

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 janvier 2017

Faisant suite à l'examen du 22/11/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 6/12/2016.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 24 janvier 2017.

CONCLUSIONS

CAROTID WALLSTENT MONORAIL, endoprothèse carotidienne auto-expansible

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Corp (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Indications telles que décrites sur la LPPR, à savoir : - Le traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50 %), si le chirurgien juge l'endartériectomie 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 %) CAROTID WALLSTENT MONORAIL 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. - Le traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans le traitement des sténoses carotidiennes - l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des sténoses carotidiennes
Comparateurs retenus :	Autres endoprothèses carotidiennes
Amélioration du SR :	Absence d'ASR (niveau V)
Type d'inscription :	Inscription sous nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Dans cette nouvelle demande de renouvellement d'inscription, – les nouvelles données non spécifiques retenues sont : • les résultats à long terme de l'étude EVA-3S • les résultats à long terme de l'étude ICSS • les résultats à long terme de l'étude CREST • les résultats intermédiaires de l'étude ACST-2 – les nouvelles données ■■■■ spécifiques retenues sont : • Les résultats de l'étude CABANA • Les résultats de l'étude post-inscription • Les données de matériovigilance
Éléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La Commission souligne la difficulté opératoire de mise en place des endoprothèses qui doit être réservée : - A un opérateur ayant une expérience d'au moins 25 angioplasties avec endoprothèse 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. L'utilisation d'une protection cérébrale est fortement recommandée.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Environ 1100 patients

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

Carotid Wallstent Monorail						
Carotid Wallstent ouvert			Carotid Wallstent implanté			
			minimal		nominal	
Références	Diam. maxi (mm)	Long. maxi (mm)	Diamètre du vaisseau (mm)	Longueur du stent (mm)	Diamètre du vaisseau (mm)	Longueur du stent (mm)
H965SCH-647010	6.0	22.0	4	36	5	30
H965SCH-647070	8.0	21.0	6	36	7	30
H965SCH-647080	8.0	29.0	6	48	7	40
H965SCH-647090	8.0	36.0	6	62	7	50
H965SCH-647120	10.0	24.0	8	36	9	30
H965SCH-647130	10.0	31.0	8	49	9	40
H965SCH-647140	10.0	37.0	8	59	9	50

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et comprend l'endoprothèse et son système de mise en place.

Le système de mise en place est constitué :

- d'un guide (de diamètre maximal 0.014", longueur recommandée 150/190 cm)
- d'un cathéter guide
 - 7F (Diamètre interne minimal : 0.073"/1.85mm)
 - 8F (Diamètre interne minimal : 0.086"/2.18mm)

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Le renouvellement de l'inscription de CAROTID WALLSTENT MONORAIL est sollicité dans les **mêmes indications et avec les mêmes modalités de prise en charge que celles actuellement définies par la HAS¹**

- Le traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50 %), si le chirurgien juge l'endartériectomie 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 %) CAROTID WALLSTENT MONORAIL est exceptionnellement indiquée 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.
- Le traitement des sténoses radiques et post-chirurgicales.

¹ Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge de sténoses de la bifurcation carotidienne. Indications des techniques de revascularisation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_stenoses_bifurcation_carotidienne.pdf

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Autres endoprothèses carotidiennes

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL a été évaluée pour la première fois par la Commission en date du 13 juin 2007². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 03 septembre 2009³ (Journal Officiel du 10 septembre 2009), modifié par l'arrêté du 12 octobre 2009⁴ (Journal Officiel du 20 octobre 2009).

La dernière évaluation de l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL par la Commission date du 04/12/2012⁵. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque fait suite à l'arrêté⁶ du 02/05/2013 (Journal Officiel du 14/05/2013) modifié par l'arrêté du 24 août 2015⁷ (Journal Officiel du 1 septembre 2015) portant la fin de prise en charge au 1^{er} octobre 2016.

L'endoprothèse carotidienne CAROTID WALLSTENT MONORAIL est un dispositif d'exception et à ce titre a fait l'objet d'une fiche d'information thérapeutique.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA Certification B.V. (organisme notifié n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système CAROTID WALLSTENT MONORAIL est composé :

- d'une endoprothèse auto-expansible constituée de fils en alliage biomedical DFT (Drawn Filled Tubing, constitué de cobalt, chrome, fer, nickel et molybdène), tressés de façon tubulaire pour donner un maillage à cellule fermée. Les fils contiennent un marqueur radio-opaque en tantale.
- d'un système de mise en place MONORAIL composé de deux corps coaxiaux : un corps interne, en acier inoxydable à sa partie proximale et en matière synthétique thermoplastique à sa partie distale, ainsi qu'un corps externe en matière synthétique thermoplastique.

² Avis de la Commission du 13 juin 2007 relatif à l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL, endoprothèse carotidienne auto-expansible. HAS; 2007. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-839carotidwallstentmonorail.pdf>

³ Arrêté du 03 septembre 2009 relatif à l'inscription des endoprothèses carotidiennes auto-expansibles au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10 septembre 2009. http://www.legifrance.gouv.fr/http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090910&numTexte=19&pageDebut=14913&pageFin=14920/

⁴ Arrêté du 12 octobre 2009 modifiant l'arrêté du 3 septembre 2009 relatif à l'inscription des endoprothèses carotidiennes auto-expansibles au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 20 octobre 2009. http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20091020&numTexte=41&pageDebut=17425&pageFin=17426

⁵ Avis de la Commission du 04 décembre 2012 relatif à l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL, endoprothèse carotidienne auto-expansible. HAS : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/carotid_wallstent_monorail_4270_avis.pdf

⁶ Arrêté du 02/05/2013 relatif au renouvellement d'inscription des endoprothèses carotidiennes auto-expansibles au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 14 mai 2013. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/5/2/AFSS1311483A/jo>

⁷ Arrêté du 24 août 2015 portant modification des conditions d'inscription des endoprothèses carotidiennes auto-expansibles inscrites au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 1 septembre 2015 <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/8/24/AFSS1520315A/jo/texte>

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

L'endoprothèse CAROTID WALLSTENT est préchargée sur un dispositif porteur situé sur le segment distal du corps interne.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43,5, 28/06/2016), les actes associés à la pose d'une endoprothèse carotidienne sont référencés sous les chapitres « dilatation intraluminale de l'artère carotide commune », « dilatation intraluminale de la bifurcation carotidienne » et « dilatation intraluminale de l'artère carotide extracrânienne ».

Code CCAM	Libellé de l'acte associé
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

*l'utilisation d'une protection cérébrale est fortement recommandée

04 SERVICE RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis d'inscription du 13 juin 2007², la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau III, 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, sur la base des éléments suivants :

1. Données non spécifiques

- Rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé¹ (HAS) sur l'analyse de la littérature et prise en compte de l'avis du groupe d'experts multidisciplinaire.
- 6 études publiées (**CAVATAS**⁸, **SPACE**⁹, **EVA-3S**¹⁰, **SAPPHIRE**¹¹, Naylor et al¹² et Brooks et al¹³) de haut niveau de preuve, prospectives, randomisées, multicentriques comparant l'angioplastie carotidienne à la chirurgie carotidienne.

⁸ 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.

⁹ SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006;368:1239-47.

¹⁰ Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 2006; 355:1660-71.

¹¹ 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 : 1493-1501.

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

- Les résultats des études (**EVA-3S**, **SPACE**) n'avaient pas permis de démontrer la non-infériorité de l'angioplastie avec endoprothèse carotidienne par rapport à l'endartériectomie en terme de mortalité et d'accident vasculaire cérébral (AVC) à J30.

2. Données spécifiques à CAROTID WALLSTENT MONORAIL

- **L'étude BEACH**¹⁴ (Boston Scientific EPI : A Carotid Stenting trial for High Risk Surgical Patients) prospective, multicentrique (47 centres) incluant 747 patients suivis à 1 an.
- **L'étude CHRS** (the Carotid High Risk Study) prospective, multicentrique (14 centres), randomisée, non publiée, incluant 161 patients suivis à 30 jours.

Le renouvellement d'inscription était subordonné à la mise en place d'une étude de suivi de l'ensemble des patients traités par angioplastie avec une endoprothèse carotidienne. L'objectif principal de ce suivi était d'évaluer le taux cumulé de morbi-mortalité à J30 (taux cumulé de mortalité (toutes causes) et d'AVC (ipsi- et contralatéral) au 30ième jour), par indication et selon l'utilisation ou non d'une protection cérébrale, de ces patients.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 4 février 2012⁵, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux autres endoprothèses carotidiennes autoexpansibles, dans les indications identiques à celles retenues lors de l'inscription, sur la base des éléments suivants :

1. Données non spécifiques

- Les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE^{15, 16} publiées en décembre 2010,
- Les recommandations de 14 sociétés savantes américaines publiées en 2011^{17, 18},
- Les résultats de l'analyse intermédiaire à 3 ans¹⁹ de l'étude **EVA – 3S**
- Les résultats intermédiaires de l'étude **ICSS**²⁰ (International Carotid Stenting Study) à 120 jours, prospective internationale randomisée contrôlée et incluant 1 733 patients.

¹² 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 : 326-334.

¹³ 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 : 1589-1595.

¹⁴ Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, Katzen BT, Safian R, Wholey MH *et Al*. Carotid artery revascularization in high-surgical-risk patients using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EX/EZ: 1-year outcomes in the BEACH Pivotal Group. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:427-434

¹⁵ National Institute for Clinical Excellence. Carotid artery stent placement for asymptomatic extracranial carotid stenosis. London: NICE; 2011 www.nice.org.uk

¹⁶ National Institute for Clinical Excellence. Carotid artery stent placement for symptomatic extracranial carotid stenosis. London: NICE; 2011 www.nice.org.uk

¹⁷ American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Interventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery

¹⁸ ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS 2011 Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. A Report Journal of the American College of Cardiology. 2011; 57; 8; 16-94

¹⁹ Arquiza C, Trinquart L, Touboul PJ, Long A, Feasson S, Terriat B *et al*. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy. *The EVA-3S Study Stroke*. 2011 ; 42: 1015-1020

²⁰ International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrrer PA, Hendr ks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:9859-97. . Erratum in: *Lancet*. 2010 ;376:390. Nasser, H-C [corrected to Nahser, H-C].

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

2. Données spécifiques à CAROTID WALLSTENT MONORAIL

- L'étude **CABANA**²¹, prospective non randomisée réalisée en ouvert (99 centres et 1097 patients)

La Commission avait constaté l'absence de résultats de l'étude post-inscription et avait maintenu sa demande de données complémentaires.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les nouvelles données non spécifiques soutenant la demande sont :

- les résultats à long terme de l'étude **EVA-3S**²² (suivi médian 7,1 ans) (randomisée, prospective, ouverte, multicentrique)
- les résultats à long terme de l'étude **ICSS**²³ (prospective, ouverte, randomisée, multicentrique) (suivi médian 4,2 ans)
- les résultats à long terme de l'étude **CREST**²⁴ (prospective randomisée, multicentrique) (suivi jusqu'à 10 ans)
- les résultats intermédiaires de l'étude **ACST**²⁵ (prospective, randomisée, multicentrique) (suivi jusqu'à 5 à 10 ans)

❶ Sténoses athéroscléreuses symptomatiques

Les résultats à long terme des 2 études contrôlées, randomisées **EVA-3S**²² et **ICSS**²⁴ ayant pour objectif de comparer l'endartériectomie à l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse chez des patients ayant une sténose artérioccléreuse symptomatique de la carotide ($\geq 60\%$ pour **EVA-3S** ou $> 50\%$ pour **ICSS**) sont disponibles.

- L'étude **ICSS**²³ contrôlée, multicentrique (50 centres) randomisée en ouvert avait inclus 1 713 patients (855 (49 %) dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 858 (51 %) dans le groupe endartériectomie). Le critère de jugement principal était le taux de mortalité ou le taux d'AVC fatal ou handicapant. La durée de suivi prévue était de 5 ans mais avait été étendue à 10 ans chez les patients qui le voulaient. Les patients étaient suivis avec une durée médiane de 4,2 ans (interquartile 3,0 – 5,2). La durée de suivi ne différait pas entre les groupes de traitement. La différence des taux d'AVC fatal ou invalidant à la fin du suivi n'était pas statistiquement significative entre les 2 groupes (52/853 avec un risque cumulé à 5 ans de 6,4 % dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse et de 49 événements chez 857 patients avec un risque cumulé à 5 ans de 6,5 % dans le groupe endartériectomie, HR = 1,06 ; IC 95% [0,72-1,57], p=NS). Le nombre d'AVC tout type était significativement plus important dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse par rapport au groupe endartériectomie (119 AVC observés chez 853 patients *versus* 72 chez 857 patients, risque cumulé à 5 ans 15,2 % vs 9,4 %, HR = 1,71 ; 95%IC [1,28-2,30], p<0,001). La mortalité toute cause ne différait pas entre les groupes de traitement (tableau 1).
- L'étude française **EVA-3S**²² avait inclus 527 patients (262 (49,7%) dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 265 (50,3%) dans le groupe endartériectomie). Le critère de jugement principal était le taux d'AVC et de décès dans les 30 jours suivants la procédure. Pour le suivi à long terme le critère de jugement

²¹ White CJ, Avula SB, Mintz RT, Iskander A, Chervu A, Feldman RL et al. Carotid artery revascularization with distal protection in high-surgical-risk patients in routine clinical practice: rationale and design of the CABANA safety surveillance program. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 ;79:167-173

²² Mas JL, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albuher JF et al, Long term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial, *Stroke*, 2014, 45:2750-2756.

²³ Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle Jvan der Worp HB et al, Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the international carotid stenting study (ICSS) randomized trial, *Lancet* 2015, 385 :529-538.

²⁴ Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Moskey A et al, Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid artery stenosis, *N Engl J Med.* 2016 374:1021-1031.

²⁵ Halliday A, Bilbulia R, Gray W, Naughten A, den Hartog A, et al, ACST-2 Collaborative group, Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2), *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013, 46 :510-518.

composite associait le taux d'AVC ipsilatéral après la randomisation ou d'AVC (ipsi ou controlatéral) ou le décès.

En 2005, cette étude devant inclure initialement 900 patients avait été prématurément interrompue par le Comité de surveillance en raison d'un nombre significativement plus important d'AVC et de décès à J 30 dans le groupe angioplastie : 9,6 % contre 3,9 % : Odds Ratio (OR) = 2,5 (IC95 % [1,2 – 5,1]). Cette différence était associée à un nombre d'AVC plus important dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse alors que la mortalité était identique entre les 2 groupes. La publication de Mas et al²² rapporte les résultats avec un suivi médian de 7,1 ans (interquartile 5,0 – 8,8). Les données de suivi ont été collectées de manière rétrospective par téléphone, à partir du dossier médical des patients, du registre des décès, entre décembre 2011 et décembre 2012. Le questionnaire (verifying stroke-free status) était utilisé.

Seize patients étaient perdus de vue ou avaient refusé un suivi à long terme dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse, et 18 dans le groupe endartériectomie.

À 5 ans, 29 AVC ipsilatéraux après la randomisation ou AVC durant la procédure ou décès s'étaient produits dans le bras angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 16 dans le groupe endartériectomie (taux cumulé d'évènements de 11 % IC95 % [7,9 – 15,2] versus 6,3 % IC95 % [4,0 – 9,8]). La différence des risques à 5 ans était de 4,7 % et le nombre de sujets nécessaires de traiter pour éviter un évènement était de 21,3. Le hazard ratio (HR) était de 1,85 IC95 % [1,00 – 3,40], p = 0,04.

À 10 ans, 30 AVC ipsilatéraux après la randomisation ou AVC durant la procédure ou décès s'étaient produits dans le bras angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 18 dans le groupe endartériectomie (taux cumulé d'évènements de 11,5 % IC95 % [8,2 – 15,9] versus 7,6 % IC95 % [4,9 – 11,8]). Le HR était de 1,70 IC95 % [0,95 – 3,06], p = NS.

À 5 ans et 10 ans, le taux cumulé de décès était identique entre les 2 groupes de traitement : 22,1 % IC95 % [17,5 – 27,5] dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse *versus* 20,8 % IC95 % [0,74 – 1,56] dans le groupe endartériectomie, p = NS à 5 ans et 39 % IC95 % [32,5 – 45,9] dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse *versus* 38,7 % IC95 % [32,5 – 45,3] dans le groupe endartériectomie, p = NS à 10 ans)).

À 10 ans, 7 patients avaient une resténose de la carotide ≥ 70 % (dont 1 occlusion) dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 12 patients (dont 3 occlusions) dans le groupe endartériectomie (HR = 0,58 (0,23 -1, 48), p = NS) (tableau 1).

Les résultats à long terme de ces 2 études sont résumés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Résultats à long terme des études EVA-3S et ICSS

Auteur principal, année	Indications ou critères d'inclusion	Interventions		30 jours				Suivi 5 ans		Suivi 10 ans	
		Types	n	Mortalité toute cause	AVC	AVC invalidants + décès	TCMM	AVC ipsilatéral après la randomisation ou AVC durant la procédure ou décès Risque cumulé [IC95%]	Décès Risque cumulé [IC95%]	AVC ipsilatéral après la randomisation ou AVC durant la procédure ou décès Risque cumulé [IC95%]	Décès Risque cumulé [IC95%]
EVA 3S ^{10,22} Suivi médian=7.1 ans	Age ≥ 18 ans										
	Sténose ≥ 60 %										
	Symptomatique (AIT ou AVC < 120 jours)										
	Athéroscléreuse	Chirurgie	259	3 (1,2 %)	7 (2,7 %)	4 (1,5 %)	10 (3,9 %)	6,3% [4,0 – 9,8]	22,1% [17,5 – 27,5]	7,6% [4,9 – 11,8]	38,7% [32,5 – 45,3]
	Protection cérébrale recommandée mais non obligatoire	Endovasculaire	261	2 (0,8 %) RR 0,7 [0,1 ; 3,9], p = NS	23 (8,8 %) RR 3,3 [1,4 ; 7,5], p = 0,04	9 (3,4 %) RR 2,2 [0,7 ; 7,2], p = NS	25 (9,6 %) RR = 2,5 [1,2 – 5,1] p = 0,01	11,0 % [7,9 – 15,2] HR = 1,85 IC95 % [1,00 – 3,40], p = 0,04	20,8 % [16,4 – 26,1] HR = 1,08 IC95 % [0,74 – 1,56], p = NS	11,5 % [8,2 – 15,9] HR= -1,70 IC95 % [0,95 – 3,06], p = NS	39,0 % [32,5 – 45,9] HR = 1,00 IC95 % [0,75 – 1,33], p = NS
	Expérience des poseurs > 12 angioplasties carotidiennes avec stent ou > 35 angioplasties avec stent des tronc supra-aortiques dont au moins 5 stents carotidiens										
ICSS ²³ Suivi médian= 4,2 ans (interquartile 3,0 – 5,2).	Age > 40 ans										
	Sténose > 50 %										
	Symptomatique (AIT ou AVC < 12 mois)	Chirurgie	857	4/821 (0,5 %)	27/821 (3,3 %)	26/821 (3,1 %)	28 /821 (3,4 %)	7,2 % (0,9)	17.2% (1,5)		
	Athéroscléreuse	Endovasculaire	853	11/828 (1,3 %)	58/828 (7,0 %)	18/828 (2,2 %)	61/828 (7,4 %)	11,8 % (1,2)	17.4% (1,5)		
	Protection cérébrale recommandée mais non obligatoire			RR 2,73 [0,87 ; 8,53], p = NS (analyse PP)	RR 2,13 [1,36 ; 3,33], p = 0,001 (analyse PP)	RR 1,43 [0,79 ; 2,59], p = NS (analyse PP)	RR 2,16 [1,40 ; 3,34], p = 0,0004 (analyse PP)	HR= 1.72 IC 95 % [1.24 ; 2.39], p<0,01	HR= 1.17 [0.92 ; 1.48], p = NS	NR	NR
	Expérience des poseurs > 50 angioplasties carotidiennes avec stent et > 50 interventions au niveau de la carotide										

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

② Sténoses athéroscléreuses symptomatiques et asymptomatiques

L'étude **CREST**²⁴ contrôlée, randomisée prospective, multicentrique (108 centres aux États-Unis et au Canada) avait pour objectif de comparer l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse à la chirurgie chez des patients ayant une sténose carotidienne symptomatique²⁶ (sténose > 50 %) ou asymptomatique (sténose > 70 %). Entre décembre 2000 et juillet 2008, 2 502 patients étaient randomisés (dont 47 % étaient asymptomatiques) : 1 262 dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 1 240 dans le groupe chirurgie. Un consentement pour le suivi à long terme était obtenu pour 1 607 patients (195 refus de participer, 276 ont quitté l'étude initiale, 187 décès, 76 avaient fini l'essai avant le début du suivi à long terme et 161 avaient déjà connu un événement). Le critère de jugement principal était un critère composite associant le taux d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus du myocarde (IDM) et de décès durant la période périprocédurale²⁷ ou les AVC ipsilatéraux jusqu'à 10 ans suivant la randomisation.

Une protection cérébrale était utilisée chez 96,1% des patients traités. L'endoprothèse utilisée dans cette étude était l'endoprothèse RX ACCULINK.

La durée de suivi médiane était de 7,4 ans.

Durant la période périprocédurale, ainsi qu'à 10 ans les taux d'AVC, d'IDM et de décès ne différaient pas de manière significative entre les groupes (tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal jusqu'à 10 ans

Nombre de patients	Période de périprocédurale				Période de suivi (10 ans) + période périprocédurale			
	Angioplastie carotidienne (N = 1262)	Endartériectomie (N=1240)	HR	p	Angioplastie carotidienne (N = 1262)	Endartériectomie (N=1240)	HR	p
Critère principal d'évaluation	66 (5,2 %)	56 (4,5 %)	1,18 (0,82 ; 1,68)	NS	108 (11,8%)	97 (9,9%)	1,10 (0,83 ; 1,44)	NS
n (% IC95 %)	[4,0 – 6,4]	[3,3 – 5,7]			[9,1 – 14,8]	[7,9 – 12,2]		

L'analyse en sous-groupe ne mettait pas en évidence de différence sur le critère de jugement principal en fonction du statut (symptomatique ou non) de la sténose (HR asymptomatique 0,99 IC95 % [0,64 – 1,52] versus HR symptomatique 1,17 IC95 % [0,82 – 1,66], p = NS).

Les taux d'accident vasculaire cérébral (AVC), de décès durant la période périprocédurale ou les AVC ipsilatéraux jusqu'à 10 ans suivant la randomisation étaient significativement plus importants dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse par rapport au groupe endartériectomie (HR= 1,37 IC 95 % [1,01 – 1,86], p = 0,04). Cette différence était principalement due aux événements périprocéduraux (parmi les 98 AVC ou décès, 55 se sont produits durant la période périprocédurale).

③ Sténose athéroscléreuses asymptomatiques

L'étude **ACST-2**²⁵ (Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2) prospective, randomisée, multicentrique (68 centres à travers 23 pays) avait pour objectif de comparer les risques périprocéduraux et l'efficacité à long terme (5 ans) de l'angioplastie carotidienne avec pose d'une endoprothèse à l'endartériectomie dans la prévention de l'AVC chez les patients asymptomatiques ayant une sténose carotidienne serrée nécessitant une revascularisation. Les critères de jugement principaux étaient les risques périprocéduraux (à 1 mois) d'AVC, de décès ainsi que le taux d'infarctus du myocarde, d'AVC fatal ou invalidant survenus sur le long terme (5 ans ou plus).

²⁶ patients ayant un accident ischémique transitoire (AIT), une amaurose fugace, ou un AVC mineur non invalidant) dans les 180 jours avant la randomisation

²⁷ si la procédure était réalisée dans les 30 jours suivant la randomisation : la période de périprocédurale était la période entre la randomisation et 30 jours après la procédure

Si la procédure était réalisée après les 30 jours suivant la randomisation : la période de périprocédurale était la période comprise entre la randomisation et 36 jours après la randomisation

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant une sténose de la carotide détectable par échographie sans symptôme au niveau du territoire carotidien ipsilatéral dans les 6 derniers mois et sans antécédents d'intervention sur la carotide ipsilatérale.
- Patients éligibles à l'angioplastie carotidienne et l'endartériectomie
- Espérance de vie ≥ 5 ans
- Patients ayant débuté un traitement médicamenteux approprié et remis de toute intervention coronarienne.

Entre février 2008 et septembre 2012, 986 patients (69,7 % hommes / 30,3 % femmes, âge moyen $68,7 \pm 8,1$ ans) étaient inclus, 493 patients dans chaque groupe. Le pourcentage de cross-over était de 1,4 % (4 patients du groupe endartériectomie traités avec une endoprothèse et 7 patients du groupe endoprothèse traités par chirurgie). La majorité des patients (947 (96 %)) avait une sténose > 70 %.

Les résultats intermédiaires à 1 mois sont disponibles pour 691 patients (343 patients dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse et 348 dans le groupe chirurgie).

Les endoprothèses utilisées étaient **CAROTID WALLSTENT MONORAIL**, **PRECISE**, **PROTEGE RX**, **CRISTALLO IDEALE**, **RX ACCULINK**, **XACT**, **VIVEXX**, **ADAPT**.

A 30 jours, 2 AVC fatals étaient rapportés et 4 AVC non fatals. Les résultats sur le critère de jugement principal sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Événements indésirables majeurs survenus à 30 jours

	N (n = 691)
AVC	20 (2,9 %)
Fatal	2 (0,3 %)
Invalidant	4 (0,6 %)
Non invalidant (Exclu les AIT)	14 (2,0 %)
Infarctus du myocarde (IDM)	4 (0,6 %)
Fatal	1 (0,2 %)
Non fatal	3 (0,4 %)
Événements vasculaires qui ont (éventuellement) conduit à un décès ou un AVC invalidant	7 (1,0 %)
AVC, IDM ou décès en lien avec l'événement	24 (3,5%)
Décès probablement sans lien avec un AVC, IDM ou sans lien avec la procédure	2 (0,3 %)

Les résultats de cette étude sont des résultats intermédiaires, seuls 986 patients ont été inclus et 691 (70,0 %) ont été suivis à 1 an. Les résultats comparant l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse à la chirurgie ne sont pas décrits.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les nouvelles données spécifiques soutenant la demande sont :

- les résultats de l'étude **CABANA**²⁸ (prospective, non randomisée, multicentrique) incluant une analyse en sous-groupe en fonction caractère symptomatique ou asymptomatique de la lésion,
- les résultats de l'étude post-inscription réalisée à partir des bases médico-administratives de l'Assurance Maladie.

²⁸ Hopkins LN, White, CJ, Foster MT, Powel RJ, Zemel G et al, Carotid artery stenting and patient outcomes: the CABANA surveillance study, Catheterization & Cardiovasc Interv, 2014, 84(6):997-1004

❶ L'étude **CABANA**²⁸, prospective non randomisée réalisée en ouvert dans 99 centres avait pour objectif d'évaluer des événements précoces chez des patients à haut risque chirurgical ayant une sténose de la carotide, symptomatique ($\geq 50\%$) ou asymptomatique ($\geq 80\%$), traitée avec l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL et avec le système de protection embolique FILTERWIRE EX/EZ.

Le critère de jugement principal était le taux d'événements indésirables majeurs (décès, AVC, IDM) à 30 jours (adjudication par un comité).

Entre décembre 2 008 et octobre 2 010, 1 097 patients (âge moyen $71,3 \pm 9,2$ ans, 683 (62,3 %) d'hommes, 67,3 % asymptomatiques) étaient inclus aux États – Unis et 1 040 étaient suivis à 30 jours et 1 025 évaluable à 30 jours.

Le nombre d'événements indésirables majeurs à 30 jours était de 47/1 025 (4,6 %). Treize (1,3 %) patients étaient décédés, 34 (3,3 %) avaient un AVC.

L'analyse en sous-groupe en fonction du caractère symptomatique ou asymptomatique de la lésion n'avait pas mis en évidence de différence sur le critère de jugement principal : 4,2 % des patients asymptomatiques avaient un événement indésirable grave et 5,5 % des patients symptomatiques ($p = \text{NS}$).

❷ Résultats de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, longitudinale et multicentrique, réalisée à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Cette étude est une analyse rétrospective de ces données. L'objectif de l'étude était d'une part d'évaluer le taux cumulé de morbi-mortalité à 30 jours, d'autre part de décrire les caractéristiques des patients et des centres dans lesquels une endoprothèse a été implantée sur une période donnée. La population de l'étude était constituée de l'ensemble des patients hospitalisés entre le 1^{er} juillet 2011 et le 30 novembre 2013 (sans conditions d'âge) ayant bénéficié de l'implantation d'une endoprothèse carotidienne au cours d'un séjour hospitalier (7 endoprothèses étaient inscrites sur la LPPR au début de l'étude : PRECISE RX, PRECISE PRO RX, RX ACCULINK, XACT, BARD VIVEXX, **CAROTID WALLSTENT MONORAIL** et PROTEGE RX). La pose d'une endoprothèse carotidienne a été identifiée par la présence d'un séjour hospitalier au cours duquel au moins un acte médical classant CCAM (correspondant à une dilatation intraluminale de l'artère carotide avec pose d'endoprothèse : codes EBAF001, EBAF010, EBAF011) a été réalisé.

Les critères de non inclusion étaient les suivants, patients :

- Pour lesquels aucun code LPPR faisant référence aux 7 endoprothèses de l'étude n'a été identifié dans les données PMSI (critère de non éligibilité),
- Ayant reçu une des 7 endoprothèses étudiées en dehors de la période de l'étude,
- N'ayant pas d'acte de pose PMSI pour les endoprothèses identifiées dans le DCIR.

Le critère de jugement principal retenu par le Comité scientifique était le taux cumulé de morbi-mortalité au 30^{ième} jour suivant la sortie de l'hôpital, défini par la mortalité toutes causes et la survenue d'un accident vasculaire cérébral²⁹ ischémique dans les 30 jours suivant la pose d'une endoprothèse.

Les critères secondaires suivants ont également été colligés:

- les caractéristiques des patients implantés (âge, sexe, comorbidités, antécédents cardiovasculaires),
- les comorbidités et antécédents vasculaires identifiés grâce aux codes CIM-10 renseignés dans le PMSI (recherche des antécédents 6 mois avant l'intervention),
- le caractère symptomatique ou asymptomatique de la sténose
- les caractéristiques de l'endoprothèse et ses évolutions (codes LPP),
- le nombre d'angioplasties carotidiennes réalisées dans le centre sur la période étudiée,
- la durée du séjour,
- le taux combiné de mortalité (toutes causes) et d'AVC (ipsi- et controlatéral) à 1 an : estimation par le taux de ré-hospitalisation (incluant décès et AVC) à 1 an et le taux de décès hors hospitalisation (SNIIRAM).

²⁹ AVC ischémique défini par la présence durant le séjour initial ou lors de toute ré-hospitalisation dans les 30 jours d'un des codes CIM-10 I63–I64 dans le diagnostic principal

La population incluse était constituée de 2 071 patients (2373 endoprothèses) (âge moyen $68,7 \pm 12,1$ ans [15,7 – 94,8 ans], 608 femmes / 1463 hommes) dans 161 centres (76 (47,2 %) établissements publics et 85 (52,8 %) établissements privés).

Le nombre de centres ayant une activité considérée comme faible³⁰ était de 128/161 (79,5 %), 17 (10,6 %) avaient une activité considérée comme moyenne³¹, 16 (9,9 %) étaient considérés à forte activité³². Trois cent quatre-vingt-deux (18,4 %) (âge moyen $64,0 \pm 12,4$ ans [20,5 – 93,9 ans]) patients avaient une sténose symptomatique dont 312 (81,7 %) étaient pris en charge dans des établissements publics et 1 689 (81,6 %) une sténose asymptomatique (âge moyen $69,7 \pm 11,8$ ans [15,7 – 94,8 ans]). La durée moyenne du séjour était de $6,7 \pm 12,3$ jours.

Parmi les 2 373 endoprothèses posées (2 071 patients) entre le 01/07/2011 et le 30/11/2013:

- 306 (14.8 %) endoprothèses étaient implantées dans 1 centre,
- 135 (6.52%) endoprothèses étaient implantées dans un autre centre,
- 515 (21.7 %) endoprothèses étaient implantées dans 10 centres,
- 1417 (59.7%) endoprothèses étaient implantées dans 149 centres.

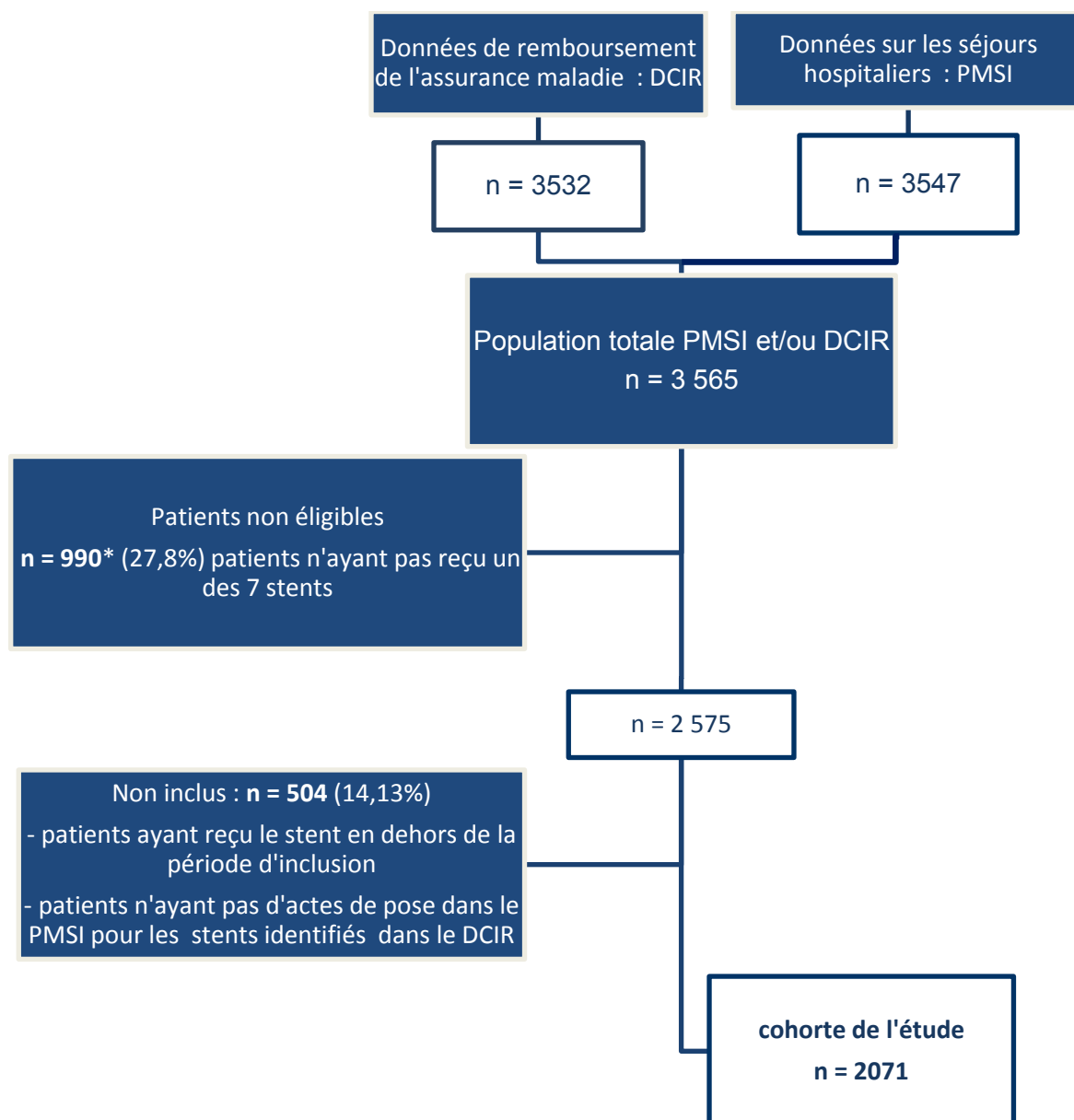
Parmi les 161 centres implantateurs, 3 centres réalisent en moyenne plus de 25 angioplasties par an.

³⁰ < 25 endoprothèses posées sur la période de l'étude

³¹ 25 – 50 endoprothèses posées sur la période de l'étude

³² > 50 endoprothèses posées sur la période de l'étude

Les inclusions ont été réalisées suivant le flowchart ci-dessous :



*pour 698 patients (70,5%) le code LPP associé était le code LPP de la ligne générique « stent aortique rénal iliaque ou fémoral » ou de la ligne générique des endoprothèses coronaires dits stents métalliques nus non résorbables. L'analyse comparative de ces 990 patients non éligibles avec ceux retenus pour l'analyse de l'étude montre qu'ils sont significativement plus jeunes (67,3 ans vs 68,7 ans ; $p < 0.01$) et présentent un taux de décès toute cause (période 01/01/2011-31/08/2015) significativement supérieur (respectivement : 23.8% vs 16.5% ; $p < 0.0001$) et un taux d'antécédents d'autres maladies cardio-vasculaires significativement inférieur (respectivement : 20.1% vs 24.2% ; $p < 0.05$). Le diabète sucré ne diffère pas significativement.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

		Population totale N = 2 071	Groupe sténose symptomatique n=382 (18,4 %)	Groupe sténose asymptomatique n=1 689 (81,6 %)
Sexe	Femme	608 (29,4%)	99 (25,9%)	509 (30,1%)
Age (années)	Moyenne (ET)	68,7 (12,1)	64,0 (12,4)	69,7 (11,8)
	Médiane [Q1-Q3]	69,4 [61,5-77,9]	64,1 [56,4-73,0]	70,8 [62,7-78,4]
	Min-Max	15,7-94,8	20,5-93,9	15,7-94,8
Durée du séjour	Moyenne (ET)	6,7 (12,3)	10,7 (11,6)	5,7 (12,2)
	Médiane [Q1-Q3]	3,0 [3,0-5,0]	6,0 [3,0-13,0]	3,0 [2,0-4,0]
	Min-Max	0,0-287,0	0,0-93,0	0,0-287,0
Autres maladies cardiovasculaires		501 (24,2%)	37 (9,7%)	464 (27,5%)
Maladie coronaire		265 (12,8%)	7 (1,8%)	258 (15,3%)
Insuffisance cardiaque		29 (1,4%)	8 (2,1%)	21 (1,2%)
Artérite		247 (11,9%)	22 (5,8%)	225 (13,3%)
Diabète		401 (19,4%)	52 (13,6%)	349 (20,7%)
Fibrinolyse (le jour de la pose)		139 (6,7%)	121 (31,7%)	18 (1,1 %)

Résultats à 30 jours

Parmi les 2 071 patients, 108 patients (5,2 %) sont décédés ou ont eu un AVC dans les 30 jours suivant la pose de l'endoprothèse (critère de jugement principal). Deux patients ont fait un AVC avant de décéder. Vingt-cinq (45,4 %) des 55 patients décédés et 45 (81,8 %) des 55 patients ayant un AVC avaient une sténose symptomatique.

Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement principal à 30 jours

	Population Totale N=2 071	Groupe sténose symptomatique N = 382	Dont symptomatique avec fibrinolyse N = 121	Dont symptomatique sans fibrinolyse N = 261	Groupe sténose asymptomatique N = 1 689
Décès	55 (2,7 %)	25 (6,5 %)	16 (13,2 %)	9 (3,4 %)	30 (1,8 %)
AVC ischémique (diagnostic principal)	55 (2,7 %)	45 (11,8 %)	30 (24,8 %)	15 (5,7 %)	10 (0,6 %)
Décès ou AVC	108 (5,2 %)	69 (18,1 %)	45 (37,2 %)	24 (9,2 %)	39 (2,3 %)

L'analyse de l'évolution du critère de jugement principal en fonction du caractère symptomatique ou non de la sténose a mis en évidence une différence importante et significative entre les deux groupes ($p < 0.0001$).

Résultats à 1 an

1 235 patients ont été suivis à 1 an. Cent trente-neuf patients (11.3 %) sont décédés ou ont eu un AVC dans l'année suivant la pose de l'endoprothèse (5 patients ont eu un AVC avant de décéder).

Tableau 6 : Résultats du critère principal et de ses critères composites à 1 an

	Population Totale N = 1 235	Groupe sténose symptomatique N = 217	Dont symptomatique avec fibrinolyse N = 62	Dont symptomatique sans fibrinolyse N = 155	Groupe sténose asymptomatique N = 1 018
Décès	98 (7,9 %)	27 (12,4%)	10 (16,1%)	17 (11,0%)	71 (7,0%)
AVC ischémique (diagnostic principal)	46 (3,7 %)	31 (14,3%)	12 (19,4%)	19 (12,3%)	15 (1,5%)
Décès ou AVC	139 (11,3 %)	57 (26,3%)	21 (33,9%)	36 (23,2%)	82 (8,1%)

Des analyses en sous-groupe en fonction du sexe, de l'âge, du type de centre, des autres maladies cardiovasculaires et de la présence d'artérite ont été menées. Les facteurs retrouvés comme associés à la survenue d'un décès de toute cause ou d'un AVC³³ ischémique dans les 30 jours suivant la pose d'une endoprothèse (critère de jugement principal) étaient :

- pour les patients asymptomatiques et symptomatiques, le type de centre
 - privé *versus* public, patients symptomatiques : HR= 0.314 [0.124-0.800], $p < 0,05$
 - privé *versus* public, patients asymptomatiques : HR= 0.308 [0,156-0,607], $p < 0,001$;
- les antécédents d'autres maladies cardio-vasculaires (Présence vs Absence) : HR= 2.519[1,325 – 4,788] $p < 0.01$ pour les patients asymptomatiques.

Une analyse spécifique des résultats relatifs à l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL a été réalisée. Il s'agit d'une étude observationnelle qui rend difficile toute comparaison.

L'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL a été implantée chez 631 patients (190 femmes (30,1 %), d'âge moyen $66,3 \pm 12,1$ ans) dans 65 centres (34 privés (214 patients) et 31 publics (417 patients). Quarante-cinq centres étaient considérés comme à faible activité

³³ AVC ischémique défini par la présence durant le séjour initial ou lors de toute ré-hospitalisation dans les 30 jours d'un des codes CIM-10 I63–I64 dans le diagnostic principal

(172 patients), 11 centres avec une activité moyenne (110 patients) et 9 centres à forte activité (349 patients). 165 sont symptomatiques et 466 patients sont asymptomatiques.

Les résultats à 30 jours étaient les suivants :

Tableau 7 : Résultats spécifiques à CAROTID WALLSTENT MONORAIL (étude post-inscription)

	Population Totale	Groupe sténose symptomatique	Dont symptomatique avec fibrinolyse	Dont symptomatique sans fibrinolyse	Groupe sténose asymptomatique
	N=631	N = 165	N = 64	N = 101	N = 466
Décès					
AVC ischémique (diagnostic principal)					
Décès ou AVC					

Les résultats à 1 an étaient les suivants :

Tableau 8 : Résultats spécifiques à CAROTID WALLSTENT MONORAIL à 1 an (étude post-inscription)

	Population Totale	Groupe sténose symptomatique	Dont symptomatique avec fibrinolyse	Dont symptomatique sans fibrinolyse	Groupe sténose asymptomatique
	N=374	N = 87	N =33	N = 54	N = 287
Décès					
AVC ischémique (diagnostic principal)					
Décès ou AVC					

Les résultats de cette étude observationnelle incluant l'ensemble des patients hospitalisés entre le 1er juillet 2011 et le 30 novembre 2013 (sans conditions d'âge) et ayant bénéficié de l'implantation d'une endoprothèse carotidienne remboursée au cours d'un séjour hospitalier, ont pour source de données le SNIIRAM. La validité des données est donc dépendante de la qualité du codage. Par rapport à la demande initiale de la CNEDiMITS, les caractéristiques de l'opérateur (chirurgien vasculaire, cardiologue ou radiologue vasculaire ou neuroradiologue), la procédure d'angioplastie (protection cérébrale, traitement médical péri-procédure, durée de la procédure, durée de séjour, taux de succès technique), les indications justifiant la mise en place d'une endoprothèse carotidienne, les caractéristiques de la sténose (étiologie, degré de sténose) n'ont pas pu être documentées.

04.1.1.4. MATÉRIOVIGILANCE

Entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2015, [REDACTED] endoprothèses CAROTID WALLSTENT MONORAIL ont été vendus dans le monde dont [REDACTED] en Europe et [REDACTED] en France. Le nombre d'évènements de matériovigilance entre 2013 et 2015 est décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Nombre d'évènements de matériovigilance

	2013	2014	2015	Total sur 3 ans (%)
France	■	■	■	■
Europe	■	■	■	■
Monde	■	■	■	■

Les typologies des évènements sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Typologies des évènements	Répartition des typologies (monde, 2013-2014-2015)
Stent endommagé	■
Déploiement du stent non contrôlé	■
Déploiement partiel du stent	■
Déploiement prématuré du stent	■
Complications patient	■
AVC	■
Cathéter bloqué sur le guide	■
Déploiement du stent inadéquat/impossible	■
Tige détachée	■
Resténose	■
Thrombose (stent/vaisseau traité)	■
Décès	■
Cathéter, difficulté de retrait	■
Problème de positionnement du stent	■
Recapture du stent difficile	■
Stent déployé dans la gaine extérieure	■
Cathéter, difficulté de passage de la lésion	■
Délogement du stent, en dehors du patient	■
Difficulté de rinçage de la lumière	■
Expansion du stent inadéquat/impossible	■
Fil guide, difficulté de passage sur le guide	■
Migration du stent	■
Problème sur le profil du stent	■
Résistance au niveau du fil guide	■

Au total, par rapport à la précédente évaluation, les résultats de l'étude post-inscription ont été fournis. La Commission souligne le nombre important de centres planteurs (161 centres ont implanté une endoprothèse inscrite sur la LPPR dont 107 moins de 10

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

endoprothèses durant la période de l'étude). La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables de l'endoprothèse carotidienne CAROTID WALLSTENT MONORAIL est favorable à son utilisation dans les indications retenues.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le but de la prise en charge des patients ayant une sténose de la bifurcation carotidienne est de prévenir la survenue ou la récurrence d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

La prise en charge repose d'une part sur le traitement médical associant un traitement anti-agrégant plaquettaire et le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires.

Un geste de revascularisation peut être indiqué en fonction du notamment du bilan anatomique (siège et degré de la sténose, de son évolutivité) et de son caractère symptomatique ou non.

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

- la chirurgie (essentiellement endartériectomie)
- le traitement endovasculaire (angioplastie avec pose d'une endoprothèse associée éventuellement à une protection cérébrale).
- la chirurgie

La chirurgie est réalisée selon différentes procédures chirurgicales et de protection cérébrale. Les techniques de chirurgie restauratrice sont dominées par l'endartériectomie dont les modalités sont diverses (endartériectomie avec angioplastie de fermeture veineuse ou prothétique, endartériectomie par retournement ou avec transposition sur la carotide externe).

- 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 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 est fortement recommandée.

Le patient est traité par une association d'anti-agrégants plaquettaires associant l'aspirine et le clopidogrel pour une période minimum de 1 mois après une angioplastie à l'issue de laquelle une monothérapie sera proposée³⁴.

Contre-indications de l'angioplastie avec endoprothèse :

L'angioplastie avec endoprothèse 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 endoprothèse est à plus haut risque chez les patients âgés de 80 ans et plus.

³⁴ Recommandations de bonne pratique concernant le bon usage des agents antiplaquettaires, ANSM/HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettaire.pdf [consulté le 01/09/2012]

A. Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques:

La chirurgie est actuellement la technique de référence.

Le bénéfice du traitement chirurgical (endarterectomie carotidienne principalement) a été démontré pour les sténoses carotidiennes symptomatiques dans les années 1990-2000 par les grandes études prospectives multicentriques **NASCET**³⁵ (incluant 2885 patients dont 659 symptomatiques $\geq 70\%$) et **ECST**³⁶ (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 :

Tableau 10 : Indications de la chirurgie carotidienne dans les sténoses artérioscléreuses symptomatiques

Indications de la chirurgie carotidienne	
Degré de sténose symptomatique Score « NASCET »	Indications
70 – 99%	Endarteriectomie carotidienne chez les patients avec un IC non invalidant ou un AIT, de moins de 6 mois
Sténoses « sub-occlusives »	Bénéfice de l'endarteriectomie carotidienne incertain
50 – 69%	Endarteriectomie carotidienne possible en prenant en considération certaines caractéristiques du patient et de l'accident ischémique cérébral Le bénéfice est plus important chez les hommes, chez les patients de plus de 75 ans et, en cas d'AIT, chez les patients avec symptômes hémisphériques
< 50%	Pas d'indication chirurgicale

Chez les patients atteints d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus cérébraux modérés ou régressifs, une intervention dans les 2 semaines apporte un bénéfice par rapport à une intervention différée.

Les patients âgés de plus de 75 ans, surtout de sexe masculin, tirent un plus grand bénéfice de la chirurgie carotidienne que les patients de moins de 65 ans.

Dans les études **NASCET** et **ECST**, 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**¹⁰ (2006), il était de 3,9%(taux le plus faible de toutes les études randomisées).

L'angioplastie carotidienne avec pose d'une endoprothèse, 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 :
 - risque clinique : insuffisance cardiaque avec $FE \leq 30\%$, insuffisance respiratoire sévère, cardiopathie ischémique instable, cardiopathie valvulaire sévère ;

³⁵ 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 : 1415-1425

³⁶ European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351 : 1379-1387.

- 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 ;
- risque thérapeutique : patients recevant déjà un traitement anti-agrégant associant aspirine et clopidogrel qui ne peut être interrompu. Cependant, ce double traitement anti-agrégant ne constitue pas une contre-indication formelle à la chirurgie et il convient de s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes.

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

B. 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 ≥ 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%.

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

Tableau 11 : Indications de la chirurgie carotidienne dans les sténoses artérioscléreuses asymptomatiques

Indications de la chirurgie carotidienne	
Degré de sténose asymptomatique Score « NASCET »	Indications
< 60%	la chirurgie n'est pas indiquée
≥ 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 **ACAS**³⁷ et **ASCT**³⁸ 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 %.

Le bénéfice de la chirurgie ne se manifeste qu'à long terme (1 à 2 ans), alors que pour les formes symptomatiques, il apparaît précocement après l'intervention.

Ce bénéfice est moindre chez les femmes.

Il est indépendant du degré de sténose carotidienne au-delà de 60 % (contrairement au cas des sténoses symptomatiques).

Il n'existe pas d'indication démontrée à l'angioplastie avec pose d'endoprothèse pour les sténoses asymptomatiques de la carotide.

³⁷ 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 : 1491-1502.

³⁸ Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995 ; 273 : 1421-1428

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.

C. Sténoses radiques et resténoses post-chirurgicales :

Le traitement des sténoses carotidiennes radiques ou des resténoses post-chirurgicales, symptomatiques ou non, est un traitement médical, seul ou associé à un geste de revascularisation par endartériectomie ou par angioplastie avec pose d'une endoprothèse.

En pratique, 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. Ce choix thérapeutique doit être discuté en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique.

Au vu des données, la Commission estime que CAROTID WALLSTENT MONORAIL a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des sténoses carotidiennes.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

L'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL a une place dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge :

- des sténoses athéroscléreuses symptomatiques ($> 50\%$), si le chirurgien juge l'endartériectomie 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,
- des sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq 60\%$), les endoprothèses carotidiennes sont exceptionnellement indiquées si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal,
- des sténoses radiques et post-chirurgicales.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. 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

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de handicap acquis de l'adulte, la seconde cause de démence et la troisième cause de mortalité après les cancers et l'infarctus du myocarde. En 2010, les AVC représentent 90 % des décès par maladie cérébro-

vasculaire soit 28 949 décès³⁹. Les infarctus cérébraux représentent 80 à 85 % de l'ensemble des AVC⁴⁰.

Parmi les étiologies des infarctus cérébraux, 15 –20% sont attribués à l'athérosclérose des artères à destination encéphalique (principalement la carotide⁴¹).

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral ipsilatéral des sténoses athéromateuses symptomatiques (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 an⁴² (estimation de 11% à 5 ans pour un suivi moyen de 2,7 ans).

- Sténoses radiales et post-chirurgicales

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu de l'existence de 4 autres endoprothèses carotidiennes remplissant les mêmes fonctions CAROTID WALLSTENT MONORAIL répond à un besoin déjà couvert.

³⁹ Les chiffres clés de l'AVC. Ministère des affaires sociales et de la santé. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/les-chiffres-cles-de-l-avc> [consulté le 21 septembre 2016]

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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.

⁴² Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995 ; 273 : 1421-1428

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Les endoprothèses carotidiennes présentent un intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité des sténoses carotidiennes.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- **le traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50 %), si le chirurgien juge l'endartériectomie 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 %), les endoprothèses carotidiennes sont exceptionnellement indiquées si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal,**
- **le traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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 endoprothèse 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.

L'utilisation d'une protection cérébrale est fortement recommandée.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Quatre autres endoprothèses carotidiennes sont inscrites sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour l'endoprothèse carotidienne CAROTID WALLSTENT MONORAIL. Les comparateurs retenus sont donc les autres endoprothèses carotidiennes inscrites sur la LPPR et ayant des indications identiques à l'endoprothèse carotidienne CAROTID WALLSTENT MONORAIL.

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

06.2. NIVEAUX D'ASR

En l'absence d'étude comparative, l'intérêt d'une endoprothèse carotidienne par rapport à une autre n'a pas pu être évalué.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) pour l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL par rapport aux autres endoprothèses carotidiennes dans les indications retenues.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant une sténose de la bifurcation carotidienne athéroscléreuse symptomatique (> 50 %) ou asymptomatique ($\geq$ 60 %) en cas de contre-indication à la chirurgie carotidienne, ainsi que les patients ayant une sténose radique ou post-chirurgicale.

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

La population cible a donc été approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients chez lesquels un acte d'angioplastie de l'artère carotide avec pose d'une endoprothèse a été réalisé.

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information(PMSI) par acte classant entre 2011 et 2015 est décrite dans le tableau 12 pour les actes suivants:

- **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)

Tableau 12 : Nombre d'angioplasties recensées par les données du PMSI dans l'ensemble des établissements privés ou publics

	2011	2012	2013	2014	2015
EBAF001	395	483	530	445	498
EBAF010	245	214	284	276	299
EBAF011	367	329	329	334	352
Total	1007	1026	1143	1055	1149

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

Ainsi, sur la période 2011-2015, le nombre de séjours au cours desquels un acte d'angioplastie carotidienne avec pose d'une endoprothèse a été réalisé était compris entre 1007 et 1149 par an.

En conclusion, la population cible de l'endoprothèse CAROTID WALLSTENT MONORAIL est estimée à environ 1100 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Mas JL, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albucher JF et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial , Stroke, 2014, 45:2750-2756
Type de l'étude	Étude prospective, contrôlée, ouverte, randomisée, de non infériorité.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre novembre 2000 et septembre 2005 Suivi au long terme de janvier 2008 à décembre 2012
Objectif de l'étude	Évaluation à long terme de la balance bénéfice/risque des endoprothèses carotidiennes <i>versus</i> endartériectomie pour le traitement des sténoses carotidiennes symptomatiques.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion , patients - âgés ≥ 18 ans - ayant des antécédents d'accident ischémique hémisphérique ou rétinien ou d'AVC non invalidant dans les 120 jours précédents l'inclusion - ayant une sténose artérioscléreuse comprise entre 60 et 99 % Critères de non inclusion : - score de Rankin modifié évalué à 3 ou plus - ou pathologie carotidienne non artérosclérotique - ou sévères lésions en tandem - ou revascularisation antérieure de la sténose symptomatique - ou antécédents de troubles de l'hémostase - ou HTA ou diabète non contrôlé - ou angor instable - ou contre-indication à l'héparine, clopidogrel ou ticlopidine - ou espérance de vie < 2 ans - ou une intervention dans les 30 jours précédents ou suivants l'intervention de l'essai clinique.
Cadre et lieu de l'étude	30 centres publics et privés en France
Produits étudiés	Endoprothèses carotidiennes et protections emboliques approuvées par le comité d'accréditation sont : - CAROTID WALLSTENT - ACCULINK - PRECISE RX, - ZILVER
Critère de jugement principal	Taux de décès et d'AVC ipsi et controlatéral dans les 30 jours suivant la procédure Pour le suivi à long terme le critère de jugement principal était un critère composite associant tout AVC ipsilatéral survenant après randomisation, tout AVC périprocédural ou tout décès.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critères de jugement secondaires : - tout AVC ou décès procédural - tout AVC fatal ou invalidant - décès toutes causes
Taille de l'échantillon	527 patients randomisés (265 dans le groupe endoprothèse carotidienne et 262 dans le groupe endartériectomie)
Méthode de randomisation	• Randomisation centralisée 1/1 avec un code généré par ordinateur. • Randomisation stratifiée selon le degré de la sténose (sténose ≥ 90 % ou < 90 %) et le centre. • Patients et investigateurs n'étaient pas en aveugle du traitement alloué

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

	Évaluation en aveugle des événements cliniques et des résultats angiographiques																																																																
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter Estimation de la probabilité des événements à 5 et 10 ans estimée avec la méthode de Kaplan-Meier et des intervalles de confiance (95%) avec la formule de Rothman. Les modèles de Cox ont été utilisés pour calculer les risques relatifs et les intervalles de confiance (95%)																																																																
RESULTATS																																																																	
Nombre de sujets analysés	493 ont complété leur protocole de suivi.																																																																
Durée du suivi	Suivi médian= 7.1 années (écart interquartile 5.1–8.8 ans; maximum 12.4 ans)																																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes étaient bien équilibrés au niveau des caractéristiques à l'inclusion à l'exception d'une plus forte proportion de patients avec des antécédents d'AVC dans le groupe endartériectomie*.																																																																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	À 5 ans de suivi, le critère principal a été observé chez 29/265 patients dans le groupe des endoprothèses carotidiennes et 16/262 patients dans le groupe endartériectomie. Le taux cumulé était de 11,0 % dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse <i>versus</i> 6,3 % dans le groupe endartériectomie (HR=1,85 – IC95 % =1,00-3,40 -p=0.04). À 10 ans de suivi, le critère principal a été observé chez 30 patients dans le groupe des endoprothèses carotidiennes et 18 patients dans le groupe endartériectomie. Le taux cumulé était de 11,5 % dans le groupe endoprothèse <i>versus</i> 7,6 % dans le groupe endartériectomie (HR=1,70 – IC 95 % =0,95-3,06 -p=NS).																																																																
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Pas de différence significative entre les groupes pour les taux d'AVC ou décès procédural, d'AVC fatal ou invalidant ou des décès toutes causes. <table><thead><tr><th colspan="5">Risque cumulé à 5 ans (ITT)</th><th colspan="5">Risque cumulé à 10 ans (ITT)</th></tr><tr><th></th><th>N</th><th>Stent</th><th>N</th><th>chirurgie</th><th>HR (95% IC) p</th><th>N</th><th>Stent</th><th>N</th><th>chirurgie</th><th>HR (95% IC) p</th></tr></thead><tbody><tr><td>Décès*</td><td>58</td><td>22,1 (17,5–27,5)</td><td>54</td><td>20,8 (16,4–26,1)</td><td>1,08 (0,74–1,56) p=NS</td><td>92</td><td>39,0 (32,5–45,9)</td><td>93</td><td>38,7 (32,5–45,3)</td><td>1,00 (0,75–1,33) p = NS</td></tr></tbody></table> *Pas de différence significative dans les causes de décès retrouvés (p=NS). Le taux de revascularisation et d'IDM ne différait pas entre les groupes de traitement au cours du suivi. A 10 ans, 7 patients avaient une resténose de la carotide ≥ 70 % dans le groupe endoprothèse carotidienne <i>versus</i> 8 Le taux de resténose de la carotide ≥ 70 % au cours du suivi est rapporté dans le tableau ci-dessous : <table><thead><tr><th colspan="5">Risque cumulé à 5 ans (PP)</th><th colspan="5">Risque cumulé à 10 ans (PP)</th></tr><tr><th></th><th>N</th><th>Stent</th><th>N</th><th>chirurgie</th><th>HR (95% IC) p</th><th>N</th><th>Stent</th><th>N</th><th>chirurgie</th><th>HR (95% IC) p</th></tr></thead><tbody><tr><td>resténose de la carotide ≥ 70 %</td><td>5</td><td>2,3 (1,2–5,0)</td><td>10</td><td>4,2 (2,4–7,4)</td><td>0,52 (0,18–1,51) p = NS</td><td>7*</td><td>5,0 (2,5–11,2)</td><td>12**</td><td>8,3 (4,4–16,0)</td><td>0,58 (0,23–1,48) p = NS</td></tr></tbody></table> *dont 1 occlusion - ** dont 3 occlusions	Risque cumulé à 5 ans (ITT)					Risque cumulé à 10 ans (ITT)						N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p	N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p	Décès*	58	22,1 (17,5–27,5)	54	20,8 (16,4–26,1)	1,08 (0,74–1,56) p=NS	92	39,0 (32,5–45,9)	93	38,7 (32,5–45,3)	1,00 (0,75–1,33) p = NS	Risque cumulé à 5 ans (PP)					Risque cumulé à 10 ans (PP)						N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p	N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p	resténose de la carotide ≥ 70 %	5	2,3 (1,2–5,0)	10	4,2 (2,4–7,4)	0,52 (0,18–1,51) p = NS	7*	5,0 (2,5–11,2)	12**	8,3 (4,4–16,0)	0,58 (0,23–1,48) p = NS
Risque cumulé à 5 ans (ITT)					Risque cumulé à 10 ans (ITT)																																																												
	N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p	N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p																																																							
Décès*	58	22,1 (17,5–27,5)	54	20,8 (16,4–26,1)	1,08 (0,74–1,56) p=NS	92	39,0 (32,5–45,9)	93	38,7 (32,5–45,3)	1,00 (0,75–1,33) p = NS																																																							
Risque cumulé à 5 ans (PP)					Risque cumulé à 10 ans (PP)																																																												
	N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p	N	Stent	N	chirurgie	HR (95% IC) p																																																							
resténose de la carotide ≥ 70 %	5	2,3 (1,2–5,0)	10	4,2 (2,4–7,4)	0,52 (0,18–1,51) p = NS	7*	5,0 (2,5–11,2)	12**	8,3 (4,4–16,0)	0,58 (0,23–1,48) p = NS																																																							
Effets indésirables	NR																																																																

Référence	Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle Jvan der Worp HB et al, Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the international carotid stenting study (ICSS) randomized trial, Lancet 2015, 385 (9967):529-38
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, en ouvert, internationale
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre mai 2001 et octobre 2008. Suivi jusqu'en 2011.
Objectif de l'étude	Évaluation à long terme de l'efficacité et de la tolérance des endoprothèses carotidiennes versus endartériectomie pour le traitement des sténoses carotidiennes symptomatiques.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de plus de 40 ans ayant une sténose athéroscléreuse symptomatique de la carotide $\geq 50\%$ (méthode NASCET) et jugés éligibles de manière équivalente aux 2 traitements (stenting ou endartériectomie). Les symptômes devaient survenir dans les 12 mois précédents la randomisation Critères de non inclusion : - Antécédents d'AVC majeur - ou antécédent d'endartériectomie ou d'angioplastie avec pose d'endoprothèse - contre-indication à l'endartériectomie ou à la pose d'une endoprothèse carotidienne - ou pathologie carotidienne non artérosclérotique - ou espérance de vie < 2 ans - ou une intervention importante dans les 30 jours suivants l'intervention de l'essai clinique
Cadre et lieu de l'étude	50 centres en Europe, États-Unis, Japon, Australie et Nouvelle-Zélande
Produits étudiés	Au choix de l'implanteur, parmi des endoprothèses carotidiennes marquées CE et approuvées par le comité
Critère de jugement principal	Survenue d'AVC fatal ou invalidant
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Décès toutes causes, AVC, AVC et décès lié à la procédure et AVC ipsilatéral survenant durant la période de suivi
Taille de l'échantillon	Le taux d'AVC était estimé à 5,7 % à 5 ans pour les 2 groupes de traitement : 1 500 patients nécessaires pour évaluer la différence en risque absolu sur les deux populations (IC 95%, $\pm 2.5\%$)
Méthode de randomisation	Randomisation de l'essai ICSS : • Ratio 1 :1 • Randomisation centralisée avec un code généré par ordinateur. • Randomisation stratifiée selon le centre avec minimisation pour le sexe, âge, latéralité de la sténose et l'occlusion de la carotide controlatérale • Patients et investigateurs n'étaient pas en aveugle du traitement alloué Évaluation en aveugle des événements cliniques et des résultats angiographiques
Méthode d'analyse des résultats	Kaplan-Meier pour le risque cumulé à 1 an et à 5 ans Log-rank test : comparaison des courbes d'incidents cumulés Kaplan-Meier Les modèles de Cox ont été utilisés pour calculer les hazard ratios et les intervalles de confiance (95 %)
Nombre de sujets analysés	1 713 patients randomisés : 855 dans le bras des endoprothèses carotidiennes et 858 dans le bras endartériectomie 1 710 patients analysés (3 sorties d'étude)
Durée du suivi	Suivi médian de 4.2 ans (IQR= 3.0-5.2 – maximum 10,0 ans)
Caractéristiques des patients et comparabilité des	Caractéristiques des patients à l'inclusion similaires dans les deux groupes.

groupes		Endoprothèse carotidienne	Endarterectomie
N=		853	857
Age moyen (DS)		70 (9)	70 (9)
Hommes n (%)		601 (70%)	606 (71%)
Degré de sténose carotidienne symptomatique n (%)	50-69%	92 (11%)	76 (9%)
	70-99%	761 (89%)	781 (91%)
Évènement ipsilatéral récent n (%)	AVC ischémique hémisphérique	393 (46%)	376 (44%)
	Accident ischémique transitoire	273 (32%)	303 (35%)
	Infarctus rétinien	26(3%)	23 (3%)
	Amaurose fugace	148 (17%)	142 (17%)
	Non connu	13 (2%)	13 (2%)
	Survenue<6 mois	826 (97%)	816 (95%)
	Survenue<6 mois	27 (3%)	36 (4%)
Score de Rankin modifié lors de la randomisation n (%)	0-2	756 (89%)	744 (87%)
	3-5	81 (10%)	99(12%)
	Non connu	16 (2%)	14 (2%)
DS : déviation standard			
		Endoprothèse carotidienne	
N=		828	
Système de protection cérébrale n (%)	Oui	585 (71%)	
	Non	239 (29%)	
	Non connu	4 (0.5%)	
Type de stent utilisé n (%)	Cellules fermées	371 (45 %)	
	Cellules ouvertes	367 (44 %)	
	Stent non déployé	64 (8 %)*	
	Déploiement ou type de stent non connu	26 (3%)	
Traitement antiplaquettaire periprocédural n (%)	Tout double traitement antiplaquettaire	674 (81 %)	
	Aspirine + clopidogrel	594	
	Aspirine + dipyridamole+ clopidogrel	58	
	Aspirine + dipyridamole	12	
	Aspirine + ticlopidine	6	
	Dipyridamole+ clopidogrel	4	
	Simple anti agrégation plaquettaire	71 (9 %)	
	Aspirine seule	29	
	Clopidogrel seul	42	
	Absence de traitement antiplaquettaire	16 (2 %)	
	Données manquantes	67 (8 %)	
*Les raisons ayant conduites à la non mise en place de l'end prothèse étaient les suivantes : difficultés d'accès à la sténoses (n = 38), occlusion d'une artère (n = 15), AVC fatal (n =1), IDM fatal avant le traitement (n = 1), autres complications médicales (n = 2), sténose < 50 % (n= 7)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	le risque cumulé à 5 ans de survenue de cet évènement ne diffèrait pas de manière significative entre les deux groupes (analyse en ITT).		

	Population en ITT	Endoprothèse (n=853)			Endartériectomie			HR (CI 95%)	Différence des risques absolus (CI 95%)	
		Nombre d'événements	Risque cumulé à 1 an	Risque cumulé à 5 ans	Nombre d'événements	Risque cumulé à 1 an	Risque cumulé à 5 ans		À 1 an	À 5 ans
	AVC fatal ou invalidant	52	3.9 % (0.7)	6.4 % (0.9)	49	3.2 % (0.6)	6.5 % (1.0)	1.06 [0.72 ; 1.57]	0.7% [-1.0; 2.5]	-0.2% [-2.8; 2.5]

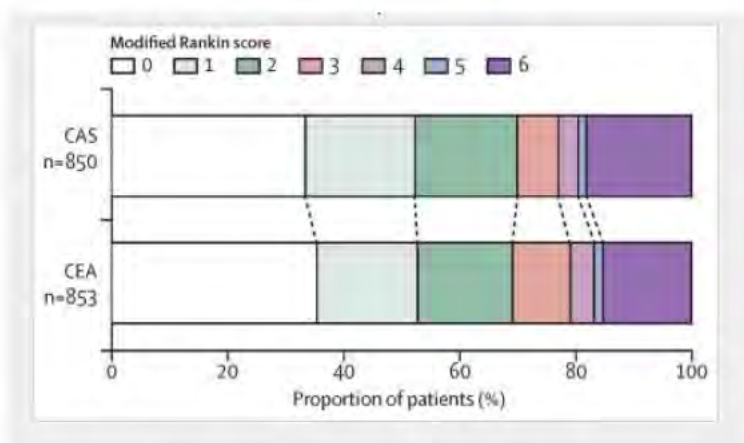
Les AVC de tout type étaient significativement plus fréquents dans le groupe endoprothèse par rapport au groupe chirurgie ($p < 0,001$) mais étaient en majorité des AVC non invalidants

Aucune différence significative entre les deux groupes pour les décès toute cause n'a été mise en évidence

Popula tion en ITT	Endoprothèse (n=853)			Endartériectomie			HR (CI 95%)*	Différence des risques absolus (CI 95%)	
	Nombre d'événements*	Risque cumulé à 1 an	Risque cumulé à 5 ans †	Nombre d'événements	Risque cumulé à 1 an	Risque cumulé à 5 ans		À 1 an	À 5 ans
Tout AVC	119	9.5% (1.0)	15.2% (1.4)	72	5.1% (0.8)	9.4% (1.1)	1.71 [1.28 ; 2.3] ⇨	4.4% [1.9 ; 6.9]	5.8% [2.4 ; 9.3]
AVC per procéd ural ou décès per procéd ural	95	9.0% (1.0)	11.8% (1.2)	57	4.7% (0.7)	7.2% (0.9)	1.72 [1.24 ; 2.39]	4.2% [1.9 ; 6.6]	4.6% [1.6 ; 7.6]
Décès toutes causes	153	4.9% (0.7)	17.4% (1.5)	129	2.3% (0.5)	17.2 % (1.5)	1.17 [0.92 ; 1.48]	2.6% [0.8 ; 4.4]	0.2% [-4.0 ; 4.4]

*Calculé comme le premier événement survenu entre la randomisation et la fin du suivi. †Calculé à partir de la randomisation ⇨ $p < 0,001$ # $p < 0,01$

La distribution des scores de l'échelle de Rankin modifiée à 1 an, 5 ans et en fin de suivi ne diffèrent pas de manière significative entre les deux groupes. La distribution du score de Rankin à la fin du suivi est décrite dans la figure ci-dessous :



[7 patients non inclus dans l'analyse (3 CAS, 4 CEA) car les scores n'ont pas été enregistrés au cours du suivi, patients en vie lors de la visite finale).

Effets indésirables NR