

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 juin 2017

Faisant suite à l'examen du 13/06/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 27/06/2017.

CONCLUSIONS

PANTERA LUX, ballon actif à élution de paclitaxel

Demandeur : BIOTRONIK France SAS (France)

Fabricant : BIOTRONIK AG (Suisse)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	– Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère) – Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).
Service Attendu (SA) :	Suffisant dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et actif, en raison de : – l'intérêt thérapeutique du ballon actif à élution de paclitaxel PANTERA LUX – l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie. Ce SA est suffisant sous réserve de l'actualisation des conditions d'utilisation détaillées dans la notice d'instruction. Insuffisant dans le traitement des lésions <i>de novo</i> dans les vaisseaux ≤ 2,75mm. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de PANTERA LUX dans cette indication.
Comparateurs retenus :	Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif)
Amélioration du SA :	ASA de niveau V

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Données non spécifiques <u>Recommandations ESC 2014</u> (Windecker S <i>et al.</i> 2014) L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2014 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment dans le cas des resténose intrastent nu et actif. Données spécifiques – l'étude multicentrique, non randomisée PEPPER; – l'essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, non publié, BIOLUX ; – le registre prospectif, multicentrique, international DELUX.

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Les modalités d'utilisation sont les suivantes : – le diamètre du ballonnet gonflé ne doit pas être supérieur au diamètre de l'artère coronaire en amont ou en aval de la sténose ; – selon la situation du patient et la morphologie vasculaire, le gonflage doit être maintenu pendant une période d'au moins 30 secondes ; – le traitement préalable d'une sténose importante ($\geq 50\%$) en amont de la lésion cible est requis pour empêcher la délamination du revêtement du ballonnet pendant le franchissement de la lésion ; – s'il n'est pas possible de franchir la sténose avec le ballon PANTERA LUX, un ballon nu d'un diamètre plus petit peut être utilisé pour réaliser une dilatation préalable de la lésion avant la dilatation finale avec un ballon PANTERA LUX ; – pour éviter un surdosage local, il est contre-indiqué d'utiliser un deuxième cathéter PANTERA LUX ou un autre ballonnet à revêtement médicamenteux au même site de traitement. Par ailleurs, il convient d'éviter l'implantation d'une endoprothèse à libération de principe actif au même site car il est impossible d'exclure un surdosage ou une interaction entre les agents actifs ; – pour traiter des lésions longues (plus longues que la longueur du ballonnet maximum disponible), les segments individuels doivent être traités en utilisant un seul ballon PANTERA LUX, en évitant de chevaucher un segment déjà traité afin d'éviter un surdosage local. La durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée : – lorsque PANTERA LUX est utilisé pour le traitement de la resténose intra-stent nu est de 1 mois ; – dans le cas d'une resténose intra-stent à libération de principe actif (DES) après une période de 12 mois après l'implantation du stent actif (DES) est de 1 mois ; – dans le cas d'une resténose intra-stent actif pendant les 12 premiers mois après l'implantation du stent actif est de 1 mois de plus par rapport à la durée restante de la double thérapie anti-plaquettaire définie par la date d'implantation du stent actif. L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

	L'utilisation du ballon actif PANTERA LUX est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties coronaires transluminales percutanées.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible de PANTERA LUX est comprise entre 2240 et 7100 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

		Longueur (mm)				
		10	15	20	25	30
Diamètre (mm)	2,0	365110	365111	365112	365113	365114
	2,5	365120	365121	365122	365123	365124
	3,0	365125	365126	365127	365128	365129
	3,5	365130	365131	365132	365133	365134
	4,0	365135	365136	365137	365138	365139

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES ET CONTRE-INDICATIONS

Le demandeur revendique :

- le traitement de la première resténose intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
- le traitement de la première resténose intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
- le traitement des lésions *de novo* dans les vaisseaux $\leq 2,75\text{mm}$

Les contre-indications sont les suivantes :

- Lésions qui ne peuvent pas être traitées par une intervention coronaire percutanée
- Lésion cible située dans l'artère coronaire principale gauche
- Indication d'un pontage aorto-coronaire
- Spasme artériel coronaire en l'absence d'une sténose importante
- Insuffisance rénale ou allergie aux produits de contraste
- Patient en choc cardiogénique
- Diathèse hémorragique ou autre trouble qui limitent l'utilisation d'un traitement par inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et d'un traitement par anticoagulants
- Patients dont la fraction d'éjection $< 30\%$
- Lésion cible située en aval d'une sténose $\geq 50\%$ qui ne peut pas être prétraitée parce que le revêtement médicamenteux risque d'être éliminé pendant le franchissement de la lésion proximale
- Occlusion totale du vaisseau cible
- Thrombus aigu ou subaigu important au niveau de la lésion cible
- Vaisseaux perforés
- Lésion qui se trouve à l'intérieur ou à proximité d'un anévrisme
- Allergie, intolérance ou hypersensibilité au paclitaxel ou aux composés structurellement liés et/ou à la matrice de libération composée de citrate de butyryle et de tri-n-hexyle (BTHC)
- Grossesse et lactation.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué est « les stents actifs ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du ballon actif à libération de paclitaxel PANTERA LUX.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système PANTERA LUX se compose des éléments suivants :

- un cathéter à échange rapide avec une longueur utile de 140 cm et une lumière de guide de 29 cm de long,
- un ballonnet de dilatation,
- une matrice de libération à base de butyryl-tri-hexyl citrate (BTHC), qui se dégrade en formant de l'acide citrique et un alcool,
- le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à la matrice de BTHC.

La concentration de paclitaxel est de $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

PANTERA LUX a pour objectif de diminuer le phénomène de resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent grâce aux propriétés anti-inflammatoires et antiproliférative du paclitaxel.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43, 02/06/2016), les actes associés à l'insertion d'un ballon actif sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires ».

Code CCAM	Libellé de l'acte
DDAF001	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF010	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Recommandations ESC 2014

L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2014 une recommandation sur la revascularisation myocardique (Windecker S. *et al.* 2014¹). Les ballons actifs et les stents actifs sont recommandés pour le traitement de la resténose intrastent actif ou nu (Recommandation de classe I, niveau de preuve A).

L'argumentaire soutenant ces recommandations est le suivant :

- « L'implantation de stents actifs est recommandée pour les patients ayant une resténose intrastent nu ou actif. Dans cette situation, les résultats des stents actifs sont supérieurs au ballon nu, aux stents nus et à la brachythérapie.
- Les ballons actifs sont aussi efficaces chez ces patients et sont particulièrement intéressants lorsque plus de deux couches de stents sont déjà présents dans le vaisseau
- Les ballons actifs sont supérieurs aux ballons nus et donnent des résultats similaires aux stents actifs de première génération chez les patients ayant une resténose sur stent nu ou actif
- En raison des résultats positifs réalisés sans implantation de stent additionnel, les ballons actifs pourraient représenter une option attractive pour les patients ayant une resténose intrastent actif, bien que nous ne sachions pas s'ils sont aussi sûrs et efficaces dans cette indication que les stents actifs de nouvelle génération (diffusion d'analogues de limus) »

04.1.1.2. (NOUVELLES) DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les données spécifiques soutenant la demande sont :

- L'étude multicentrique, non randomisée PEPPER² ;
- L'essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, non publié, BIOLUX ;
- Le registre prospectif, multicentrique, international DELUX³ ;
- L'étude prospective, multicentrique, non randomisée, non comparative, non publiée PANELUX PTCA. Cette étude n'a pas été retenue car l'étude n'était pas spécifique de la resténose intra-stent ou du traitement des lésions *de novo* des vaisseaux $\leq 2,75\text{mm}$ et évaluait une stratégie associant le stent nu au ballon actif ;
- La publication de Assadi-Schmidt *et al.*⁴. Cette étude n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif, monocentrique, du taux de perdus de vue (22% dans le groupe PANTERA LUX et 25% dans le groupe SEQUENT PLEASE) et de la période

¹ S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J.P. Collet, J. Cremer, V. Falk, *et al.*, 2014 ESC/EACTS. Guidelines on Myocardial Revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous. Disponible sur <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/37/2541.full.pdf>

² Hehrlein C, Dietz U, Kubica J, Jørgensen E, Hoffmann E, Naber C *et al.* Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012 Sep-Oct;13(5):260-264

³ Toelg R, Merkely B, Erglis A, Hoffman S, Bruno H, Kornowski R, *et al.* Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real world DELUX registry. *EuroIntervention.* 2014 Sep;10(5):591-599

⁴ Assadi-Schmidt, Mohring A., Liebsch E., Dannenberg L., Achilles A. Pöhl M. *et al.* SeQuent Please vs Pantera Lux drug coated balloon angioplasty in real life: Results from the Düsseldorf DCB registry. *International journal of Cardiology* 231 (2017) 68-72

d'inclusion qui différait en fonction du dispositif (2009 à 2012 pour PANTERA LUX et 2011 à 2012 pour SEQUENT PLEASE) ;

- L'étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en simple aveugle PEBSI⁵, non retenue car le comparateur étudié est le stent nu et l'étude n'était pas spécifique de la resténose intra-stent ou du traitement des lésions *de novo* des vaisseaux $\leq 2,75\text{mm}$
- La publication de Hehrlein et *al.* 2011⁶ n'a pas été retenue car elle présente les résultats préliminaires de l'étude PEPPER détaillée par ailleurs.

Etude PEPPER²

L'étude PEPPER était une étude multicentrique (9 centres européens), non randomisée, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ballon à élution de paclitaxel (PANTERA LUX) dans la resténose intra-stent nu et actif avec un suivi prévu à 12 mois.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants:

- patients présentant une resténose intra-stent nu ou actif
- patients ayant un angor stable, instable ou une ischémie silencieuse documentée avec une sténose $\geq 50\%$ et $<100\%$

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants:

- infarctus du myocarde (IDM) $<72\text{h}$
- fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $<30\%$
- présence d'autres lésions coronaires sur le vaisseau cible nécessitant un traitement.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive (LLL) intra-stent à 6 mois. Les principaux critères de jugement secondaires étaient la perte luminale tardive intra-segment à 6 mois, le degré de sténose à 6 mois (intra-stent et intra-segment), le taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) cumulés à 6 et 12 mois.

Les MACE regroupaient les décès cardiaques, les IDM non fatals et les revascularisations du vaisseau cliniquement documentées dans la publication².

Dans le protocole de l'étude PEPPER, les MACE regroupaient les décès cardiaques, les IDM non fatals et les revascularisations du vaisseau et de la lésion cible cliniquement documentées.

Résultats

81 patients ont été inclus :

- 43 patients avaient une resténose intra-stent nu,
- 38 patients avaient une resténose intra-stent actif.

⁵ García-Touchard A., Goicolea J., Sabaté M., Alfonso F., Ruiz-Salmerón R., Bethencourt A. et *al.* A Randomized Trial of Paclitaxel-Eluting Balloon After Bare Metal Stent Implantation vs Bare Metal Stent in ST Elevation Myocardial Infarction (The PEBSI study). Eurointervention 2016; accepté pour publication

⁶ Hehrlein C., Richardt G., Wiemer M., Schneider H., Naber C., Hoffmann E. et *al.* Description of Pantera Lux paclitaxel-releasing balloons and preliminary quantitative coronary angiography (QCA) results at six months in patients with coronary in-stent restenosis. Eurointervention. 2011; 7:K119-124

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Resténose intra-stent nu	Resténose intra-stent actif
N=	43 (53,1%)	38 (46,9%)
Homme n(%)		29 (76,3%)
Age, années (moy±ET)	65 ±8,8	67 ±10,1
Diabète n(%)	11 (25,6%)	11 (29,0%)
Antécédents d'IDM n(%)	28 (65,1%)	23 (60,5%)
Angor stable n(%)	32 (74,4%)	27 (71,1%)
Angor instable n(%)	6 (14,0%)	6 (15,8%)
Ischémie silencieuse n(%)	5 (11,6%)	5 (13,2%)
Nombre de vaisseaux atteints n(%)		
1	36 (83,7%)	14 (36,8%)
2	5 (29,6%)	19 (50,0%)
3	2 (4,7%)	5 (13,2%)
Nombre d'angioplasties antérieures du segment du vaisseau cible n(%)		
1	37 (86,0%)	18 (47,4%)
2	3 (7,0%)	10 (26,3%)
3	1 (2,3%)	6 (15,8%)
≥4	2 (4,7%)	4 (10,5%)
Vaisseau cible n(%)		
IVA	21 (48,8%)	18 (47,4%)
Circonflexe	8 (18,6%)	8 (21,1%)
Coronaire droite	14 (32,6%)	11 (28,9%)
Greffon	-	1 (2,6%)
Type de lésion (Mehran) n(%)		
I (focale)	28 (65,1%)	30 (79,0%)
II (diffuse)	10 (23,3%)	6 (15,8%)
III (proliférative)	5 (11,6%)	1 (2,6%)
IV (occlusive)	-	1 (2,6%)

Les résultats angiographiques sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		Resténose intra- stent nu	Resténose intra- stent actif
6 mois	N=	32	31
Critère de jugement principal	Perte luminale tardive intra-stent (mm, m±sd)	-0,05±0,28	0,19±0,29
Critères de jugement secondaires	Perte luminale tardive intra-segment (mm, m±sd)	0,00±0,34	0,05±0,30
	Sténose (% diamètre) intra-stent (m±sd)	1,96±0,44	1,89±0,32
	Sténose (% diamètre) intra-segment (m±sd)	30,9±10,5	28,9±10,8

Les résultats cliniques (critères de jugement secondaires) sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		Resténose intra-stent nu	Resténose intra-stent actif
6 mois	N=	41	36
	MACE (n,%)	2 (4,9%)	3 (8,3%)
	Décès cardiaques (n,%)	-	-
	IDM non fatal (n,%)	1 (2,4%)	-
	TVR (n,%)	1 (2,4%)	3 (8,3%)
	TLR (n,%)	1 (2,4%)	2 (5,5%)
	Décès non cardiaques (n,%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
	Thrombose de stent	-	-
12 mois	N=	41	35
	MACE (n,%)	2 (4,9%)	7 (20,0%)
	Décès cardiaques (n,%)	-	-
	IDM non fatal (n,%)	1 (2,4%)	-
	TVR (n,%)	1 (2,4%)	7 (20,0%)
	TLR (n,%)	1 (2,4%)	6 (17,1%)
	Décès non cardiaques (n,%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
	Thrombose de stent	-	-

MACE : événements cardiaques majeurs

IDM : infarctus du myocarde

TVR : revascularisation du vaisseau cible

TLR : revascularisation de la lésion cible

Etude BIOLUX

BIOLUX est un essai contrôlé, randomisé, de non-infériorité mené dans 13 centres européens dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de PANTERA LUX par rapport à ORSIRO (stent actif) dans le traitement de la resténose intra-stent (actif ou nu). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients ayant une resténose intra-stent actif ou nu (Mehran I, II, III, IV, V)
- avec des preuves cliniques d'ischémie cardiaque et/ test fonctionnel positif, angine stable ou instable ou ischémie silencieuse documentée
- avec au plus deux lésions
- avec un diamètre de référence du vaisseau cible (estimation visuelle) $\geq 2,0$ et $\leq 4,0$ mm
- et une longueur de la lésion cible (estimation visuelle) : $\geq 6,0$ et $\leq 28,0$ mm.

Le critère de jugement principal était la perte luminale tardive intra-segment à 6 mois.

Résultats

229 patients ont été analysés en intention de traiter dans l'essai BIOLUX :

- 157 dans le bras PANTERA LUX
- 72 dans le bras ORSIRO

A 6 mois, la perte luminale tardive obtenue avec PANTERA LUX était non-inférieure à celle obtenue avec le stent actif ORSIRO avec une différence absolue de [REDACTED] et une marge de non-infériorité de [REDACTED].

Tableau 1 Résultats inhérents au critère de jugement principal

6 mois	PANTERA LUX n=130 lésions	ORSIRO n= 58 lésions	IC 95%
Perte luminale tardive (mm)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] p non inf= [REDACTED]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Le degré de sténose à 6 mois (critère de jugement secondaire) différait de manière statistiquement significative entre les groupes : [REDACTED] dans le bras PANTERA LUX versus [REDACTED] dans le bras ORSIRO (p=[REDACTED]).

La méthodologie et les résultats sont détaillés en annexe.

Registre DELUX³

Il s'agit d'un registre prospectif, multicentrique, international (62 centres dans 12 pays). L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de PANTERA LUX en pratique courante.

Résultats

1064 patients ont été inclus soit 1137 lésions :

- 918 (86,3%) patients avaient une resténose intra-stent
 - 499 (54,4%) avaient une resténose intra-stent nu
 - 419 (45,6%) avaient une resténose intra-stent actif
- 105 (9,9%) patients avaient une lésion *de novo* (dont 77 (69,4%) avaient des lésions $\leq 2,75$ mm)
- 41 (3,8%) patients ne pouvaient être assignés à un des groupes en raison de plusieurs types de lésions co-existantes ou d'une information non connue.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Resténose intra-stent nu	Resténose intra-stent actif	Lésions <i>de novo</i>
N=	499	419	105
Age (ans, m $\pm$ sd)	66,9 $\pm$ 10,8	66,8 $\pm$ 10,5	64,5 $\pm$ 11,9
Hommes (n,%)	381 (76,4%)	302 (72,1%)	74 (70,5%)
Diabète (n,%)	153 (30,7%)	160 (38,2%)	38 (36,2%)
Antécédent d'IDM (n,%)	284 (56,9%)	216 (51,6%)	34 (32,4%)
Insuffisance cardiaque (n,%)	110 (22,0%)	82 (19,6%)	22 (21,0%)
Antécédents d'AVC/AIT (n,%)	38 (7,6%)	31 (7,4%)	11 (10,5%)
Angor stable (n,%)	248 (49,7%)	209 (49,9%)	55 (52,4%)
Angor instable (n,%)	168 (33,7%)	131 (31,3%)	31 (29,5%)
Ischémie silencieuse (n,%)	86 (16,6%)	79 (18,8%)	18 (17,1%)

AVC : accident vasculaire cérébral

AIT : accident ischémique transitoire

Les principales caractéristiques des lésions sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	RIS nu	RIS actif	Lésions <i>de novo</i>
n=	532	440	111
Diamètre du vaisseau de référence, mm (moy $\pm$ sd)	3,1 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,5
Lésion cible (n,%)			
Coronaire droite	199 (37,4%)	162 (36,8%)	31 (27,9%)
Tronc commun gauche	3 (0,6%)	13 (3,0%)	2 (1,8%)
IVA	198 (37,2%)	172 (39,1%)	50 (45,0%)
Circonflexe	129 (24,2%)	91 (20,7%)	28 (25,2%)
Grefe	3 (0,6%)	2 (0,5%)	0 (0%)
Bifurcation	58 (10,9%)	69 (15,7%)	29 (26,1%)

RIS : resténose intra-stent

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les résultats à 6 et 12 mois de suivi sont représentés ci-dessous :

	RIS nu	RIS actif	Lésions de novo
6 mois (n,%)	485	409	100
Evènements cardiaques majeurs (MACE)	29 (6,0 %)	47 (11,5 %)	7 (7,0 %)
Décès	12 (2,5%)	14 (3,4%)	5 (5,0%)
IDM	8 (1,6%)	8 (2,0%)	1 (1,0%)
TVR	15 (3,1%)	32 (7,8%)	2 (2,0%)
TLF	17 (3,5%)	36 (8,8%)	4 (4,0%)
TLR	10 (2,1 %)	26 (6,4 %)	2 (2,0 %)
Thrombose de stent certaine	2 (0,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Thrombose de stent probable	1 (0,2%)	3 (0,7%)	1 (0,9%)
12 mois (n, %)	475	399	96
MACE	55 (11,6%)	82 (20,6%)	9 (9,4%)
Décès	22 (4,6%)	21 (5,3%)	5 (5,2%)
IDM	11 (2,3%)	12 (3,0%)	2 (2,1%)
TVR	30 (6,3%)	59 (14,8%)	3 (3,1%)
TLF	30 (6,3%)	62 (15,6%)	5 (5,2%)
TLR	19 (4,0%)	46 (11,5%)	3 (3,1%)
Thrombose de stent certaine	3 (0,6%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Thrombose de stent probable	1 (0,2%)	3 (0,7%)	1 (1,0%)

RIS : resténose intra-stent

MACE : évènements cardiaques majeurs

IDM : infarctus du myocarde

TVR : revascularisation du vaisseau cible

TLF : échec de revascularisation de la lésion cible regroupant les décès cardiaques, les IDM liés au vaisseau cible et le taux de revascularisation de la lésion cible

TLR : revascularisation de la lésion cible

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les effets indésirables rapportés au cours des études sont rapportés ci-dessous :

Etude PEPPER

12 mois	PANTERA LUX (N=76)
Décès non cardiaques	2
IDM non fatal	1

Etude BIOLUX

12 mois	PANTERA LUX (N=155)	ORSIRO (N=71)
Décès cardiaques	■	■
IDM lié au vaisseau cible	■	■

Etude PANELUX

	PANTERA LUX + stent nu (N=)
Décès cardiaques à 12 mois	
IDM lié au vaisseau cible à 12 mois	
Hémorragies à 12 mois	
Dissection	
No reflow/ slow flow	
Occlusion branche collatérale	
Perforation	
Maillage de stent défectueux entraînant un échec de pose	
Franchissement impossible du PANTERA LUX	
Shift du stent	
Thrombus	
Stent en échec de franchissement	
Echec de mise en place du stent	
Recours à un rotator	

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les événements de matériovigilance fournis par le demandeur sont décrits dans le tableau ci-dessous :

A l'International	2011	2012	2013	2014	07/2015	TOTAL
Nombre d'unités vendues						
Cumul des unités vendues						
Résumé des données de matériovigilance						
Nombre total d'événements rapportés	0	2	1	0	1	4
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)						
Cumul des événements	0	2	3	0	4	4
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)						
Type d'événements rapportés						
Trou microscopique à la surface du ballon	0	2	1	0	0	3
Hypotube obstrué par une particule de polyamide	0	0	0	0	1	1
Décès	0	0	0	0	0	0

Au total, l'European Society of Cardiology (ESC) recommande l'utilisation des ballons actifs et des stents actifs pour le traitement de la resténose intrastent actif ou nu. Trois études spécifiques soutiennent la demande dont une étude contrôlée, randomisée, non publiée qui compare PANTERA LUX au stent actif ORSIRO dans le traitement de la resténose intra-stent nu et actif. Cette étude a rapporté une non-infériorité de PANTERA LUX versus ORSIRO sur la perte luminale tardive à 6 mois (vs , $p_{\text{non infériorité}} =$).

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Toutefois, la perte luminale tardive à 6 mois est un critère de jugement angiographique et les résultats sont rapportés en intention de traiter.

Les données fournies sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du ballon actif PANTERA LUX dans le traitement des lésions de novo des vaisseaux $\leq 2,75$ mm.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁷. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal¹²

Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale¹²

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

⁷ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

Dans le cas de la resténose intrastent (nu ou actif) clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère), les stents actifs sont recommandés

Au vu des données, la Commission estime que :

- *le ballon actif PANTERA LUX a un intérêt dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.*
- *les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt du ballon actif PANTERA LUX dans le traitement des lésions de novo des vaisseaux $\leq 2,75\text{mm}$*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de PANTERA LUX dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'insuffisance coronaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.
- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3. IMPACT

PANTERA LUX répond à un besoin déjà couvert

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire, PANTERA LUX a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de PANTERA LUX est :

- Suffisant pour son inscription sous nom de marque, sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :
 - Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
 - Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).
- Ce SA est suffisant sous réserve de l'actualisation des conditions d'utilisation détaillées dans la notice d'instruction.
- Insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement des lésions de novo des vaisseaux $\leq 2,75\text{mm}$.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- le diamètre du ballonnet gonflé ne doit pas être supérieur au diamètre de l'artère coronaire en amont ou en aval de la sténose ;
- selon la situation du patient et la morphologie vasculaire, le gonflage doit être maintenu pendant une période d'au moins 30 secondes ;
- le traitement préalable d'une sténose importante ($\geq 50\%$) en amont de la lésion cible est requis pour empêcher la délamination du revêtement du ballonnet pendant le franchissement de la lésion ;
- s'il n'est pas possible de franchir la sténose avec le ballon PANTERA LUX, un ballon nu d'un diamètre plus petit peut être utilisé pour réaliser une dilatation préalable de la lésion avant la dilatation finale avec un ballon PANTERA LUX ;
- pour éviter un surdosage local, il est contre-indiqué d'utiliser un deuxième cathéter PANTERA LUX ou un autre ballonnet à revêtement médicamenteux au même site de traitement. Par ailleurs, il convient d'éviter l'implantation d'une endoprothèse à libération de principe actif au même site car il est impossible d'exclure un surdosage ou une interaction entre les agents actifs ;
- pour traiter des lésions longues (plus longues que la longueur du ballonnet maximum disponible), les segments individuels doivent être traités en utilisant un seul ballon PANTERA LUX, en évitant de chevaucher un segment déjà traité afin d'éviter un surdosage local.

La durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée :

- lorsque PANTERA LUX est utilisé pour le traitement de la resténose intra-stent nu est de 1 mois
- dans le cas d'une resténose intra-stent à libération de principe actif (DES) après une période de 12 mois après l'implantation du stent actif (DES) est de 1 mois
- dans le cas d'une resténose intra-stent actif pendant les 12 premiers mois après l'implantation du stent actif est de 1 mois de plus par rapport à la durée restante de la double thérapie anti-plaquettaire définie par la date d'implantation du stent actif.

L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

L'utilisation du ballon actif PANTERA LUX est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties coronaires transluminales percutanées.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les stents actifs sont recommandés par l'ESC dans le traitement de la resténose intrastent nu et de la resténose intrastent actif.

Le compareur retenu est « les stents actifs ».

06.2. NIVEAU D'ASA

L'étude randomisée de non-infériorité montrait à 6 mois une non-infériorité de PANTERA LUX versus ORSIRO, stent enrobé de sirolimus concernant un critère de jugement angiographique, la perte luminale tardive. Aucune des études fournies n'a comparé PANTERA LUX aux stents actifs en utilisant comme critère de jugement principal un critère clinique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents actifs.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

En 2014, la pose de stents concernait 109 850 patients en France (28 604 patients pour les stents nus ou non actifs et 81 246 patients pour les stents actifs)⁸. Le taux de resténose intrastent nu étant estimé à 5%, 1 430 patients par an pourraient être traités par PANTERA LUX dans cette indication. Le taux de resténose intrastent actif a été décrit entre 1 à 7 %^{9, 10}. Huit cent douze à 5 681 patients par an pourraient être traités par PANTERA LUX dans l'indication de la resténose intrastent actif.

Au total, entre 2 242 et 7 111 patients par an pourraient être traités par PANTERA LUX pour le traitement d'une resténose intrastent nu ou d'une resténose intrastent actif.

La population cible de PANTERA LUX est comprise entre 2 240 et 7 100 patients par an.

⁸ Source PMSI

⁹ Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, Marso SP, Pencina MJ, Cutlip DE *et al.* Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(4):327-34.

¹⁰ Registre SCAAR

Référence	Etude BIOLUX Rapport statistique de l'étude BIOLUX v2.0
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Août 2012 - Janvier 2015
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité du ballon actif PANTERA LUX versus le stent actif ORSIRO dans le traitement de la resténose intra-stent (actif ou nu) pour des vaisseaux ayant un diamètre de référence $\geq 2,0$ et $\leq 4,0$ mm et des longueurs de lésion $\geq 6,0$ et $\leq 28,0$ mm
METHODE	
Principaux critères de sélection	Principaux critères de sélection : - Patients ayant une resténose intra-stent actif ou nu (Mehran I, II, III, IV, V) - éligibles à une angioplastie et à un pontage aorto-coronarien - avec des preuves cliniques d'ischémie cardiaque et/ test fonctionnel positif, angine stable ou instable ou ischémie silencieuse documentée - avec au plus deux lésions - avec un diamètre de référence du vaisseau cible (estimation visuelle) $\geq 2,0$ et $\leq 4,0$ mm - avec une longueur de la lésion cible (estimation visuelle) : $\geq 6,0$ et $\leq 28,0$ mm - et une sténose de la lésion cible (estimation visuelle) : $>50\%$ et $\leq 100\%$ Principaux critères d'exclusion : - IDM ST+<48h - Décompensation cardiaque aiguë ou choc cardiogénique aigu - Lésion cible au niveau du tronc commun gauche - FEVG $\leq 30\%$
Cadre et lieu de l'étude	13 centres européens
Produits étudiés	PANTERA LUX, ballon à élution de paclitaxel
Critères de jugement principaux	Perte luminale tardive (LLL) intra-stent à 6 mois évaluée par coronographie quantitative
Critères de jugement secondaires	- Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois regroupant les décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, les pontages aorto-coronariens et les revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées - Perte luminale tardive intra-segment à 6 mois - Sténose (% diamètre) intra-stent et intra-segment à 6 mois - Resténose binaire intra-stent et intra-segment à 6 mois - Diamètre luminal moyen intra-stent et intra-segment à 6 mois - Type de récurrence selon classification de Mehran - Echec de revascularisation de la lésion cible à 6 et 18 mois - Echec de revascularisation du vaisseau cible à 6,12 et 18 mois (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, les pontages aorto-coronariens et les revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentées - Thrombose de stent à 12 mois¹¹ - Succès procédural - Succès technique

¹¹ Selon définition Academic research Consortium (ARC)

Taille de l'échantillon	Seuil de non-infériorité= 0,15, risque alpha est de 0,025 avec une puissance de 95% Un total de 210 patients est nécessaire pour montrer une non-infériorité de PANTERA LUX (ballon à élution de principe actif) par rapport à un stent actif (ORSIRO) dans la resténose intra-stent			
Méthode de randomisation	Randomisation 2 :1 Méthode de randomisation non renseignée			
Méthode d'analyse des résultats	Variables catégorielles : effectifs et pourcentages Variables continues : moyenne ± écart-type Analyses de Kaplan-Meier et comparaison par un test de logrank			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	233 patients randomisés, 229 patients analysés			
	229 patients en ITT			
	PANTERA LUX N=157 patients n=164 lésions	ORSIRO N=72 patients n=80 lésions		
	Suivi angiographique à 6 mois	N=125 patients (79,6%) n=130 lésions	N=55 patients (76,4%) n=58 lésions	
	Suivi clinique à 12 mois	N=144 patients (91,7%)	N=69 patients (95,8%)	
Durée du suivi	Suivi angiographique : 6 mois Suivi clinique : 6,12 et 18 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		PANTERA LUX N = 157 patients	ORSIRO N = 72 patients	p
	Age (années, m±sd)	±	±	
	≥75 ans (n,%)	() (%)	() (%)	
	Hommes (n,%)	() (%)	() (%)	
	Maladie pluritronculaire (n,%)	() (%)	() (%)	
	Hypertension (n,%)	() (%)	() (%)	
	Hyper cholestérol (n,%)	() (%)	() (%)	
	Fumeur / ex-fumeur (n,%)	() (%)	() (%)	
	Antécédent d'IDM (n,%)	() (%)	() (%)	
	Insuffisance cardiaque congestive (n,%)	() (%)	() (%)	
	Diabète (n,%)	() (%)	() (%)	
	Insuffisance rénale (n,%)	() (%)	() (%)	
	Maladie respiratoire (n,%)	() (%)	() (%)	
	Antécédent d'AVC / AIT (n,%)	() (%)	() (%)	
	Caractéristiques des lésions			
		PANTERA LUX n=164 lésions	ORSIRO n= 80 lésions	p
	Resténose intra-stent (n,%)			
	Stent nu	() (%)	() (%)	
	Stent actif enrobé de limus	() (%)	() (%)	
	Stent actif enrobé de paclitaxel	() (%)	() (%)	
	Non connu	() (%)	() (%)	
	Type de lésion (Mehran) (n,%)			
	Focale (I)	() (%)	() (%)	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	<table><tr><td>Diffuse (II)</td><td> (%) </td><td> (%) </td><td> </td></tr><tr><td>Proliférative (III)</td><td> (%) </td><td> (%) </td><td> </td></tr><tr><td>Occlusive (IV)</td><td> (%) </td><td> (%) </td><td> </td></tr><tr><td>Non connue</td><td> (%) </td><td> (%) </td><td> </td></tr></table>				Diffuse (II)	(%)	(%)		Proliférative (III)	(%)	(%)		Occlusive (IV)	(%)	(%)		Non connue	(%)	(%)	
Diffuse (II)	(%)	(%)																		
Proliférative (III)	(%)	(%)																		
Occlusive (IV)	(%)	(%)																		
Non connue	(%)	(%)																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td>6 mois</td><td>PANTERA LUX n=130 lésions</td><td>ORSIRO n= 58 lésions</td><td>IC 95%</td></tr><tr><td>Perte luminale tardive (mm, m±sd)</td><td> ± </td><td> ± </td><td> p non inf= </td></tr></table>				6 mois	PANTERA LUX n=130 lésions	ORSIRO n= 58 lésions	IC 95%	Perte luminale tardive (mm, m±sd)	±	±	 p non inf=								
6 mois	PANTERA LUX n=130 lésions	ORSIRO n= 58 lésions	IC 95%																	
Perte luminale tardive (mm, m±sd)	±	±	 p non inf=																	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères angiographiques évalués à 6 mois																			
	6 mois	PANTERA LUX n=130 lésions	ORSIRO n= 58 lésions	p																
	Sténose (% diamètre) (mm)	±	±																	
	Diamètre luminal moyen (mm)	±	±																	
	6 mois	PANTERA LUX N=105 patients n=109 lésions	ORSIRO N=52 patients n=56 lésions	p																
	Resténose binaire intra-segment n(%)	(%)	(%)																	
	Autres critères de jugement secondaires																			
	12 mois	PANTERA LUX N=144 patients	ORSIRO N=69 patients	p																
	Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) (n,%)	(%)	(%)																	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (CD-TLR) (n,%)	(%)	(%)																	
Thromboses de stent certaines ou probables (n,%)	(%)	(%)																		
	Succès technique																			
		PANTERA LUX n=166 dispositifs	ORSIRO n= 92 dispositifs	p																
	Succès technique	(%)	(%)																	
Effets indésirables	12 mois	PANTERA LUX N=155 patients	ORSIRO N=71 patients	p																
	Décès cardiaques n(%)	(%)	(%)																	
	IDM lié au vaisseau cible n(%)	(%)	(%)																	
Commentaires	Analyse en per protocole non rapportée Méthode de randomisation non renseignée Analyses en sous-groupes prévues au protocole non disponibles Critère de jugement principal clinique prévu au protocole analysé comme critère de jugement secondaire																			