



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
13 juin 2007

CONCLUSIONS

Nom : **PROTEGE Rx, endoprothèse carotidienne auto-expansible**

Modèles et références retenus :

Endoprothèse droite					
		Longueur (mm)			
		20	30	40	60
Diamètre (mm)	6	SEPX-6-20-135	SEPX-6-30-135	SEPX-6-40-135	SEPX-6-60-135
	7	SEPX-7-20-135	SEPX-7-30-135	SEPX-7-40-135	SEPX-7-60-135
	8	SEPX-8-20-135	SEPX-8-30-135	SEPX-8-40-135	SEPX-8-60-135
	9	SEPX-9-20-135	SEPX-9-30-135	SEPX-9-40-135	SEPX-9-60-135
	10	SEPX-10-20-135	SEPX-10-30-135	SEPX-10-40-135	SEPX-10-60-135
Endoprothèse anatomique					
Diamètre (mm)	8-6	-	SEPX-8-6-30-135	SEPX-8-6-40-135	-
	10-7	-	SEPX-10-7-30-135	SEPX-10-7-40-135	-

Fabricant : **EV3 Inc**

Demandeur : **EV3 SAS, France**

Données disponibles :

Etudes :

2 études spécifiques à l'endoprothèse Protégé Rx sont fournies :

- L'étude CREATE registre prospectif, multicentrique (32 centres américains) incluant 419 patients traités par angioplastie carotidienne avec stent et protection cérébrale. Les patients étaient considérés comme étant à « haut risque pour une intervention chirurgicale », soit pour des raisons cliniques (76,3%), soit pour des raisons anatomiques (53%), soit les 2 (29%). Les sténoses carotidiennes étaient essentiellement des sténoses asymptomatiques (17,4% de sténoses symptomatiques), les étiologies étaient hétérogènes (24% de resténoses post-chirurgicales...). Le critère de jugement principal était un critère composite associant à J 30 « mortalité + AVC ipsilatéral + AVC contre-latéral lié à la procédure + infarctus du myocarde ». Le taux de « mortalité + AVC ipsilatéral + AVC contre-latéral lié à la procédure + infarctus du myocarde » était de 26/419 (6,2%) à J30.
- L'étude PROCAR essai prospectif, non randomisé, multicentrique (9 centres en Europe) incluant 77 patients. Le critère de jugement principal était un critère composite associant à J30 « AVC (majeur ou mineur) + mortalité ». Le taux d'AVC+mortalité était de 4/77 (5,2%) à J30.

Les conclusions du rapport de la HAS réalisé en se basant sur l'analyse de la littérature avec prise en compte de l'avis du groupe d'experts.

Données de matériovigilance :

Aucune notification n'a été effectuée

Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de Protégé Rx 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. Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq$ 60%) Protégé Rx 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 radiques et post-chirurgicales.
Eléments conditionnant le SR : Spécifications techniques : Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant 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 CEPP. 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 au suivi exhaustif. Il est souhaitable que les sociétés savantes mettent en place une formation sur les techniques d'angioplastie carotidienne.
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, Protégé Rx apporte une Amélioration du Service Attendu modérée (ASA III).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

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 controlatéral) au 30^{ième} 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 CEPP 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 :	1200 à 1 650 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.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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.

▪ Modèles et références

Endoprothèse droite					
		Longueur (mm)			
		20	30	40	60
Diamètre (mm)	6	SEPX-6-20-135	SEPX-6-30-135	SEPX-6-40-135	SEPX-6-60-135
	7	SEPX-7-20-135	SEPX-7-30-135	SEPX-7-40-135	SEPX-7-60-135
	8	SEPX-8-20-135	SEPX-8-30-135	SEPX-8-40-135	SEPX-8-60-135
	9	SEPX-9-20-135	SEPX-9-30-135	SEPX-9-40-135	SEPX-9-60-135
	10	SEPX-10-20-135	SEPX-10-30-135	SEPX-10-40-135	SEPX-10-60-135
Endoprothèse anatomique					
Diamètre (mm)	8-6	-	SEPX-8-6-30-135	SEPX-8-6-40-135	-
	10-7	-	SEPX-10-7-30-135	SEPX-10-7-40-135	-

▪ Conditionnement

Unitaire

▪ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Lorsqu'une revascularisation d'une sténose serrée de la bifurcation carotidienne est indiquée en présence de symptômes neurologiques et d'un degré de sténose $\geq 50\%$, ou en absence de symptôme neurologique et d'un degré de sténose $\geq 80\%$.

en cas :

- De contre indication à la chirurgie ou,
- De facteurs de co-morbidités cliniques ou hémodynamiques élevés pour la chirurgie ou,
- De sténoses non-athéromateuses : radique, post-endartérectomie.

Historique du remboursement

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

Aucune endoprothèse carotidienne est actuellement inscrite sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe III notification par SGS United Kingdom (n° 120), Grande Bretagne.

■ Description

Le système comprend une endoprothèse et un cathéter de mise en place :

- Une endoprothèse auto-expansible.

Elle est constituée d'un alliage de nickel et de titane (nitinol) prémonté sur un système de mise en place à échange rapide (Rx). Le stent est de conception à réseau ouvert. Des repères radioopaques sont présents à ses extrémités distales et proximales.

Deux modèles sont disponibles : endoprothèse droite et endoprothèse anatomique.

- Un cathéter de mise en place à échange rapide (Rx)

Le système de mise en place monorail se compose : d'un corps interne, d'une gaine externe et d'un robinet verrouillant l'ensemble.

■ 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 PROTEGE RX

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 systématique, 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.

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.

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.

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(9270):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 PROTEGE RX

2 études spécifiques à l'endoprothèse Protégé Rx sont fournies :

- L'étude CREATE^{8, 9}, registre prospectif, multicentrique (32 centres américains) incluant 419 patients traités par angioplastie carotidienne avec stent et protection cérébrale. Les patients étaient considérés comme étant à « haut risque pour une intervention chirurgicale », soit pour des raisons cliniques (76,3%), soit pour des raisons anatomiques (53%), soit les 2 (29%). Les sténoses carotidiennes étaient essentiellement des sténoses asymptomatiques (17,4% de sténoses symptomatiques), les étiologies étaient hétérogènes (24% de resténoses post-chirurgicales...).
Le critère de jugement principal était un critère composite associant à J 30 « mortalité + AVC ipsilatéral + AVC contro-latéral lié à la procédure + infarctus du myocarde ». Ce critère était de 26/419 (6,2%) à J30.
- L'étude PROCAR¹⁰ essai prospectif, non randomisé, multicentrique (9 centres en Europe) incluant 77 patients. Le critère de jugement principal était un critère composite associant à J30 « AVC (majeur ou mineur) + mortalité ». Ce critère était de 4/77 (5,2%).

Aucune donnée de matériovigilance n'a été notifiée.

L'analyse des données disponibles est favorable à l'utilisation de Protégé Rx.

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 athéroscléreuses, sténoses radiques et sténoses post-chirurgicales), chez les patients à haut risque.

1.2 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).

⁸ Safian RD, Bacharach JM, Ansel GM, et al. Carotid stenting with a new system for distal embolic protection and stenting in high-risk patients: the Carotid Revascularization with ev3 Arterial Technology Evolution (CREATE) feasibility trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:1-6.

⁹ Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, et al. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis, *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 2006 ; 47, No. 12.

¹⁰ Sugita J, Cremonesi A, Van Elst F, Stockx L, Mathias K et al. European Carotid PROCAR Trial: Prospective multicenter trial to evaluate the safety and performance of the ev3 Protégé™ stent in the treatment of carotid artery stenosis – 1- and 6- month follow-up. *J Interven Cardiol* 2006 ; 19 : 215-221.

- 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 NASCET¹¹ (incluant 2885 patients dont 659 symptomatiques $\geq 70\%$) et ECST¹² (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

¹¹ 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.

¹² Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998 351 : 1379-87.

- 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 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 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 ≥ 60 %. Les études ACAS¹³ et ASCT¹⁴ ont montré une 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.

¹³ 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.

¹⁴ Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995 ; 273 : 1421-8.

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

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

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 carotide¹⁵). Les infarctus cérébraux représentent 80 à 85% des l'ensemble des AVC¹⁶.

En France, l'incidence des AVC était de 99,14 nouveaux cas d'AVC/100 000 habitants par an sur la période 2000 – 2004¹⁷.

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 an¹⁸ (estimation de 11% à 5 ans pour un suivi moyen de 2,7 ans).

- Sténoses radiques et post-chirurgicales

Les sténoses post-radiothérapeutiques surviennent entre 5 et 10 ans après la radiothérapie. La morbi-mortalité des patients porteurs de sténoses radiques 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995 ; 273 : 1421-8.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les sténoses athéromateuses 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-ARHIF¹⁹.

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.
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 radiques 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, Protégé Rx 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 Protégé Rx 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 (≥ 60%) Protégé Rx 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 radiques et post-chirurgicales.***

¹⁹ 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)> [consulté le 20-9-2006].

Eléments 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 CEPP.

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 sociétés savantes 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.

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, Protégé Rx apporte une Amélioration du Service Attendu modérée (ASA III).

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^{ième} 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 CEPP 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 :

3 ans

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 15 500 par an, en 2005 :

Année	2004	2005
CdAM endartérectomie de la bifurcation carotidienne : ACTES K570 et K 571	5836	859
CCAM : Thromboendartérectomie de la bifurcation carotidienne acte : EBFA002, EBFA006, EBFA008, EBFA012, EBFA015, EBFA016	8708	14771
Total	14 544	15 630

Le nombre d'angioplastie réalisées en 2005 effectuées que dans le cadre du protocole EVA-3S. est de 426.

Année	2004	2005
CdAM: Angioplastie d'élargissement isolée de la bifurcation carotidienne ACTES K572	63	22
CCAM : Dilatation intraluminale de la bifurcation carotidienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF011)	344	171
Dilatation intraluminale de l'artère carotide interne extracrânienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF001)	133	233
Total	477	404

Le nombre d'actes total en 2005 est donc d'environ 16 000.

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 15 200 dont 4561 symptomatiques et 10 640 asymptomatiques.

Les experts estiment que 10 à 20 % des sténoses symptomatiques peuvent être considérées comme contre-indiquant la chirurgie ou à haut risque (soit 455 à 910 par an) et moins de 3 % des sténoses asymptomatiques peuvent être considérées comme contre-indiquant de la chirurgie soit 319 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 385.

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 288.

Les experts estiment que au maximum 60% des sténoses radiques et post-chirurgicales sont traitées par voie endovasculaire, soit de l'ordre de 400 interventions par an.

Au total, la population cible Protégé Rx peut être comprise entre 1200 et 1 650 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Rubrique	Description
Référence	Sugita J, Cremonesi A, Van Elst F, Stockx L, Mathias K et al. European Carotid PROCAR Trial: Prospective multicenter trial to evaluate the safety and performance of the ev3 Protégé™ stent in the treatment of carotid artery stenosis – 1- and 6- month follow-up. <i>J Interven Cardiol</i> 2006;19:215-221
Type d'étude	Essai prospectif, non randomisé, multicentrique
Date et durée de l'étude	Début d'inclusion : 30 Juin 2003 Fin d'inclusion : 25 Octobre 2003 Dernier suivi : 13 Mai 2004
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et la performance de l'endoprothèse auto-expansible Protégé dans le traitement de sténoses de l'artère carotidienne commune et/ou interne chez des patients symptomatiques et asymptomatiques. Un système de protection embolique de type filtre a été utilisé en association de l'endoprothèse
METHODE	
Critères d'inclusion	- o Patients de plus de 18 ans - o Patients ayant sténose ou une resténose de l'artère carotide commune et/ou interne pouvant être traité par voie endovasculaire - o Utilisation d'un système de protection cérébrale - o Sténose ou une resténose définies selon les critères de l'étude NASCET par : ▪ sténose asymptomatique $\geq 80\%$. ▪ sténose symptomatique $\geq 70\%$. - o Diamètre compris entre 4,5 mm et 9,5 mm et permettant le positionnement d'un filtre système de protection embolique en position distale du endoprothèse et du ballon. - o Patients symptomatiques définis par : patients ayant une sténose carotidienne associée à un accident ischémique transitoire ipsilatéral ou un accident rétinien (amaurose transitoire), un accident ischémique transitoire ipsilatéral hémisphérique, un accident vasculaire cérébral dans les 6 derniers mois.
Cadre et lieu de l'étude	9 centres participants en Europe : Italie, Belgique, Allemagne, Pays-Bas et France Patients hospitalisés
Produits étudiés	Endoprothèse Protégé GPS
Critère de jugement principal	Taux d'évènements indésirables neurologiques majeurs (AVC majeur ou mineur ou décès) associé au dispositif ou à la procédure à 30 jours La distinction entre un AVC majeur ou mineur est basée sur l'évaluation neurologique suivant l'échelle NIHSS, l'index de Barthel et le score de Rankin.
Critères de jugement secondaire	Succès technique : Capacité à positionner l'endoprothèse Protégé en utilisant un système de protection embolique de type filtre avec une sténose résiduelle inférieure à 30%. Efficacité : Efficacité de l'endoprothèse à maintenir le diamètre luminal du vaisseau, évaluée par scanner Duplex à 1 mois et à 6 mois. Taux d'évènements indésirables neurologiques majeurs en fin d'hospitalisation et à 6 mois.
Taille de l'échantillon	77 patients
Méthode de randomisation	Non applicable (NA)
Méthode d'analyse des résultats	Analyse statistique sur la population en intention de traiter .

RESULTATS						
Nombre de sujets analysés	77 (31 symptomatiques et 46 asymptomatiques)					
Durée du suivi	1 et à 6 mois post procédure					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques démographiques des patients inclus					
	Caractéristiques démographiques	Patients symptomatiques N = 31		Patients asymptomatiques N= 46		Total N= 77
	Age moyen (DS)	73,6 (7,8)		71,7 (7,5)		72 (8)
	Médiane	74		71		73
	Min-Max	55 - 87		56 - 85		55 - 87
	Sexe n (%)					
	Homme	24	77,4	31	67,4	55 (71,4%)
	Femme	7	22,6	15	32,6	22 (28,6%)
	Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion					
	Caractéristiques cardiaques	Patients symptomatiques N = 31		Patients asymptomatique s N= 46		Total N= 77
	Angor (Classification CSS)					
	Absence	28		37		65
	1	1		3		4
	2	1		1		2
	4	0		1		1
	Non connu	1		4		5
	Insuffisance cardiaque	3		4		7
	Hypertension nécessitant un traitement	28		41		69
	Hyperlipidémie nécessitant un traitement	15		28		43
	Caractéristiques neurologiques	Patients symptomatiques N = 31		Patients asymptomatiques N= 46		Total N= 77
	Endartérectomie	1		9		10
Ischémie de l'artère ophtalmique	0		5		5	
Ischémie de l'artère antérieure	1		1		2	
Ischémie de l'artère cérébrale moyenne	7		4		11	
Ischémie lacunaire	2		3		5	
Accident ischémique transitoire	24		4		28	
Bruits carotidiens	18		33		51	
AVC	8		6		14	
Autres traitements de la carotide	4		1		5	

	Caractéristiques des lésions pré-procédures			
	Caractéristiques des lésions	Patients symptomatiques N = 31	Patients asymptomatiques N= 46	Total N= 77
	Longueur de la sténose (mm)			
	Moyenne (écart-type)	13,7 (6,7)	14,2 (7,7)	14 (7)
		N	N	N
	Degré de la sténose			
	70 – 79%	5	2	7
	80 – 89%	10	24	34
	90 – 99%	16	20	36
	Diamètre luminal de la sténose			
	< 1 mm	9	11	20
	[1 – 3 [mm	16	23	39
	[3 – 5 [mm	3	10	13
	≥ 5 mm	3	2	5
Caractéristiques des procédures				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Caractéristiques des procédures	Patients symptomatiques N = 31	Patients asymptomatiques N= 46	Total N= 77
	Artère traitée	N	N	N
	Droite	14	23	37
	Gauche	17	23	40
	Carotide commune	0	1	1
	Carotide interne	31	42	73
	Bifurcation de la carotide	6	5	11
	TCMM à 1 mois			
		Événement		Lié au dispositif
		N	%	
	TCMM	4	5,2% [0,2 – 10,2]	
	Décès	0		-
	AVC majeur	3	3,9 [0,0 – 8,2]	2
	AVC mineur	1	1,3 [0,0 – 3,8]	0
Tous les événements indésirables neurologiques majeurs concernent des patients symptomatiques. Les quatre AVC signalés correspondent à des AVC ipsilatéraux.				

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Succès technique

Résultats techniques	Patient symptomatique N = 31	Patient asymptomatique N= 46	Total N= 77
Déploiement de l'endoprothèse Endoprothèse déployée sans difficulté	N 29	N 45	N 74
Retrait du système de protection embolique			
Pas d'épisode de réduction de flux / absence de flux	31	44	75
Filtre retiré avec succès	31	45	76
Pas de problème de passage à travers l'endoprothèse	29	43	72

Aucune procédure n'a eu besoin d'une seconde endoprothèse.

L'endoprothèse a été déployée sans difficulté chez 74 patients.

Degré de sténose finale	Patient symptomatique N = 31	Patient asymptomatique N= 46	Total N= 77
	N	N	N
0%	19	31	50
Entre 1 et 10%	10	8	18
Entre 11 et 20%	2	6	8
Plus de 20%	0	1	1

Environ 99% des patients présentent un succès technique.

Efficacité de l'endoprothèse à maintenir le diamètre luminal du vaisseau évaluée par scanner Duplex à 1 et 6 mois.

Evaluation par scanner Duplex	Patient symptomatique	Patient asymptomatique	Total	
Post-procédure	N=24	N=42	N=66	%
Absence de sténose	20	30	50	76
Sténose < 30%	4	10	14	21
Sténose < 50%	0	2	2	3
A 1 mois	N=26	N=41	N=67	
Absence de sténose	23	37	60	
Sténose < 30%	3	2	5	
Sténose < 50%	0	2	2	
A 6 mois	N=26	N=40	N=66	
Absence de sténose	21	30	51	
Sténose < 30%	4	8	12	
Sténose < 50%	1	2	3	

Taux cumulé de morbi-mortalité (TCMM) liés à la procédure ou au dispositif à la sortie de l'hôpital et à 6 mois.

A la sortie de l'hôpital :

- o 3 événements neurologiques rapportés (2 AVC majeur et 1 AVC mineur).

A 6 mois :

- o 5 évènements neurologiques. TCMM est de 6,5% (intervalle de confiance à 95% : [1,0 – 12,0]).

Effets secondaires	19 événements indésirables graves (15 patients) Un seul événement indésirable grave a été relié au dispositif : hématome cervical ipsilatéral à l'issue de la procédure. Cet événement, également lié à la procédure a été résolu en 2 jours, sans séquelle. 6 événements indésirables graves liés à la procédure (tous résolus sans séquelle). 2 décès : - o un consécutif à un AVC majeur, - o un suite à une infection urinaire. Les décès n'ont pas été reliés au dispositif ou à la procédure.
--------------------	--

Rubrique	Description	
Référence	Safian RD, Bacharach JM, Ansel GM, et al. Carotid stenting with a new system for distal embolic protection and stenting in high-risk patients: the Carotid Revascularization with ev3 Arterial Technology Evolution (CREATE) feasibility trial. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2004;63:1-6 Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, et al. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . Vol. 2006 ; 47, No. 12	
Type d'étude	Registre prospectif, multicentrique	
Date et durée de l'étude	Début d'inclusion : Avril 2004	
	Fin d'inclusion : Octobre 2004	Fin de suivi prévu en Octobre 2007
Objectif	Evaluer la sécurité et la performance de la revascularisation carotidienne avec l' endoprothèse auto-expansible Protégé et le système de protection distal SpideR, chez des patients symptomatiques ou asymptomatiques présentant une sténose carotidienne sévère et à haut risque chirurgical . Le protocole de l'étude a été amendé en janvier 2005 afin d'évaluer un second bras, intitulé « bras SpideRX », afin de montrer la sécurité et la performance du système de protection embolique à filtre SpideRX utilisé avec l'endoprothèse carotidienne approuvée par la FDA : Acculink dans le traitement de sténose carotidienne. L'objectif recherché repose également sur la démonstration pour le filtre de la non-infériorité du système monorail d'échange rapide (Rx) par rapport au système coaxial SpideR sur le critère d'évaluation principal.	
METHODE		
Critères d'inclusion	- Patients ayant au moins un des critères de haut risque chirurgical listé dans chaque colonne:	
	Critères clinique	Critères anatomique
	Age > 75 ans	Sténose carotidienne bilatérale devant être traitée
	Classe 3-4 selon la classification CSS ou angor instable	Resténose post-endartérectomie
	Insuffisance cardiaque de niveau III-IV	Immobilité cervicale due à une fusion ou à de l'arthrite
	Maladie coronarienne de plus de 2 vaisseaux principaux et antécédent d'angor	Lésion au niveau cervical supérieur
	Fraction d'éjection du ventricule gauche < 35%	Occlusion contro-latérale
	Infarctus du myocarde < 6 semaines	Cou hostile
	Atteinte nerveuse controlatérale permanente	Lésion infra claviculaire
	Insuffisance pulmonaire sévère	Lésion en tandem > 70%
	- Patient présentant une lésion carotidienne traitable par stenting par voie d'accès artériel fémoral	
	- Critères angiographiques d'inclusion : • Sténose de la lésion (selon NASCET) : ≥ 50% pour les patients symptomatiques et ≥ 70% pour les patients asymptomatiques ; • Lésion au niveau de la carotide commune et/ou interne ; • Diamètre du vaisseau pour le positionnement de l'endoprothèse compris entre 4,5 et 9,5 mm ; • Diamètre du vaisseau où sera positionné le système de protection distal Spider/SpideRX compris entre 3 et 7 mm.	
Cadre et lieu de l'étude	32 centres aux Etats-Unis. Patients hospitalisés.	
Produits étudiés	Endoprothèse Protégé GPS Système de protection embolique Spide/SpideRX	
Critère de jugement principal	Taux d'événement indésirable cardiovasculaire et cérébral majeur (MACCE) , critère composite associant : Le taux d'infarctus du myocarde, d'AVC ipsilatéral, d'AVC contro-latéral lié à la procédure et	

	les décès à 30 jours ; ET le taux d'AVC ipsilatéral survenant entre le 31 jours et jusqu'à la fin de l'année suivant la procédure.
Critères de jugement secondaire	Le taux d'AVC ipsilatéral, d'AVC controlatéral lié à la procédure ou de décès survenant au cours du mois suivant l'implantation et d'AVC ipsilatéral survenant entre le mois et l'année post-procédure. Ce critère de jugement combiné est également appelé TCMM (Taux cumulé de morbi-mortalité) ; La revascularisation de la lésion à 1 an ; La revascularisation du vaisseau à 1 an ; Le maintien de la lumière du vaisseau à 1 an, défini comme une sténose < 70% via une évaluation par scan duplex ; Succès de la procédure : succès de délivrer le filtre, de déployer l'endoprothèse, de récupérer le filtre et d'obtenir une sténose résiduelle finale < 50%.
Taille de l'échantillon	419 patients
Méthode de randomisation	Non Applicable
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter Essai de non infériorité critère de performance objectif pondéré de 13%²⁰. L'essai a été conçu afin de démontrer que la borne supérieure de l'intervalle de confiance observé autour du critère principal de jugement soit inférieure à 13% ± delta de 3%²¹, soit une valeur limite du critère principal de 16%. L'hypothèse nulle définit étant : taux d'occurrence du critère principal est supérieur ou égal à 16%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	419 patients au 14 juin 2006
Durée du suivi	Visite à 1 mois et à 1 an après la procédure Suivi par téléphone réalisé à 6 mois. Visite prévues 2 et 3 ans après la procédure.

²⁰ 13% = 50%*15% + 50%*11%

²¹ Considérant un risque α de 5% (unilatéral) et un risque β de 20%,

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques démographiques des patients traités	
	Caractéristiques démographiques	Effectif (N= 419)
		n (%)
	Age moyen (écart-type)	74 (9,1)
	Min-Max	46 – 94
	Sexe	
	Homme	255 (60,9)
	Femme	164 (39,1)
	Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion	
	Caractéristiques cliniques	Effectif (n= 419)
		n (%)
	Co-morbidités	
	Diabète	131 (31)
	Hypertension	377 (90)
	Hyperlipidémie	367 (88)
	Insuffisance rénale	80 (19)
	Fumeur	
	Actuel	69 (16)
	Ancien	254 (61)
	N'a jamais fumé	96 (23)
	Antécédents	
	Arythmie	84 (20)
	Infarctus du myocarde	126 (30)
	Pontage coronarien ou angioplastie	219 (52)
	Endartérectomie	123 (29)
	Autre traitement de l'artère	3 (1)
	Accident ischémique transitoire	97 (23)
	Accident vasculaire cérébral	85 (20)
	Facteurs de risque	
	Clinique	196 (47)
	Anatomique	100 (24)
	Les deux	123 (29)
	Facteurs de risque clinique	
	Age > 75 ans	209 (50)
	Classe 3-4 selon la classification CSS ou angor instable	17 (4)
	Insuffisance cardiaque de niveau III-IV	28 (7)
	Maladie coronarienne de plus de 2 vaisseaux principaux et antécédent d'angor	146 (35)
	Fraction d'éjection du ventricule gauche < 35%	41 (10)
	Infarctus du myocarde < 6 semaines	3 (1)
	Atteinte nerveuse controlatérale permanente	0 (0)
	Insuffisance pulmonaire sévère	16 (4)
	Facteurs de risque anatomique	
	Sténose carotidienne bilatérale devant être traitée	43 (10)
	Resténose post-endartérectomie	100 (24)
	Immobilité cervicale due à une fusion ou à de l'arthrite	11 (3)

	Lésion au niveau cervical supérieur	26 (6)
	Occlusion contro-latérale	40 (10)
	Cou hostile	29 (7)
	Lésion infra claviculaire	1 (0,2)
	Lésion en tandem > 70%	3 (1)
Caractéristiques des lésions		
Caractéristiques des lésions	Effectif (N= 444)	
	N (%)	
Localisation		
Artère commune	25 (5)	
Artère interne	334 (75)	
Bifurcation	85 (19)	
Longueur de la sténose (mm) (écart-type)	17,5 (8,9)	
Degré de la sténose (%) (écart-type)	82% (9,0)	
Diamètre luminal de la sténose (mm)	5,5	
Morphologie de la lésion		
Excentrée	337 (76)	
Calcifiée	222 (50)	
Ulcérée	173 (39)	
Thrombus	7 (2)	
Irrégulière	299 (68)	
Caractéristiques des procédures		
Caractéristiques des procédures	Effectif (N= 444)	
	N (%)	
Localisation de la sténose		
Carotide droite	220 (49,5)	
Carotide gauche	224 (50,5)	
Nombre de système de protection embolique utilisé		
0	1 (<1)	
1	398 (90)	
2	36 (8)	
3	9 (2)	
Nombre d'endoprothèse implantée		
0	3 (1)	
1	409 (92)	
2	32 (7)	

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux de MACCE	
		Effectif (N= 419)
		N (%)
	MACCE à 30 jours (N=414)	26 (6,3%)
	Détail	
	Infarctus du myocarde	4
	AVC ipsilatéral	16
	Majeur	14 ²²
	Mineur	3
	AVC controlatéral lié à la procédure	3
	Décès	8
	AVC ipsilatéral à 1 an (N=370)	3
	MACCE à 1 an (N=370)	29 (7,8%)
A 1 an, 29 événements ont été enregistrés, soit un taux de 7,8%.		

²² Les nombres d'AVC ipsilatéral majeur et mineur sont des événements, 1 patient a présenté à la fois un AVC majeur et un AVC mineur, ainsi, le nombre de patients avec un AVC ipsilatéral est de 16. Cette même démarche a été appliquée pour calculer le nombre de MACCE total : dans le cas où un patient présentait plus d'un événement répondant à la définition d'un MACCE seulement l'événement le plus grave a été comptabilisé dans le taux d'occurrence totale des MACCE.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	TCMM	
		Effectif (%)
	TCMM à 1 an	26/370 (7,0)
	Revascularisation de la lésion traitée (à 1 an)	1/370 (0,2)
	Revascularisation du vaisseau traité (à 1 an)	1/ 370 (0,2)
	Maintien de la lumière du vaisseau (à 1 an)	286/304 (94,1)
	Succès technique	408/419 (97,4)
	Succès de la procédure	
	Evaluation par laboratoire centralisé	397/397 (100,0)
	Evaluation par le site	437/444 (98,4)
	Degré de la sténose	
		Effectif (%)
Effets secondaires	1 mois (n = 375)	
	<50%	365 (97,3)
	50 – 69%	9 (2,4)
	70-99%	1 (0,3)
	6 mois (n = 303)	
	<50%	287 (94,7)
	50 – 69%	14 (4,6)
	70-99%	2 (0,7)
	A 1 mois, 31% des patients présentent un événement indésirable grave	
	Événements indésirables graves à 1 mois	Effectif (%) (n=417)
	Patient présentant un EIG	130 (31,2)
	Dont	
	Relié au dispositif	17 (4,1)
	Relié à la procédure	114 (27,3)
	Événements les plus fréquents	
	Hypotension	73 (17,5)
	AVC majeur	15 (3,6)
	Arythmie	12 (2,9)
	Décès	8 (1,9)