



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION
9 février 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	XACT , endoprothèse carotidienne auto-expansible
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)
Fabricant :	ABBOTT Vascular
Demandeur :	ABBOTT France
Données disponibles :	Etudes : Données non spécifiques de XACT - rapport HAS «Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne –indication des techniques de revascularisation », 2007 Données spécifiques à XACT Etudes : Données non spécifiques de XACT - rapport HAS «Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne –indication des techniques de revascularisation », 2007 Données spécifiques à XACT ▪ L'étude EXACT (Emboshield and XACT Post Apporoval Carotid Stent Trial), est une étude prospective, multicentrique (128 centres aux Etats-Unis), non randomisée, non comparative ayant notamment pour objectif : - o L'intérêt thérapeutique de XACT utilisé en association avec le protecteur cérébral Emboshield dans des conditions réelles d'utilisation, - o d'identifier les évènements rares ou inattendus liés à XACT Entre novembre 2005 et avril 2007, 2 232 patients ont été inclus dont 658 ont constitué le sous-groupe suivi à 1 an. Parmi ceux-ci 101 ont été exclus (perdu de vue, retrait du consentement du patient, décès). Les patients étaient suivis à 1 an en fonction du niveau d'expérience du praticien planteur. Les patients inclus étaient considérés à haut risque chirurgical avec des sténoses carotidiennes symptomatiques $\geq 50\%$ (évaluées par ultrasons ou angiographie) (230/2231 (10,3%)) soit des sténoses asymptomatiques $\geq 80\%$ (évaluées par ultrasons ou angiographie). Les critères de jugement principaux étaient : - le taux d'accident vasculaire cérébral (AVC), le taux d'infarctus myocarde (IDM) et la mortalité à J30, évalués pour tous les patients inclus. Ce critère était de 4,1%. - le taux de « mortalité J 30 + AVC J 30 + infarctus myocarde J 30 + AVC ipsilatéraux J 30 – J 365 » évalué pour le sous groupe de patients suivi à 1 an. Ce critère était de 6,1%. 1 365 évènements indésirables ont été rapportés pour tous les sujets traités (n = 2 232) : Les principaux évènements indésirables associés au dispositif étaient : des arythmies (49/212), des asystolies/bradycardies (5/212), des dissections (6/212), des hypotensions (136/212).

Chez les 658 patients suivis à 1 an, 315 évènements indésirables sont survenus après 30 jours, dont 22 au delà de 365 jours.

La pose de l'endoprothèse XACT a été entreprise chez 2 239 patients. Le taux de succès technique de mise en place de l'endoprothèse carotidienne XACT était de 2 224/2 239 (99,3%).

L'utilisation du système de protection cérébrale Emboshield a été entreprise chez 2 196 patients, le taux de succès technique de mise en place était de 2 162/ 2 196 (98,2%).

Trois fractures de stent ont été rapportées. Une a nécessité une nouvelle endartériectomie.

Donnés de matériovigilance :

En Europe, entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 septembre 2009, 10 696 endoprothèses XACT ont été distribuées. Durant cette période, 14 incidents de matériovigilances ont été rapportés en Europe (aucun en France).

Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l' intérêt thérapeutique de XACT dans les indications retenues - l' intérêt de santé publique attendu , compte tenu du caractère de gravité des sténoses carotidiennes.
Indications :	- Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50%) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique. - Traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales. Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq$ 60%) XACT est exceptionnellement indiqué si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal.
Eléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La Commission souligne la difficulté opératoire de mise en place des endoprothèses qui doit être réservée : • A un opérateur ayant une expérience d'au moins 25 angioplasties avec stent de la carotide. • A des centres disposant des compétences pour pouvoir prendre en charge un accident vasculaire aigu ou disposant d'un accès à une unité spécialisée neurovasculaire. La salle interventionnelle doit disposer d'une angiographie numérisée avec capacités de soustraction, d'une table mobile et d'un arceau commandé par l'opérateur ainsi que du matériel d'anesthésie-réanimation. La présence d'un anesthésiste est recommandée ; • Aux centres participant au suivi exhaustif. Les données cliniques étant limitées, le service attendu suffisant est accordé sous conditions : - de la mise en place d'une étude de suivi exhaustive dont le cahier des charges doit être transmis à la HAS. L'industriel devra constituer ce cahier des charges après consultation des sociétés savantes concernées. - d'une communication annuelle de ce suivi à la CNEDiMTS. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.

Amélioration du SA :	Dans les indications retenues, chez les malades nécessitant un geste de revascularisation et pour lesquels la chirurgie n'est pas le traitement de choix, au terme d'une discussion en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique, XACT n'apporte pas d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres endoprothèses carotidiennes.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge des autres endoprothèses carotidiennes déjà inscrites à la LPPR (1 ^{er} octobre 2012)
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription sera subordonné à la mise en place d'une étude de suivi de l'ensemble des patients traités par angioplastie avec stent carotidien. L'objectif principal de ce suivi sera d'évaluer le taux cumulé de morbi-mortalité à J30 (taux cumulé de mortalité (de toutes causes) et d'AVC (ipsi- et contralatéral) au 30^{ème} jour), par indication et selon l'utilisation ou non d'une protection cérébrale, de ces patients. Les objectifs secondaires de cette étude de suivi sont de décrire : - les caractéristiques des patients implantés (âge, sexe, comorbidités, antécédents vasculaires), - les indications justifiant de la mise en place d'un stent carotidien, - les caractéristiques de la sténose (étiologie, degré de sténose, caractère symptomatique ou asymptomatique), - les caractéristiques de l'endoprothèse et ses évolutions - les caractéristiques de l'opérateur (spécialité, nombre d'angioplasties carotidiennes réalisées lors de la mise en place de ce suivi). - la procédure d'angioplastie (protection cérébrale, anesthésie, traitement médical péri-procédure, durée de la procédure, durée de séjour, taux de succès technique), La CNEDiMTS recommande que cette étude soit commune à toutes les endoprothèses carotidiennes inscrites sur la LPPR. La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.
Population cible :	1 520 et 2 020 patients par an

Par ailleurs la Commission précise que l'utilisation d'un dispositif de protection cérébrale ne doit pas être systématique mais doit se discuter en fonction des conditions anatomiques et cliniques du patient. Il n'existe pas de consensus scientifiquement établi concernant la nécessité de réaliser les angioplasties carotidiennes + stent avec une protection cérébrale.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale : inscription de l'endoprothèse XACT utilisée seule ou en association avec le système de protection Emboshield.

▪ Modèles et références

Version droite			
		Longueur (mm)	
		20	30
Diamètre (mm)	7	XRX 020 07S	XRX 030 07S
	8	XRX 020 08S	XRX 030 08S
	9	XRX 020 09S	XRX 030 09S
	10	XRX 020 10S	XRX 030 10S
Version conique			
		30	40
Diamètre (mm)	8 - 6	XRX 030 08T	XRX 040 08T
	9 - 7	XRX 030 09T	XRX 040 09T
	10 - 8	XRX 030 10T	XRX 030 10T

▪ Conditionnement

Unitaire

▪ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50%) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique.
- Traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales.
- Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq$ 60%) : les endoprothèses carotidiennes sont exceptionnellement indiquées si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Cinq endoprothèses carotidiennes sont actuellement inscrites sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Marquage CE : Classe III, notification par le British Standard Institution (n°0086), Royaume Uni

■ Description

Le système comprend une endoprothèse et un système de largage :

- Une endoprothèse en nitinol auto-expansible. La longueur peut être, suivant les références, de 20, 30 ou 40 mm. L'endoprothèse est de conception à réseau fermé.

Deux modèles sont disponibles : endoprothèse droite et endoprothèse conique.

- Le système de largage :

Il se compose d'un corps de cathéter, d'un stabilisateur, d'une extrémité, d'une gaine externe distale, et d'une poignée avec un actionneur de déploiement. Deux marqueurs radioopaques situés aux extrémités distales et proximales sont présentes sur le corps du cathéter.

XACT est indiqué pour être utilisé avec le dispositif de protection cérébrale Emboshield.

■ Fonctions assurées

Action mécanique de prévention de la rétractation élastique de la paroi artérielle et le remodelage chronique par ses effets de tuteur.

■ Acte ou prestation associée

EBAF001	Dilatation intraluminale de l'artère carotide interne extracrânienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EBAF010	Dilatation intraluminale de l'artère carotide commune cervicale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EBAF011	Dilatation intraluminale de la bifurcation carotidienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Données non spécifiques de XACT

Un rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé¹ (HAS) est disponible.

Ce rapport a été réalisé en se basant sur l'analyse de la littérature avec prise en compte de l'avis du groupe d'experts.

A l'issu de la recherche bibliographique systématisée, 281 références ont été identifiées, 75 études sélectionnées et analysées (3 revues systématiques, 3 méta-analyses, 7 études comparatives randomisées, 8 études comparatives non randomisées et 54 études non contrôlées) et 7 recommandations ou rapports d'évaluation technologique.

1 Haute Autorité de Santé ; « Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne – Indications des techniques de revascularisation » ; www.has-sante.fr, 2007.

Depuis les années 1990, 6 études^{2, 3, 4, 5, 6, 7} de haut niveau de preuve, prospectives, randomisées, multicentrique comparant l'angioplastie carotidienne à la chirurgie ont été publiées. Les résultats des études les plus récentes (EVA-3S, SPACE) n'ont pas permis de démontrer la non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à l'endartérectomie en terme de mortalité et d'AVC à J30.

- EVA – 3S est une étude « institutionnelle » Française, prospective, ouverte, randomisée, de non-infériorité, comparant l'angioplastie avec stent et protection cérébrale à la chirurgie. Le critère principal d'évaluation était le taux d'AVC ipsi et controlatéral et la mortalité à J30. Cette étude a été prématurément interrompue par le comité de surveillance car il existait significativement plus d'évènements à J 30 dans le groupe angioplastie avec stent. Les équipes chirurgicales ont eu le taux cumulé de morbidité (TCMM) à J 30 le plus faible (3,9 %) de toutes les études randomisées de chirurgie carotidienne (9,9% dans l'étude CAVATAS, de l'ordre de 6% dans NASCET et ECST). Le TCMM à J 30 du groupe angioplastie avec stent (9,6 %) est élevé, comparable à celui obtenu lors de l'étude CAVATAS (10 %), alors que la technicité de l'angioplastie dans l'étude EVA – 3S est plus « évoluée » comportant systématiquement la pose d'un stent et dans 92% des cas une protection cérébrale. Cinq types de stents étaient utilisés (principalement Carotid Wallstent Monorail dans 57%, Acculink 28,5% et Precise RX 10,6%) et associé à 7 types différents de protection cérébrale. La supériorité de la chirurgie est confirmée à 6 mois : le taux d'AVC + décès est de 6,1% dans le groupe chirurgie contre 11,7% dans le groupe angioplastie (p = 0,002).
- SPACE est une étude prospective, internationale, multicentrique, randomisée, de non-infériorité comparant l'angioplastie carotidienne avec stent et éventuellement protection cérébrale à la chirurgie carotidienne. Le critère de jugement principal était le taux cumulé d'infarctus cérébral ipsilatéral (durée des symptômes > 24 heures) et de décès entre la randomisation et J 30. 599 patients ont été inclus dans le groupe angioplastie et 584 dans le groupe chirurgie. Parmi les 599 patients inclus dans le groupe angioplastie, 567 angioplasties avaient été réalisées (en intention de traiter) dont 27 % avec une protection cérébrale. A J 30, le taux cumulé « infarctus cérébraux ipsilatéraux + décès » était pour le groupe angioplastie de 41/599 (6,84 %) contre 37/584 (6,34 %). dans le groupe chirurgie : analyse en différence absolue = 0,51 (IC 90 % - 1,89 – + 2,91, p = 0,09), OR = 1,09 (IC 95 % 0,69 – 1,72) (la limite supérieure de l'intervalle de confiance est > 2,5 %, ce qui ne permet pas de conclure à la non-infériorité). Le taux de tous les AVC ipsilatéraux était de 6,68 % dans le groupe angioplastie contre 5,99 % pour la chirurgie (NS) et le taux de décès était de 0,67 % pour l'angioplastie contre 0,86 % pour la chirurgie (NS). Le taux cumulé à J 30 « mortalité + tous AVC » était de 46/599 (7,68%) dans le groupe angioplastie avec stent contre 38/584 (6,51%) dans le groupe chirurgie (Odds Ratio = 1,19 ; IC 95% : 0.75 – 1.92). Pour l'angioplastie, la survenue du critère principal à J 30 était identique pour les patients traités avec protection cérébrale et pour ceux traités sans protection cérébrale (11/151 (7 %) avec protection versus 7 % sans protection (28/416)). Les résultats de cette étude n'ont pas permis de démontrer la non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à l'endartérectomie.

2 CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357 : 1729-37.

3 Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351 : 1493-501.

4 Mas JL, Chatellier G, pour les id. Endarterectomy versus angioplastie chez les patients ayant une sténose carotide serrée symptomatique: premiers résultats de l'étude EVA-3S. *Rev Neurol* 2007;163 : 13-5.

5 The SPACE Collaborative Group*. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006 ; 368.

6 Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38 : 1589-95.

7 Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998;28 : 326-34.

1.1.2 Données spécifiques à XACT

- L'étude EXACT (Emboshield and XACT Post Approval Carotid Stent Trial), est une étude prospective, multicentrique (128 centres aux Etats-Unis), non randomisée ayant notamment pour objectif :
 - o L'intérêt thérapeutique de XACT utilisé en association avec le protecteur cérébral Emboshield dans des conditions réelles d'utilisation,
 - o d'identifier les événements rares ou inattendus liés à XACT.

Entre novembre 2005 et avril 2007, 2 232 patients ont été inclus dont 658 ont constitué le sous-groupe suivi à 1 an, parmi ceux-ci 101 ont été exclus (perdu de vue, retrait du consentement du patient, décès). Les patients étaient suivis à 1 an en fonction du niveau d'expérience du praticien implanteur selon l'algorithme suivant :

- 3 premiers patients inclus par centre par les praticiens ayant un niveau d'expérience 1 (plus haut niveau d'expérience : au moins 25 implantations d'endoprothèses en tant qu'opérateur principal et 5 utilisant Emboshield) ou ayant un niveau d'expérience 2 (investigateur dans un centre et opérateur principal pour au moins 5 implantations d'endoprothèses),
- 5 premiers patients inclus par centre par les praticiens ayant un niveau d'expérience 3 (le chirurgien devait être qualifié par un programme d'entraînement et avoir effectué au moins 10 procédures, avoir effectué au moins 25 implantation d'endoprothèses comme opérateur principal ou secondaire et 10 comme opérateur principal et avoir effectué au moins 25 angiographies de la carotide)

Les patients inclus étaient considérés à haut risque chirurgical avec des sténoses carotidiennes symptomatiques $\geq 50\%$ (évaluées par ultrasons ou angiographie) (230/2231 (10,3%)) soit des sténoses asymptomatiques $\geq 80\%$ (évaluées par ultrasons ou angiographie).

Les deux critères de jugement principaux étaient :

- le taux d'accident vasculaire cérébral (AVC), le taux d'infarctus myocarde (IDM) et la mortalité à J30, évalués pour tous les patients inclus
- le taux de « mortalité J 30 + AVC J 30 + infarctus myocarde J 30 + AVC ipsilatéraux J 30 – J 365 » évalué pour le sous groupe de patients suivi à 1 an.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	N =2 232
Caractéristiques démographiques	
Âge	
Moyenne $\pm$ SD	72,91 $\pm$ 8.93
Âge $\geq$ 80 ans	23,9% (534 / 2232)
Sexe (Homme)	63,2 % (1411 / 2232)
Caractéristiques médicales	
Diabète	34,7 % (770 / 2222)
Hypertension	89,5 % (1985 / 2219)
Hypercholestérolémie	74,4 % (1317/ 1771)
Tabagisme	19,6 % (427 / 2180)
Patients symptomatiques*	10,3 % (230 / 2231)

* Patients ayant un AVC, un accident ischémique transitoire ou une amaurose fugace de moins de 6 mois

Les résultats sur le critère de jugement principal à 30 jours sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critère de jugement principal à 30 jours

Evénements hiérarchiques	N = 2 145*
Décès, AVC et IDM [IC 95%]	4,1% (89/2145) [3,3%, 5,1%]
Décès	19
AVC totaux	68
- AVC majeurs	14
- AVC mineurs	54
IDM	2
AVC et décès [IC 95%]	4,1% (87/2145) [3,3%, 5,0%]
AVC majeurs et décès [IC 95%]	1,5% (33/2145) [1,1%, 2,2%]

* 87 patients n'ont pas pu être évalués en l'absence de données disponibles

A 1 an, le taux de « mortalité J 30 + AVC J 30 + infarctus myocarde J 30 + AVC ipsilatéraux J 30 – J 365 » était de 6,1% évalué pour le sous groupe de patients suivi à 1 an.
Dans ce sous groupe de patients, 4 nouveaux AVC ipsilatéraux sont survenus.

1 365 évènements indésirables ont été rapportés pour tous les sujets traités (n = 2 232).
Le nombre d'évènements indésirables rapportés à 30 jours sont décrits dans le tableau 3
Tableau 3 : Nombre d'évènements indésirables à J30

Type d'Evènements indésirables (EI)	EI non graves n (%)	EI graves n (%)	Total des EI n (%)
AVC	26 (1,16%)	51 (2,28%)	77 (3,45%)
IM	0	4 (0,18%)	4 (0,18%)
EI imputable au dispositif	174 (7,8%)	38 (1,7%)	212 (9,5%)
EI neurologiques autres que les AVC	120 (5,38%)	10 (0,45%)	130 (5,82%)
EI imputables à la procédure	297 (13,31%)	69 (3,09%)	366 (16,4%)
Autres	40 (1,79%)	35 (1,57%)	75 (3,36%)

Les principaux évènements indésirables associés au dispositif étaient : des arythmies (49/212), des asystolies/bradycardies (5/212), des dissections (6/212), des hypotensions (136/212).

Chez les 658 patients suivis à 1 an, 315 évènements indésirables sont survenus après 30 jours, dont 22 au delà de 365 jours.

La pose de l'endoprothèse XACT a été entreprise chez 2 239 patients. Le taux de succès technique de mise en place de l'endoprothèse carotidiennes XACT était de 2 224/2 239 (99,3%).

L'utilisation du système de protection cérébrale Emboshield a été entreprise chez 2 196 patients, le taux de succès technique de mise en place était de 2 162/ 2 196 (98,2%).

Trois fractures de stent ont été rapportées. Une a nécessité une angioplastie avec pose de stent.

- L'étude SECuRITY (registry study to evaluate the Mednova Emboshield Bare Wire Cerebral Protection System and XACT Stent in Patients at High Risk for Carotid Endarterectomy) prospective, multicentrique, non-randomisée ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse XACT en association avec le système de protection cérébral Emboshield a été identifiée. Cette étude a inclus 339 patients à haut risque chirurgical dans 30 centres aux Etats-Unis et en Australie. Cette étude n'ayant pas fait l'objet d'une publication, n'a pas pu être retenue.

Données de matériovigilance :

En Europe, entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 septembre 2009, 10 696 endoprothèses XACT ont été distribuées. Durant cette période, 14 incidents de matériovigilances ont été rapportés en Europe (aucun en France).

L'analyse des données disponibles est favorable à l'utilisation de l'endoprothèse XACT.

Néanmoins la Commission estime nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires.

Au vu des données disponibles dans les études, les indications retenues par la Commission sont les sténoses de la bifurcation carotidienne (sténoses athérosclérotiques, sténoses radiales et sténoses post-chirurgicales) ,chez les patients à haut risque.

1.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La base du traitement des sténoses carotidiennes est le traitement médical (le plus souvent aspirine + clopidogrel) en association avec la réduction des facteurs de risque vasculaire. Un geste de revascularisation peut être indiqué en fonction du degré de la sténose et de son caractère symptomatique ou non.

Deux techniques de revascularisation des sténoses de la bifurcation carotidienne sont disponibles :

- la chirurgie (essentiellement endartérectomie)
- le traitement endovasculaire (angioplastie avec stenting).

- la chirurgie :

Elle est réalisée selon différentes procédures chirurgicales et de protection cérébrale. Les techniques de chirurgie restauratrice sont dominées par l'endartérectomie dont les modalités sont diverses.

- l'angioplastie carotidienne

L'angioplastie carotidienne est une technique en évolution depuis 15 ans.

Les premières procédures ont été réalisées simplement par angioplastie au ballonnet.

Dans un deuxième temps, elles ont été réalisées avec pose d'une endoprothèse (stent) pour réduire les risques de dissection, stabiliser la zone pariétale de l'angioplastie et réduire le risque de récurrence de sténose. Depuis quelques années, la procédure est le plus souvent accompagnée d'une protection cérébrale visant à réduire la migration d'embolies en aval du vaisseau traité.

Actuellement, toutes les angioplasties carotidiennes sont effectuées avec pose d'une endoprothèse. Les angioplasties simples au ballonnet ne sont plus réalisées. L'utilisation d'une protection cérébrale n'est pas systématique mais doit se discuter en fonction des conditions anatomiques et cliniques du patient.

Le patient est traité par une association d'anti-agrégants plaquettaires (classiquement aspirine + clopidogrel) 48 à 72 heures avant la procédure. Cette association d'anti-agrégants sera conservée 1 mois après la procédure. Le traitement anti-agrégant (classiquement de l'aspirine) étant ensuite maintenu définitivement.

Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques:

- la chirurgie est actuellement la technique de référence.

Le bénéfice du traitement chirurgical (endartérectomie carotidienne principalement) a été démontré pour les sténoses carotidiennes symptomatiques dans les années 1990-2000 par les grandes études prospectives multicentriques NASCET⁸ (incluant 2885 patients dont 659 symptomatiques $\geq$ 70 %) et ECST⁹ (incluant 3018 patients symptomatiques). Celles-ci ont démontré que la chirurgie carotidienne diminuait, par rapport au traitement médical seul, le risque de récurrence pour les sténoses carotidiennes symptomatiques serrées (c'est-à-dire > 70 %).

Les indications de la chirurgie carotidienne sont notées dans le tableau ci-dessous :

Indications de la chirurgie carotidienne	
Degré de sténose symptomatique Score « NASCET »	Indications
- 70 – 99%	la chirurgie est indiquée avec un bénéfice équivalent pour les hommes et les femmes
- Sténoses « sub-occlusives »	Pas de conclusion quant à la nécessité ou non d'une intervention (petit échantillon, peu d'évènements)
- 50 – 69%	la chirurgie peut être indiquée mais avec un moindre bénéfice en particulier chez les femmes
- < 50%	la chirurgie carotidienne n'est pas utile
- < 30%	la chirurgie carotidienne est délétère

- pour les patients atteints d'accident ischémique transitoire (AIT) et d'infarctus cérébral modéré ou régressif (population incluse dans NASCET et ECST), il y a bénéfice à réaliser au

8 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1415-25.

9 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351 : 1379-87.

plus tôt la chirurgie carotidienne lorsqu'elle est indiquée (< 2 semaines) par rapport à un traitement différé ; il y a indication à opérer au plus tôt (<2 semaines) les patients atteints d'AIT ou d'infarctus cérébral modérés ou régressifs ;

- les patients âgés de plus de 75 ans tirent plus de bénéfice de la chirurgie que les patients de moins de 65 ans, et d'autant plus chez les hommes ;
- dans les études NASCET et ECST (1991), le TCMM (taux cumulé de morbi-mortalité à J 30) observé par les équipes chirurgicales était de l'ordre de 6%. Dans l'étude française EVA-3S (2006), il était de 3,9%.

- L'angioplastie carotidienne avec stent, réalisée en respectant les bonnes pratiques de réalisation de cet acte peut être discutée dans les conditions suivantes :

- si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques (paralysie récurrentielle controlatérale, immobilité du cou, trachéotomie, lésions tissulaires sévères ou sténoses carotidiennes inaccessibles) ;

- si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire, avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique :

1. risque clinique : insuffisance cardiaque avec FE $\leq$ 30%, insuffisance respiratoire sévère, cardiopathie ischémique instable, cardiopathie valvulaire sévère ;
2. risque hémodynamique : occlusion de la carotide controlatérale. La présence d'une occlusion de la carotide controlatérale ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie. Elle peut faire discuter une revascularisation avec shunt ou une angioplastie avec stent, sans qu'il y ait de preuve de la supériorité d'une de ces stratégies dans cette indication ;
3. risque thérapeutique : patients recevant déjà un traitement anti-agrégant associant aspirine et clopidogrel qui ne peut être interrompu. Cependant, ce double traitement anti-agrégant ne constitue pas une contre-indication formelle à la chirurgie et il convient de s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes.

L'angioplastie est indiquée pour des sténoses > à 50%.

Traitement des sténoses athéroscléreuses asymptomatiques :

- La chirurgie n'est pas indiquée pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques < 60%. Elle peut être proposée pour les sténoses asymptomatiques $\geq$ 60% en fonction de différents paramètres (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité du degré de sténose) et pour les équipes chirurgicales dont le taux attendu de morbi-mortalité à J30 est inférieur à 3%.

Indications de la chirurgie carotidienne	
Degré de sténose asymptomatique Score « NASCET »	Indications
- < 60%	la chirurgie n'est pas indiquée
- $\geq$ 60%	Chirurgie peut être proposée en fonction de différents paramètres (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité du degré de sténose) et pour les équipes chirurgicales dont le taux attendu de morbi-mortalité à J30 est inférieur à 3%

Le risque de présenter un infarctus cérébral ipsilatéral est estimé à 2 % par an chez les patients porteurs de sténoses asymptomatiques $\geq$ 60 %. Les études ACAS¹⁰ et ASCT¹¹ ont montré une

10 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004 ; 363 : 1491-502.

11 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995 ; 273 : 1421-8.

réduction du risque d'AVC à 5 ans de l'ordre de 6 % par rapport au traitement médical chez les patients porteurs de sténoses asymptomatiques ≥ 60 %.

- Il n'existe pas d'indication démontrée à l'angioplastie avec stent pour les sténoses asymptomatiques de la carotide.
Néanmoins, exceptionnellement, si une revascularisation est jugée nécessaire (sténoses asymptomatiques $\geq 60\%$), une angioplastie avec stent pourrait être proposée au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal.

Sténoses radiques et resténoses post-chirurgicales :

- L'angioplastie représente une alternative à la chirurgie pour le traitement des resténoses post-chirurgicales et des sténoses radiques, lorsqu'un geste de revascularisation est indiqué.

Des études de faible niveau de preuve, non contrôlées, le plus souvent rétrospectives, incluant de petits effectifs de patients ont montré de bons résultats en terme de mortalité et d'AVC à J30. Néanmoins, aucune étude comparant les différentes modalités thérapeutiques n'est disponible dans la littérature.

En pratique, le choix de la stratégie thérapeutique doit se discuter en fonction du caractère symptomatique ou non de la sténose, de son degré de sévérité, de l'espérance de vie et de paramètres anatomiques (avis du groupe de travail). Ce choix thérapeutique doit être discuté en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique.

Contre-indications de l'angioplastie avec stent :

L'angioplastie avec stent est contre-indiquée en cas de difficultés anatomiques rendant difficile la navigation endovasculaire au niveau de la crosse aortique ou de la sténose carotidienne ainsi qu'en présence d'un thrombus au niveau de la sténose. La réalisation d'une angioplastie carotidienne avec stent est à plus haut risque chez les patients âgés de 80 ans et plus.

Lorsqu'un geste de revascularisation est nécessaire, il existe un intérêt thérapeutique au traitement endovasculaire :

- ***des sténoses athéroscléreuses (> 50 %) symptomatiques, si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque,***
- ***des sténoses radiques et post-chirurgicales.***

Sont exclus les patients ayant des difficultés anatomiques rendant difficile la navigation endovasculaire au niveau de la crosse aortique ou de la sténose carotidienne ainsi qu'en présence d'un thrombus au niveau de la sténose.

XACT a une place dans la stratégie thérapeutique :

- ***du traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques ($> 50\%$) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'angioplastie dans cette indication.***

Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq 60\%$) la place dans la stratégie thérapeutique de XACT est exceptionnelle si une revascularisation est jugée nécessaire.

- ***du traitement des sténoses radiques et post-chirurgicales. La chirurgie est une alternative à l'angioplastie dans ces indications.***

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les sténoses de la carotide peuvent se compliquer d'infarctus cérébral pouvant entraîner la mort ou un handicap sévère.

Le caractère de gravité des sténoses de la carotide est fonction de leurs caractéristiques :

- Sténoses athéroscléreuses de la carotide

15 –20% des infarctus cérébraux sont attribués à l'athérosclérose des artères à destination encéphalique (principalement la carotide¹²). Les infarctus cérébraux représentent 80 à 85% des l'ensemble des AVC¹³.

En France, l'incidence des AVC était de 99,14 nouveaux cas d'AVC/100 000 habitants par an sur la période 2000 – 2004¹⁴.

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral ipsilatéral des sténoses athéromateuses symptomatique (sténose carotidienne qui a été responsable d'un infarctus cérébral, d'un AIT ou d'un accident rétinien (amaurose transitoire ou ischémie) dans le territoire ipsilatéral d'aval) est estimé à environ 13% par an⁸.

Le risque de présenter un infarctus ipsilatéral à moyenne et longue échéance chez les patients porteurs d'une sténose asymptomatique $\geq 60\%$ est estimé environ à 2% par an¹⁵ (estimation de 11% à 5 ans pour un suivi moyen de 2,7 ans).

- Sténoses radicales et post-chirurgicales

Les sténoses post-radiothérapeutiques surviennent entre 5 et 10 ans après la radiothérapie. La morbi-mortalité des patients porteurs de sténoses radicales serait principalement de nature carcinologique.

Le pourcentage des resténoses supérieures à 50 % après une chirurgie carotidienne serait de 10 %.

Les sténoses de la carotide sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les sténoses athéroscléreuses de la carotide représentent 96 à 97% des sténoses de la carotide pour lesquelles un geste de revascularisation a été proposé dans le registre CAROTIDE-ARHIF¹⁶.

Elles siègent essentiellement au niveau de la bifurcation carotidienne ou à l'origine de la carotide interne. Elles sont fréquentes : leur prévalence pour les sténoses supérieures à 50 % est de 5 à 10 % des sujets de plus de 65 ans dans la population générale et de 20 à 30 % des patients ayant une coronaropathie ou une artériopathie des membres inférieurs symptomatiques

2.3 Impact

Lorsqu'un geste de revascularisation est nécessaire :

- Dans le traitement des sténoses athéroscléreuses (> 50 %) symptomatiques, si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque, les endoprothèses carotidiennes représentent la seule alternative de traitement.

12 Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005 ; 65 : 794-801.

13 Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral. Aspects médicaux. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.

14 Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006 ; 37 : 1674-9.

15 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995 ; 273 : 1421-8.

16 Agence Régionale de l'Hospitalisation d'Ile de France. Registre Carotide ARHIF 2004. <[http://www.parhtage.sante.fr/re7/idf/site.nsf/\(webpub\)/registre_CAROTIDE-ARHIF](http://www.parhtage.sante.fr/re7/idf/site.nsf/(webpub)/registre_CAROTIDE-ARHIF)>.

Sont exclus les patients ayant des difficultés anatomiques rendant difficile la navigation endovasculaire au niveau de la crosse aortique ou de la sténose carotidienne ainsi qu'en présence d'un thrombus au niveau de la sténose.

- Dans le traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales, la chirurgie est une alternative au traitement endovasculaire.

La Commission note cependant la difficulté opératoire de la mise en place du stent et le besoin d'acquérir des données complémentaires, qui justifient des mesures particulières de suivi.

Dans les indications retenues, XACT présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des sténoses de la carotide.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu de XACT est suffisant pour l'inscription 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 des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50%) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique.***

Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq$ 60%) XACT est exceptionnellement indiqué si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal.

- ***Traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales.***

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

Les données cliniques étant limitées, le service attendu suffisant est accordé sous conditions :

- de la mise en place d'une étude de suivi exhaustive dont le protocole commun doit être transmis à la HAS. L'industriel devra constituer ce protocole après consultation des sociétés savantes concernées.
- d'une communication annuelle de ce suivi à la CNEDiMTS.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.

La Commission souligne la difficulté opératoire de mise en place des endoprothèses qui doit être réservée :

- A un opérateur ayant une expérience d'au moins 25 angioplasties avec stent de la carotide.
- A des centres disposant des compétences pour pouvoir prendre en charge un accident vasculaire aigu ou disposant d'un accès à une unité spécialisée neurovasculaire. La salle interventionnelle doit disposer d'une angiographie numérisée avec capacités de soustraction, d'une table mobile et d'un arceau commandé par l'opérateur ainsi que du matériel d'anesthésie-réanimation. La présence d'un anesthésiste est recommandée ;
- Aux centres participant à cette étude de suivi.

Il est souhaitable que les structures professionnelles représentatives mettent en place une formation sur les techniques d'angioplastie carotidienne.

Amélioration du Service Attendu

Les résultats des études randomisées européennes multicentriques comparant la chirurgie et l'angioplastie avec stent (EVA-3S et SPACE) n'ont pas démontré l'intérêt de l'angioplastie avec stent par rapport à la chirurgie en terme de mortalité et d'accident vasculaire cérébral (AVC) à J30 chez les patients sans sélection de leur risque médico-chirurgical.

Aucune donnée permettant de comparer XACT aux autres endoprothèses carotidiennes est disponible.

Dans les indications retenues, chez les malades nécessitant un geste de revascularisation et pour lesquels la chirurgie n'est pas le traitement de choix, au terme d'une discussion en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique, XACT n'apporte pas d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres endoprothèses carotidiennes.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement d'inscription sera subordonné à la mise en place d'une étude de suivi de l'ensemble des patients traités par angioplastie avec stent carotidien.

L'objectif principal de ce suivi sera d'évaluer le taux cumulé de morbi-mortalité à J30 (taux cumulé de mortalité (de toutes causes) et d'AVC (ipsi- et controlatéral) au 30^{ème} jour), par indication et selon l'utilisation ou non d'une protection cérébrale, de ces patients.

Les objectifs secondaires de cette étude de suivi sont de décrire :

- les caractéristiques des patients implantés (âge, sexe, comorbidités, antécédents vasculaires),
- les indications justifiant de la mise en place d'un stent carotidien,
- les caractéristiques de la sténose (étiologie, degré de sténose, caractère symptomatique ou asymptomatique),
- les caractéristiques de l'endoprothèse et ses évolutions
- les caractéristiques de l'opérateur (spécialité, nombre d'angioplasties carotidiennes réalisées lors de la mise en place de ce suivi).
- la procédure d'angioplastie (protection cérébrale, anesthésie, traitement médical péri-procédure, durée de la procédure, durée de séjour, taux de succès technique),

La CNEDiMTS recommande que cette étude soit commune à toutes les endoprothèses carotidiennes inscrites sur la LPPR.

La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.

Durée d'inscription proposée :

Jusqu'à la fin de prise en charge des autres endoprothèses carotidiennes déjà inscrites à la LPPR (1^{er} octobre 2012)

Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques suffisamment précises et pertinentes pour estimer, le nombre de patients relevant de chacune des indications retenues.

Le nombre d'endartérectomies recensées par les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) dans l'ensemble des établissements privés ou publics de l'ordre de 16 900 par an, en 2008 :

Année	2007	2008
CCAM : Thromboendartérectomie de la bifurcation carotidienne acte : EBFA002, EBFA006, EBFA008, EBFA012, EBFA015, EBFA016	16 398	16 895

Année	2007	2008
CCAM : Dilatation intraluminale de la bifurcation carotidienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF011)	177	222
Dilatation intraluminale de l'artère carotide interne extracrânienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF001)	246	268
Dilatation intraluminale de l'artère carotide commune cervicale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF010)	195	249
Total	618	739

Le nombre d'actes total en 2008 est donc d'environ 17 600.

D'après les données du registre ARHIF, en 2003, parmi les 1251 patients revascularisés, 1182 présentaient une sténose athéroscléreuse, soit 94,5%. De plus 30 % des patients présentaient une sténose symptomatique et 70% une sténose asymptomatique.

Le nombre de sténoses athéroscléreuses revascularisées par an est de l'ordre de 16 660 dont 5 000 symptomatiques et 11 660 asymptomatiques.

Les experts estiment que 10 à 20 % des sténoses symptomatiques peuvent être considérées comme contre-indiquant la chirurgie ou à haut risque (soit 500 à 1 000 par an) et moins de 3 % des sténoses asymptomatiques peuvent être considérées comme contre-indiquant de la chirurgie soit 580 par an.

Pour les sténoses post-chirurgicales, le registre ARHIF rapporte un pourcentage de 2,4% des patients revascularisés. Le nombre de patients présentant une sténose post-chirurgicale et ayant un geste de revascularisation est de 422.

Pour les sténoses radiques, le registre ARHIF rapporte un pourcentage de 1,8% des patients revascularisés. Le nombre de patients présentant une sténose radique et ayant un geste de revascularisation est de 317.

Les experts estiment que au maximum 60% des sténoses radiques et post-chirurgicales sont traitées par voie endovasculaire, soit de l'ordre de 443 interventions par an.

Au total, la population cible de XACT peut être comprise entre 1 520 et 2 020 patients par an.