



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

19 avril 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	CARBOSTENT TECNIC PLUS , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbone (produit sans action pharmacologique)
Modèles et références retenus :	Celles proposées par le fabricant
Fabricant :	SORIN Biomédica Cardio Srl Italie
Demandeur :	SORIN Group France
Données disponibles :	Deux études non comparative prospectives multicentriques menées sur un total de 173 patients suivis de 1 à 6 mois attestent du déploiement correct des endoprothèses de la gamme CARBOSTENT. Aucun épisode de thrombose de stent n'est rapporté. Une étude comparative monocentrique versus stent métallique nu menée sur un petit nombre de patients (63) avec un suivi de 6 mois montre la supériorité de l'endoprothèse coronaire enrobée de carbone uniquement sur un critère angiographique (perte tardive de la lumière intra-stent). Les résultats portant sur les événements cardiaques cliniques majeurs ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité de l'endoprothèse enrobée de carbone par rapport au stent métallique nu. Des données de matèriovigilance confirment la sécurité de l'endoprothèse CARBOSTENT TECNIC PLUS.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC PLUS dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique. - l'intérêt de santé publique du stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC PLUS dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Indications :	▪ sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ; ▪ sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ; ▪ sténoses de greffons veineux ; ▪ occlusions coronaires totales ; ▪ accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions.

Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris. Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum par artère, peuvent être prises en charge.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents métalliques nus non résorbables, dans les indications retenues.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de CARBOSTENT TECNIC (01/08/2010).
Conditions du renouvellement :	Données de matériovigilance concernant les endoprothèses de la gamme CARBOSTENT.
Population cible :	De l'ordre de 52 500 patients par an en France.

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

Les stents CARBOSTENT TECNIC PLUS sont déclinés en plusieurs tailles avec autant de références selon le diamètre et la longueur détaillés dans les tableaux suivants :

		Longueur					
		9 mm	12 mm	15 mm	19 mm	25 mm	31 mm
Diamètre	2,25 mm	ICV8584	ICV8585	ICV8586	ICV8587	ICV8588	
	2,5 mm	ICV8555	ICV8556	ICV8557	ICV8558	ICV8559	
	2,75 mm	ICV8579	ICV8580	ICV8581	ICV8582	ICV8583	
	3,0 mm	ICV8561	ICV8562	ICV8563	ICV8564	ICV8565	ICV8566
	3,5 mm	ICV8567	ICV8568	ICV8569	ICV8570	ICV8571	ICV8572
	4,0 mm	ICV8573	ICV8574	ICV8575	ICV8576	ICV8577	ICV8578
	4,5 mm		ICV8590	ICV8591	ICV8592	ICV8593	ICV8594

■ Conditionnement unitaire stérile.

Le stent est fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour le CARBOSTENT TECNIC : Traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable aux situations suivantes :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténose des greffons veineux,
- occlusions coronaires totales,
- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

CARBOSTENT TECNIC PLUS est un successeur du CARBOSTENT TECNIC inscrit à la LPP (n°3170754) conformément à l'avis de la CEPP du 18 mai 2005.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par Istituto Superiore di Sanità (0373), Italie.

■ Description

Les stents de la gamme CARBOSTENT TECNIC PLUS comprennent trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique,
- l'enrobage de carbone recouvrant le stent
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle.

La plate-forme ou stent métallique est constituée d'acier inoxydable 316L recouvert de carbone. Cette structure est fixée sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à la mise en place à l'intérieur de l'artère.

La plate-forme du CARBOSTENT TECNIC PLUS est identique à celle utilisée pour le CARBOSTENT TECNIC ; La différence avec le CARBOSTENT TECNIC réside dans le raccourcissement de 3 cm du cathéter de positionnement.

■ Fonctions assurées

L'angioplastie coronaire est une des techniques de revascularisation myocardique utilisée chez des patients coronariens. Elle utilise principalement un système de cathétérisme par voie transcutanée en partant, en général, de l'artère fémorale au niveau de l'aîne. L'objectif de la technique est de mettre en place un ballon au site de la lésion coronaire et de le gonfler à l'aide d'une solution saline. Le gonflage du ballon est contrôlé sous rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les endoprothèses coronaires sont d'abord un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un risque d'infarctus et de décès.

L'autre complication de l'angioplastie au ballon seul est la resténose qui survient dans 30 à 40 % des cas, dans les 6 mois qui suivent l'intervention¹. Son mécanisme est triple : rétractation élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère, hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel.

Les endoprothèses ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur. Cet effet positif est plus important que l'effet négatif de majoration d'hyperplasie néo-intimale qu'elles induisent. En effet, tout corps étranger placé au niveau des artères coronaires est susceptible de provoquer une inflammation chronique et une prolifération néo-intimale excessive.

Les stents de la gamme CARBOSTENT TECNIC PLUS sont enrobés de carbone destiné à réduire l'activation plaquettaire et limiter la formation de thrombus à la surface de l'endoprothèse. Le carbone est dénué d'action pharmacologique.

■ Acte ou prestation associée

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie².

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention, JACC 2001 ; 37(8) : 2238i-2239lxvi

² Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93(2) : 147-158

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

Les indications des endoprothèses métalliques nues ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}.

Dans la deuxième moitié des années 90, plusieurs études cliniques européennes randomisées ont confirmé l'intérêt de l'implantation d'une endoprothèse sur des lésions de moins de 15 mm de long dans des artères de moins de 3 mm de diamètre^{10 11 12 13}. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt¹⁴.

Sur la base de ces études, les endoprothèses coronaires sont actuellement remboursées en France dans les situations suivantes :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre ;
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm.
- sténose des greffons veineux ;
- occlusions coronaires totales
- accidents aigus de l'angioplastie : dissection, occlusion.

1.1.2 Pour les endoprothèses coronaires de la gamme CARBOSTENT TECNIC PLUS

Les données cliniques fournies par le fabricant portent sur plusieurs versions de stent enrobé de carbone appartenant à la gamme CARBOSTENT.

Trois séries de données cliniques sont disponibles :

- Une étude non comparative prospective multicentrique (3 centres) menée sur 50 patients visant à démontrer la sécurité du stent enrobé de carbone (non publiée). La durée moyenne de suivi des patients est de 30 jours. Tous les stents se sont déployés correctement (81 stents pour 66 lésions). Aucun épisode de thrombose de stent n'est rapporté.
- Une étude¹⁵ non comparative prospective multicentrique (3 centres) menée sur 123 patients visant à démontrer l'efficacité et la sécurité du stent enrobé de carbone. La durée moyenne de suivi des patients est de 6 mois. Tous les stents se sont déployés correctement (179 stents pour 149 lésions). Aucun événement cardiaque majeur (infarctus, décès d'origine cardiaque, revascularisation du vaisseau) n'a été rapporté à 30 jours de suivi. A 6 mois le taux de revascularisation de la lésion cible est de 12,7%. Le taux de resténose angiographique est de 14,1%.
- Une étude¹⁶ comparative prospective monocentrique menée sur 63 patients compare l'efficacité d'un stent enrobé de carbone à celle d'un stent métallique nu non résorbable. La durée moyenne de suivi des patients est de 6 mois. L'évaluation est faite sur

³ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁴ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁵ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁶ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁷ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁸ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

⁹ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹⁰ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹¹ Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹² Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹³ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁴ Serruys Pw et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399.

¹⁵ Danzi GB et al. Invasive Cardiol. 2004 ; 16 : 641 – 644.

¹⁶ Carrié D. et al. Abstract TCT 2004.

critère angiographique (perte tardive de la lumière intra-stent). Le stent enrobé de carbone procure une réduction statistiquement significative de la perte tardive intrastent par rapport au stent nu : $0,61 \pm 0,51$ versus $0,92 \pm 0,61$ mm.

Matériorigilance : jusqu'en novembre 2005, 34 000 CARBOSTENT TECNIC et 8 340 CARBOSTENT TECNIC PLUS ont été vendus et aucun incident grave n'a été rapporté.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'angor, en l'absence d'infarctus du myocarde, peut être traité médicalement (anti-angineux) ou par revascularisation mécanique. La revascularisation peut s'effectuer grâce à deux techniques différentes : le pontage aorto-coronaire ou l'angioplastie coronaire.

Le traitement médicamenteux :

- Aucune étude randomisée comparative entre deux traitements anti-angineux dans l'angor chronique stable n'a encore été publiée. Ceci en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité. Le traitement de fond repose sur la prise de bêta-bloquants (inhibiteurs calciques en cas de contre-indication) et d'aspirine.

- Le traitement initial de l'angor instable est toujours médical : héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, si besoin dérivés nitrés.

Le traitement de base à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associe héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants, et thrombolyse en cas de sus-décalage de ST. Le traitement de fond à la sortie de l'hôpital est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'une statine¹⁷.

Le pontage coronaire :

Cette intervention chirurgicale consiste en un pontage utilisant des veines saphènes ou des artères mammaires internes, entre l'aorte et la partie aval de la coronaire (après l'obstruction). Cette intervention nécessite une anesthésie lourde, une circulation extra-corporelle permettant de mettre le cœur à l'arrêt, le prélèvement des veines saphènes et un séjour plus ou moins long dans un service de soins intensifs après l'opération. Un des risques associés à ce type d'intervention est la survenue de déficits neurologiques dus à la migration d'embolies pendant l'acte chirurgical. La supériorité de la chirurgie sur le traitement médical a été démontrée chez les patients les plus sévères notamment les patients diabétiques, les patients avec sténose du tronc commun gauche et les patients pluritronculaires avec lésions proximales¹⁸.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Mise en place d'un ballon au site de la lésion et gonflage sous contrôle par rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les stents ont été introduits en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Ces endoprothèses ont ainsi permis une avancée considérable dans les pratiques de cardiologie interventionnelle tout en améliorant les résultats cliniques et angiographiques.

Le choix¹ entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient. Les lésions monotronculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons résultats. Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 19}. Les atteintes bitronculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés.

¹⁷ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

¹⁸ Lenzen et al. *Eur Heart J.* 2005; 0: 238. disponible sur <http://eurheartj.oupjournals.org>

¹⁹ Kastrati A et al. *JACC* 1997 ; 30 : 1428-1436

Ainsi, les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients. Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose²⁰.

Le choix entre les différentes endoprothèses coronaires disponibles doit être effectué en fonction du risque de resténose que présente le patient :

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP doivent être utilisés en première intention dans les indications suivantes :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.
- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ces stents.

Dans les autres situations :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténose des greffons veineux,
- occlusions coronaires totales,
- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),

les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique avec le stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC PLUS.

²⁰ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont l'angor, lorsque l'ischémie est temporaire, et l'infarctus du myocarde, en cas de thrombose, aboutissant à une nécrose myocardique.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de la maladie coronaire est estimée à environ 3 millions de personnes, et celle de l'infarctus du myocarde à 120 000.

En France, 50 000 décès annuels sont d'origine coronaire. Ils représentent le quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires, et le dixième de la mortalité toutes causes confondues.

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent le plus souvent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

D'autres stents coronaires enrobés de produit sans action pharmacologique ainsi que des stents métalliques nus non résorbables sont déjà disponibles et pris en charge.

CARBOSTENT TECNIC PLUS répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique, le stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC PLUS présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Au total, la Commission considère que le service rendu par le stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC PLUS est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

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

La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris.

Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum par artère, peuvent être prises en charge.

Amélioration du Service Attendu

Une seule étude clinique¹⁶ compare le stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC (de génération antérieure à CARBOSTENT TECNIC PLUS) aux stents métalliques nus non résorbables. Cette étude monocentrique randomisée menée sur 63 patients a pour critère d'évaluation principal la perte tardive de la lumière intra-stent. A 6 mois, le stent enrobé de carbone procure une réduction statistiquement significative de la perte tardive intrastent par rapport au stent nu métallique nu : $0,61 \pm 0,51$ versus $0,92 \pm 0,61$ mm.

Cette étude menée sur un petit nombre de patient avec une évaluation sur un critère angiographique ne permet pas de conclure quant aux événements cardiaques cliniques majeurs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux stents métalliques nus non résorbables, dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de CARBOSTENT TECNIC (01/08/2010)

Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 118 000 angioplasties effectuées en 2005.

8 à 10 % de ces angioplasties correspondant à des traitements de resténose doivent être déduites. Parmi les 105 000 angioplasties restantes, les experts estiment que la moitié de ces procédures sont complétées par la pose d'une endoprothèse enrobée de produit actif pharmacologiquement.

La population cible du stent enrobé de carbone CARBOSTENT TECNIC PLUS est de l'ordre de 52 500 patients par an.

Les experts estiment que l'utilisation des stents enrobés de produit sans action pharmacologique est de l'ordre de 17% des angioplasties avec stent, soit environ 18 000 en 2005.