

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION  
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS  
07 mai 2019

*Faisant suite à l'examen du 23 avril 2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 07 mai 2019.*

**CONCLUSIONS**

**AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbone (produit sans action pharmacologique)

Demandeur : ALVIMEDICA MEDICAL TECHNOLOGIES (France)

Fabricant : CID Vascular Sarl (Italie)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (cf. page 3). Il s'agit des références correspondant aux stents de diamètre  $\geq 3$  mm et de longueur  $\leq 20$  mm.

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indication retenue :   | Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s) $\leq 15$ mm de vaisseau(x) $\geq 3$ mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.                  |
| Service Rendu (SR) :   | <b>Suffisant</b> , en raison de : <ul style="list-style-type: none"><li>– <b>l'intérêt thérapeutique</b> du stent enrobé de carbone AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT dans l'indication retenue,</li><li>– <b>l'intérêt de santé publique</b> du stent enrobé de carbone AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.</li></ul> |
| Comparateurs retenus : | Stents métalliques nus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Amélioration du SR :   | <b>ASR de niveau V.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Type d'inscription :   | <b>Nom de marque</b> selon la nomenclature actuelle.<br><b>Description générique</b> issue de la proposition de nomenclature recommandée par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique relatif aux endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018 et étendue à cette catégorie de stent non actif enrobé de carbone.                                             |
| Durée d'inscription :  | 5 ans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p>Trois études spécifiques du stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT ont été retenues :</p> <p><b>L'étude de Brigori et al. 2012</b> : il s'agit d'une étude prospective, non comparative, ayant inclus 42 patients consécutifs traités par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT. Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs (MACE) à 1 mois.</p> <p><b>Le registre IAAR</b> : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique non comparative ayant inclus de manière consécutive 346 patients ayant un SCA ST+. Le critère de jugement principal était le taux de TLR à 1 an.</p> <p><b>Le registre IDEAL</b> : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique non comparative ayant inclus de manière consécutive 240 patients traités par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT et ayant des difficultés prévisionnelles de bithérapie anti-agrégante plaquettaire. Le critère de jugement principal était le taux de MACE à 6 mois.</p> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éléments conditionnant le SR:<br>- Spécifications techniques :                                | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.<br>Les références retenues sont celles correspondant aux stents de diamètre $\geq 3$ mm et de longueur $\leq 20$ mm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Modalités de prescription et d'utilisation :                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nombre d'unités implantées doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).</li> <li>- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 1 mois.</li> <li>- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;</li> <li>• Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre ;</li> <li>• Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).</li> </ul> </li> <li>- L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.</li> </ul> |
| Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription | Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Population cible :                                                                            | La population cible susceptible de recevoir AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT, est estimée à 9 000 patients par an, en diminution depuis 2016.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Avis 1 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. MODELES ET REFERENCES

Le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT est disponible en plusieurs longueurs et diamètres :

**Seules les références en gras ont été retenues par la Commission.**

|                        |    | Diamètre du stent (mm) |         |         |                |                |                |                |
|------------------------|----|------------------------|---------|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                        |    | 2,25                   | 2,5     | 2,75    | 3              | 3,5            | 4              | 4,5            |
| Longueur du stent (mm) | 7  | ICV9601                |         |         |                |                |                |                |
|                        | 8  |                        | ICV9606 | ICV9611 | <b>ICV9616</b> | <b>ICV9622</b> | <b>ICV9628</b> |                |
|                        | 12 | ICV9602                | ICV9607 | ICV9612 | <b>ICV9617</b> | <b>ICV9623</b> | <b>ICV9629</b> | <b>ICV9634</b> |
|                        | 16 | ICV9603                | ICV9608 | ICV9613 | <b>ICV9618</b> | <b>ICV9624</b> | <b>ICV9630</b> | <b>ICV9635</b> |
|                        | 20 | ICV9604                | ICV9609 | ICV9614 | <b>ICV9619</b> | <b>ICV9625</b> | <b>ICV9631</b> | <b>ICV9636</b> |
|                        | 24 | ICV9605                |         | ICV9615 |                |                |                |                |
|                        | 25 |                        | ICV9610 |         | ICV9620        | ICV9626        | ICV9632        | ICV9637        |
|                        | 31 |                        |         |         | ICV9621        | ICV9627        | ICV9633        | ICV9638        |

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

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

#### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

«Traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable aux situations suivantes :

- 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.

Le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT peut être également indiqué chez les patients ayant un infarctus aigu du myocarde.»

#### 01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont : «les stents métalliques nus non résorbables».

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT a été évalué pour la première fois par la Commission en avril 2010<sup>1</sup>. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 3 août 2010<sup>2</sup> (publication au Journal Officiel du 26 août 2010).

Les indications de prise en charge de ce stent sur la LPPR sont les suivantes :

- 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.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

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

### 03.2. DESCRIPTION

Le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT se compose de 3 éléments :

- la plate-forme en alliage Chrome-Cobalt ;
- l'enrobage de carbone recouvrant le stent ;
- un système de pose avec un cathéter d'insertion pour la mise en place intra-artérielle.

L'épaisseur de maille est de 70µm pour les diamètres de stent de 2,25 mm.

L'épaisseur de maille est de 80µm pour les diamètres de stent de 2,5 à 4,5 mm.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néo-intimale *in situ*).

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

---

<sup>1</sup> Avis de la commission du 20 avril 2010 relatif à AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbone (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2010 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/avantgarde\\_chrono\\_carbostent-20\\_avril\\_2010\\_2506\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/avantgarde_chrono_carbostent-20_avril_2010_2506_avis.pdf)

<sup>2</sup> Arrêté du 3 août 2010 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT de la société CID VASCULAR SARL 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.

Le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT est enrobé de carbone (sans action pharmacologique) destiné à réduire le phénomène d'agrégation plaquettaire à la surface de l'endoprothèse.

### 03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS<sup>3</sup> fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau ci-dessous) (version du 16/06/2018).

| Code CCAM | Libellé de l'acte                                                                                                                                    | Nbre en 2017 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| DDAF003   | Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                | 1 449        |
| DDAF004   | Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                        | 12 300       |
| DDAF006   | Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                          | 35 088       |
| DDAF007   | Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée         | 19 641       |
| DDAF008   | Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse                                             | 102 687      |
| DDAF009   | Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée | 1 822        |
| DDPF002   | Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée                                                          | 5 456        |
| Total     |                                                                                                                                                      | 178 443      |

<sup>3</sup>Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 06/06/2018]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009.

## 04 SERVICE RENDU

---

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 20 avril 2010<sup>4</sup>, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant et une absence d'amélioration du service attendu par rapport aux stents métalliques nus non résorbables sur la base des données suivantes :

- AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT est une évolution du stent CARBOSTENT CHRONO. Le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT est moins épais et certaines parties composant le système de pose sont modifiées. Ces modifications ont pour objectif d'améliorer la mise en place de l'endoprothèse. Aucune donnée clinique spécifique du stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT n'est fournie.
- La Commission considère que les modifications apportées entre AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT et CARBOSTENT CHRONO ne remettent pas en cause le rapport performances/risques du dispositif. Les résultats des études ayant conduit aux indications retenues pour CARBOSTENT CHRONO peuvent être extrapolées au stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT.

##### 04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018<sup>4</sup>.
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018<sup>5</sup>

#### **Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS :**

##### En termes d'indication :

La Commission recommande la prise en charge des stents nus ou non actifs dans une niche thérapeutique (lésion(s) à bas risque de resténose dans un contexte de risque hémorragique élevé ou de difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire). Les stents nus présentent un intérêt thérapeutique comparable à celui des stents non actifs (avis de la CNEDiMTS du 15 mai 2018).

---

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports\\_devaluation\\_endoprotheses\\_stents\\_coronaires\\_2018-05-18\\_16-37-11\\_73.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf)

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/risques\\_ischemiques\\_et\\_hemorragiques\\_lies\\_aux\\_gammes\\_dendoprotheses\\_stents\\_coronaires\\_en\\_france\\_2018-02-21\\_11-01-10\\_880.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/risques_ischemiques_et_hemorragiques_lies_aux_gammes_dendoprotheses_stents_coronaires_en_france_2018-02-21_11-01-10_880.pdf)

#### En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission précise que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel.

#### En termes de modalité de remboursement:

La CNEDI-MTS recommande les modalités de remboursement suivantes pour la catégorie des stents non actifs :

– Endoprothèses coronaires métalliques non résorbables enrobées de substance non pharmacologiquement active 'stents non actifs' (à base d'oxynitrure de titane, ou de carbure de silicium). Actuellement, les gammes TITAN et ENERGY entrant dans cette catégorie homogène sont inscrits en nom de marque. Compte tenu de l'équivalence entre ces produits, il est proposé de les regrouper au sein d'une description générique.

#### Données d'utilisation en vie réelle

Concernant les données disponibles en vie réelle, le rapport de réévaluation des endoprothèses coronaires<sup>4</sup> rapporte que les patients implantés d'un stent de la gamme ENERGY (au total 4 723 en 2014) ou TITAN (au total 3 815 en 2014) ont :

- plus de caractères de gravité que ceux traités par stents actifs (ils sont plus à risque hémorragique, thrombotique et/ou à faible espérance de vie) ;
- les mêmes caractéristiques que ceux implantés de stents nus et les risques de complications ischémiques et hémorragiques et les décès toutes causes à 1 an ne diffèrent pas entre les gammes de stents nus et de non actifs actuellement remboursées.

### **04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES**

Les éléments de preuve fournis par le demandeur s'appuient sur :

- 2 études publiées spécifiques du stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT : l'étude de Prati *et al.* 2013<sup>6</sup> et l'étude de Briguori *et al.* 2012<sup>7</sup> ; l'étude de Prati *et al.* n'a pas été retenue car le critère d'évaluation principal était un critère angiographique (taux d'émail non couvert analysé par tomographie par cohérence optique 4 à 7 jours après l'implantation de stent) ;
- L'étude IAAR<sup>8</sup> (*Italian Avantgarde AMI Registry*) prospective, non comparative, multicentrique et non publiée portant sur le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT ;
- L'étude IDEAL<sup>9</sup> (*Italian Avantgarde dual antiplatelet therapy registry*) prospective, non comparative, multicentrique et non publiée portant sur le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT ;
- Les études STELLAR<sup>10</sup>, de Bartorelli *et al.* 2007<sup>11</sup>, de Danzi *et al.* 2004<sup>12</sup> et Antoniucci *et al.* 2001<sup>13</sup> n'ont pas été retenues car celles-ci portent sur CARBOSTENT CHRONO de

<sup>6</sup>Prati F, Monaco S, Pawlosky T, Mallus MT, Di Giorgio A, Imola F *et al.* Early vessel healing of the Avantgarde cobalt-chromium coronary stent: the ON-GARDE OCT study. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013 Apr;14(4):276-80

<sup>7</sup>Briguori C, Visconti G, De Micco F, Focaccio A. The avantgarde carbostent in patients scheduled for undelayable noncardiac surgery. Thrombosis. 2012;2012:372371

<sup>8</sup>Protocole N°C11003, version finale du 09/03/2010 et rapport d'étude N°C11003 datant du 31/01/2019.

<sup>9</sup>Protocole N°C11004, version finale du 15/02/2011 et rapport d'étude N°C11004 datant du 31/01/2019.

<sup>10</sup>Etude STELLAR non comparative multicentrique non publiée portant sur 100 patients ayant bénéficié du stent CARBOSTENT CHRONO.

<sup>11</sup>Bartorelli AL *et al.* Aspirin alone antiplatelet regimen after intracoronary placement of the CARBOSTENT : the ANTARES study. Cathet Cardiovasc Intervent 2002 ;55 :150-156.

<sup>12</sup>Danzi GB *et al.* Six month clinical and angiographic outcomes of the tecnic carbostent coronary system : the Phantom IV study Invasive Cardiol. 2004 ; 16 : 641 – 644.

<sup>13</sup>Antoniucci *et al.* Clinical and angiographic outcomes following elective implantation of the CARBOSTENT in patients at high risk of restenosis and target vessel failure. Cathet Cardiovasc Intervent 2001 ;54 :420-426.

génération antérieure et ont déjà été examinées par la commission dans son avis du 11 juillet 2007<sup>14</sup>.

### **Etude de Brigori et al. 2013**

#### **Méthode**

Il s'agit d'une étude prospective, non comparative, ayant inclus de manière consécutive des patients traités par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT, avant une intervention chirurgicale ne pouvant être différée, dans un centre Italien (Naples) entre octobre 2009 et septembre 2011.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients avec un angor instable ou un syndrome coronaire aigu ;
- Patients avec angor stable et des lésions pluritronculaires (2 ou 3) avec une atteinte de l'IVA proximale gauche et soit une FEVG<50% soit une ischémie potentielle ;
- Patients avec angor stable non contrôlés par le traitement médical optimal.

Les critères de non inclusion n'étaient pas définis.

L'objectif de l'étude était l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du stent non actif AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT.

Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs (MACE) à 1 mois (critère composite regroupant décès cardiaques, IDM non fatal, thromboses de stent et saignements majeurs).

#### **Résultats**

Dans cette étude, les 42 patients (49 lésions) inclus étaient âgés de  $73 \pm 9$  ans en moyenne, 31% étaient diabétiques, 42% avaient une insuffisance rénale chronique, 76% avaient une hypertension artérielle, 69% avaient un angor stable et 31% un angor instable.

Concernant les caractéristiques lésionnelles (détaillées dans le tableau 1 ci-dessous) le nombre de lésions traitées par patient était de  $1,2 \pm 0,7$ , le diamètre du vaisseau cible s'élevait à  $3,2 \pm 0,6$  mm et la longueur de la lésion s'élevait à  $16 \pm 5$  mm.

| <b>Nombre de vaisseaux traités</b> | <b>N= 45</b>  |
|------------------------------------|---------------|
| 1 vaisseau                         | 13 (29%)      |
| 2 vaisseaux                        | 13 (29%)      |
| 3 vaisseaux                        | 19 (42%)      |
| <b>Type de vaisseau traité</b>     | <b>N=45</b>   |
| Principale gauche                  | 5 (11%)       |
| Interventriculaire antérieure      | 23 (51%)      |
| Circonflexe                        | 14 (31%)      |
| Coronaire droite                   | 3 (7%)        |
| <b>Type de lésion</b>              | <b>N = 49</b> |
| A                                  | 7 (14,5%)     |
| B1                                 | 16 (32%)      |
| B2                                 | 19 (39%)      |
| C                                  | 7 (14,5%)     |

La chirurgie non cardiaque était programmée à  $27 \pm 9$  [7-42] jours après l'implantation de stent. La durée moyenne de la bithérapie antiagrégante plaquettaire était de  $22 \pm 8$  [6-41] jours.

Au total, à 1 mois le taux de MACE était de 2,4% ((1/42) ; IC95 [0,01-13%]) comprenant 1 cas d'infarctus du myocarde fatal 3 jours après la chirurgie d'un anévrysme aortique abdominal et 12 jours après l'implantation du stent.

<sup>14</sup> Avis de la commission du 11 juillet 2007 relatif à CARBOSTENT CHRONO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbone (produit sans action pharmacologique). HAS ; 2007 <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1400.pdf>

Les résultats de cette étude sont de nature descriptive compte tenu du caractère monocentrique et non comparatif de l'étude.

### **Registre IAAR :**

#### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, prospective dont l'objectif était d'évaluer en pratique clinique les patients ayant un SCA ST+ traités par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT dans 8 centres de cardiologie interventionnelle italiens. Les temps de suivi fixés *a priori* au protocole étaient de 1, 6 et 12 mois.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant une douleur persistante à la poitrine > 20 min et apparue dans les 12 heures associée à un sus-décalage du segment ST significatif ou bloc de branche gauche avec symptômes ;
- Patients avec au moins une lésion *de novo* dans une artère coronaire native ;
- Patients implantés par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT au niveau de la lésion de l'infarctus du myocarde (IDM).

Le critère de jugement principal était le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (TLR : target lesion revascularization) évalué à 12 mois.

Les critères secondaires regroupaient notamment le taux de revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté (TVR : Target vessel revascularization), le taux de TLR, un critère composite rassemblant les décès toutes causes et les IDM, le taux de MACE et le taux de thromboses de stents évalués selon l'Academic Research Consortium jusqu'à 1 an.

#### **Résultats :**

346 patients (n=424 stents) ont été inclus de manière consécutive entre le 17 juin 2010 et le 6 septembre 2012.

Les caractéristiques principales initiales étaient les suivantes :

- Age moyen : 64,5±12,4 ans
- Hommes : 78,4% (269/343)
- Fumeurs : 52% (180/346)
- Diabétiques : 14,7% (51/346)
- Hypertension : 59% (204/346)
- Antécédents familiaux : 14,5% (50/346)

Les caractéristiques lésionnelles sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous :

| Caractéristiques des lésions                | N=340 lésions   |
|---------------------------------------------|-----------------|
| Vaisseau simple traité, % (n)               | 43,3% (119/275) |
| Multi-vaisseaux traités, % (n)              | 56,7% (156/275) |
| 2 vaisseaux                                 | 32% (88/275)    |
| 3 vaisseaux                                 | 24,7% (68/275)  |
| Artère coronaire droite, % (n)              | 37,1% (126/340) |
| Artère coronaire circonflexe, % (n)         | 19,4% (66/340)  |
| Artère interventriculaire antérieure, % (n) | 43,5% (148/340) |
| Calcifications sévères, % (n)               | 15,5% (42/271)  |
| Tortuosité des vaisseaux, % (n)             | 11,4% (31/272)  |
| Lésion ostiale, % (n)                       | 5,9% (16/273)   |
| Bifurcations, % (n)                         | 16,1% (44/274)  |
| Présence de thrombus, % (n)                 | 82,1% (225/274) |
| Nombre de stent par patient, % (n)          | 1,23±0,53       |
| Longueur moyenne de stent, moyenne±E.T (mm) | 18,34±5,19      |
| Diamètre moyen de stent, moyenne±E.T (mm)   | 3,08±0,42       |

Le taux de succès du dispositif était de 98,8% (342/346).

A 12 mois, le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) était de 3,7% (12/323).

Les autres résultats sont indiqués dans le tableau 3 ci-dessous :

| Critères secondaires à 1 an                                       |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (TVR) | 4,6% (15/323)                                     |
| MACE                                                              | 9.3% (30/323)                                     |
| Décès toutes causes                                               | 4% (13/323)                                       |
| IDM                                                               | 0,9% (3/323)                                      |
| Thromboses de stent certaines ou probables                        | 1,4% (5/346) dont 0,3% (1/346) thrombose certaine |

\*IDM : Infarctus du myocarde ; MACE critère clinique composite associant décès cardiaques, IDM non fatal, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

### **Registre IDEAL :**

#### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, prospective dont l'objectif était d'évaluer en pratique clinique les patients nécessitant une prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire de courte durée et traités par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT dans 5 centres de cardiologie interventionnelle italiens. Les temps de suivi fixés *a priori* au protocole étaient de 1 et 12 mois.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

-Patients avec au moins une lésion *de novo* dans une artère coronaire native nécessitant une bithérapie antiagrégante plaquettaire de courte durée en lien avec l'un des critères de comorbidité suivants :

- Age > 80 ans
- Clairance de la créatinine < 30 mL/min
- Cancer dans les 3 ans ;
- Saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire dans les 6 semaines ;
- Chirurgie non cardiaque programmée dans le mois précédent ;
- Nécessité d'une anticoagulation orale chronique (i.e. fibrillation atriale, valve cardiaque)
- Thrombocytopénie (plaquettes < 90 000

-Patients implantés par AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT

Le critère de jugement principal était le taux de MACE à 6 mois associant : l'incidence cumulative des décès cardiaques, les IDM et le TLR cliniquement documenté à 6 mois.

Les critères secondaires regroupaient notamment le TVR, le TLR, les décès toutes causes et les IDM jusqu'à 1 an.

#### **Résultats :**

240 patients (n=342 stents, n=305 lésions) ont été inclus de manière consécutive entre le 22 octobre 2009 et le 5 novembre 2012.

Les caractéristiques principales initiales étaient les suivantes :

- Age moyen : 74,7±9,7 ans
- Hommes : 68,6% (264/239)
- Fumeurs : 36,7% (88/240)
- Diabétiques : 28,8% (69/240)
- Hypertension : 80,4% (193/240)

- Antécédents familiaux : 19,2% (46/240)
- Statut clinique à l'admission :
  - o Ischémie silencieuse : 13,4% (31/232)
  - o Angor stable : 42,7% (99/232)
  - o Syndrome coronarien aigu : 44% (102/232)

Les caractéristiques lésionnelles sont présentées dans le tableau 4 ci-dessous :

| Caractéristiques des lésions                   | N=305 lésions   |
|------------------------------------------------|-----------------|
| Vaisseau simple traité, % (n)                  | 36,3% (86/237)  |
| Multi-vaisseaux traités, % (n)                 | 63,7% (151/237) |
| Artère coronaire droite, % (n)                 | 22,7% (69/304)  |
| Artère coronaire circonflexe, % (n)            | 26% (79/304)    |
| Artère interventriculaire antérieure, % (n)    | 45,7% (139/304) |
| Calcifications sévères, % (n)                  | 35,5% (106/299) |
| Tortuosité des vaisseaux, % (n)                | 7,4% (22/298)   |
| Occlusion chronique totale                     | 5,3% (16/301)   |
| Lésion ostiale, % (n)                          | 5,3% (16/302)   |
| Bifurcations, % (n)                            | 23,4% (71/303)  |
| Présence de thrombus, % (n)                    | 9,3% (28/301)   |
| Nombre de lésions par patient, moyenne±E.T     | 1,27±0,54       |
| Nombre de stent par patient, moyenne±E.T % (n) | 1,43±0,70       |
| Longueur moyenne du stent, moyenne±E.T (mm)    | 19,42±5,54      |
| Diamètre moyen de stent, moyenne±E.T (mm)      | 3,03±0,47       |

Le taux de succès du dispositif était de 99,7% (302/303).

A 6 mois, le taux de MACE était de 11,3% (26/231) dont 8,2% (19/231) de décès cardiaques, 2,2% (5/231) d'infarctus du myocarde et 0,9% (2/231) de TLR.

A 12 mois, le taux de thromboses certaines et probables étaient de 4,6% (11/240).

Les résultats secondaires sont indiqués dans le tableau 5 ci-dessous :

| Critères secondaires à 1 an                                       |                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|
| Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée (TVR) | 2,8% (6/211)   |
| MACE                                                              | 14,2% (30/211) |
| Décès toutes causes                                               | 14,2% (30/211) |
| IDM                                                               | 2,8% (6/211)   |

\*IDM : Infarctus du myocarde ; MACE critère clinique composite associant décès cardiaques, IDM et TLR.

*Ces 2 registres apportent des informations descriptives sur une cohorte large de patients (patients avec SCA ST+ pour le registre IAAR et patients à haut risque hémorragique pour le registre IDEAL) implantés avec le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT. Dans les 2 registres étudiés, les diamètres moyens de stents utilisés sont > 3 mm. Les longueurs moyennes de stents utilisés sont > 15 mm.*

#### 04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

##### 4.1.1.4.1. ETUDES CLINIQUES

L'étude de Brigori *et al*<sup>7</sup>. rapporte un cas d'IDM fatal 3 jours après la chirurgie d'un anévrisme aortique abdominal et 12 jours après l'implantation du stent. Dans les registres IAAR et IDEAL, les événements indésirables sont décrits dans les tableaux 3 et 5 ci-dessus.

##### 4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2015 et 2017, le nombre d'unités vendues d'AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT est estimé à plus de 12 000 unités à l'international et plus de 6 500 unités en Europe dont 0 en France. En 2018, 122 unités ont été vendues en France. Le demandeur fait état d'aucun événement de matériovigilance depuis 2010 dans le monde.

*Au total, par rapport à la précédente évaluation, trois nouvelles études spécifiques d'AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT ont été retenues. L'étude de Brigori et al. rapporte un taux de MACE de 2,4% à 1 mois. Le registre IAAR rapporte un taux de TLR de 3,7% (12/323) à 1 an chez des patients SCA ST+. Le registre IDEAL rapporte un taux de MACE de 11,3% (26/231) à 6 mois chez une population à haut risque hémorragique.*

#### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- **L'angioplastie coronaire :**

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016<sup>15</sup>.

- **Le pontage aorto-coronarien :**

Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

- **Maladie coronarienne stable**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

- **SCA**

#### SCA ST+

Lors d'un SCA ST+, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.

<sup>15</sup> Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport\\_elaboration\\_fiche\\_pertinence\\_angioplastie.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf) [consulté le 06/06/2018]

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

#### SCA non ST+

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa). Ils feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique. Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation. Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

#### ○ **Place des stents dans l'insuffisance coronaire**

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale<sup>16</sup>, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1<sup>ère</sup> resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées

Dans les situations à bas risque de resténose chez un patient ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique peuvent être utilisés comme alternatives aux stents actifs sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

*La Commission estime que le stent AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s)  $\leq 15$  mm de vaisseau(x)  $\geq 3$  mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.*

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**La Commission confirme l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de carbone AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s)  $\leq 15$  mm de vaisseau(x)  $\geq 3$  mm de diamètre chez un patient**

---

<sup>16</sup> L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

*Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.*

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès.<sup>17</sup>

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes<sup>18</sup>.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3<sup>ème</sup> ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie<sup>19,20</sup>.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas<sup>21</sup>.

<sup>17</sup> OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)

<sup>18</sup> Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques#> [consulté le 25/04/2019]

<sup>19</sup> Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014.

<sup>20</sup> Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 25/04/2019]

<sup>21</sup> Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.

### 04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent 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. Le système AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de carbone AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT présente un intérêt de santé publique.

**En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé considère que le Service Rendu de AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication suivante:**

**Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de *novo* des artères coronaires natives à bas risque de resténose (lésion(s)  $\leq 15$  mm de vaisseau(x)  $\geq 3$  mm de diamètre chez un patient non diabétique) ayant un risque hémorragique élevé ou des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire.**

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Les références retenues sont celles correspondant aux stents de diamètre  $\geq 3$  mm et de longueur  $\leq 20$  mm :

|                        |    | Diamètre du stent (mm) |         |         |         |
|------------------------|----|------------------------|---------|---------|---------|
|                        |    | 3                      | 3,5     | 4       | 4,5     |
| Longueur du stent (mm) | 7  |                        |         |         |         |
|                        | 8  | ICV9616                | ICV9622 | ICV9628 |         |
|                        | 12 | ICV9617                | ICV9623 | ICV9629 | ICV9634 |
|                        | 16 | ICV9618                | ICV9624 | ICV9630 | ICV9635 |
|                        | 20 | ICV9619                | ICV9625 | ICV9631 | ICV9636 |

## 05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Le nombre d'unités implantées doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 1 mois.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
  - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
  - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre ;
  - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

## 06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

---

### 06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les stents métalliques nus.

### 06.2. NIVEAU D'ASR

Les stents nus présentent un intérêt thérapeutique comparable à celui des stents non actifs<sup>4</sup>.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) d'AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT par rapport aux stents métalliques nus.**

## 07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

---

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations<sup>22</sup>.

## 08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

---

5 ans.

---

<sup>22</sup> HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 à déposer auprès de la CNEDiMTS. 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide\\_fabricant\\_2016\\_01\\_11\\_cnedimts\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf) [consulté le 14-04-2019]

## 09 POPULATION CIBLE

---

En 2016, selon l'ATIH, 18 498 stents non actifs ou nus ont été implantés<sup>23</sup>. Compte tenu du nombre moyen d'unités implantées de 1,25/patient, la population cible des patients recevant un stent non actif est estimé à 15 000/an<sup>4</sup>. En 2017, selon l'ATIH, 11 275 stents non actifs ou nus ont été implantés, soit une population cible estimée à 9 000/an.

**La population cible susceptible de recevoir AVANTGARDE CHRONO CARBOSTENT, est estimée à 9 000 patients par an, en diminution depuis 2016.**

---

<sup>23</sup> Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tableau des codes LPP. 2017  
<http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>