

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

01 décembre 2015

CONCLUSIONS**WINGSPAN**, endoprothèse intracrânienne auto-expansible

Demandeur : Stryker Neurovascular

Fabricant : Stryker Neurovascular

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	Amélioration du diamètre de la lumière d'une artère cérébrale chez des patients de 22 à 80 ans souffrant d'accidents vasculaires cérébraux récurrents (2 ou plus) résistant à un traitement médical complet et dus à une maladie athéroscléreuse dans des vaisseaux intracrâniens présentant une sténose de 70 à 99 % et accessibles au système. L'accident vasculaire cérébral le plus récent doit avoir eu lieu plus de 7 jours avant le traitement avec le système WINGSPAN. Les patients peuvent être traités avec WINGSPAN si leur score de Rankin modifié (mRS) est inférieur ou égal à 3 au moment du traitement.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse intracrânienne WINGSPAN ne peut être établi dans les indications revendiquées.
Données analysées :	Les résultats de 2 études spécifiques à WINGSPAN sont disponibles : - Les résultats à long terme de l'étude prospective, multicentrique comparative SAMMPRIS portant sur 451 patients (227 patients dans le groupe traitement médical seul et 224 patients dans le groupe angioplastie avec pose d'endoprothèse associée au traitement médical seul) avec un suivi médian de 32,4 mois - Les résultats de l'étude prospective, multicentrique non comparative IRISS portant sur 82 patients, dont 67 patients suivis à 1 an/ Le protocole ainsi que le résultat des premières inclusions de l'étude post-commercialisation WEAVE prévoyant l'inclusion de 389 patients. A la date du 17 novembre 2014, 24 centres sont ouverts aux EU et 31 patients ont été inclus.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L 165-11 du code de la sécurité sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Diamètre de l'endoprothèse (mm)		Longueur de l'endoprothèse (mm)		
		9	15	20
2.5		M003WS0250090	M003WS0250150	M003WS0250200
3.0		M003WS0300090	M003WS0300150	M003WS0300200
3.5		M003WS0350090	M003WS0350150	M003WS0350200
4.0		M003WS0400090	M003WS0400150	M003WS0400200
4.5		M003WS0450090	M003WS0450150	M003WS0450200

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

L'utilisation de l'endoprothèse WINGSPAN avec cathéter à ballonnet pour ATP Gateway est indiquée pour l'amélioration du diamètre de la lumière d'une artère cérébrale chez des patients de 22 à 80 ans souffrant d'accidents vasculaires cérébraux récurrents (2 ou plus) résistant à un traitement médical complet et dus à une maladie athéroscléreuse dans des vaisseaux intracrâniens présentant une sténose de 70 à 99 % et accessibles au système.

L'accident vasculaire cérébral le plus récent doit avoir eu lieu plus de 7 jours avant le traitement avec le système WINGSPAN. Les patients peuvent être traités avec WINGSPAN si leur score de Rankin modifié (mRS) est inférieur ou égal à 3 au moment du traitement.

Contre-indications (marquage CE) :

- Patients chez qui un traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant est contre-indiqué.
- Des lésions hautement calcifiées ou qui peuvent empêcher autrement l'accès et la dilatation correcte du stent.
- Pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux dont l'apparition des symptômes se produit dans les 7 jours précédant le traitement.
- Pour le traitement des accidents ischémiques transitoires.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation.

Cette demande fait suite à l'arrêté du 28 novembre 2013¹ fixant, au titre de l'année 2013, la catégorie homogène de produits de santé des « stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses » comme devant faire l'objet d'un examen en

¹ Arrêté du 28 novembre 2013 fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 03 décembre 2013.
http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20131203&numTexte=13&pageDebut=19629&pageFin=19629 [consulté le 2 octobre 2015]

vue de leur inscription sous nom de marque dans un délai de 2 ans sur la liste des produits de santé mentionnée à l'article L.165-11 du code de la sécurité sociale.

Une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale a été effectuée en 2007. Cette demande d'inscription concernait les indications suivantes : « Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique ou des accidents ischémiques transitoires pouvant être attribué à une sténose athéroscléreuse intracrânienne $\geq 50\%$ malgré un traitement médical optimal. »

La CNEDIMTS s'était prononcé pour un service attendu suffisant de l'endoprothèse WINGSPAN et une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à un traitement médical optimal par antiagrégants plaquettaires.

WINGSPAN n'avait pas été inscrit sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par KEMA Medical, Hollande.

03.2. DESCRIPTION

WINGSPAN est une endoprothèse intracrânienne en nitinol auto-expansible, avec 4 repères radioopaques à chaque extrémité (distale et proximale).

Le système comprend un cathéter flexible de mise en place de stent sur guide (corps intérieur et corps extérieur) avec une endoprothèse pré-chargée.

WINGSPAN est utilisé avec le cathéter à ballonnet d'ATP Gateway.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Poussée radiale contre la surface luminale du vaisseau (effet de tuteur sur la paroi du vaisseau), restaurant la perméabilité.

03.4. ACTE(S)

EAAF 902	Dilatation intraluminale de l'artère vertébrale intracrânienne ou de l'artère basilaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EAAF002	Dilatation intraluminale du tronc de l'artère carotide interne intracrânienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EAAF900	Dilatation intraluminale de branche de l'artère carotide interne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Lors de la première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables en 2007, seule une étude prospective, multicentrique (12 centres), internationale, non comparative, non contrôlée était disponible. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de WINGSPAN chez des patients ayant des

accidents ischémiques cérébraux récidivants attribuables à une sténose intracrânienne $\geq 50\%$, réfractaires au traitement médical. Quarante-cinq patients étaient inclus et 42 patients étaient suivis à 6 mois

En 2013, suite à la publication des résultats de l'étude SAMMPRIS^{2, 3, 4} (*Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis*), la HAS en collaboration avec l'ANSM ont réévalué les performances cliniques et la sécurité des endoprothèses utilisées dans le traitement des sténoses athéromateuses intracrâniennes et défini leur place dans la stratégie thérapeutique⁵.

Cette évaluation était fondée sur une analyse de la littérature disponible ainsi que sur l'avis d'un groupe de travail multidisciplinaire.

Les données retenues étaient les suivantes :

- 3 analyses de la littérature,
- 6 études observationnelles rétrospectives,
- 8 études observationnelles prospectives,
- Les résultats intermédiaires de l'étude contrôlée, randomisée, multicentrique (50 centres aux États-Unis) SAMMPRIS, financée conjointement par le National Institute of Health / National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Ces études incluaient plus de 100 patients avec un suivi maximum de 29 mois.

L'étude SAMMPRIS comparait l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse intracrânienne WINGSPAN associée à un traitement médical optimal, au traitement médical optimal seul chez des patients (ayant un accident ischémique transitoire (AIT) ou un infarctus cérébral (IC) et âgés entre 30 et 80 ans) non invalidant (score de Rankin modifié (mRs) ≤ 3) survenant dans les 30 jours, attribuable à une sténose comprises entre 70 et 99 %. La publication de ces résultats a conduit à l'arrêt de l'inclusion de nouveaux patients dans cette étude par le comité de sécurité.

Le critère de jugement principal composite associait le nombre d'AVC (IC, hémorragie⁶ cérébrale symptomatiques) ou de décès dans les 30 jours après l'inclusion ou après une procédure de revascularisation⁷ de la lésion concernée durant la période de suivi ou un infarctus cérébral⁸ survenant au niveau de l'artère intracrânienne traitée entre le 31^{ème} jour et la fin du suivi.

Le diamètre de la sténose devait être compris entre 2 mm et 4,5 mm et sa longueur $\leq$ à 14 mm.

Le traitement médical identique dans les 2 groupes associait, un traitement antiplaquettaire comprenant de l'aspirine (325 mg/jour) durant toute la durée du suivi et du clopidogrel (75 mg/j) pendant 90 jours après l'inclusion et la prise en charge des facteurs de risque vasculaires (pression systolique LDL-cholestérol, non HDL-cholestérol, diabète, tabac, lutte contre le surpoids, activité physique).

Les sténoses en tandem⁹ étaient exclues de l'évaluation. Les lésions ne devaient pas avoir été précédemment traitées par une endoprothèse ou par angioplastie avec un autre dispositif. De novembre 2008 à avril 2011, 451 patients ont été randomisés : 227 patients randomisés dans le groupe traitement médical seul (218 traités par traitement médical seul et 9 patients

² Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S, *et al.* Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(4):357-68.

³ Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365(11):993-1003.

⁴ Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI, *et al.* Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012;43(10):2682-8.

⁵ Évaluation des endoprothèses utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes ; HAS 2013 ; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/rapport_stent_intracranien.pdf

⁶ Hémorragie cérébrale symptomatique : hémorragie dans le parenchyme cérébral, hémorragie sous arachnoïdienne ou intraventriculaire associée à de nouveaux signes neurologiques ou symptômes durant plus de 24 heures ou à une « seizure » mis en évidence par scanner ou IRM

⁷ Hémorragie cérébrale asymptomatique : hémorragie associée à des symptômes durant moins de 24 heures

⁸ Angioplastie pour une resténose symptomatique chez un patient dans le groupe angioplastie transluminale avec pose d'une endoprothèse ou mise en place d'une endoprothèse chez un patient inclus dans le groupe traitement médical

⁹ Infarctus cérébral : déficit neurologique focal d'installation brutale durant au moins 24 h, pour lequel la neuro-imagerie (scanner ou IRM) exclut une hémorragie cérébrale.

⁹ Les sténoses en tandem étaient définies par présence sur le même axe d'une seconde sténose supérieure à 50 % ou une occlusion proximale ou distale de la lésion cible.

ont subi une angioplastie avec pose de d'endoprothèse durant le suivi) et 224 patients dans le groupe angioplastie avec pose d'endoprothèse (l'endoprothèse était mise en place chez 209 patients, 4 patients ont eu une angioplastie seule, chez 7 patients la procédure a été avortée et 4 patients n'ont pas été traités).

La durée moyenne de suivi des patients était de **11,9 mois**.

Le délai médian entre l'inclusion et l'événement qualifiant était de 7 jours dans les 2 groupes. Le nombre de patients ayant un événement tel que défini dans le critère de jugement principal était significativement plus important dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse par rapport au groupe traitement médical seul (46 (20,5 %) versus 26 (11,5 %), $p = 0,0009$) :

- A 30 jours, le nombre d'infarctus cérébral (IC) ou d'hémorragie cérébrale et de décès, survenus dans les 30 jours après l'inclusion était significativement plus important dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse (33/224 (14,7 %)) par rapport au traitement médical seul (13/227 (5,8 %)) ; ($p = 0,002$) ; 25 des 33 événements du groupe angioplastie plus endoprothèse étaient survenus dans les 24 heures après la procédure et 8 sont survenus 2 à 6 jours plus tard. Parmi les 33 événements survenus avant 30 jours dans le groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse, 10 sont des complications hémorragiques. Cinq (2,2 %) décès liés à une hémorragie cérébrale ou IC étaient rapportés dans le groupe angioplastie avec pose d'endoprothèse. Un décès (0,4%) était rapporté dans le groupe traitement médical seul, Ce décès n'a pas été considéré comme lié à l'AVC.
- Après 30 jours, le nombre de patients ayant un IC était de 13/227 (5,7%) patients dans le groupe angioplastie avec pose d'endoprothèse et de 13/224 (5,8%) dans le groupe traitement médical seul. Aucun décès n'a été rapporté durant cette période.

Sur la base de ces données la CNEDiMTS avait considéré que les données disponibles étaient insuffisantes pour préciser la place dans la stratégie thérapeutique des endoprothèses intracrâniennes, chez les patients ayant :

- une récurrence dans le territoire de l'artère sténosée sous la forme d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un accident ischémique constitué (de nature thrombotique, ou hémodynamique). La récurrence devant être située en aval de la lésion¹⁰ ;
- une sténose comprise entre 70 – 99 %
- un mRS ≤ 3 ;
- un traitement médical optimal agressif et une prise en charge des facteurs de risque vasculaire efficace (LDL-cholestérol, tension artérielle, équilibre du diabète, autres facteurs de risque modifiable (tabac, obésité...)),

Par conséquent, dans cette population, la Commission avait souligné la nécessité d'obtenir des données cliniques complémentaires, comparant l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse associée à un traitement médical bien conduit au même traitement médical bien conduit.

Cette étude devait avoir pour objectif principal d'évaluer :

- les événements vasculaires cérébraux à 30 jours
- les décès ;
- les complications hémorragiques.

La commission recommandait que les traitements associés (notamment traitement antiplaquettaire, traitement des facteurs de risque vasculaire) soient précisés.

La publication des résultats de l'étude SAMMPRIS avait conduit :

- la FDA à restreindre les indications de WINGSPAN en août 2012, aux patients ayant une sténose sévère et des IC récurrents (au moins deux) en dépit d'un traitement médical. Ces patients ne doivent avoir aucun symptôme dans les 7 jours précédents l'intervention.

¹⁰ Sténoses athéromateuses symptomatiques de plus de 70 % du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne ou du tronc basilaire si l'accident ischémique transitoire ou constitué est identifié comme siégeant en aval de la plaque :

- en cas d'infarctus visible en IRM de diffusion : si l'hypersignal siège devant la plaque d'athérome

- en cas de normalité de l'IRM de diffusion : si les symptômes ne siègent pas dans un territoire cortical. Pour le tronc basilaire, un déficit visuel est forcément cortical. Pour le segment M1, un déficit moteur brachial ou brachio-facial (mais non proportionnel ou n'atteignant pas le membre inférieur) est très probablement cortical.

- le NICE, en juillet 2012, à maintenir l'utilisation des endoprothèses intracrâniennes dans le cadre de la recherche clinique.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Depuis l'évaluation des endoprothèses intracrâniennes utilisées dans l'angioplastie des sténoses intracrâniennes, réalisée en 2013, les nouvelles données non spécifiques disponibles sont :

- Les résultats de l'étude VISSIT¹¹ (*the Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy*), multicentrique (27 centres), randomisée comparant l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse intracrânienne expansible par ballonnet PHAROS VITESSE associé à un traitement médical au traitement médical seul chez des patients (ayant un accident ischémique transitoire dur¹² (AIT) ou un infarctus cérébral (IC) et âgés entre 18 et 85 ans), non invalidant (score de Rankin modifié (mRs) ≤ 3) survenant dans les 30 jours, attribuable à une sténose comprises entre 70 et 99 %. Suite à la publication des résultats de SAMMPRIS, une analyse des résultats à court terme a été réalisée.

Cette analyse intérimaire des critères principaux évalués par le nombre d'AVC ou d'AIT sur le même territoire dans les 12 mois après la procédure a abouti à l'arrêt prématuré de l'étude en décembre 2011, par le Conseil de surveillance de la sécurité des données, en raison de la forte improbabilité de détection de la supériorité de l'endoprothèse par rapport au traitement médical. De février 2009 à juin 2012, 112 patients ont été randomisés : 53 patients randomisés dans le groupe traitement médical seul et 59 patients dans le groupe angioplastie avec pose d'endoprothèse.

Les résultats de cette étude sont décrits en annexe.

Le résultat sur le critère de jugement principal rapportait un taux d'AVC ou d'AIT dur sur le même territoire dans les 12 mois significativement plus important dans le groupe endoprothèse associée au traitement médical au traitement médical (21/58 (36,2 %) versus 8/53 (15,1 %), $p = 0,02$).

- Les recommandations américaines de l'*American Stroke Association* et de l'*American Heart Association*¹³ pour la prévention des AVC chez les patients ayant des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires, publiées en 2006, actualisées en 2011 puis en 2014. Ces recommandations fondées sur une analyse de la littérature et le recueil de l'avis de professionnels de santé sont les suivantes :
 - ▀ « Pour les patients ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire associé à une sténose d'une artère intracrânienne majeure comprise entre 50 % et 69 % l'angioplastie avec ou sans endoprothèse n'est pas recommandée compte tenu du faible taux d'AVC avec le traitement médical et les risques inhérents au traitement endovasculaire ;
 - ▀ Patients ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire associé à une sténose d'une artère intracrânienne majeure comprise entre 70 % et 99 % le traitement avec WINGSPAN n'est pas recommandé comme traitement initial même pour les patients traités avec un antithrombotiques au moment de l'IC ou de l'AIT ;
 - ▀ Patients ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire associé à une sténose d'une artère intracrânienne majeure comprise entre 70 % et 99 % l'utilité de l'angioplastie avec ou sans endoprothèse autre que WINGSPAN est inconnue et considérée en recherche clinique ;
 - ▀ Pour les patients ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire après mise en place d'un traitement associant de l'aspirine au clopidogrel, une pression artérielle systolique < 140 mmHg, associé à une sténose d'une artère intracrânienne

¹¹ Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A et al. VISSIT Trial Investigators Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. JAMA. 2015 Mar 24;313(12):1240-8.

¹² Accident ischémique transitoire dur : déficit neurologique dû à une ischémie focale ou rétinienne durant pendant au moins 10 minutes et sont résolus dans les 24 h.

¹³ Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke 2014;45 :2160-2236.

majeure comprise entre 70 % et 99 %, l'utilité de l'angioplastie avec ou sans stent (WINGSPAN et autre stent) est inconnue et considérée en recherche clinique. »

- L'actualisation des recommandations de la HAS concernant la « Prévention vasculaire après infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire¹⁴ » publiées en février 2015. Ces recommandations fondée sur une analyse de la littérature et le recueil de l'avis de professionnels de santé précisent que : « *Après un infarctus cérébral ou un AIT imputable à une sténose intracrânienne, le traitement antithrombotique recommandé repose sur les antiagrégants plaquettaires. Les anticoagulants ne sont pas indiqués (grade B). Le traitement endovasculaire des sténoses intracrâniennes n'est pas recommandé (grade B¹⁵).* »

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Quinze études cliniques sont fournies dans le dossier :

- 6 études rétrospectives monocentriques^{16, 17, 18, 19, 20, 21} incluant entre 7 et 61 patients avec un suivi maximum de 13,5 mois,
- 2 études rétrospectives multicentriques^{22, 23} incluant 79 patients avec un suivi de 18,9 mois et 45 patients avec un suivi de 2 mois,
- 3 études prospectives monocentriques^{24, 25, 26} incluant entre 21 et 189 patients avec un suivi de maximum de 19,5 mois.

Compte tenu de leur niveau de preuve, ces études n'ont pas été retenues.

- Les résultats à long terme de de l'étude prospective, multicentrique comparative SAMMPRIS^{27, 28},
- Les résultats de l'étude prospective, multicentrique non comparative IRISS (rapport d'étude),
- Le protocole ainsi que le résultat des premières inclusions de l'étude post-commercialisation WEAVE.

Le protocole de l'étude CASSISS²⁹ est également fourni dans le dossier.

¹⁴ Rapport « Prévention vasculaire après infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire », HAS février 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_recommandation_2014-09-25_13-08-18_537.pdf

¹⁵ Grade B : Présomption scientifique : Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.

¹⁶ Dabus G, Linfante I, Samaniego EA. De novo pseudoaneurysm formation after angioplasty and stenting of posterior circulation intracranial atherosclerotic disease: mechanism, characterization with intravascular ultrasound and management considerations. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Jun;115(6):741-7.

¹⁷ Gao X, Liang G, Li Z, Wei X, Wang X, Zhang H, Feng S, Lin J. Wingspan stent-assisted coiling of intracranial aneurysms with symptomatic parent artery stenosis: experience in 35 patients with mid-term follow-up results. Eur J Radiol. 2012 May;81(5):e750-6

¹⁸ Zhao LB, Park S, Lee D, Lee DH, Suh DC. Mechanism of procedural failure related to wingspan. Neurointervention. 2012 Sep;7(2):102-8.

¹⁹ Tarlov N, Jahan R, Saver J.L, Sayre J.W, Ali L.K, Kim D, Duckwiler G.R, Tateshima S, Vinuela F, Liebeskind D.S Treatment of high risk symptomatic intracranial atherosclerosis with balloon mounted coronary stents and Wingspan Stents: Single center experience over a 10 year period. Journal of NeuroInterventional Surgery (2012) 4:1 (34-39)

²⁰ Zhang L, Huang Q, Zhang Y, Liu J, Hong B, Xu Y, Zhao W. A single-center study of Wingspan stents for symptomatic atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery. J Clin Neurosci. 2013 Mar;20(3):362-6.

²¹ Lee JH1, Yun JK, Kim DW, Kang SD. Clinical and angiographic outcomes of wingspan stent placement for treatment of symptomatic intracranial stenosis: single center experience with 19 cases. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2012 Sep;14(3):157-63.

²² Shin YS, Kim BM, Suh SH, Jeon P, Kim DJ, Kim DI, Kim BS, Kim KH, Heo JH, Nam HS, Kim YD. Wingspan stenting for intracranial atherosclerotic stenosis: clinical outcomes and risk factors for in-stent restenosis. Neurosurgery. 2013 Apr;72(4):596-604.

²³ Samaniego EA1, Tari-Capone F, Linfante I, Silva CF, Spilberg G, Gounis M, Wakhloo AK, Dabus G. Wingspan experience in the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic disease after antithrombotic failure. J NeuroIntervent Surg (2012).

²⁴ Gandini R, Chiaravalloti A, Pampana E, Massari F, Morosetti D, Spano S, Loreni G, Simonetti G. Intracranial atheromatous disease treatment with the Wingspan stent system: evaluation of clinical, procedural outcome and restenosis rate in a single-center series of 21 consecutive patients with acute and mid-term results. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Jun;115(6):741-7.

²⁵ Yu SC, Leung TW, Lee KT, Wong LK. Angioplasty and stenting of intracranial atherosclerosis with the Wingspan system: 1-year clinical and radiological outcome in a single Asian center. J Neurointerv Surg. 2014 6 (2) : 96 – 102.

²⁶ Vajda Z, Schmid E, Güthe T, Klötzsch C, Lindner A, Niehaus L, Sperber W, Peters J, Arnold G, Bäßner H, Henkes H. he modified Bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the enterprise stent. Neurosurgery. 2012 Jan;70(1):91-101

²⁷ Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):333-41.

²⁸ Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Barnwell SL, Zaidat OO, Meyers PM, Gobin YP, Dion J, Lane BF, Turan TN, Janis LS, Chimowitz MI. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. J NeuroIntervent Surg. 2013;5(6):528-533

²⁹ Gao P, Zhao Z, Wang D, Wu J, Cai Y, Li T, Wu W, Shi H, He W, Zhu F, Jiao L, Ling F. China Angioplasty and Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis (CASSISS): A new, prospective, multicenter, randomized controlled trial in China. Interv Neuroradiol. 2015 Apr;21(2):196-204.

Cette étude multicentrique, randomisée a pour objectif de comparer le traitement médical seul au traitement médical associé à l'utilisation d'une endoprothèse WINGSPAN chez des patients (score mRS ≤ 2) ayant un AIT ou un IC dans les 12 derniers mois dus à une sténose comprise entre 70 et 99 % d'une artère intracrânienne majeure. Cent quatre-vingt-dix patients devraient être inclus dans chaque groupe. Le recrutement devrait être terminé en Décembre 2016. Les patients seront suivis pendant au moins trois ans. L'étude devrait se terminer en 2019.

- Les résultats définitifs de l'étude SAMMPRIS sont rapportés avec un suivi médian de **32,4 mois** (0 – 52,6 mois). Le nombre de perdus de vue dans le groupe traitement médical était de 24 (11 %) et de 10 (5 %) dans le groupe WINGSPAN.

Les résultats sur le critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats sur le critère de jugement principal de SAMMPRIS

	Traitement médical seul (n = 227)	Angioplastie avec pose d'une endoprothèse (n = 224)	p
Critère de jugement principal (suivi moyen 32,4 mois)	34 (15 %)	52 (23,2 %)	0,025
Résultats dans les 30 jours suivant l'inclusion	26 (11,5%)	33 (14,7%)	
IC dans le territoire de l'artère traitée	10 (4,4%)	23 (10,3%) ; 1 décès	
IC dans un autre territoire	2 (0,9%)	-	
Hémorragie cérébrale symptomatique dans les 30 jours suivant l'inclusion	0	10 (4,5%) ; 4 décès (1,8%)	
Décès non lié à un AVC	1 (0,4%)	0	
IC dans le territoire de l'artère traitée après 30 jours	21 (10 %)	18 (10 %)	

Au cours du suivi, 13 patients étaient décédés dans le groupe traitement médical (6 %) et 13 (6 %) dans le groupe WINGSPAN.

42 (14,9 %) patients ont eu un AVC dans le groupe traitement médical et 59 (26 %) dans le groupe WINGSPAN.

Cette essai contrôlé, randomisé concernait des patients ayant un accident ischémique transitoire (AIT) ou un infarctus cérébral (IC) non invalidant survenant dans les 30 jours, attribuable à une sténose comprises entre 70 et 99 %. L'absence d'analyse en sous-groupe à long terme, prévue au protocole, chez des patients ayant un infarctus cérébral récidivant en dépit d'un traitement médical optimal ne permet pas de déterminer quelle population pourrait tirer un bénéfice de l'implantation de WINGSPAN.

- **Le registre IRISS** (An International Observatory of the Wingspan Stent Delivery System with Gateway PTA Ballon Catheter, for the Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis) post-commercialisation, multicentrique, non-randomisée à un seul bras dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la performance de l'endoprothèse WINGSPAN dans la prévention des infarctus cérébraux liés à une sténose athéromateuses intracrânienne symptomatique. Les patients inclus de manière consécutive devaient avoir un score mRS ≤ 3 , être âgés de plus de 40 ans, et avoir une lésion avec un diamètre traité entre 2 mm et 4,5 mm et une longueur $\leq$ à 14 mm.

Les critères de jugement principaux étaient les suivants :

- ▀ les taux de succès de l'implantation de l'endoprothèse WINGSPAN, défini comme l'accès à la lésion et au déploiement au travers de la lésion,
- ▀ tous les incidents survenus durant la procédure,

- ▀ le taux cumulé de mortalité et de morbidité à 30 jours suivant la procédure, défini comme tout AVC (événement ischémique, hémorragie intraparenchymateuse, hémorragie sous-arachnoïdienne ou intraventriculaire) ou mort d'origine neurologique dans les 30 jours suivant la procédure.
- ▀ Le taux de récurrence d'infarctus cérébraux dans le territoire dans les 12 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- ▀ Le taux cumulé d'AVC à 12 mois suivant la procédure, défini comme tout AVC ou mort neurologique dans les 30 jours post-opératoire et/ou un infarctus cérébral dans le territoire de l'artère intracrânienne symptomatique après les 30 jours suivant la procédure.
- ▀ Le taux de re-sténose à 12 mois défini comme un taux de sténose résiduel de plus de 50 % à 12 mois.

Le nombre de sujet prévu à l'inclusion était de 200.

Entre le 11 mars 2009 et le 30 avril 2012, seuls [REDACTED] patients ont été inclus. Les inclusions ont été interrompues compte tenu du faible taux de recrutement.

[REDACTED] patients ont été exclus avant la procédure. L'endoprothèse WINGSPAN n'a pas pu être déployée chez [REDACTED] patients. A 12 mois, [REDACTED] ont été suivis. Les patients inclus étaient des hommes [REDACTED], âgés en moyenne de [REDACTED]. Le délai entre l'événement qualifiant et l'inclusion était < 7 jours pour [REDACTED] patients et ≥ 7 jours pour [REDACTED] patients.

Les sténoses traitées étaient > 70 % pour [REDACTED] des patients, et comprise entre [REDACTED] pour [REDACTED] des patients.

La répartition des lésions traitées est décrite dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des lésions traitées (étude IRISS)

N = 86 lésions	
Localisation de la lésion	
Artère basilaire	[REDACTED]
Segment caverneux de l'artère carotide	[REDACTED]
Segment pétreux de l'artère carotide	[REDACTED]
Segment supra ophtalmique de l'artère carotide	[REDACTED]
Artère cérébrale moyenne	[REDACTED]
Artère vertébrale	[REDACTED]

[REDACTED] patients ont été traités avec une endoprothèse WINGSPAN, [REDACTED] patients ont été traités avec [REDACTED] endoprothèses, aucune endoprothèse n'a été implantée chez [REDACTED] patients.

Le taux de succès technique était de [REDACTED] parmi les [REDACTED] patients chez lesquels une procédure a été initiée. L'échec de pose de [REDACTED] endoprothèses WINGSPAN était dû à l'impossibilité de passer au travers de la lésion ([REDACTED] cas), l'impossibilité de déployer l'endoprothèse ([REDACTED] cas), un problème technique ([REDACTED] cas).

Le taux de succès de l'implantation était de [REDACTED].

[REDACTED] événements se sont produits au cours de la procédure.

La morbi-mortalité à 30 jours était de [REDACTED], dont [REDACTED] infarctus cérébraux ([REDACTED] se produisant 24 heures suivant la procédure) et [REDACTED] événements hémorragiques. Deux infarctus cérébraux étaient associés à une thrombose de stent.

Le taux cumulé d'AVC à 12 mois était de [REDACTED].

Le taux de resténose de la lésion à 12 mois était de [REDACTED]. Une resténose de stent a été rapportée à J 481. [REDACTED] patients ont nécessité un traitement de leur lésion en raison de la resténose, tous ont été réalisés après 3 mois.

[REDACTED] événements indésirables ont été rapportés chez [REDACTED] patients dont [REDACTED] considérés comme graves. Quinze événements ont été considérés comme liés au dispositif, dont [REDACTED] graves ([REDACTED] événements cérébrovasculaires, [REDACTED] AIT et [REDACTED] resténoses intra-stent).

Les limites de cette étude tiennent notamment à l'absence de groupe contrôle. A 12 mois seuls [REDACTED] des patients inclus étaient suivis.

- **L'étude WEAVE** (Wingspan Stent System Post Market Surveillance Study) est une étude post-commercialisation américaine, multicentrique [REDACTED]

■ ayant pour objectif d'évaluer les taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de décès dans les 72 h suivant la procédure (critère de jugement principal de l'étude), chez des patients traités par WINGSPAN dans les indications définies dans la notice d'utilisation du marquage CE.

Le nombre de patients prévus était de 389 (taux attendu d'AVC ou de décès à 72 h était de 6,6 %, 350 devraient être inclus avec un taux d'attrition de 10 %).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- ▀ Le taux d'hémorragie cérébral survenu dans les 72 h après la procédure,
- ▀ Le taux d'infarctus cérébral survenu dans les 72 h après la procédure,
- ▀ La mortalité d'origine neurologique dans les 72 h après la procédure,
- ▀ La récupération de l'AVC dans les 90 jours post procédure,
- ▀ Les AVC dans le territoire traité par WINGSPAN dans les 72 heures post procédure.

Les patients étaient suivis au moins 72 heures après la procédure. Si le patient traité avait un nouvel AVC dans les 72 heures post procédure, une évaluation par téléphone à 30 jours et une visite à l'hôpital à 90 jours était effectuée.

A la date du 17 novembre 2014, ■ centres sont ouverts aux EU et ■ patients ont été inclus. Parmi les ■ patients ne respectaient pas les critères d'inclusion (« off label »).

Un patient est décédé et ■ patient a eu un AVC dans les 72 heures suivant la procédure.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Les événements de matériovigilance rapportés par le laboratoire en France et dans le monde, sont décrits dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Évènement de matériovigilance rapportés en France entre 2010 et 2014

France	2010	2011	2012	2013	2014
Unités vendues	■	■	■	■	■
Évènements rapportés (MDV/MDR) (%)	■	■	■	■	■
Type d'évènements rapportés	■	■	+	+	■

Tableau 4 : Évènement de matériovigilance rapportés dans le monde entre 2010 et 2014

Monde	2010	2011	2012	2013	2014
Unités vendues	■	■	■	■	■
Évènements rapportés (MDV/MDR)	■	■	■	■	■

Le type d'évènements rapportés étaient : des décès, AVC ; hémorragies ; thrombose ; complications; déploiement prématurée de l'endoprothèse ; délogement /migration / déploiement partiel de l'endoprothèse ; des resténoses intra-stent ; casse ou fracture du système de pose de l'endoprothèse ; échec ou impossibilité déploiement de l'endoprothèse.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Les données demandées par la CNEDIMTS³⁰ comparant l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse associée à un traitement médical bien conduit au même traitement médical bien conduit chez les patients ayant :

³⁰ Évaluation des endoprothèses utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes ; HAS 2013 ; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/rapport_stent_intracranien.pdf

- une récurrence dans le territoire de l'artère sténosée sous la forme d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un accident ischémique constitué (de nature thrombotique, ou hémodynamique). La récurrence devant être située en aval de la lésion ;
- ayant une sténose comprise entre 70 - 99%
- ayant mRS ≤ 3 ;
- ayant un traitement médical optimal agressif et une prise en charge des facteurs de risque vasculaire efficace (LDL-cholestérol, tension artérielle, équilibre du diabète, autres facteurs de risque modifiable (tabac, obésité...)),
restent manquantes.

Depuis l'évaluation des endoprothèses intracrâniennes réalisées en 2013, les nouvelles données disponibles sont les résultats définitifs de l'étude SAMMPRIS avec un suivi médian de 32,4 mois, les résultats de l'étude observationnelle IRIS chez ■■■ patients (■■■ patients suivis à 1 an).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements disponibles pour la prévention des accidents ischémiques cérébraux imputables à une sténose intracrânienne sont le traitement médical (associant la prise en charge des facteurs de risque vasculaire ainsi qu'un traitement antiplaquettaire), ainsi que le traitement par angioplastie avec ou sans pose d'une endoprothèse associé au traitement médical.

Les résultats de l'étude « EC/IC Bypass Study³¹ » prospective, multicentrique, internationale, comparant le traitement chirurgical au traitement médical, n'ayant pas permis de mettre en évidence un bénéfice de cette technique pour prévenir la récurrence d'accidents ischémiques, le traitement chirurgical est désormais abandonné..

En cas de récurrence sous traitement médical optimal, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre de juger du rapport bénéfice/risque de l'adjonction d'un traitement endovasculaire avec ou sans pose d'une endoprothèse.

Les données cliniques actuelles ne permettent pas de préciser les indications en fonction de la localisation de la lésion, du délai entre la survenue de l'infarctus cérébral et le traitement par angioplastie avec pose d'une endoprothèse.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place dans la stratégie thérapeutique de l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse dans la prévention de la récurrence d'infarctus cérébraux (2 ou plus) datant de plus de 7 jours avant la pose de WINGSPAN et dus à une maladie athéroscléreuse des vaisseaux intracrâniens (sténose de 70 à 99 %) et résistants à un traitement médical optimal chez des patients de 22 à 80 ans avec un score de Rankin modifié (mRS) ≤ 3 .

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour démontrer l'intérêt de l'endoprothèse intracrânienne WINGSPAN dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux chez des patients de 22 à 80 ans souffrant d'infarctus cérébraux récurrents (2 ou plus) résistants à un traitement médical optimal dus à une sténose de 70 à 99 % d'une artère intracrânienne et accessibles au système.

³¹ The EC/IC Bypass Study group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N Engl J Med. 1985 Nov 7;313(19):1191-200.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France³². Les AVC peuvent avoir soit une origine ischémique (AIT ou infarctus cérébral) (80-85 % des AVC) soit une origine hémorragique.

Les IC sont caractérisés par leur diversité ; ainsi 25 % sont d'origine athéromatobiotique, 25 % cardio-embolique, 30 % maladie des petites artères intracérébrales et 10-40 % d'origine rare ou indéterminée.

Les sténoses athéromateuses intracrâniennes sont responsables d'environ de 8 à 10 % des infarctus cérébraux aux États-Unis^{33,34, 35}. En fonction des études, le taux annuel d'infarctus cérébraux varie de 5 à 10 % et atteint 8 % pour les accidents ischémiques transitoires (AIT)^{36, 37 38}. La survenue d'AIT s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux qui s'élève jusqu'à 50% dans les semaines qui suivent le diagnostic.

Un taux de récurrence important d'IC a été mis en évidence dans plusieurs études.

L'étude contrôlée randomisée WASID³⁹ en double aveugle, a comparé la sécurité et l'efficacité de l'aspirine (1 300 mg/jour) à la warfarine (INR entre 2 et 3) chez 569 patients ayant une sténose intracrânienne symptomatique (50% - 99%). La durée moyenne de suivi était de 1,8 an. Le critère de jugement principal (taux d'IC⁴⁰ ou hémorragique et décès⁴¹ d'origine vasculaire autre qu'un AVC) ne mettait pas en évidence de différence entre les deux traitements (62/280 (22,1%) dans le groupe aspirine versus 63/289 (21,8%) dans le groupe warfarine [HR 1,04 ; IC95% : 0,73 – 1,48]). Un nombre significativement plus important dans le groupe warfarine par rapport à l'aspirine d'hémorragie majeure (3,2% versus 8,3% ; HR 0,39 ; IC 95 % : 0,18 – 0,84) et de décès (4,3 % versus 9,7% ; HR 0,46 ; IC 95 % : 0,23 – 0,90) a été mis en évidence.

Le taux de récurrence d'IC chez les patients ayant une sténose intracrânienne (> 50 %) symptomatique mesuré dans l'étude contrôlée randomisée WASID était de 19,0 % (106/569) dont 77 survenant dans le territoire de l'artère sténosée. 60/77 sont survenus dans la première année. Les facteurs de risque de récurrence d'infarctus cérébral identifiés dans cette étude étaient les suivants :

- les patients avec des sténoses intracrâniennes $\geq 70\%$ sont à haut risque de récurrence d'infarctus cérébral dans le territoire de l'artère sténosée, à la fois dans la circulation antérieure et dans la circulation postérieure. Les sténoses sévères ($\geq 70\%$) représentent un risque plus élevé de récurrence que les sténoses modérées (50% à 70 %) ;
- la survenue d'un événement qualifiant dans les 30 jours précédents l'inclusion dans l'étude ;

³² Ministère de la santé et des sports. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : rapport à Madame la ministre de la santé et des sports. Paris: La Documentation Française; 2009. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf

³³ Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. Stroke 1995;26(1):14-20.

³⁴ Levy EI, Hanel RA, Boulos AS, Bendok BR, Kim SH, Gibbons KJ, et al. Comparison of periprocedure complications resulting from direct stent placement compared with those due to conventional and staged stent placement in the basilar artery. J Neurosurg 2003;99(4):653-60.

³⁵ American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, American Society of Neuroradiology, Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ, et al. Intracranial angioplasty and stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. J Vasc Interv Radiol 2009;20(Suppl 7):S312-S316

³⁶ Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Stroke 1998;29(7):1389-92

³⁷ Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. Stroke 1986;17(6):1112-20. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. Neurology 2000;55(4):490-7

³⁸ Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. Stroke 1986;17(6):1112-20.

³⁹ Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005;352(13):1305-16.

⁴⁰ IC défini par l'apparition, soudaine d'un déficit neurologique focal durant au moins 24 h et non associé à une hémorragie cérébrale objectivée par scanner ou IRM

⁴¹ Décès subit ou survenant dans les 30 jours après un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire, une rupture d'anévrisme de l'aorte, une ischémie aigue d'un membre ou d'un organe interne, une hémorragie sous-durale ou hémorragie sous arachnoïdienne ou une hémorragie systémique majeure

- un score NIHSS > 1.

Les résultats de l'étude prospective française multicentrique (21 centres) GESICA⁴² (Groupe d'étude des sténoses intracrâniennes athéromateuses symptomatiques) chez 102 patients ayant une sténose intracrânienne d'origine athéromateuse (> 50 %) symptomatique en dépit d'un traitement médical confirment le taux de récurrence important d'infarctus cérébral ou d'AIT de 39/1 022 ((38,2 %) (25 patients ont eu un AIT et 14 un infarctus cérébral) (suivi moyen 23,4 mois). Le délai médian d'apparition d'un événement cérébrovasculaire était de 2 mois.

Les infarctus cérébraux sont une pathologie grave, pouvant être à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Ils engagent le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000 à 145 000 AVC par an (16). La prévalence des personnes ayant des antécédents d'AVC dans la population est estimée à 1,2 % (n=800 000) ; elle est de 0,8 % pour les AVC avec séquelles (n = 500 000) patients^{31, 43}.

La prévalence des sténoses athéromateuses intracrâniennes est plus importante chez les Américains d'origine africaine ou hispanique. Cette pathologie est cependant la plus fréquente dans la population chinoise (33-37 %)^{44, 45}.

04.2.3. IMPACT

La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est une thématique nationale de la politique de santé du gouvernement pour les années 2010 à 2014. L'objectif principal du plan d'actions national AVC 2010-2014 est de « réduire la fréquence et la gravité des séquelles liées aux AVC », par la mise en œuvre d'une politique de qualité globale de la prise en charge des AVC, impliquant l'ensemble des acteurs, répondant à des objectifs généraux et à des objectifs spécifiques, dont les résultats pourront être mesurés.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

La prévention des infarctus cérébraux a un intérêt pour la santé publique. Néanmoins l'intérêt spécifique de la pose de l'endoprothèse WINGSPAN pour la santé publique ne peut être établi au vu des données disponibles.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription de l'endoprothèse intracrânienne WINGSPAN sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L 165-11 et R 165-49 du code de la sécurité sociale.

⁴² Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, *et al.* Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66(8):1187-91.

⁴³ Institut de veille sanitaire, de Perretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2012;(1):1-6

⁴⁴ Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WW, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology* 1998;50(3):812-3.

⁴⁵ White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, *et al.* Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005;111(10):1327-31.

ANNEXE I Résumé tabulé de l'étude VISSIT (*the Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy*)

Référence	VISSIT
Type de l'étude	Essai de supériorité, multicentrique (27 centres et 20 centres ont inclus), randomisé, simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de Février 2009 à juin 2012 (base gelée au 27 septembre 2013).
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse expansible par ballonnet PHAROS VITESSE associé à un traitement médical comparé à un traitement médical chez des patients ayant eu un AIT ou un IC, dus à une sténose comprise entre 70 et 99 % d'une artère intracrânienne (artère carotide, artère cérébrale moyenne, artère vertébrale et l'artère basilaire), et survenant dans les 30 jours précédents l'inclusion
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients âgés de 18 à 85 ans Patients ayant eu un AIT ou un IC, dus à une sténose comprise entre 70 et 99 % d'une artère intracrânienne (artère carotide, artère cérébrale moyenne, artère vertébrale et l'artère basilaire), et survenant dans les 30 jours précédents l'inclusion. Le rapport diamètre de la lésion / longueur de la lésion < 1 : - Diamètre du vaisseau ≥ 2,0 mm et < 2,5 mm / longueur de la lésion ≤ 16 mm ou - Diamètre du vaisseau ≥ 2,5 mm et < 3,0 mm / longueur de la lésion ≤ 18 mm ou - Diamètre du vaisseau ≥ 3,0 mm et < 4,5 mm / longueur de la lésion ≤ 26 mm ou - Diamètre du vaisseau ≥ 4,5 mm et ≤ 5,0 mm / longueur de la lésion ≤ 31 mm Espérance de vie d'au moins 2 ans Patient ayant un score de Rankin modifié (mRs) ≤ 3
Cadre et lieu de l'étude	27 centres (23 aux États-Unis, 3 en Chine et 1 en Europe)
Produits étudiés	PHAROS VITESSE Le traitement médical était identique dans les 2 groupes associant de l'aspirine (81 - 325 mg/jour) durant toute la durée du suivi et du clopidogrel (75 mg/j) pendant 90 jours après l'inclusion ; la prise en charge des facteurs de risque primaires et secondaires comprenait : traitement anti-hypertenseur, LDL-cholestérol (objectif : LDL-cholestérol < 100 mg/dl), tabac, lutte contre le surpoids, activité physique
Critères de jugement principaux	Le critère de jugement principal composite associait le nombre d'AVC au niveau de l'artère intracrânienne traitée dans les 12 mois suivant la randomisation ou d'AIT⁴⁶ au niveau de l'artère intracrânienne traitée dans les 2 jours à 12 mois suivant l'inclusion Le critère de jugement principal de sécurité associait le nombre d'IC, ou de décès, ou d'hémorragie cérébrale dans les 30 jours après l'inclusion, d'AIT entre 2 jours et 30 jours après l'inclusion.
Principaux critères de jugement secondaires	Succès de mise en place de l'endoprothèse défini par mise en place de l'endoprothèse au niveau de la lésion avec une sténose résiduelle comprise entre 0 % et 20 % Resténose intra-stent ≥ 70 % à 12 mois
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 250 patients au total pour atteindre une puissance de 90 % avec une erreur de type I à 0,05 et afin de prendre en compte les cross-over, les échecs de pose de stent, les sortis d'études et les perdus de vue (30% estimé)
Méthode de randomisation	Téléphonique (1 :1), stratifiée sur les centres et l'âge
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critères principaux:</u> Analyse en per protocole et en intention de traiter <u>Critères secondaires :</u> Analyse en intention de traiter.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	112 patients inclus (59 patients dans le groupe PHAROS VITESS (1 patient a été exclu de l'analyse et 53 patients dans le groupe traitement médical) Groupe WINGSPAN : 50 patients ont terminé le suivi, 1 patient est perdu de vue, 3 ont retiré leur consentement et 4 sont décédés Groupe traitement médical : 42 patients ont terminé le suivi, 6 patients sont perdus de vue, 3 ont retiré leur

⁴⁶ AIT défini par l'apparition d'un déficit neurologique focal ou d'une ischémie rétinienne pendant au moins 10 minutes et résolu dans les 24 h

	consentement et 2 sont décédés			
Durée de suivi	Suivi clinique des patients à 1, 6 mois par visite médicale et à 1 an Suivi angiographique chez tous les patients après implantation et à 1 an			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
	Groupe traitement médical (n = 53)		Groupe angioplastie avec pose d'une endoprothèse (n = 58)	
	Âge moyen (± écart type)	61,8 ± 12,82	61,8 ± 12,28	
	Homme n (%)	32 (60,4)	41 (70,7)	
	Hypertension n (%)	43 (81,1)	49 (84,5)	
	Diabète n (%)	20 (37,7)	25 (43,1)	
	Hyperlipidémie n (%)	32 (60,4)	29 (50,0)	
	Antécédent de pathologie coronaire n (%)	12 (22,6)	10 (17,2)	
	Événement qualifiant n (%)			
	IC	34 (64,2)	36 (62,1)	
	AIT	22 (41,5)	24 (41,4)	
	Délai moyen entre l'événement qualifiant et la randomisation (jours)	15,2 ± 10,34	12,3 ± 9,64	
	Sténose moyenne de l'artère cérébrale symptomatique n (%)	80,4 ± 7,5	78,9 ± 7,3	
	mRS 3	4 (7,5)	7 (12,1)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous :			
		Traitement médical (n = 53)	Angioplastie avec pose d'une endoprothèse (n = 58)	P
	Critère de jugement principal d'efficacité			
	AVC dans le même territoire à 1 an ou AIT entre 2 jours et 1 an IC 95 %)	8 (15,1 %) [6,7 – 27,6]	21 (36,2 %) [24,0 – 49,9]	0,02
	AVC	5 (9,4 %)	20 (34,5 %)	0,003
	AIT	3 (5,7 %)	1 (1,7 %)	NS
	Critère de jugement principal de sécurité à 30 jours			
	AVC dans les 30 ou AIT dans les 2 à 30 jours suivant la randomisation	5 (9,4 %)	14 (14,7 %)	0,05
	IC à J 30	3 (5,7 %)	10 (17,2 %)	NS
	AIT entre J2 et 30 jours	2 (3,8 %)	0	NS
	Hémorragie cérébrale J 30	0	5 (8,6 %)	NS

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		Traitement médical (n = 53)	Angioplastie avec pose d'une endoprothèse (n=58)	P
	Critère de jugement secondaire			
	AVC engendrant un handicap à 1 an (mRS > 3)	3/42 (7,1 %)	7/50 (14,0 %)	NS
	Aggravation du score mRS par rapport à l'inclusion	6/53 (11,3 %)	14 (24,1%)	NS
	Aggravation du score NIHSS de 4 points	0	3 (5,2 %)	NS
	Mise en place de l'endoprothèse avec succès (au niveau de la lésion et sténose résiduelle 0 – 20 %)	NA	27/50 (54,0 %)	
	Resténose	5 (9,4 %)	14 (14,7 %)	
	≥ 50 %	NA	9/34 (26,5 %)	
	≥ 70 %	NA	1/34 (2,9 %)	
PHAROS a été implanté chez 54 patients (parmi les 59 randomisés). Parmi les 5 patients chez lesquels WINGSPAN n'a pas été implanté : 2 patients ont reçu un traitement médical, 1 patient n'a reçu aucun traitement, 1 patient reçoit une endoprothèse non inclus dans l'essai, 1 patient était allergique Dans le groupe traitement médical 9 patients n'ont pas reçu le traitement et 44 patients ont reçu le traitement médical Le taux de survie sans événement à 12 mois était de 83,7 % dans le groupe traitement médical et de 62,2 % dans le groupe PHAROS (p = 0,01) Le taux de mortalité à 12 mois était de 3/58 dans le groupe WINGSPAN et de 0 dans le groupe traitement médical				