,8 % | -0,8 % (-5,7 %, 4,0 %) |
| Absence d'événement à 3 mois | 83,9 % | 81,8 % | 2,1 % (-6,7 %, 10,9 %) |
| Absence d'événement à 6 mois | 59,2 % | 54,0 % | 5,1 % (-6,6 %, 16,9 %) |
| Absence d'événement à 9 mois | 44,6 % | 39,3 % | 5,3 % (-6,6 %, 17,1 %) |
| Absence d'événement à 12 mois | 36,9 % | 28,7 % | 8,2 % (-3,2 %, 19,6 %) |
| Absence d'événement à 18 mois | 28,1 % | 19,9 % | 8,2 % (-2,4 %, 18,9 %) |
| Absence d'événement à 24 mois | 20,6 % | 16,5 % | 4,2 % (-5,9 %, 14,2 %) |

Les CIS de 95 % du taux et de la différence de taux à chaque point expérimental ont été calculés sur la base d'une approximation normale et n'ont pas été ajustés pour tenir compte de la multiplicité.

La TLPP a été analysée par Kaplan-Meier sur la base des résultats à 24 mois et est présenté dans la figure 8 et le tableau 9. Comme illustré, le bénéfice clinique en matière de TLPP du cathéter Lutonix™ se maintient jusqu'au point expérimental du mois 24.

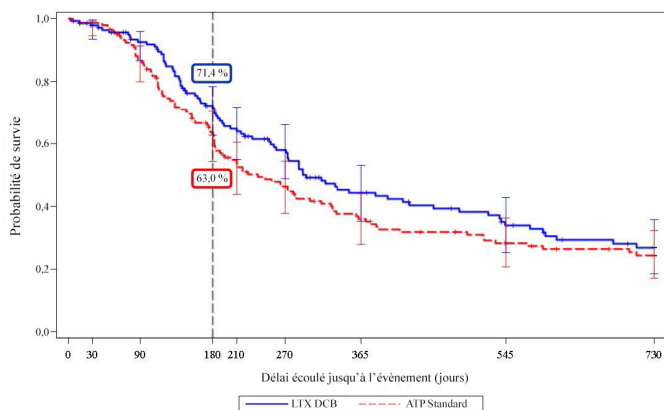


Figure 8. Analyse de Kaplan-Meier pour la TLPP à 18 mois (jour 605)

Tableau 10. Analyse de Kaplan-Meier pour la TLPP à 24 mois

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence en % (95 % de CIS) |
|----------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------|
| Nombre d'événements, n (%) | 84 (59,6 %) | 100 (69,4 %) | |

Le CIS de 95 % du taux et de la différence des taux à chaque point expérimental a été calculé en fonction d'une approximation normale, à l'aide des estimateurs de variance de la formule de Greenwood sans ajustements pour la multiplicité.

Tableau 10. Analyse de Kaplan-Meier pour la TLPP à 24 mois

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence en % (95 % de CIS) |
|---|-----------------|----------------------|-------------------------------|
| Nombre censuré, n (%) | 84 (59,6 %) | 100 (69,4 %) | |
| Arrêt prématuré | 57 (40,4 %) | 44 (30,6 %) | |
| Aucun événement | 37 (26,2 %) | 21 (14,6 %) | |
| Délai écoulé jusqu'à l'événement (jours, médiane) | 296,0 | 236,0 | 60,0 |
| Taux d'absence d'événement à 6 mois (180 jours) | 71,4 % | 63,0 % | 8,4 % (-2,8 %, 19,6 %) |
| Taux d'absence d'événement à 6 mois (210 jours) | 64,0 % | 52,5 % | 11,5 % (-0,3 %, 23,3 %) |
| Taux d'absence d'événement à 9 mois (270 jours) | 58,0 % | 46,4 % | 11,6 % (-0,4 %, 23,7 %) |
| Taux d'absence d'événement à 9 mois (300 jours) | 49,2 % | 42,5 % | 6,7 % (-5,5 %, 19,0 %) |
| Taux d'absence d'événement à 12 mois (365 jours) | 44,4 % | 36,0 % | 8,3 % (-3,8 %, 20,5 %) |
| Taux d'absence d'événement à 12 mois (395 jours) | 43,4 % | 32,7 % | 10,7 % (-1,4 %, 22,8 %) |
| Taux d'absence d'événement à 18 mois (545 jours) | 34,0 % | 28,3 % | 5,7 % (-6,2 %, 17,5 %) |
| Taux d'absence d'événement à 18 mois (605 jours) | 30,6 % | 26,5 % | 4,1 % (-7,6 %, 15,8 %) |
| Taux d'absence d'événement à 24 mois (730 jours) | 26,9 % | 24,4 % | 2,5 % (-9,1 %, 14,0 %) |

Le CIS de 95 % du taux et de la différence des taux à chaque point expérimental a été calculé en fonction d'une approximation normale, à l'aide des estimateurs de variance de la formule de Greenwood sans ajustements pour la multiplicité.

Le tableau 11 présente un résumé des résultats relatifs à la perméabilité primaire du circuit d'accès (ACPP).

Tableau 11. Analyse de Kaplan-Meier pour la perméabilité primaire du circuit d'accès (ACPP) à 24 mois

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence (CIS de 95 %) |
|---|-----------------|----------------------|--------------------------|
| Nombre d'événements, n (%) | 95 (67,4 %) | 111 (77,1 %) | |
| Nombre censuré, n (%) | 46 (32,6 %) | 33 (22,9 %) | |
| Arrêt prématuré | 32 (22,7 %) | 17 (11,8 %) | |
| Aucun événement | 14 (9,9 %) | 16 (11,1 %) | |
| Délai écoulé jusqu'à l'événement (jours, médiane) | 229,0 | 210,0 | 19,0 |
| Taux d'absence d'événement à 6 mois (180 jours) | 62,2 % | 58,1 % | 4,2 % (-7,5 %, 15,9 %) |
| Taux d'absence d'événement à 9 mois (270 jours) | 46,5 % | 42,5 % | 4,0 % (-8,1 %, 16,0 %) |
| Taux d'absence d'événement à 12 mois (365 jours) | 36,8 % | 30,8 % | 6,1 % (-5,6 %, 17,7) |
| Taux d'absence d'événement à 18 mois (545 jours) | 26,6 % | 21,3 % | 5,2 % (-5,7 %, 16,2 %) |
| Taux d'absence d'événement à 24 mois (730 jours) | 19,3 % | 16,7 % | 2,6 % (-7,7 %, 12,9 %) |

Le CIS de 95 % des taux et de la différence des taux à chaque point expérimental a été calculé en fonction d'une approximation normale, à l'aide des estimateurs de variance de la formule de Greenwood sans ajustements pour la multiplicité.

Le tableau 12 présente un résumé des résultats relatifs à l'abandon de l'accès permanent au niveau du membre indexé à 24 mois.

Tableau 12. Abandon de l'accès permanent au niveau du membre indexé à 24 mois

| Point expérimental | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence (CIS de 95 %) ¹ |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------------|
| 6 mois (180 jours) | 5 (3,5 %) | 1 (0,7 %) | 2,9 % (-0,5 %, 6,2 %) |
| 9 mois (270 jours) | 12 (8,5 %) | 4 (2,8 %) | 5,7 % (-0,4 %, 11,1 %) |
| 12 mois (365 jours) | 13 (9,2 %) | 6 (4,2 %) | 5,1 % (-0,7 %, 10,8 %) |
| 18 mois (545 jours) | 14 (9,9 %) | 10 (6,9 %) | 3,0 % (-3,5 %, 9,4 %) |
| 24 mois (730 jours) ² | 22 (15,6 %) | 13 (9,0 %) | 6,6 % (-1,0 %, 14,2 %) |

¹ Le CIS de 95 % de la différence de taux a été estimé en utilisant la méthode asymptotique de Wald sans ajustement pour la multiplicité.

² Raisons de l'abandon : Groupe DCB (12 - transplantation, 1 - PD, 9 - autre) Groupe témoin : (6 - transplantation, 1 - PD, 6 - autres)

Le **tableau 13** présente un résumé du nombre de nouvelles interventions requises pour maintenir la TLPP à 24 mois.

Tableau 13. Nombre de réinterventions nécessaires pour maintenir la perméabilité primaire de la lésion cible à 24 mois

| Point expérimental | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | % de réduction |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| 3 mois – Interventions (patients) | 11 (n=10) | 19 (n=19) | 42,1 % (8/19) |
| 6 mois – Interventions (patients) | 44 (n=37) | 64 (n=52) | 31,3 % (20/64) |
| 9 mois – Interventions (patients) | 75 (n=53) | 102 (n=74) | 26,5 % (27/102) |
| 12 mois – Interventions (patients) | 113 (n=68) | 137 (n=87) | 17,5 % (24/137) |
| 18 mois – Interventions (patients) | 160 (n=76) | 184 (n=96) | 13,0 % (24/184) |
| 24 mois – Interventions (patients) | 208 (n=80) | 223 (n=98) | 6,7 % (15/223) |

Tableau 14. Délai moyen avant le premier événement chez les patients ayant présenté des événements à 24 mois.

| Description | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) | Différence (95 % de CIS) |
|---|-----------------|----------------------|--------------------------|
| Nombre de patients présentant des événements, n (%) | 84 | 100 | |
| Délai écoulé jusqu'à l'événement (jours, moyenne) | 321,8 (n=100) | 207,4 (n=100) | 114,4 (60,04, 168,72) |

Décès

Le nombre total de décès signalés au cours des 24 derniers mois est indiqué dans le tableau 15. Aucun cas de décès n'était lié au dispositif ou à l'intervention. Le taux de mortalité observé dans l'étude Lutonix AV pour les deux groupes de l'étude est inférieur au taux de 33,2 % sur deux ans rapporté dans la documentation¹.

Tableau 15. Toutes causes de décès à 24 mois

| Description | LTX DCB (N=141) (n/N en %) | ATP standard (N=144) (n/N en %) | Valeur p |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------|
| Nombre de décès au jour 730 | 33 (23,4 %) | 26 (18,1 %) | N/S |

Quatre patients du groupe Lutonix et un patient du groupe témoin se sont volontairement retirés de la dialyse.

Événements indésirables graves

Les événements indésirables graves (**tableau 16**) à 24 mois qui ont été à ce jour confirmés par le Comité des incidents cliniques (CEC) sont résumés dans les tableaux ci-dessous. Pas de différence significative de taux d'événement indésirable grave (EIG) entre le groupe traité par le cathéter Lutonix™ et le groupe témoin traité par ATP. Aucun événement thrombotique lié au dispositif ni aucun événement embolique se produisant en aval n'a été observé lors de l'utilisation du cathéter Lutonix™. Par définition, un événement indésirable grave est un événement ayant entraîné la mort ; constituant un danger de mort ; entraînant l'hospitalisation du patient ou un prolongement d'hospitalisation existante (> 24 heures) ; entraînant une invalidité ou une incapacité persistante ou importante ; nécessitant une intervention pour prévenir une infirmité ou des dommages permanents.

Tableau 16. Résumé des événements indésirables graves survenus 24 mois après l'intervention

| Système organique / Terme privilégié | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) |
|---|-----------------|----------------------|
| Tout événement indésirable grave | 380 | 424 |
| Tout patient présentant au moins un événement indésirable grave | 115 (81,6 %) | 123 (85,4 %) |
| Troubles cardiaques | 13 (9,2 %) | 13 (9,0 %) |
| Syndrome coronarien aigu | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Infarctus du myocarde aigu | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Arythmies | 0 | 1 (0,7 %) |
| Arrêt cardiaque | 6 (4,3 %) | 6 (4,2 %) |
| Choc cardiogénique | 0 | 1 (0,7 %) |
| Arrêt cardiorespiratoire | 0 | 1 (0,7 %) |
| Coronaropathie | 1 (0,7 %) | 0 |
| Insuffisance mitrale | 1 (0,7 %) | 0 |
| Infarctus du myocarde | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Activité électrique sans pulsations | 1 (0,7 %) | 0 |
| Tachycardie ventriculaire | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | 1 (0,7 %) | 0 |
| Colite ischémique | 1 (0,7 %) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration. | 3 (2,1 %) | 1 (0,7 %) |
| Décès d'origine cardiaque | 1 (0,7 %) | 0 |
| Décès | 3 (2,1 %) | 1 (0,7 %) |
| Infections et infestations | 3 (2,1 %) | 4 (2,8 %) |
| Infection du site de la fistule artério-veineuse. | 0 | 1 (0,7 %) |

Tableau 16. Résumé des événements indésirables graves survenus 24 mois après l'intervention

| Système organique / Terme privilégié | LTX DCB (N=141) | ATP standard (N=144) |
|--|-----------------|----------------------|
| Infection de l'hématome | 0 | 1 (0,7 %) |
| Pneumonie | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Choc septique | 2 (1,4 %) | 0 |
| Bactériémie de staphylocoque | 0 | 1 (0,7 %) |
| Lésion, intoxication et complications interventionnelles | 98 (69,5 %) | 113 (78,5 %) |
| Anévrisme de la fistule artério-veineuse | 6 (4,3 %) | 6 (4,2 %) |
| Occlusion de la fistule artério-veineuse | 0 | 2 (1,4 %) |
| Complication au niveau du site de la fistule artério-veineuse. | 94 (66,7 %) | 110 (76,4 %) |
| Hématome du site de la fistule artério-veineuse. | 0 | 1 (0,7 %) |
| Hémorragie du site de la fistule artério-veineuse. | 1 (0,7 %) | 0 |
| Thrombose de la fistule artério-veineuse. | 13 (9,2 %) | 17 (11,8 %) |
| Hémorragie sous-durale | 1 (0,7 %) | 0 |
| Thrombose de la prothèse vasculaire | 2 (1,4 %) | 0 |
| Pseudo-anévrisme vasculaire | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 1 (0,7 %) | 4 (2,8 %) |
| Complication diabétique | 0 | 1 (0,7 %) |
| Hyperkaliémie | 1 (0,7 %) | 3 (2,1 %) |
| Hypervolémie | 0 | 1 (0,7 %) |
| Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (dont les kystes et les polypes) | 1 (0,7 %) | 3 (2,1 %) |
| Cancer du larynx | 0 | 1 (0,7 %) |
| Tumeur maligne du poumon | 0 | 1 (0,7 %) |
| Cancer de l'oropharynx au stade IV | 1 (0,7 %) | 0 |
| Myélome à cellules plasmiques | 0 | 1 (0,7 %) |
| Troubles du système nerveux | 2 (1,4 %) | 1 (0,7 %) |
| Lésions cérébrales | 1 (0,7 %) | 0 |
| Accident vasculaire cérébral | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | 7 (5,0 %) | 5 (3,5 %) |
| Insuffisance rénale chronique | 7 (5,0 %) | 5 (3,5 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 2 (1,4 %) | 1 (0,7 %) |
| Insuffisance respiratoire aiguë | 0 | 1 (0,7 %) |
| Insuffisance respiratoire | 2 (1,4 %) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | 1 (0,7 %) | 2 (1,4 %) |
| Ulcère cutané | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Hémorragie de l'ulcère cutané | 1 (0,7 %) | 1 (0,7 %) |
| Troubles vasculaires | 14 (9,9 %) | 20 (13,9 %) |
| Artériosclérose | 0 | 1 (0,7 %) |
| Sténose de la veine brachio-céphalique | 2 (1,4 %) | 4 (2,8 %) |
| Thrombose veineuse profonde | 0 | 1 (0,7 %) |
| Hypertension | 0 | 1 (0,7 %) |
| Choc hypovolémique | 1 (0,7 %) | 0 |
| Syndrome d'hémodétournement | 2 (1,4 %) | 1 (0,7 %) |
| Thrombose de la veine sous-clavière | 1 (0,7 %) | 0 |
| Occlusion veineuse | 9 (6,4 %) | 14 (9,7 %) |

EXONÉRATION DE GARANTIE

Lutonix, Inc. garantit à l'acheteur d'origine que ce produit est exempt de défauts matériels et de malfaçons pendant une période d'un an à compter de la date du premier achat. La responsabilité liée à la garantie de ce produit sera limitée à la réparation ou au remplacement du produit défectueux, à l'entière discrétion de Lutonix, ou pourra également donner lieu au remboursement du prix net payé. Cette garantie limitée ne couvre pas l'usure découlant d'une utilisation normale ni les défauts provoqués par une utilisation incorrecte du produit.

DANS LA MESURE AUTORISÉE PAR LA LOI EN VIGUEUR, CETTE GARANTIE PRODUIT LIMITÉE REMPLACE TOUTES LES AUTRES GARANTIES, EXPLICITES OU IMPLICITES, Y COMPRIS, SANS S'Y LIMITER, TOUTE GARANTIE IMPLICITE DE QUALITÉ MARCHANDE OU D'ADÉQUATION A UN USAGE PARTICULIER. LUTONIX NE SAURAIT EN AUCUN CAS ÊTRE TENU RESPONSABLE DES DOMMAGES INDIRECTS, ACCESSOIRES OU CONSÉCUTIFS RÉSULTANT DE LA MANIPULATION OU DE L'UTILISATION DE CE PRODUIT PAR L'ACHETEUR.

Certains pays n'autorisent pas l'exclusion des garanties implicites, ni des dommages accessoires ou consécutifs. Les lois du pays de l'acheteur peuvent éventuellement donner droit à des recours supplémentaires.



Contents
Contenu

SL

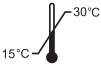
Shaft Length
Longueur de la tige

LOT

Lot Number
Numéro de lot

OTW

Over the Wire
Sur le guide



Temperature Limit
Limites de température



Caution
Mise en garde

REF

Catalogue Number
Numéro de catalogue



Keep Away From Sunlight
Conserver à l'abri de la lumière du soleil

NOMINAL PRESSURE

Nominal Pressure
Pression nominale

STERILE EO

Sterilized Using Ethylene Oxide
Stérilisé à l'oxyde d'éthylène



Keep Dry
Garder au sec



Minimum Introducer
Introducteur minimum



Use By Date
Utiliser avant la date indiquée



Maximum Guidewire
Guide maximum



Do Not Reuse
Ne pas réutiliser

PACLITAXEL DOSE DENSITY

Paclitaxel Drug Dose Density
Densité de la dose de paclitaxel



Manufacturer
Fabricant



Not Made with Natural Rubber Latex
Fabriqué sans latex naturel

RATED BURST PRESSURE

Rated Burst Pressure
Pression de rupture nominale

DCB

Drug Coated Balloon
Ballonnet recouvert de médicament



Balloon Diameter
Diamètre du ballonnet



Do Not Use If Package Is Damaged
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé

BALLOON DIAMETER

Balloon Diameter
Diamètre du ballonnet

Rx Only

Federal (U.S.A.) law restricts this device to sale by or on the order of a physician. (Applicable to USA only)
Selon la loi fédérale américaine, ce produit ne peut être vendu que par un médecin ou sur ordonnance médicale. (Applicable aux États-Unis seulement)

BALLOON PRESSURE

Balloon Pressure
Pression du ballonnet



Copyright ©2023 C. R. Bard, Inc. All rights reserved.
Copyright ©2023 C. R. Bard, Inc. Tous droits réservés.



Balloon Length
Longueur du ballonnet



Bard, GeoAlign, and Lutonix are trademarks and/or registered trademarks of C. R. Bard, Inc. or an affiliate.
Bard, GeoAlign, et Lutonix sont des marques et (ou) des marques déposées de C. R. Bard, Inc. ou d'une de ses filiales.

MODEL

Model
Modèle

 **Manufacturer**
Lutonix, Inc.
1625 West 3rd Street
Tempe, AZ 85281
USA
TEL: 1-480-894-9515
1-800-321-4254
FAX: 1-480-966-7062
1-800-440-5376
eifu.bd.com

