

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

31 mai 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	CARBOSTENT CHRONO , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbone (produit sans action pharmacologique)
Modèles et références :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	SORIN Biomédica Cardio Srl Italie
Demandeur :	SORIN Group France
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.
Données disponibles :	CARBOSTENT CHRONO se distingue de la gamme CARBOSTENT TECNIC (de génération précédente) par la modification de la plate-forme ou stent métallique qui est constituée d'un alliage chrome cobalt recouvert de carbone (la plate-forme du CARBOSTENT TECNIC est en acier 316L). Cette modification s'accompagne d'un raccourcissement de 3 cm du cathéter de positionnement. La qualité des études réalisées au moyen de stents de plusieurs générations antérieures au stent CARBOSTENT CHRONO ainsi que l'absence d'évaluation clinique spécifique à CARBOSTENT CHRONO au delà de la période post-opératoire précoce (30 jours), ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique du produit ne peut être établi. La commission attend des données cliniques portant sur un nombre significatif de patients ayant bénéficié de l'endoprothèse CARBOSTENT CHRONO et disposant d'un suivi de 6 mois minimum.

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 de la gamme CARBOSTENT CHRONO sont déclinés en plusieurs tailles avec autant de références selon le diamètre et la longueur détaillées dans les tableaux suivants :

		Longueur					
		9 mm	12 mm	15 mm	19 mm	25 mm	31 mm
Diamètre	2,5 mm	ICV8715	ICV8716	ICV8717	ICV8718	ICV8719	
	2,75 mm	ICV8720	ICV8721	ICV8722	ICV8723	ICV8724	
	3,0 mm	ICV8725	ICV8726	ICV8727	ICV8728	ICV8729	ICV8730
	3,5 mm	ICV8731	ICV8732	ICV8733	ICV8734	ICV8735	ICV8736
	4,0 mm	ICV8737	ICV8738	ICV8739	ICV8740	ICV8741	ICV8742

■ 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 CHRONO 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 CHRONO comprennent trois éléments :

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

CARBOSTENT CHRONO se distingue de la gamme CARBOSTENT TECNIC (de génération précédente) par la modification de la plate-forme ou stent métallique qui est constituée d'un alliage chrome cobalt recouvert de carbure de silicium (la plate-forme du CARBOSTENT TECNIC est en acier 316L). Cette modification s'accompagne d'un 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 CHRONO 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 CHRONO

Les données cliniques fournies par le fabricant portent sur une version de stent enrobé de carbure de silicium de plusieurs générations antérieures à celle de la gamme CARBOSTENT CHRONO.

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. 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.

Une seule étude non comparative prospective bicentrique non publiée portant sur 100 patients ayant bénéficié du CARBOSTENT CHRONO apporte des données concernant la pose de l'endoprothèse coronaire.

Les résultats obtenus à l'occasion d'une analyse intermédiaire de l'étude ne portent que sur 32 patients suivis 30 jours après implantation (45 stents utilisés pour 38 lésions) et nécessitent d'être confirmés à plus long terme (suivi de 6 mois minimal).

Au total, la qualité des études réalisées au moyen de stents de plusieurs générations antérieures au stent CARBOSTENT CHRONO ainsi que l'absence d'évaluation clinique spécifique au stent CARBOSTENT CHRONO au delà de la période post-opératoire précoce (30 jours) ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

Stratégie thérapeutique dans la maladie coronaire :

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.

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>

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.

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.

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse coronaire CARBOSTENT CHRONO pour le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique.

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

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 CHRONO répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique attendu de l'endoprothèse coronaire CARBOSTENT CHRONO ne peut être établi.

Au total, le Service Attendu l'endoprothèse coronaire CARBOSTENT CHRONO est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.