

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 décembre 2018

Faisant suite à l'examen du 20/11/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 04/12/2018

CONCLUSIONS

EMBOTRAP II, stent retriever

Demandeur : JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS (France)

Fabricant : NEURAVI limited (Irlande)

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

Indications retenues :	Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le stent retriever EMBOTRAP II doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent retriever EMBOTRAP II dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë - l'intérêt de santé publique attendu du stent retriever EMBOTRAP II compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	autres stents retrieveurs actuellement pris en charge sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Données analysées :	Les données non spécifiques se composent : - Du rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes » rédigés par la HAS en 2016, en vue de l'inscription à la Liste des actes et prestations (LAP) ; - Des résultats de l'étude française THRACE, - Des études spécifiques d'EMBOTRAP (version antérieure d'EMBOTRAP

	II) : l'étude ARISE, 2 études rétrospectives multicentriques (étude Kabbasch et al et Bourcier et al) Les données spécifiques à EMBOTRAP II et EMBOTRAP : - L'étude de Brouwer et al ainsi que les analyses spécifiques réalisées sur la cohorte de Brouwer et al (Yeo et al et Cornelissen et al) - L'étude ARISE II
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique et notamment les conditions de réalisation et la constitution des équipes et formation des professionnels ont été décrits dans le rapport de la Haute Autorité de Santé en juillet 2018¹. Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever EMBOTRAP II à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française. La Commission souhaite que soit évalué en particulier les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation.
Population cible :	Environ 8 000 patients par an

Avis 1 définitif

¹ Haute Autorité de Santé. L'organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/texte_court_thrombectomie_vd.pdf

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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

Les modèles et référence du dispositif EMBOTRAP II sont les suivants :

Référence	Diamètre de la cage extérieure	Longueur de travail	Longueur de la cage externe
ET-007-521	5 mm	21 mm	33 mm
ET-007-533	5 mm	33 mm	44 mm

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile.

Le dispositif de revascularisation intracrânien EMBOTRAP II doit être utilisé avec les composants suivants (**non fournis** dans le conditionnement du stent retriever EMBOTRAP II) :

- un microcathéter, le dispositif de revascularisation doit être introduit via un microcathéter de taille égale ou supérieure à 18", de diamètre interne égal ou supérieur à 0,021".
- un cathéter guide, le dispositif de revascularisation doit être utilisé en association avec un guide ou une gaine neurovasculaire d'un diamètre interne égal ou supérieur à 0,075". Il est possible d'utiliser un cathéter-guide à ballonnet. Il est également possible d'utiliser un cathéter intermédiaire,
- un dispositif d'aspiration (seringue),
- un système de rinçage continu par une solution de chlorure de sodium ou une solution de chlorure de sodium héparinée,
- une valve hémostatique rotative,
- un pied porte sérum.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

L'indication revendiquée est la suivante :

« Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours en cas d'échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR : SOLITAIRE 2, SOLITAIRE PLATINIUM ET TREVO PROVUE, TREVO XP PROVUE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif EMBOTRAP II.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le BSI (n°0086), Grande-Bretagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif de revascularisation EMBOTRAP II se compose d'un ensemble tridimensionnel en nitinol type stent à l'extrémité distale d'une tige effilée en nitinol. Le dispositif est fourni préchargé dans un outil d'insertion.

Le modèle 533 est également plus long et la structure interne du canal de 33 mm qu'il délimite (à la place de 21 mm) est constituée d'un motif à 3 cellules (au lieu de 4).

EMBOTRAP II est une évolution d'EMBOTRAP, correspondant à l'ajout de deux marqueurs radio-opaques proximaux.

Tableau 1 : Détails relatifs à la longueur et au marquage radio-opaque du dispositif

Caractéristiques radio-opaques									
	Réf. catalogue	A	B	C	D	E	F	Nombre de repères radio-opaques	
		Diamètre de la cage extérieure	Longueur de travail	Longueur de la cage externe	Longueur totale	Longueur de l'extrémité radio-opaque	Longueur bobine radio-opaque	Proximal	Distal
EMBOTRAP*	ET-007	5 mm	21 mm	33 mm	194 cm	4 mm	20 mm	0	3
EMBOTRAP II	ET-007-521	5 mm	21 mm	33 mm	194 cm	4 mm	20 mm	2	3
EMBOTRAP II	ET-007-533	5 mm	33 mm	44 mm	195 cm	4 mm	20 mm	2	3

*ne fait pas l'objet de la demande d'inscription

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Extraction et évacuation d'un caillot afin de recanaliser une artère cérébrale occluse à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 54.10, 01/11/2018), l'acte associé à l'utilisation d'EMBOTRAP II sont référencés sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

EAJF341	Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée <i>Indication</i> : accident vasculaire cérébral ischémique aigu - en rapport avec une occlusion visible à l'imagerie d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, - dans un délai de moins de 6 heures après le début des symptômes, - soit d'emblée en association avec un traitement par thrombolyse intraveineuse, soit en technique de recours après échec du traitement par thrombolyse intraveineuse ou en cas de contre-indication à la thrombolyse intraveineuse <i>Formation</i> : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale, définie par arrêté <i>Environnement</i> : spécifique en unité dédiée, tel que défini par les décrets en vigueur relatifs aux conditions d'implantation et aux conditions de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie <i>Recueil prospectif de données</i> : tenue d'un registre
---------	---

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

04 SERVICE ATTENDU

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques se composent :

- Du rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes » rédigés par la HAS en 2016, en vue de l'inscription à la Liste des actes et prestations (LAP) ;
- Des résultats de l'étude française THRACE,
- Des études spécifiques d'EMBOTRAP (version antérieure d'EMBOTRAP II) : l'étude ARISE, 2 études rétrospectives multicentriques (étude Kabbasch et al et Bourcier et al)

❶ Rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire »

La HAS a réalisé un rapport évaluant « la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire » fondé notamment sur le rapport d'évaluation technologique réalisé par le réseau EUNETHTA^{2, 3}, les métaanalyses les plus récentes (Touma⁴ et al, Goyal⁵ et al, Emprechtinger⁶ et al) et la consultation des organismes professionnels de santé concernés.

Les 8 études retenues dans l'évaluation EUNETHTA étaient les suivantes :

- Trois études prospectives, contrôlées, randomisées, multicentriques comparant un traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA) ± thrombolyse IV à la thrombolyse IV seule incluant des patients ayant un infarctus cérébral à la phase aiguë. La démonstration d'une occlusion artérielle n'était pas obligatoire pour l'inclusion d'un patient :
 - L'étude *Interventional Management of Stroke*⁷ (IMS III) incluant 656 patients,
 - L'étude SYNTHESIS EXPANSION⁸ incluant 362 patients,
 - L'étude MR RESCUE⁹ incluant 127 patients.

Ces trois études publiées avant 2013, n'avaient pas mis en évidence de différence entre la thrombectomie mécanique et la thrombolyse IV¹⁰. Les traitements endovasculaires utilisés

² L'évaluation de l'efficacité reposait sur deux métaanalyses réalisées à partir de 8 études prospectives contrôlées randomisées comparant un traitement standard, incluant l'utilisation d'activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (tPA IV) à un traitement endovasculaire associé à un traitement standard ainsi que sur l'avis d'experts.

³ European Network for Health Technology Assessment. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment. Copenhagen: Eunetha; 2015. https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SB16_Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke.pdf

⁴ Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent Retrievers for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 2016;73(3):275-281.

⁵ Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al.. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016.

⁶ Emprechtinger R, Piso B, Ringleb PA. Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. *J Neurol*. 2016 Jun 20. [Epub ahead of print].

⁷ Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.

⁸ Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904-913

⁹ Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al.. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):914-23

¹⁰ Selon la conférence de *Conférence de consensus publiée par l'ESO (European Stroke Organisation), l'ESMINT (European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy) et l'ESNR (European Society of Neuroradiology)*, les explications possibles de l'incapacité à démontrer la supériorité de la thrombectomie mécanique sur la thrombolyse IV étaient : 1°) le long délai entre l'apparition des symptômes et le traitement ; 2°) une mauvaise sélection des patients, la démonstration d'une occlusion artérielle n'étant par exemple pas obligatoire pour l'inclusion d'un patient ; 3°) un taux de reperméabilisation faible ; 4°) l'utilisation de dispositifs de TM de 1ère génération. IMS III ne montrait aucune différence en termes d'efficacité et de morbidité entre les deux traitements mais 6 dispositifs différents de TM ont été utilisés et 4 patients seulement ont été traités par stent retrievers de nouvelle génération (2.2%) (2). Une analyse de sous-groupe de IMS III a montré 48,2 % d'évolution clinique favorable (score de Rankin modifié (mRS) 0-2) en cas de recanalisation TIC1 2b/3 (occlusion de l'artère carotide interne : 37-42 %, occlusions M1 : 44 %) (3), soulignant l'impact clinique d'une recanalisation précoce. IMS III a montré qu'un retard de

dans ces essais étaient : dans MR RESCUE les stents retriever MERCI et le dispositif PENUMBRA, dans l'étude SYNTHESIS EXPANSION 66,1 % (109/165) étaient traités par thrombolyse intraartérielle, les dispositifs utilisés étaient les stents retriever MERCI, SOLITAIRE, TREVO et le dispositif PENUMBRA et dans IMS III 37,8 % (164/434), les dispositifs utilisés étaient le stent retriever MERCI et le dispositif PENUMBRA.

- Cinq études prospectives, contrôlées, randomisées, multicentriques comparant un traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA) ± thrombolyse IV à la thrombolyse IV seule. L'occlusion d'une grosse artère devait être objectivée par imagerie à l'inclusion:
 - L'étude MR CLEAN (The Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherland)¹¹ incluant 500 patients. Les dispositifs utilisés étaient notamment les stents restriever TREVO (65,2 %) et SOLITAIRE FR (13 %)
 - L'étude EXTEND IA¹² incluant 70 patients, le dispositif utilisé était le stent retriever SOLITAIRE FR (100 %),
 - L'étude SWIFT PRIME¹³ incluant 198 patients, le dispositif utilisé était le stent retriever SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 (100 %),
 - L'étude ESCAPE¹⁴ incluant 315 patients, dont 100 (77 %) patients traités avec SOLITAIRE FR parmi les 130 patients traités par thrombectomie + stent,
 - L'étude REVASCAT¹⁵ incluant 206 patients, le dispositif utilisé était le stent retriever SOLITAIRE FR (100 %).

Suite à la publication des résultats de MR CLEAN et à l'analyse intermédiaire des quatre études randomisées ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT mettant en évidence l'intérêt de la thrombectomie mécanique combinée à la thrombolyse IV, par rapport à la thrombolyse IV seule, ces 4 études ont été interrompues prématurément par le comité de surveillance.

Seul un tableau synthétique des résultats de la littérature décrit dans cette évaluation sera rapporté dans cet avis.

Ces études mettaient en évidence un score mRs ≤ 2 mesuré à 90 jours après l'AVC, meilleur chez les patients traités par thrombectomie par rapport au patient sans thrombectomie. Aucune différence n'était mise en évidence entre les groupes de traitement pour la mortalité toute cause, ainsi que pour le taux d'hémorragie intracrânienne. Huit dispositifs EMBOTRAP était utilisés dans l'étude ESCAPE.

recanalisation entraînait une plus faible probabilité d'évolution clinique favorable à 3 mois (4). MR RESCUE a évalué la thrombectomie jusqu'à 8 h, en sélectionnant les patients sur une imagerie de la pénombre, mais en utilisant des dispositifs de TM de 1ère génération (MERCI ou Penumbra) permettant d'obtenir un score TIC1 2b/3 de 67 % (5). SYNTHESIS EXPANSION utilisait également très peu de stent retrievers récents (6). Ces trois essais ont permis de montrer une équivalence entre TIV et TM quant au taux de complications hémorragiques symptomatique (SICH) et une supériorité, sur la TIV pour les AVC mineurs et les AVC sans occlusion des gros vaisseaux sur l'imagerie

¹¹ Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al.. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11-20.

¹² Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1009-18.

¹³ Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M. Jahan, R. (2015). Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2285-95.

¹⁴ Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke 2015 Mar 12;372(11):1019-30.

¹⁵ Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.

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

Données d'efficacité

Auteur principal, année	Indications ou critères d'inclusion	Interventions		Mortalité toute cause à 90 jours	mRS 0 – 2 à 90 jours	Index de Barthel** (% de patients ayant un index > 95) à 90 jours	Score NIHSS* [†]	Taux de reperfusion (% de patients) 90 jours	Qualité de vie (EQ-5D)
		Types	n						
EUNETHA, 2015 Recherche 2005 - 2015 8 essais Suivi min 90 jours	Age ≥ 18 ans	contrôle endovasculaire	1 106 1 312	201/1 106 (16,6 %) 218/1 312 (18,2 %) RR : 0,89 [0,73 ; 1,09], p = NS hétérogénéité NS	418/1 094 (38,2 %) 615/1 293(47,6 %) RR 1,36 [1,03 ; 1,80], p = 0,03 hétérogénéité < 0,0001 (I2 = 88,1 %)	3 essais (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT) 145/478 (30,3 %) 240/460 (52,2 %) RR 1,70 [1,45 ; 2,01], p < 0,0001 hétérogénéité NS	MR CLEAN score NIHSS médian à 24 h : Contrôle 16 (12 – 21) Endovasculaire 13 (6 – 20) SWIFT PRIME variation du score NIHSS médian à 24 h – 27 h : contrôle – 3,9 +/- 6,2 Endovasculaire 18,5 +/- 7,1 REVASCAT % de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥8 ou un score < 2 à 24 heures contrôle 20/100 Endovasculaire 59/100 EXTEND IA % de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥8 ou score 0 ou 1 à 3 jours Contrôle : 13/35 Endovasculaire : 28/35	NR	ESCAPE à 90 jours (médiane) Contrôle 65 (IQR 60 – 90) Endovasculaire 80 (IQR 60 – 90) REVASCAT à 90 jours (médiane) Contrôle 0,32 (IQR 0,13 – 0,70) Endovasculaire 0,65 (IQR 0,21 – 0,79) MR CLEAN à 90 jours (médiane) Contrôle 0,66 (IQR 0,30 – 0,81) Endovasculaire 0,69 (IQR 0,33 – 0,85)
	Localisation dans la circulation antérieure sauf (IMS III et SYNTHESIS EXPANSION) Score mRS Score NIHSS								
EUNETHA, 2015 5 essais publiés depuis 2014 Suivi min 90 jours	Age ≥ 18 ans Localisation dans la circulation antérieure	contrôle endovasculaire	649 633	122/649 (18,8 %) 97 /633 (15,3 %) RR 0,82 [0,60 ; 1,11], p = NS hétérogénéité NS	170/645 (26,4 %) 292 /633 (46,1 %) RR 1,72 [1,48 ; 1,99], P < 0,01 hétérogénéité NS	NR	NR	Score TICl 2b-3 58,7% - 88%	NR

* métaanalyse ne peut pas être réalisée en raison de l'hétérogénéité avec laquelle ce score était rapportée.

† NIHSS : Évaluation de la sévérité de l'AVC. Le score varie de 0 (normal) à 42 (gravité maximale)

**Index de Barthel : Permet de mettre en valeur les progrès accomplis dans le domaine de l'autonomie

Le score maximal est de 100, correspondant à une indépendance complète. Un état grabataire est coté entre 0 et 20, une dépendance permettant d'envisager un retour à domicile est cotée au-dessus de 60.

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

Données de sécurité

Auteur principal, année, sponsor Recherche ou période d'inclusion	Interventions	Hémorragie intracrânienne symptomatique	Toute hémorragie	AVC ischémique récurrent 90 jours	Evénements indésirables liés au dispositif ou à la procédure
	Types				
EUNETHA, 2015 Recherche 2005 - 2015 8 essais Suivi min 90 jours	contrôle endovasculaire	53/1 109 (4,8 %) 66/1 313 (5 %) RR 1,07 IC95 % [0,74 ; 1,53]. p = NS hétérogénéité NS	Entre 24 h et 30 h 214/928 (23,1 %) 450/1 132 (39,8 %) RR 1,45 IC95 % [1,26 ; 1,66]. p = NS hétérogénéité NS	4 études IMS III, MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT 21/742 (2,83 %) 47/935 (5,0 %) RR 1,97 IC95 % [0,64 ; 6,03]. p = NS hétérogénéité NS	IMS III : 70/434 (16,1 %) EXTEND IA : 4/35 (11,4 %) REVASCAT 30/103 (29,1 %) (nombre de complications)
EUNETHA, 2015 5 essais publiés depuis 2014 Suivi min 90 jours	contrôle endovasculaire	28/652 (4,29 %) 26/634 (4,1 %) RR 1,08 [0,64 ; 1,83]. p = NS hétérogénéité NS	À 90 j 93/652 (14,3 %) 144/634 22,7 %) RR 1,46 [1,07 ; 1,99]. p = NS hétérogénéité NS	3 études MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT 7/520 (1,3 %) 25/501 (5,0 %)	ESCAPE 18/165 (10,9 %) SWIFT PRIME : 5/98 (5,1 %)

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

❷ Résultats de l'étude française THRACE

THRACE (THRombectomie des Artères CERébrales) est une étude institutionnelle randomisée contrôlée multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer si l'approche combinant la thrombectomie mécanique et la thrombolyse IV était supérieure à la thrombolyse IV seule. Les critères d'inclusion étaient :

- 1°) un déficit < 4 h ;
- 2°) un score NIHSS compris entre 10 et 25 ;
- 3°) une occlusion de l'artère carotide intracrânienne, de l'artère cérébrale moyenne (M1) ou du tiers supérieur de l'artère basilaire confirmée par scanner ou IRM;
- 4°) la thrombectomie mécanique devait débuter avant 5h et se terminer au plus tard avant 6h après le début du déficit.

Le choix du stent retriever était laissé au neuroradiologue. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une autonomie fonctionnelle complète (score de Rankin modifié de 0 - 2) à 3 mois évalué dans chaque centre. Les critères de jugement secondaires comprenaient le score NIHSS à 24 heures, à la sortie de l'hôpital ou à 7 jours et à 3 mois, l'évaluation de l'activité de la vie quotidienne par l'index de Barthel et la qualité de vie évaluée par l'échelle EQ-5D. L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer une augmentation de 15 % du nombre de patients ayant un score de Rankin 0-2 chez les patients traités par la thrombectomie mécanique et la thrombolyse IV par rapport aux patients traités par thrombolyse seule (40 % *versus* 25 %) à 3 mois. Le nombre de sujet nécessaire était estimé à 240 par groupe pour atteindre une puissance de 90 % avec une erreur de type I de 0,05 et considérant un taux d'attrition de 10 %.

Les résultats intermédiaires obtenus sur l'analyse des 395 premiers patients montrant la supériorité de la thrombolyse + thrombectomie mécanique par rapport à la thrombolyse seule (analyse intermédiaire non prévue mais effectuée après la publication des résultats de MR CLEAN) avait conduit le comité de surveillance et le comité scientifique à arrêter définitivement l'étude.

Entre juin 2010 et février 2015, 425 patients étaient screenés et 414 randomisés : 208 dans le groupe thrombolyse seule (âge médian 68 (54 – 75), 104 hommes (50 %)) et 204 dans le groupe thrombectomie mécanique + thrombolyse (âge médian 66 (54 – 74), 116 hommes (57 %)). Quatre patients dans le groupe thrombolyse seule étaient traités par thrombectomie, et 59 patients (29 %) dans le groupe thrombolyse + thrombectomie mécanique n'ont pas été traité par thrombectomie en raison d'une amélioration clinique (diminution du score NIHSS > 4) (n = 35), d'une recanalisation partielle ou complète (n = 18) ou d'une violation au protocole (n = 6).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes excepté le nombre de patients ayant un diabète de type I, hypertendus ou ayant une hypercholestérolémie.

Quatre patients étaient perdus de vue et des données étaient manquantes pour 6 patients. Le délai médian entre la randomisation et le début de la thrombolyse IV était de 18 min (IQR¹⁶ 6 – 32) et le délai entre l'AVC et la thrombolyse était respectivement de 153 minutes (124 – 180) dans le groupe thrombolyse seule et de 150 minutes (120 – 178) dans le groupe thrombolyse + thrombectomie mécanique. Une thrombectomie était réalisée chez 141/204 (69 %) des patients, chez 4 patients l'absence de thrombectomie était due à un problème de cathétérisation. Le délai médian entre le délai entre l'AVC et la thrombectomie était de 250 minutes (210 – 290) dans le groupe thrombolyse + thrombectomie mécanique (p = NS).

Les dispositifs utilisés étaient :

- Des stents retriever (116 (83%) dont 109 (77,1 %) SOLITAIRE, 5 TREVO (3,5 %)),
- Des systèmes d'aspiration 23 (16 %),
- Inconnu (2 patients).

Aucun dispositif EMBOTRAP II n'était utilisé dans cette étude.

¹⁶ IQR (interquartile range) : écart interquartile

Chez 19 (13 %) patients un second dispositif était utilisé. Chez 15 patients, une thrombolyse intra artérielle était effectuée.

Trente-cinq des 59 patients non traités par thrombectomie dans le groupe thrombolyse + thrombectomie avaient un score mRS 0 -2 à 3 mois. Parmi ces 35 patients, 28 (80 %) patients n'avaient pas été traités par thrombectomie mécanique en raison d'une amélioration clinique. L'amélioration médiane du score NIHSS chez ces 35 patients était de 8 points (IQR 6 – 12).

Les résultats sur le critère de jugement principal mettaient en évidence une différence de 11 % avec un nombre de patients ayant un score mRS 0 – 2 de 85 (42,0 %) après thrombolyse IV seule et de 106 (53 %) après thrombolyse IV associée à la thrombectomie mécanique. En considérant le score d'indépendance fonctionnelle comme une variable ordinaire (0 à 6), les résultats ne mettaient pas en évidence de différence entre les 2 groupes à 3 mois (OR 1,32 ; IC [0,86 – 2,06]).

Les résultats de l'analyse per protocole réalisée chez 336 patients ne mettaient pas en évidence de différence entre le groupe thrombolyse IV associée à la thrombectomie mécanique et le thrombolyse IV seule (70/141 (49,6 %) dans le groupe thrombectomie mécanique + thrombolyse IV *versus* (83/195 (42,6 %) dans le groupe thrombolyse IV seule (p = NS). Les résultats sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2: Résultats de l'étude THRACE

	Thrombolyse IV	thrombolyse IV + thrombectomie mécanique	OR (95 % IC)	P
mRS 0 – 2 à 3 mois	85/202 (42 %)	106 /200 (53 %)	1,55 (1,05 – 2,30)	0,028
NIHSS *				
24 h (médian (IQR))	12 (6 – 19) (n = 192)	9 (4 – 18) (n = 187)		0,04
7 jours	8 (2 – 16) (n = 172)	4 (1 – 14) (n = 168)		0,001
3 mois	4 (0 – 10) (n = 167)	2 (0 – 8) (n = 158)		0,01
Index de Barthel à 3 mois*				
N	161	152		
Moyenne (DS)	73,0 (32,2)	80,4 (30,5)		
Index 95 – 100	79 (49 %)	92 (61 %)	1,59 (1,02 – 2,49)	0,04
EQ – 5D 3 mois				
N	130	130		
Médiane	0,616 (0,3 – 0,8)	0,642 (0,3 – 0,8)		NS
Mortalité à 3 mois **	27/206 (13 %)	24/202 (12 %)	0,81 (0,53–1,24)	NS
Hémorragies symptomatiques à 24 heures*	3/192 (2 %)	4/185 (2 %)	1,39 (0,31–6,31)	NS

*Les patients ayant des données manquantes, perdues de vues ou ceux ne répondant pas au questionnaire de qualité de vie n'ont pas été inclus dans l'analyse

**2 patients perdus de vue

DS : déviation standard

IQR : intervalle interquartile

Des complications relatives à la thrombectomie ont été rapportées chez 9/145 (6 %) patients ayant une thrombectomie mécanique.

Les complications associées à la thrombectomie mécanique étaient les suivantes : embolisation d'un nouveau territoire chez 9/141 (6 %) patients, dissection artérielle chez 5 (3 %) patients, une perforation chez 1 patient, un hématome à l'aine chez 3 (2%) patients et un vasospasme chez 33 (23%) patients.

À 3 mois, le pourcentage de patients ayant un évènement indésirable ne différait pas entre les 2 groupes : 65/208 (31 %) dans le groupe thrombolyse *versus* 55/204 (27 %) dans le groupe thrombolyse + thrombectomie (p = NS).

Les données de l'étude THRACE rapportent des données françaises chez plus de 400 patients. Cette étude a été interrompue en raison des résultats de MR CLEAN.

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

⑥ L'étude ARISE (rapport d'étude)

L'étude ARISE (*Analysis of Revascularisation in Ischemic Stroke With EmboTrap*) en ouvert, simple bras, multicentrique (6 centres) prospective avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du dispositif EMBOTRAP¹⁷ (version antérieure d'EMBOTRAP II) chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- une occlusion d'une artère intracrânienne proximale avec un TICl 0-1,
- un score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) entre 8 et 25,
- un score de Rankin modifié (mRS) de 0 ou 1 avant l'évènement.
- Déficit neurologique focal associé AVC ischémique aigu

Le déploiement d'EMBOTRAP devait être réalisé dans les cinq heures après le début des symptômes. Si ce délai était dépassé ou inconnu, le patient était éligible si un score Alberta Stroke Program Early CT (ASPECTS) compris entre 8 et 10 était évalué à l'IRM ou au scanner.

Le critère de jugement principal était le taux de revascularisation défini par un mTICI (Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction) d'au moins 2b après intervention.

Tous les patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion étaient inclus dans l'étude. Entre novembre 2014 et mai 2016, seuls 40 patients étaient inclus.

Par la suite, pour répondre à des besoins de développement du programme clinique, il a été décidé de transférer les sites d'ARISE sur la deuxième étude ARISE II. L'étude a donc été arrêtée prématurément limitant ainsi le nombre de patients inclus à quarante. Deux centres ont participé aux deux études ARISE I et II, les patients inclus dans l'étude ARISE ont été maintenus dans celle-ci.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 3. ■■■ des quarante patients inclus ne répondant pas aux critères d'inclusion définis dans le protocole ont été considérés comme des violations de protocole.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques démographiques	
Age [moyenne (DS)]	■■■
Homme [n/N (%)]	■■■
IV t-PA initiée [n/N (%)]	■■■
NIHSS lors de l'examen [moyenne (DS)]	■■■
Pré-ictal mRS 0-1 [n/N (%)]	■■■
IMC [moyenne (DS)]	■■■
Pression sanguine systolique (mmHg) [moyenne (DS)]	■■■
Pression sanguine diastolique (mmHg) [moyenne (DS)]	■■■
Antécédents médicaux [n/N (%)]	
Fibrillation atriale	■■■
Diabète sucré	■■■
Dyslipidémie	■■■
Hypertension	■■■
Antécédents IM ou maladie cardiaque	■■■
Antécédents AVC ou AIT	■■■
Tabagisme	■■■
Le temps moyen entre l'apparition des symptômes et la ponction (hrs) [moyenne (DS)]	■■■
Le temps moyen de la ponction à l'aine à la revascularisation (mins) [moyenne (DS)]	■■■

DS déviation standard

Par rapport au statut neurologique à leur admission, ■■■ présentaient un mRS pré-ictal 0-1 et un score NIHSS moyen de ■■■. Le temps moyen entre l'apparition des symptômes et la

¹⁷ EMBOTRAP II est une évolution d'EMBOTRAP, correspondant à l'ajout de deux marqueurs radio-opaques proximaux.

ponction était de [REDACTED] heures. Le temps moyen de la ponction à l'aîne à la revascularisation était de [REDACTED] minutes.

- Efficacité (critère de jugement principal)

Le taux global de succès de la revascularisation du vaisseau cible défini par un score mTICI $\geq 2b$ après thrombectomie sans recours à un traitement de « sauvetage » était de [REDACTED]. Après un traitement de recours, le taux de revascularisation (score 2b/3) était de [REDACTED]. Les scores mTICI sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Score TICI (étude ARISE)

mTICI avec EMBOTRAP	Inclus (N=39)
0	[REDACTED]
1	[REDACTED]
2a	[REDACTED]
2b	[REDACTED]
2c	[REDACTED]
3	[REDACTED]
mTICI $\geq 2b$ (%)	[REDACTED]
Procédure mTICI	Inclus (N=40)
0	[REDACTED]
1	[REDACTED]
2a	[REDACTED]
2b	[REDACTED]
2c	[REDACTED]
3	[REDACTED]
mTICI $\geq 2b$ (%)	[REDACTED]

- Score mRS

Le nombre de patients ayant une évolution clinique favorable définie par un score mRS ≤ 2 à 90 (± 14) jours était de [REDACTED] (les patients pour lesquels un traitement de recours était réalisé sont exclus de l'analyse).

- Événements indésirables

[REDACTED] événements indésirables étaient rapportés par les sites. En raison de l'arrêt prématuré de l'étude aucune adjudication n'était réalisée. [REDACTED] événements étaient considérés comme graves : infection [REDACTED] embolie [REDACTED] détérioration neurologique [REDACTED] occlusion de l'artère carotide [REDACTED] accident vasculaire cérébral en évolution [REDACTED] pseudo-anévrisme vasculaire, et perforation du vaisseau [REDACTED]. Aucun événement indésirable grave n'était lié au dispositif. Le taux de mortalité à 90 jours était de [REDACTED].

Les critères de jugement de sécurité sont synthétisés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Critères de sécurité

Critères secondaires	
Temps d traiter (mins) [moyenne (DS)]	[REDACTED]
Mortalité liée à la procédure à 7j post-procédure [n/N (%)]	[REDACTED]
Mortalité toutes causes à 90 j post-procédure [n/N (%)]	[REDACTED]
Événements indésirables graves liées au dispositif [n/N (%)]	[REDACTED]
Hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH) à 24hrs post-procédure [n/N (%)]	[REDACTED]
Taux d'embolisation d'un nouveau territoire (ENT) [n/N (%)]	[REDACTED]
Infarctus dû à ENT d'un territoire précédemment non atteint	[REDACTED]

† Analyse réalisée sur des cas où EmboTrap a été utilisé en première intention

‡ Cas de recours ont été exclus de l'analyse

DS deviation standard

Les limites de cette étude résident notamment dans l'absence de bras comparateur, l'arrêt prématuré de l'étude.

④ Deux études rétrospectives spécifiques du dispositif EMBOTRAP sont fournies dans le dossier :

L'étude de Kabbasch¹⁸ et *al*/ multicentrique (5 centres européens) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent retriever EMBOTRAP chez les patients ayant un AVC ischémique associé à l'occlusion d'une artère de gros calibre. Chaque centre devait avoir effectué plus de 50 thrombectomies mécaniques et chaque opérateur plus de 50 thrombectomies.

Aucun critère d'inclusion n'était défini. L'inclusion des patients était fondée sur les pratiques des centres participants. Cependant, des règles existaient entre les centres : patients présentant un AVC ischémique aigu dû à l'occlusion d'une artère de gros calibre, et répondant aux paramètres suivants :

- Score NIHSS ≥ 5 , apparition des symptômes depuis moins de 4,5 h pour les occlusions de la circulation antérieure,
- Pas de limite d'âge,
- Si le début des symptômes n'était pas connu ou si les patients arrivaient au-delà de la fenêtre des 4-5 h, si l'examen au scanner ou à l'IRM indiquait un parenchyme cérébral récupérable, si la perfusion n'était pas envisageable,
- La fenêtre de soins depuis l'apparition des symptômes au traitement était étendue à 24h pour les patients atteints d'un syndrome cérébral lié à l'occlusion d'une artère de gros calibre. Ils étaient exclus si l'imagerie pré-procédure révélait un infarctus du tronc cérébral.

Les patients ayant une hémorragie cérébrale ou un infarctus aigu supérieur au tiers d'une hémorragie de l'artère cérébrale moyenne, visible au scan pré-interventionnel étaient exclus. La durée d'évaluation était de 3 mois. Lorsque le stent retriever EMBOTRAP était utilisé seul, le nombre moyen de tentatives par intervention était de 1.8 (SD = 1,1).

Les critères de jugement étaient :

- Le succès de la revascularisation avec un score TICI 2b-3 après 3 tentatives avec EMBOTRAP,
- La revascularisation : lors du déploiement du dispositif, TICI post-intervention ; durée de la procédure ; praticité ; facilité d'utilisation ; tolérance,
- Le mRS à 90 jours.

Entre octobre 2013 et février 2014, 40 patients étaient inclus. La combinaison avec une aspiration distale ou proximale était laissée à la discrétion de l'opérateur : 17/40 patients (42,5 %) ont été traités avec un cathéter-guide à ballonnet, et 23/40 (57,5 %) avec l'utilisation de cathéters intermédiaires pour une aspiration lésionnelle directe. La thrombectomie mécanique était initiée dans les douze heures suivant l'apparition des symptômes. Vingt—six (65 %) patients avaient reçu une thrombolyse IV par rt-PA avant l'intervention. Tous les patients avaient un score TICI 0 avant l'intervention.

Les opérateurs avaient recours à d'autres dispositifs dans 11 des 40 cas (28 %) : TREVO, TREVO PROVUE ET SOLITAIRE FR étaient utilisés avec en moyenne 2,4 tentatives après un nombre moyen de 2,6 (DS = 1.1) tentatives avec EMBOTRAP avant changement.

L'étude Bourcier¹⁹ et *al*, rétrospective, multicentrique (4 grands centres français (> 100 cas par an)) avait pour objectif de décrire les résultats de sécurité et d'efficacité chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë localisé dans la circulation antérieure et traité par EMBOTRAP.

Les critères de jugement étaient le taux de succès de la recanalisation après 1 ou 2 tentatives défini par un score TICI $\geq 2b$, le taux de succès de la recanalisation indépendamment du nombre de tentatives. Le score TICI était évalué à la fin de la procédure par le neuroradiologue ayant effectué le traitement. Entre juin 2015 et décembre 2016, 80 patients (44 hommes, âge médian 72 ans (39-93 ans) consécutifs étaient inclus. Quarante-cinq (56,2 %) patients avaient reçu une thrombolyse IV par rt-PA avant

¹⁸ Kabbasch C, Mpotsaris A, Liebig T, et al. First-In-Man Procedural Experience with the Novel EmboTrap Revascularization Device for the Treatment of Ischemic Stroke-A European Multicenter Series. Clin Neuroradiol. 2016 Jun;26(2):221-8

¹⁹ Bourcier R, Abed D, Pottin M, et al. Multicenter initial experience with the EmboTrap device in acute anterior ischemic stroke. J Neuroradiol. J Neuroradiol. 2018 Jul;45(4):230-235.

l'intervention. Le stent retriever EMBOTRAP était utilisé en combinaison avec une aspiration locale (54 %) ou un cathéter-guide à ballonnet (46 %), et parfois les deux (3 %). EMBOTRAP était utilisé en première intention chez 78/80 (97,5 %) patients. Un autre dispositif était utilisé chez 10 (12,5 %) patients. EMBOTRAP était utilisé en 2ème intention chez 2 patients. Les résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau 9.

Tableau 6 : Synthèse des études Kabbasch et Bourcier

Auteur principal, année	n	Mortalité toute cause à 90 jours	mRS 0 – 2 à 90 jours	Score NIHSS* ‡	Taux de reperfusion (% de patients) 90 jours	Complications,
Kabbasch, 2016 Période d'inclusion octobre 2013 – février 2014 Score NIHSS 16 (5-25), artère cérébrale moyenne (25/40), artère carotide interne (10/40), artère basilaire (4/40), artère cérébrale postérieure (1/40)	40	4/23 (17%)	8/23 (35%)		Score TICI 2b-3 : tous les dispositifs : 38/40 (95%) EMBOTRAP seul : 29/40 (73%) Dispositif additionnel 9/11 Une revascularisation complète (TICI 3) après une seule tentative : 15 cas (38%)	Hémorragie cérébrale symptomatique post-opératoire : 1 patient Événements indésirables procéduraux : 2 / 40 (5%) : 2 dissections de l'artère carotide interne (traitées sans séquelles cliniques) Pas d'évènement indésirable lié au dispositif
Bourcier, 2018 Période d'inclusion juin 2015 – décembre 2016 Score NIHSS 15 (5-30), Score ASPECT initial, médian 8 (1-10) artère cérébrale moyenne 79 (98,7), artère carotide interne 19 (23,7)	80	9/78 (11,5 %)	49/48 (62,8 %)	À 1 jour 7 (0- 26)	Score TICI 2b-3 65 (81,3%) Score TICI 2b ou 3 après 1 ou 2 passages : (49 (61,3 %)	A 1 jour : Hémorragie cérébrale symptomatique 5 (6,3 %) Hémorragie cérébrale 17 (21,3%) Vasospasme 3 (3,8 %) Embolisation d'un autre site : 5 (6,3 %)

Les limites méthodologiques de ces 2 études rétrospectives non comparatives sont les suivantes : données rétrospectives, multiplicité des critères de jugement et absence de précision des critères de jugements principaux et secondaires ou d'identification d'un seul critère de jugement principal, absence d'information sur la sélection des patients, le recueil des données et des données manquantes.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études spécifiques du dispositif EMBOTRAP II/EMBOTRAP sont fournies dans le dossier :

- L'étude de Brouwer²⁰ et al/ ainsi que les analyses spécifiques réalisées sur la cohorte de Brouwer et al (Yeo²¹ et al/ et Cornelissen²² et al/)
- L'étude ARISE II²³

❶ **L'étude Brouwer et al/** prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer les performances d'EMBOTRAP II chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë

²⁰ Brouwer PA, Yeo LLL, Holmberg A, et al. Thrombectomy using the EmboTrap device: core laboratory-assessed results in 201 consecutive patients in a real-world setting. J Neurointerv Surg. 2018 Oct;10(10).

²¹ Yeo LLL, Holmberg A, Mpotsaris A, et al. Posterior Circulation Occlusions May Be Associated with Distal Emboli During Thrombectomy : Factors for Distal Embolization and a Review of the Literature.Clin Neuroradiol. 2018 Mar 22. [Epub ahead of print]

²² Cornelissen SA, Andersson T, Holmberg A, et al. Intracranial Stenting after Failure of Thrombectomy with the emboTrap Device. Clin Neuroradiol. 2018 May 29. [Epub ahead of print]

²³ Zaidat OO, Bozorgchami H, Ribó M, et al. Primary Results of the Multicenter ARISE II Study (Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke With EmboTrap). Stroke. 2018 May;49(5):1107-1115.

et traités avec EMBOTRAP II en première ou en traitement de recours, en pratique courante. Entre octobre 2013 et mars 2017, tous les patients ayant un AVC ischémique aigu et traités par thrombectomie mécanique étaient inclus dans un registre. Les patients traités avec EMBOTRAP II étaient identifiés.

Les évaluations de l'imagerie ainsi que du temps étaient réalisées par un corelab (central) externe et l'évaluation clinique par des neurologues indépendants.

Les critères de jugement étaient : le taux de revascularisation complète définie par un score mTICI 2b-3 (modified Thrombolysis in Cerebral Infarction), le pourcentage de patients ayant une autonomie fonctionnelle (score mRS à 3 mois ≤ 2). Le statut vital de tous les patients (même les patients perdus de vue) était disponible.

Deux-cent-un patients (114 hommes, moyenne d'âge $67,2 \pm 12,7$ ans) consécutivement traités par sept neuroradiologues étaient inclus dans cette cohorte. La durée de suivi était de 3 mois. Le score NIHSS médian à l'inclusion était de 15 (2 – 30) et 95 patients avaient reçu une thrombolyse IV par rt-PA avant l'intervention.

Les localisations de l'occlusion étaient les suivantes : l'artère carotide interne (15,5%), l'artère cérébrale moyenne (61,2%), la circulation postérieure (11,9%), l'artère cérébrale antérieure (0,5%) (seuls les pourcentages sont rapportés).

Le stenting carotidien (incluant un traitement antiaggrégant) a été réalisé sur 32 des 201 patients (15,9%).

Le nombre moyen de passages était de 2,6 (intervalle 1–10).

- Efficacité
 - Score mTICI

Le nombre de patients ayant un score mTICI 2b ou 3 était de 170/201 (84,6%).

EMBOTRAP II était utilisé seul chez 166 patients, parmi ceux-ci 143 avaient un score mTICI 2b-3. Une embolisation distale d'un petit vaisseau nécessitant un plus petit dispositif de thrombectomie était rapportée chez 7 patients. EMBOTRAP II était utilisé comme un dispositif de recours après en moyenne 4 passages chez 4 patients ayant un score TICI 2b-3.

- Score mRS

Les scores mRS à 3 mois étaient disponibles chez cent quatre-vingts patients (21 patients étaient suivis dans un autre hôpital mais ne sont pas décédés). Dans cette cohorte, 35 patients avaient un pré-score mRS ≥ 2 .

A 3 mois 95/180 (47,3%) patients avaient un score mRS ≤ 2 .

- Complications

Onze patients (5,4%) avaient des complications périprocédurales : 5 dissections ne limitant pas le flux, 2 vasospasmes, 4 embolisations impliquant un autre territoire. Aucune complication n'était liée au dispositif.

Un patient avait une hémorragie intracrânienne symptomatique. Des lésions étaient visibles par imagerie haute définition chez 44 patients (21,9%).

A 3 mois, 26 patients (12,9 %) étaient décédés.

Deux analyses non prévues au protocole de la cohorte de Brouwer et al étaient fournies :

- L'étude rétrospective de Yeo et al avait pour objectif d'identifier les facteurs pronostics d'une embolisation distale de l'occlusion initiale. Cette analyse en sous-groupe portait sur une partie de la cohorte de Brouwer et al. En effet, seuls 167 patients consécutifs (score NIHSS médian : 15 (intervalle 2–30) ; âge moyen 67 ans (DS 13.1 ans)) inclus entre octobre 2013 et novembre 2013 étaient inclus dans le registre. Vingt patients (12,0 %) avaient une embolisation distale secondaire (2,4 % d'un autre territoire). L'analyse univariée montrait que les facteurs âge, activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) par voie intraveineuse, occlusions dans la circulation postérieure, et anesthésie générale étaient associées à une embolie distale. L'analyse multivariée avait identifié que seules les occlusions dans la circulation postérieure (odds ratio OR 4.506 95% IC 1.483–13.692, $p=0.008$) étaient significativement associées à une embolie distale.
- L'analyse rétrospective de Cornelissen et al avait pour objectif pour objectif de déterminer l'intérêt de la mise en place d'un stent intracrânien en cas d'échec de la thrombectomie (score TICI 0-1). Les résultats cliniques des patients non recanalisés après thrombectomie avec un score TICI 0–1 ont été comparés avec des patients traités par stenting en tant que technique de recours. Sur les deux-cent-un patients traités par

EMBOTRAP des ré-occlusions persistantes après le retrait du dispositif de thrombectomie ont été observées chez vingt-six patients (13%) et parmi ceux-ci, douze patients (46%) ont été traités par un stenting intracrânien. Les scores NIHSS, les sites d'occlusion et le temps entre l'apparition des symptômes et la ponction ne différaient pas entre les deux groupes stenting et non recanalisé. Deux patients (17%) ont reçu des stents multiples. Le groupe stenting présentait de meilleurs résultats fonctionnels à 3 mois 8/12 (66%) par rapport au groupe non stenté 3/14 (21.4%, $p < 0.05$).

Les limites méthodologiques de cette étude non comparative sont les suivantes : registre monocentrique, multiplicité des critères de jugement, données manquantes (21 patients sont manquants pour l'évaluation du score mRS).

❷ **L'étude prospective, multicentrique (11 centres américains et 8 centres européens) ouverte, à un seul bras, ARISE II** (*Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke With EmboTrap*), avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du stent retriever EMBOTRAP (EMBOTRAP et EMBOTRAP II) chez des patients ayant un AVC ischémique aigu associé à un vaisseau de gros calibre à un objectif de performance établi à partir d'une méta-analyse bayésienne de l'étude pivot SWIFT (avec le dispositif SOLITAIRE) et des études TREVO 2.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de 18-85 ans,
- Déficit neurologique invalidant associé à un AVC ischémique
- score NIHSS à l'inclusion compris entre ≥ 8 et ≤ 25
- score mRS à l'inclusion de 0 ou 1
- déploiement du dispositif dans les 8 heures après le début des symptômes,
- Patients ayant une occlusion d'un vaisseau de gros calibre (mTICI 0-1) (confirmation par imagerie) : artère carotide interne, artère cérébrale moyenne, artère la carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (segments M1 ou M2), artère basilaire, artère vertébrale
- Si traitement par thrombolyse IV le traitement devait être effectué dans les 3 heures suivant le début des symptômes.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le succès de la revascularisation définie par un score mTICI $\geq 2b$ après trois tentatives de thrombectomie avec EMBOTRAP ou EMBOTRAP II sans utilisation d'un dispositif de recours.

Deux neuroradiologues membres du corelab indépendant devaient adjudiquer les angiogrammes et évaluer les scores mTICI.

Le critère de jugement principal de sécurité composite associait le nombre d'hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 24 heures suivant la procédure et le nombre d'événements indésirables graves liés au dispositif.

L'objectif de performance était fixé à 0,56. Avec un taux de succès attendu de 0,68 avec EMBOTRAP sur le critère de résultat principal d'efficacité, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral, une puissance de 90 % est atteinte dès lors que 176 patients ont complété le suivi.

Entre octobre 2015 et février 2017, 228 patients étaient inclus parmi lesquels 227 patients étaient analysés. A 3 mois, 202 patients avaient effectué une visite (13 patients décédés, 4 perdus de vue et 1 retrait de consentement).

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 10.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients de l'étude ARISE II

ARISE II Patients traités n=227	
Age (ans), moyenne (DS)	68.0 (13)
Homme, n (%)	104 (45.8)
Score NIHSS	
Moyen (DS)	15.8 (5)
Médian (IQR)	16 (12-19)
mRS préAVC, n (%)	
0-2	217 (100)
0	177 (78)
1	49 (21.6)
2	1 (0.4)
>2	0
Indice de masse corporelle, médian	27.4 (24.1-31.1)
Intervalle interquartile (IQR)	31.1
Antécédents médicaux, n (%)	
Hypertension	155 (68.3)
Diabète sucré	45 (19.8)
Fibrillation atriale	90 (39.6)
Dyslipidémie	98 (43.2)
Tabagisme	56 (24.7)
Infarctus myocarde antérieur	45 (19.8)
Antécédents neurologiques, n (%)	
AVC ou AIT antérieur	43 (18.9)
Échec de transfusion t-PA	120 (52.9)
Utilisation cathéter de guidage à ballonnet	167 (73.6)
Utilisation cathéter intermédiaire	93 (41)
Emplacement de l'occlusion proximale, n (%)	
Carotide interne	35 (15.4)
Artère cérébrale moyenne M1	126 (55.5)
Artère cérébrale moyenne M2	57 (25.1)
Circulation postérieure	9 (4)
Côté de l'occlusion (gauche)	103 (45.4)
Délai entre symptômes et ponction artérielle (mn), IQR Médian	214 (155-266)
<i>DS : déviation standard</i>	
<i>IQR : interquartile</i>	

Un traitement de recours était utilisé chez 44/227 (19,4 %) incluant une thrombolyse intra-artérielle, d'autres dispositifs de thrombectomie et une aspiration par pompe.

Patients traités (n=227) n (%)	
Traitement adjuvant	44 (19.4%)
Avant évaluation sur le critère primaire	3 (1.3%)
Après évaluation sur le critère primaire*	41 (18.1%)
Type de traitement adjuvant employé	
Dispositif de thrombectomie mécanique	37 (16.3%)
Pompe à aspiration mécanique	7 (3.1%)
la-tPA (perfusion intraveineuse)	2 (0.9%)
Stenting intracrânien	2 (0.9%)
Autre	8 (3.5%)
Angioplastie carotidienne ou stent	4

* critère primaire évalué sur l'atteinte d'un score TICI $\geq 2b$ après 3 passages avec EmboTrap

– Critère de jugement principal d'efficacité

Le nombre de patients ayant un score mTICI 2b ou 3 était de 182/227 (80,2%) [IC 95% 74%-85%] et met en évidence la supériorité d'EMBOTRAP (EMBOTRAP ou EMBOTRAP II) par rapport à l'objectif de performance de 56 %, $p < 0.0001$.

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau 11.

Tableau 8 : Résultats angiographiques et cliniques

	ARISE II n=227
Critère de jugement principal d'efficacité	
mTICI $\geq$ 2b après 3 tentatives sans utilisation d'un traitement de recours n (%)	182 (80.2)
Résultats angiographiques après 3 passages	
Succès de la reperfusion mTICI $\geq$ 2c après 3 tentatives avec EMBOTRAP sans dispositif de secours, n (%)	147 (64.8)
0	24 (10.6)
1	6 (2.6)
2a	12 (5.3)
2b	35 (15.4)
2c	48 (21.1)
3	99 (43.6)
Autres résultats angiographiques liés à la procédure	
Succès de la reperfusion finale avec mTICI $\geq$ 2b	210 (92.5)
Succès de la reperfusion finale avec mTICI $\geq$ 2c, (%)	172 (75.8)
0	7 (3.1)
1	3 (1.3)
2a	7 (3.1)
2b	38 (16.7)
2c	54 (23.8)
3	118 (52)
Effet au 1^{er} passage (mTICI)	
$\geq$ 2b	117 (51.5)
$\geq$ 2c	91 (40.1)
Recours à un traitement adjuvant\$	
Embolisation d'un nouveau territoire	
Durée de procédure, médian (IQR)	
Durée du traitement, médian (IQR)	
Bons résultats cliniques à 90 j avec mRS 0-2, n (%)	146 / 217 (67.3)
	IC 95 % [61 % - 73 %]

mTICI, = modified Thrombolysis In Cerebral Infarction = thrombolyse dans l'infarctus cérébral, IQR : interquartile

\$ 44 patients (3 avant l'évaluation du critère de jugement principal) un dispositif de recours incluant une thrombolyse intra-artérielle (2 patients), d'autres dispositifs de thrombectomie mécanique (37 patients), ou une pompe à aspiration (7 patients), un stent intracranien (2 patients), autre (8 patients).

- Tolérance

Le critère primaire de sécurité était de 12/227 (5,3%). Les résultats sont décrits dans le tableau 12.

Tableau 9 : Résultats critère sécurité ARISE II

	ARISE II Patients traités n=227
Critères de jugement principal de sécurité, n (%)	12 / 227 (5.3)
Hémorragie intracrânienne symptomatique sous 24h	12 / 227 (5.3)
Mortalité toutes causes à 90 J	20 / 222 ² (9.0)
	IC 95 % [6 % - 14%]
Mortalité liée à la procédure (J+7)	0 (0)
Aggravation neurologique (24 heures après la procédure)**	8 / 178 ² (4.5)
	IC 95 % [2% - 9%]
Événements indésirables graves liés à la procédure n (%)	11 / 227 (4.8)
SADE = Serious Adverse Device Effect	0 (0)

¹ Données manquantes exclues du dénominateur ² Le dénominateur inclut toutes les données disponibles, mortalité de 5 patients perdus de vue et aggravation neurologique documentée pour seulement 178 patients

** augmentation $\geq$ 4 points du score NIHSS

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

La mortalité globale toutes causes à 3 mois était de 20/222 (9 %). Aucun décès lié à la procédure n'a été enregistré.

Une embolisation d'un autre territoire visible à l'imagerie était rapporté chez 6,6% des patients (seuls les pourcentages sont rapportés).

Les limites de cette étude reposent notamment sur l'absence de comparaison directe aux autres stents retriever inscrits sur la LPPR.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

- Données françaises

Entre le 3 octobre 2013 et le 28 février 2018, [REDACTED] unités ont été vendues (en France depuis la commercialisation des dispositifs EMBOTRAP incluant les trois références ET-007, ET-007-521 et ET-007-533). Durant cette période, deux incidents de matériovigilance ont été déclarés à l'ANSM en 2017, soit une incidence de [REDACTED]

Tableau 10 :Matériovigilance France

Enregistrement N° ANSM	Date Incident	Description
R1790088	04-mai-17	Perforation d'un vaisseau au cours de la procédure
R1718622	16-oct-17	La cage s'est cassée au cours de la procédure

- Données internationales

Durant la même période, [REDACTED] unités ont été vendues depuis sa mise sur le marché (ET-007, ET-007-521 et ET-007-533). Cinq matériovigilances ont été notifiées aux autorités compétentes des différents pays dans lesquels le dispositif EMBOTRAP est commercialisé (2 en France, 2 en Suède, 1 en Irlande) soit une incidence de [REDACTED]

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La Commission souligne l'absence de données permettant de préciser les critères d'éligibilité (clinique, imagerie) des patients à la thrombectomie.

Les données disponibles concernent EMBOTRAP II et EMBOTRAP (version antérieure du dispositif EMBOTRAP II). Elles regroupent 5 études incluant 589 patients dont l'étude ARISE II incluant 227 patients dont le critère de jugement principal d'efficacité (succès de la revascularisation définie par un score mTICI $\geq 2b$ après trois tentatives de thrombectomie sans utilisation d'un dispositif de recours) est comparé à un objectif de performance.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'AVC ischémique est une urgence diagnostique et thérapeutique.

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA : le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 min après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'altéplase est précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4h30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administré²⁴.
- La thrombolyse intraartérielle : des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà de 6 heures pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors AMM) (accord professionnel)²⁵.

²⁴ Avis de la Commission de la transparence relatif à ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion du 16 mars 2016. Haute Autorité de santé. <http://www.has-sante.fr/>

²⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) – Recommandations de bonne pratique. Mai2009.

- La thrombectomie mécanique

En 2015 la société Française de Neuroradiologie a publié des recommandations correspondant à l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus²⁶ ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

Les recommandations de l'ESO sont fondées sur une revue de la littérature ainsi que sur l'avis d'experts.

Les recommandations françaises sont les suivantes :

- ▀ « La Thrombectomie Mécanique (TM) est recommandée à la phase aiguë dans le traitement de l'AVC jusqu'à 6 heures après le début des symptômes chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères cérébrales (OPAC) (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire). (Grade A, Niveau 1a)
- ▀ La TM est réalisée en complément de la thrombolyse intraveineuse (TIV) lorsqu'elle est indiquée (4h30) ou d'emblée en cas de contre-indications à la TIV. (Grade A, Niveau 1a)
- ▀ La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de la TIV. De même, la réalisation de la TIV ne doit pas retarder la TM (Grade A, Niveau 1a).
- ▀ La TM doit être réalisée le plus rapidement possible dès que son indication a été posée. (Grade A, Niveau 1a)
- ▀ La décision d'entreprendre une thrombectomie mécanique doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins : 1°) un neurologue et/ou médecin compétent en pathologie neurovasculaire ; 2° un neuroradiologue interventionnel qualifié. (Grade C, Niveau 5)
- ▀ La TM doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS en cours et d'une unité neurovasculaire. (Grade C, Niveau 5)
- ▀ La TM doit être réalisée par un neuroradiologue interventionnel entraîné et expérimenté, répondant aux conditions d'autorisation définies par l'arrêté du 15 mars 2010 (art. D.6124149 du code de Santé Publique). (Grade B, Niveau 2b)
- ▀ Le choix de la technique d'anesthésie est décidé pour chaque patient, conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel, avec comme objectif de réduire le délai de mise en route de la TM. (Grade C, Niveau 2b)
- ▀ La TM doit être réalisée avec des stents retrievers approuvés par les autorités de santé. (Grade A, Niveau 1a)
- ▀ D'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé peuvent être utilisés sous la responsabilité du neuroradiologue interventionnel si une recanalisation artérielle peut être obtenue de façon rapide, complète et sûre. (Grade C, Niveau 2a)

Sélection des patients

- ▀ L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)
- ▀ Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux. (Grade B, Niveau 2a)
- ▀ Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 1b)
- ▀ Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 2a)

²⁶ Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattie HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F19, Lees KR20; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke. 2016 Jan;11(1):134-47.

- L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a) »

Trois recommandations fondées sur une revue de la littérature et l'avis d'expert sont parues depuis 2015 :

- La mise à jour des recommandations du NICE²⁷ : « les données actuelles sur la sécurité et l'efficacité de la récupération mécanique du caillot pour le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë sont suffisantes pour soutenir l'utilisation de cette procédure à condition que les dispositions standards soient en place pour la gouvernance clinique, le consentement et l'audit ». Ces recommandations précisent que différents types de dispositifs médicaux étaient utilisés dans les essais, cependant les essais les plus récents utilisaient des stents retriever. Le NICE souligne les évolutions technologiques et ainsi les résultats cliniques peuvent varier en fonction du type de dispositif.
- La mise à jour des recommandations américaines 2015 de l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)²⁸ précisait que l'utilisation de stent retrievers était indiquée de préférence au système MERCI (Classe I, niveau de preuve A). L'utilisation de dispositifs de thrombectomie mécanique autres que stent retrievers peut être raisonnable dans certaines conditions (classe IIb, Niveau B-NR)
- Les recommandations de l'OHTAC²⁹ recommandent un financement public pour les stents retriever et les dispositifs de thromboaspiration chez les patients ayant un AVC ischémique aigu, dans des centres sélectionnés et identifiés par « l'Ontario Stroke Network ».

Au vu des données, la Commission estime que le stent retriever EMBOTRAP II a un intérêt dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patients ayant un accident vasculaire ischémique à la phase aiguë, de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion proximale des artères cérébrales

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du système EMBOTRAP II dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. La thrombectomie mécanique doit être utilisée d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Elle peut être utilisée comme technique de recours (après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de décès chez la femme, la troisième chez l'homme, et la première cause de handicap acquis non traumatique en France. C'est également la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Chaque année, environ 130 000 personnes sont victimes d'un AVC dont 40 000 décèdent de ses suites ; 30 000 gardent des séquelles lourdes³⁰.

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence. Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. Interventional procedure consultation document. London: NICE; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-IP2807/documents/interventional-procedure-consultation-document> <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg458/evidence/overview-43843028>

²⁸ Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al.. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015;46(10):3020-35

²⁹ Health Quality Ontario. Mechanical thrombectomy for patients with acute ischemic stroke : OHTAC Recommendation 2016. <http://www.hqontario.ca/portals/0/documents/evidence/reports/recommendation-mechanical-thrombectomy-1602-en.pdf>

³⁰ Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. Campagne 2017 – Données 2016 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/plaquette_avc_2017.pdf

Les AVC sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une incapacité, une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an³¹. L'AVC a un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans ; 25 % des AVC surviennent chez les moins de 65 ans, et plus de 50 % chez les personnes de 75 ans et plus. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes).

04.2.3. IMPACT

Les stents retriever répondent à un besoin non couvert dans certaines situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre (contre-indication ou inéligibilité de la thrombolyse IV (délai > 4h 30)).

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le stent retriever EMBOTRAP II a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif EMBOTRAP II est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le système EMBOTRAP II doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut être aussi utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique et notamment les conditions de réalisation et la constitution des équipes et formation des professionnels ont été décrits dans le rapport de la Haute Autorité de Santé en juillet 2018³².

Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié.

³¹ Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. Campagne 2017 – Données 2016 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/plaquette_avc_2017.pdf

³² Haute Autorité de Santé. L'organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/texte_court_thrombectomie_vd.pdf

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les comparateurs retenus sont les autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR : SOLITAIRE 2, SOLITAIRE PLATINIUM ET TREVO PROVUE, TREVO XP PROVUE

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats de l'étude ARISE II met en évidence un nombre de patients avec un score mTICI 2b ou 3 supérieur à l'objectif de performance fixé à partir des études TREVO 2 et SWIFT (182/227 (80,2%) [IC 95% 74%-85%] versus 56 % (p <0.0001)).

Compte tenu des données disponibles, chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu du stent retriever EMBOTRAP II par rapport aux autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever EMBOTRAP II à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française.

La Commission souhaite que soit évalué en particulier les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant un accident vasculaire ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes.

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus : soit approximativement 130 000 nouveaux AVC par an dont 85 % sont d'origine ischémique, soit 110 500 patients par an présentant un infarctus cérébral.

Environ 1 % des patients bénéficient d'une thrombolyse^{33,34}.

Le plan AVC se fixe pour objectif d'augmenter le nombre de patients thrombolysés à environ 15 %, soit un nombre estimé de **16 575 patients éligibles à la thrombolyse**.

Selon les experts 50³⁵% patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre, soit **environ 8 000 patients**, ce qui représente la population cible d'EMBOTRAP II dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

Selon les données du PMSI en 2017 le nombre de séjour ayant pour diagnostic principal un « infarctus cérébral » était de 102 178 (tableau 14).

Tableau 11 : Nombre de diagnostics d'infarctus cérébral en France (2010 – 2017)

CIM 10		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
I63	Infarctus cérébral								
I630	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales	3 249	3 116	2 911	3 141	3 153	3 590	3 560	3 433
I631	Infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales	1 672	1 784	1 918	1 965	1 969	2 152	2 178	2 130
I632	Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé	3 647	3 804	3 917	4 302	4 849	4 449	4 809	4 591
I633	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales	12 342	13 148	14 358	15 348	15 510	16 509	17 641	18 651
I634	Infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales	8 598	9 231	10 164	11 235	11 864	12 435	12 955	13 711
I635	Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères cérébrales, de mécanisme non précisé	12 693	13 045	15 305	17 110	18 213	20 360	23 467	25 431
I638	Autres infarctus cérébraux	9 603	10 539	11 962	13 226	13 652	13 520	14 312	14 158
I639	Infarctus cérébral, sans précision	22 862	21 113	20 251	19 576	19 872	20 085	20 860	19 861
	TOTAL	74 666	75 780	80 786	85 903	89 082	93 298	99 995	102 173

La population cible d'EMBOTRAP II est estimée à environ 8 000 patients

³³ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

³⁴ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

³⁵ Smith WS, Lev MH, English JD *et al.* Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. Stroke. 2009 Dec;40(12):3834-40.

ANNEXE I **ECHELLES D'EVALUATION**

Score TICI (Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, *et al.* Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. Stroke. 2003; 34: e109–37)

PERMISSIBLE VALUE	DESCRIPTION
Grade 0	No perfusion. No antegrade flow beyond the point of occlusion
Grade 1	Penetration with Minimal Perfusion. The contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction for the duration of the angiographic run
Grade 2	Partial Perfusion. The contrast material passes beyond the obstruction and opacifies the arterial bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast into the vessel distal to the obstruction and/or its rate of clearance from the distal bed are perceptibly slower than its entry into and/or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel, eg, the opposite cerebral artery or the arterial bed proximal to the obstruction. Grade 2a=Only partial filling (<2/3) of the entire vascular territory is visualized
Grade 2b	Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized, but the filling is slower than normal
Grade 3	Complete Perfusion. antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as into the obstruction and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as from an uninvolved other bed of the same vessel or the opposite cerebral artery.

2) Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score

Score	Définition
TIMI 0	Absence complète de flux au-delà de l'obstruction.
TIMI 1	Passage du produit de contraste au-delà de la sténose sans opacification complète du lit d'aval.
TIMI 2	Passage du produit de contraste au-delà de la sténose. Opacification complète du lit d'aval. Vitesse de lavage ralentie.
TIMI 3	Passage du produit de contraste au-delà de la sténose. Opacification complète du lit d'aval. Vitesse de lavage non ralentie.

Échelles fonctionnelles

Index de Barthel (Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation : The Barthel index. Md State Med J 1965 ; 14 : 61-5)

Item	Description	Score	Dates
1.Alimentation	Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable	10	
	A besoin d'aide, par exemple pour couper	5	
2.Bain	Possible sans aide	5	
3.Continence rectale	Aucun accident : capable de s'administrer un lavement ou un suppositoire si nécessaire	10	
	Accidents occasionnels : a besoin d'aide pour s'administrer un lavement ou un suppositoire	5	
4.Continence urinaire	Aucun accident : capable de prendre soin de l'appareillage si sondé	10	
	Accidents occasionnels : si sondé a besoin d'aide pour l'appareillage	5	
5.Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes	15	
	Peut faire 50 mètres avec aide	10	
	Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher sur 50 m	5	
6.Escaliers	Autonome. Peut se servir de cannes	10	
	A besoin d'aide et de surveillance	5	
7.Habilleement	Autonome. Attache ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles	10	
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable	5	
8.Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique	5	
9.Usage des WC	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau	10	
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique	5	
10.Transfert du lit au fauteuil	Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant	15	
	Surveillance ou aide minime	10	
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert	5	

Score :

Échelle de Rankin

	Aucun symptôme.
1	Symptômes minimes n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	Incapacité légère Restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	Incapacité modérée Nécessité d'une aide partielle, mais capable de marcher sans assistance
4	Incapacité modérément sévère Marche impossible sans assistance Restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	Incapacité sévère Grabataire, incontinent et nécessitant des soins de nursing constants
6	Décès