

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

4 octobre 2016

Faisant suite à l'examen du 20/09/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 04/10/2016

CONCLUSIONS

TREVO PROVUE, stent retriever

Demandeur : STRYKER NEUROVASCULAR

Fabricant : CONCENTRIC MEDICAL, Inc (mandataire Européen : STRYKER France°)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

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 TREVO PROVUE est utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), 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 TREVO PROVUE dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë - l'intérêt de santé publique attendu du stent retriever TREVO PROVUE compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	- Patients chez lesquels la thrombolyse IV ne peut pas être utilisée (contre-indication ou inéligibilité) ou après échec d'un traitement à la thrombolyse IV, TREVO PROVUE est un outil thérapeutique dans la prise en charge précoce de l'AVC, - Patients chez lesquels TREVO PROVUE est utilisé en association avec la thrombolyse IV, le comparateur est la thrombolyse IV.
Amélioration du SA :	- Patients chez lesquels TREVO PROVUE est utilisé en association avec la thrombolyse IV : ASA II par rapport à la thrombolyse seule. - Patients chez lesquels la thrombolyse IV ne peut pas être utilisée (contre-indication ou inéligibilité) ou après échec d'un traitement à la thrombolyse IV : ASA II dans la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë, en technique

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

	de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.
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, - De 5 études utilisant le dispositif TREVO RETRIEVER. Les données spécifiques à TREVO PROVUE : 4 études utilisant TREVO PROVUE sont fournies : - L'étude prospective, multicentrique simple bras TREVO; - L'étude prospective, multicentrique, randomisée, comparative TREVO - L'étude prospective monocentrique de Roman et al, - L'étude rétrospective monocentrique de Kabbash et al, TREVO PROVUE est une évolution de TREVO RETRIEVER, la modification repose sur l'intégration de fil de platine au sein des cellules du stent permettant une visualisation sur toute sa longueur. 
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La dimension organisationnelle et professionnelle visant à décrire la filière de soins spécialisée qui débute depuis le lieu de survenue de l'AVC jusqu'au retour à domicile du patient et à définir la coordination multidisciplinaire et l'organisation du maillage territorial par les pouvoirs ; publics et les sociétés savantes sera examinée ultérieurement. Cette évaluation aura notamment pour objectif de poser les conditions de réalisation et d'environnement en termes de : - constitution et coordination des équipes impliquées dans la prise en charge ; - plateau technique ; - modalités organisationnelles nécessaires à la mise en œuvre de la TM dans des conditions optimales.

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

	Dans l'attente de ces éléments, la Commission souhaite préciser les points suivants : Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie mécanique 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. Le geste de thrombectomie mécanique doit être réalisé dans un service de neuroradiologie interventionnel avec une équipe multidisciplinaire avec au moins : - un neuroradiologue interventionnel qualifié, - un médecin anesthésiste réanimateur accompagné d'un infirmier d'anesthésie diplômé d'état, - au moins deux autres personnes dont un manipulateur d'électroradiologie; la deuxième personne est, selon les besoins, soit un médecin, soit un infirmier, soit un manipulateur d'électroradiologie médicale. - Plateau technique La salle d'angiographie doit présenter les caractéristiques techniques minimales suivantes : ▸ capteur plan de dimensions minimales de 30 cm, soustraction, roadmap, ▸ acquisition tridimensionnelle pour la possibilité de réaliser des reconstructions de type scannographie sur table, ▸ moyens de radioprotection conformes à la réglementation en vigueur, ▸ salle répondant aux conditions d'anesthésie et d'asepsie identiques à celles d'un bloc opératoire, ▸ salle de surveillance post-interventionnelle comportant des dispositifs médicaux et un environnement adaptés.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever TREVO PROVUE 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.
Population cible :	Environ 8 000 patients

Avis 2 définitif

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Le modèle et référence proposé par le demandeur pour le **dispositif TREVO PROVUE** est le suivant :

Référence	Description
80030	TREVO PROVUE 4 x 20 mm + microcathéter TrevoPro 18

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est stérile

Les dispositifs TREVO PROVUE sont disponibles en kit :

- **Kit 2 pièces** incluant TREVO PROVUE + un microcathéter :
 - TREVO PROVUE + microcathéter Trevo Pro 18

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

- un cathéter guide (un cathéter guide à ballonnet est recommandé),
- un dispositif d'aspiration (seringue de 60 ml),
- un système de rinçage continu par une solution de chlorure de sodium ou une solution de chlorure de sodium héparinée,
- une valve hémostatique rotative (VHR),
- un pied porte sérum,
- un système de blocage de l'artère fémorale.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

« Restauration du débit sanguin dans le système neurovasculaire par extraction de thrombus, chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique et présentant l'occlusion d'un large vaisseau. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Thrombolyse (rt-PA) intraveineuse.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif TREVO PROVUE.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le LNE (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Les stents retriever TREVO PROVUE consistent en un guide central souple conique avec une section mise en forme à son extrémité distale. Il est constitué de nitinol. Une spirale en platine située à l'extrémité distale permet la visualisation radioscopique. En outre, la section mise en forme est également radio-opaque. Les dimensions de l'extracteur sont indiquées sur l'étiquette du produit. L'extracteur est enduit d'un revêtement hydrophile afin de réduire les frottements pendant l'emploi.

La tige de du stent retriever porte un marqueur pour indiquer la proximité de son extrémité relativement à l'extrémité du microcathéter.

Un dispositif de rotation est fourni avec l'extracteur pour faciliter la manipulation.

Un outil d'insertion est fourni pour introduire l'extracteur dans un microcathéter TREVO.

Les extracteurs sont dotés d'une extrémité proximale modifiée permettant la fixation de l'extension de guide DOC Abbott Vascular (REF 22260). Le montage de l'extension de guide sur l'extracteur facilite le retrait ou l'échange d'un cathéter tout en maintenant la position de l'extracteur dans l'anatomie du patient.

Lorsque l'échange est terminé, l'extension peut être détachée.

Compatibilité

Les extracteurs sont compatibles avec les microcathéters Trevo Pro 18 (REF 90238). La compatibilité de l'extracteur avec d'autres microcathéters n'a pas été établie. Le fonctionnement de l'extracteur peut être affecté en cas d'utilisation d'un autre microcathéter. Les cathéters guides à ballonnet Merci sont indiqués pour les procédures d'extraction de thrombus. TREVO PROVUE est compatible avec l'extension de guide DOC Abbott Vascular (REF 22260).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43.5, 28/06/2016), les libellés actuels des actes pour la « désobstruction d'artère intracrânienne ¹ » ne nécessitent pas l'utilisation d'un dispositif médical par voie endovasculaire. Dans ce contexte, une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été réalisée.

¹ Actes pour la désobstruction d'artère intracrânienne (04.03.08.03) (CCAM – version 43.5) : EANF002, Fibrinolyse in situ suprasélective d'artère intracrânienne, par voie artérielle transcutanée et EAFA001 Embolectomie ou thromboendartériectomie de vaisseau intracrânien, par craniotomie.

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

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

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 ;
- Les résultats des études utilisant TREVO RETRIEVER.

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 l'EUNETHA²,³, les métaanalyses les plus récentes (Touma⁴ et al, Goyal⁵ et al, Emprechtlinger⁶ et al) et la consultation des organismes professionnels de santé concernés. Les 8 études retenues dans l'évaluation EUNETHA et décrites dans les dossiers soumis par les fabricants sont 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 Modelr 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 Apr 23;387(10029):1723-31.

⁶ Emprechtlinger 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, Valassori 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 Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données

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 retriever 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 patients traités avec SOLITAIRE FR
 - L'étude REVASCAT 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.

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. The New England Journal of Medicine, 372(24), 2285–95

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

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								
	Localisation dans la circulation antérieure sauf (IMS III et SYNTHESIS EXPANSION) Score mRs Score NIHSS	contrôle endovasculaire	1 106 1312	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)
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 TIC1 2b-3 58,7% - 88%	NR
Méta-analyse Touma et al, 2016	ECR Age ≥ 18 ans Utilisation de stent retriever	contrôle endovasculaire	N = 1287	NNE + : 34,1 IC 95 % [-20,8 – 74,6] NNT + : 30 IC 95 % [-48-14]	NNE + : 188,5 IC 95 % [125,4 – 262] NNT + : 6 IC 95 % [4-8]				

* 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.

+NNT nombre de sujet nécessaire de traiter pour éviter un événement

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

++ NNE : nombre

Données de sécurité

Auteur principal, année, sponsor Recherche ou période d'inclusion	Interventions	Hémorragie intracrânienne symptomatique	Toute hémorragie	AVC ischémique récurrent 90 jours	Evènements 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) ESCAPE 18/165 (10,9 %) SWIFT PRIME : 5/98 (5,1 %)
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 %)	

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

② Résultats de l'étude française THRACE

L'étude institutionnelle THRACE (THRombectomie des Artères CERébrales) débutée en 2009 est une étude randomisée contrôlée multicentrique dont l'objectif principal était de déterminer 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 (IQR¹⁵ 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).

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 (28/35 (80 %) patients n'avaient pas été

¹⁵ IQR (interquartile range) : écart interquartile

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

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 UV *versus* (83/195 (42,6 %) dans le groupe thrombolyse IV seule , p = NS). Les résultats sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : 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.

❶ Résultats des études utilisant TREVO RETRIEVER

Vingt et une études et revues de la littérature sont fournies dans le dossier. Neuf études ont été retenues, dont 5 utilisant le dispositif TREVO RETRIEVER :

- L'étude rétrospective monocentrique de Broussalis¹⁶ et al,
- L'étude comparative, monocentrique, prospective de Mendonça¹⁷ et al,
- L'étude Binning¹⁸ et al, rétrospective monocentrique,
- L'étude de Meyne¹⁹ et al, rétrospective, monocentrique,
- La revue systématique de la littérature²⁰ de Grech et al,

➡ L'étude de Broussalis et al rétrospective, monocentrique avait pour objectif de comparer le dispositif MERCI aux stents retriever SOLITAIRE ou TREVO. Le succès de la recanalisation était défini par un score TICl 2b ou 3. Entre septembre 2006 et mars 2011, 122 patients étaient inclus dont 60 (49 %) patients traités par MERCI (âge moyen 68 ans (26 – 89), 58 % d'hommes) et 62 (51 %) traités par un stent retriever (TREVO ou SOLITAIRE) (âge moyen 65 ans (26 – 89), 50 % d'hommes).

Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les 2 groupes, seul le pourcentage de patients ayant une occlusion de l'artère carotide interne et de l'artère cérébrale moyenne était significativement plus important dans le groupe stent retriever (18 (29 %) par rapport au groupe MERCI (8 (13 %)).

Le score moyen NIHSS à l'inclusion était de 17 dans les 2 groupes.

Le nombre de patients ayant un score TICl 2b ou 3 était de 51 (82,2 %) dans le groupe stent retriever et de 37 (62 %) dans le groupe MERCI.

A 90 jours, 36 (59 %) des patients dans le groupe stent retriever et 14 (25 %) dans le groupe MERCI avaient un score mRS ≤ 2 (p < 0,003).

Une hémorragie intracrânienne était rapportée chez 25 (40 %) patients (grave chez 6 (10 %)) dans le groupe stent retriever et chez 33 (55 %) patients dans le groupe MERCI (grave chez 17(28 %)) (p = NS).

Un traitement par thrombectomie mécanique était utilisé seul chez 10 (16 %) patients traités par un stent retriever et chez 3 (5 %) patients traités par MERCI (p = NS). Un traitement par rt-PA intra-artérielle était utilisé chez 26 (42 %) patients traités par un stent retriever et chez 8 (13 %) patients traités par MERCI (p = 0,0006). Un traitement par rt-PA IV était utilisé chez 9 (15 %) patients traités par un stent retriever et chez 16 (27 %) patients traités par MERCI (p = NS). Une association de ces 2 traitements IV était utilisé chez 17 (27 %) patients traités par un stent retriever et chez 33 (55 %) patients traités par MERCI (p = 0,002).

Les limites de cette étude reposent sur son caractère monocentrique, l'absence de randomisation. Dans le groupe stent retriever les stents SOLITAIRE et TREVO pouvaient être utilisés.

➡ L'étude de Mendonça et al, prospective, monocentrique avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de TREVO RETRIEVER à SOLITAIRE chez des patients ayant un AVC ischémique aigu associé à une occlusion d'une large artère objectivée à l'artériographie (TICl 0) localisée dans la circulation antérieure (artère carotide, artère cérébrale moyenne, (M1)). Entre mai 2010 et juin 2011, 33 patients consécutifs ont été

¹⁶ Broussalis E., Trinka E., Hitzl W., Wallner A., Chroust V., Killer-Oberpfalzer M. Comparison of stent-retriever devices versus the merci retriever for endovascular treatment of acute stroke. American Journal of Neuroradiology. 34 (2) (pp 366-372), 2013.

¹⁷ Mendonça N, Flores A, Pagola J, Rubiera M, Rodríguez-Luna D, De Miquel MA, Cardona P, Quesada H, Mora P, Alvarez-Sabín J, Molina C, Ribó M. Trevo versus solitaire a head-to-head comparison between two heavy weights of clot retrieval. J Neuroimaging. 2014 Mar-Apr;24(2):167-70.

¹⁸ Binning MJ, Adel JG, Maxwell CR, Liebman K, Hakma Z, Diaz C, Silva R, Veznedaroglu E. Early postmarket experience after US Food and Drug Administration approval with the Trevo device for thrombectomy for acute ischemic stroke. Neurosurgery. 2014 Nov;75(5):584-9

¹⁹ Meyne JK, Zimmermann PR, Rohr A, Riedel C, Hansen HC, Pulkowski U, Thie A, Holst T, Papengut F, Stingle R, Schepelmann K, Jansen O, Deuschl G, Binder A. Thrombectomy vs. Systemic Thrombolysis in Acute Embolic Stroke with High Clot Burden: A Retrospective Analysis. Rofo. 2015 Jul;187(7):555-60.

²⁰ Grech R, Pullicino R, Thornton J, Downer J. An efficacy and safety comparison between different stentriever designs in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Clin Radiol. 2016 Jan;71(1):48-57.

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

traités à l'aide de TREVO (n = 13, âge moyen 74 ± 9 ans) ou de SOLITAIRE (n = 20, âge moyen 70 ± 14 ans) en fonction de la préférence du chirurgien. Un stent retriever était utilisé chez les patients chez lesquels plusieurs stents retriever ont été utilisés ont été exclus de l'étude. La procédure était réalisée dans les 8 heures après l'apparition des symptômes.

La recanalisation était considérée comme réussie pour un score TICI 2a à 3. Un bon résultat clinique était défini par un score de Rankin ≤ 2 à 90 jours.

Le nombre de passages était de 2 (1 – 3) pour chaque dispositif.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristique des patients à l'inclusion (Mendonça et al)

	TREVO (n = 13)	SOLITAIRE (n = 20)	p
NIHSS	19 (16 – 22)	17 (16 – 19)	NS
Rt-PA IV	5	10	NS
Site de l'occlusion			
Artère cérébrale moyenne	8	11	NS
Artère carotide interne	5	9	NS
Délai moyen pour la mise en place de la procédure	245 ± 84,4	274 ± 88	NS

Les résultats sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats de l'étude Mendonça et al

	TREVO (n = 13)	SOLITAIRE (n = 20)	p
TICI (2a – 3)	10	12	NS
TICI 3	1	4	NS
TICI 2b	4	5	NS
TICI 2a	5	3	NS
Hémorragie intracrânienne symptomatique	0	3	NS
NIHSS 24 heures	14 (7 – 22)	11 (5 – 17)	NS
mRS ≤ 2 à 3 mois	5	8	NS
Mortalité	4	5	NS
Rt-PA IA	3	2	NS

Aucune embolisation distale, rupture artérielle ou dissection.

Les limites de cette étude reposent sur son caractère monocentrique, l'absence de randomisation.

➡ L'étude rétrospective (base prospective) monocentrique de Broussalis et al avait pour objectif de décrire les résultats obtenus après utilisation du stent retriever TREVO chez des patients ayant un accident vasculaire cérébral aigu et ayant une occlusion d'une importante artère cérébrale (artère cérébrale moyenne, artère carotide interne et tronc basilaire). Les patients ayant un délai d'apparition des symptômes indéterminé avec un infarctus cérébral localisé dans la circulation antérieure, ou patient pour lesquels le délai d'apparition des symptômes était > 4,5 heures étaient traités à l'aide d'un dispositif de thrombectomie mécanique.

La recanalisation était considérée comme réussie pour un score TICI 2b à 3. Entre décembre 2009 et décembre 2011, 50 patients (âge moyen 65 (32 – 89), 58 % d'hommes) étaient avec un score NIHSS à l'inclusion de 18 (8 – 25). 54 % (27/50) des occlusions étaient localisées dans l'artère cérébrale moyenne, 32 % (16/50) dans l'artère carotide interne, 14 % (7/50) dans le tronc basilaire.

Quatorze patients (28 %) étaient traités par TREVO seul, 25 (50 %) par rt-PA IV et TREVO, 8 (16 %) par rt-PA IV puis TREVO en association à lrt-PA intra-artériel. Un stent

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

intracrâniens était utilisé chez un patient et un stent extracrânien dans l'artère carotide chez 5 patients.

Un stent retriever SOLITAIRE était utilisé en association avec le stent retriever TREVO chez 5 patients, et un dispositif MERCI chez 1 patient.

Un seul passage était nécessaire chez 13 (26 %) des patients, 2 passages chez 14 (28 %) des patients, 3 passages chez 15 (30 %) des patients et 4 passages chez 8 (16 %) des patients.

À la sortie de l'hôpital le score NIHSS moyen était de 11,3 (2 – 26) et de 8,1 (0 – 23) à 90 jours.

Le nombre de patients ayant un score TICI 2b ou 3 était de 41 (82 %) dont 26 (53 %) avec un score TICI 3.

Une hémorragie intracrânienne symptomatique est rapportée chez 6 patients (12 % IC [5 % - 24 %] avec une détérioration clinique, asymptomatique chez 10 patients (20 % IC [10 % - 34 %]).

Aucune hémorragie sous arachnoïdienne, dissection ou complications péri ou perprocédurales n'ont été rapportées.

A 90 jours, 28/50 (56 %) patients avaient un score mRs ≤ 2, 8/50 (16 %) un score mRS = 3. Sept (14 %) patients étaient décédés.

Les limites de cette étude reposent sur son caractère monocentrique, rétrospectif ainsi que l'absence de bras contrôle.

➡ L'étude Binning et al, rétrospective monocentrique avait pour objectif de comparer les résultats obtenus chez des patients pour lesquels le délai entre l'apparition des symptômes et la prise en charge est < 8 heures et ceux pour lesquels ce délai est inconnu ou > 8 h.

Les patients non éligibles ou en échec d'un traitement par rt-PA IV étaient traités par TREVO. Le succès de la recanalisation était défini par un score TICI 2a à 3.

L'amélioration clinique²¹ à court terme était mesurée entre l'entrée à l'hôpital et après la procédure.

Un bon résultat clinique à long terme était défini par un score de Rankin ≤ 2 à 90 jours.

Depuis aout 2012 (après approbation de TREVO par la FDA), 52 patients étaient traités par TREVO : 27 patients (âge médian 69, 8 hommes, score NIHSS moyen à l'inclusion 17 (3 – 32) et 9 (0 – 25) après la procédure.) avaient des symptômes depuis moins de 8 heures (groupe 1) et 25 patients ((âge médian 66, 14 hommes, score NIHSS moyen à l'inclusion était de 17 (3 – 32) et de 9 (0 – 25) après la procédure.), depuis plus de 8 heures (groupe 2). Le score NIHSS moyen à l'inclusion était de 17 (6 – 27) et de 13 (0 – 30) après la procédure. Vingt-deux patients arrivés < 4,5 h après le début des symptômes ont été traités par rt-PA IV, dont 19 dans le groupe 1.

Les résultats sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'étude américaine post-commercialisation Binning et al

	Symptômes < 8 h N = 27	Symptômes > 8 h N = 25	p
TREVO utilisé seul	18	5	
Angioplastie intracrânienne	1	8	
Angioplastie avec ou sans pose de stent (sténose de l'artère carotide interne)	7	6	
MERCI	1	0	
PENUMBRA	0	8	
TICI			
≥ 2	93 %	84 %	NS
≥ 2b	74 %	68 %	NS

²¹ L'amélioration clinique était définie par une différence d'au moins 2 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

Hémorragie intracranienne	1	3
Mortalité à 90 jours	4	6
mRS ≤ 2 à 90 jours	10 (n = 21)	8 (n = 19)

Aucune complication technique ou liée au dispositif n'a été rapportée.

Les limites de cette étude reposent sur son caractère monocentrique, rétrospectif ainsi que sur l'absence de randomisation. Le score mRS n'a pas été évalué chez 12 patients (23 %).

➡ L'étude de Meyne et al, rétrospective, monocentrique avait pour objectif de comparer les résultats cliniques chez les patients traités par TREVO à une cohorte historique traitée par thrombolyse IV seule. Les patients traités par thrombectomie avaient une occlusion d'un large vaisseau par un thrombus ≥ 8 mm localisée dans la circulation antérieure, un score NIHSS ≥ 4 et un âge compris entre 18 et 85 ans. La thrombectomie mécanique devait avoir débuté dans les 8 heures après le début des symptômes.

Entre janvier 2011 et mars 2012, 40 patients (âge médian 71 (20 – 83), 13 hommes) consécutifs étaient traités par TREVO. Dans ce groupe 15 (37,5 %) patients étaient éligibles à un traitement par une thrombolyse IV et étaient traités par rt-PA IV, 25 patients étaient traités exclusivement par thrombectomie mécanique. Quarante-deux patients étaient inclus dans le groupe historique traité par thrombolyse IV (inclus entre juillet 2007 et janvier 2009, âge médian 72,5 (66 – 80), 21 hommes).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude Meyne et al)

	TREVO N = 40	Rt-PA IV N = 42	p
mRS à l'inclusion	5 (4 – 5)	5 (4 – 5)	NS
Score NIHSS à l'inclusion	14 (12 – 20)	13 (10 – 16)	0,05
Site de l'occlusion			
Artère carotide interne	13	10	
Artère cérébrale moyenne	27	32	
Longueur du thrombus	13 (10 – 20)	12,4 (9 – 17)	
Thrombolyse IV			
Rt PA	15 (37,5 %)	42 (100 %)	
Délai entre le début des symptômes et le thrombolyse IV, min	118 (98 – 151)	133 (104 – 166)	NS
Délai entre les symptômes et l'admission, min	148 (58 – 259)	70 (55 – 90)	< 0,01
Délai entre les symptômes et de la thrombolyse IV, min	118 (98 – 151)	70 (55 – 90)	NS

Le succès de la recanalisation était défini par un score TIC1 2b à 3 confirmé par angiographie. Une hémorragie symptomatique était définie par une détérioration de l'état neurologique engendrant une augmentation ≥ 4 points du score NIHSS.

Trente-trois (83 %) patients avaient un score TIC 2b ou 3. Un stent était utilisé chez 7 patients.

Tableau 6 : Résultats de l'étude Meyne et al

	TREVO N = 40	Rt-PA IV N = 42	p
TICI n (%)			
2b – 3	33 (83 %)	0 (0 %)	
3	20	NA	
2b	13	NA	
2a (recanalisation partielle)	4	NA	
0 – 1 (échec de la recanalisation)	3	NA	
mRS à la sortie de l'hôpital (médian)	3,5 (1,25 – 5)	5 (4 – 6)	< 0,01
mRS à 90 jours (médian)	3 (1 – 4)	5 (4 – 6)	< 0,001
mRS ≤ 2 à 90 jours	17 (43 %)	2 (5 %)	< 0,001
Décès intrahospitalier	1 (2,5 %)	11 (26 %)	< 0,02
Décès à 90 jours	3 (8 %)	17 (41 %)	< 0,02

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

Amélioration clinique	7 (18 %)	24 (57 %)	< 0,01
Hémorragie intracrânienne symptomatique	3 (8 %)	7 (17 %)	NS
Hémorragie sous arachnoïdienne non symptomatique	4 (10 %)	0 (0 %)	< 0,05

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution en raison de la comparaison non contemporaine des groupes.

➡ La revue systématique de la littérature de Grech et al, avait pour objectif de comparer les différents stents retrieveur. Le critère de jugement principal était le taux de recanalisation (score TICI 2b – 3 ou TIMI 2 – 3). Vingt études dont 15 études observationnelles étaient retenues publiées entre 2010 et 2013, 17 études incluaient au total 762 patients traités par SOLITAIRE (âge moyen 66,3 ans, NIHSS moyen à l'inclusion 17, pourcentage d'infarctus cérébraux situés dans la circulation antérieure 76 %, pourcentage de patients traités par rt-PA IV 57 %, délais entre les symptômes et le début de la procédure 277,3 min) et 3 études (âge moyen 68,7 ans, NIHSS moyen à l'inclusion 17,8, pourcentage d'infarctus cérébraux situés dans la circulation antérieure : 91 %, pourcentage de patients traités par rt-PA IV : 48 %, délais entre les symptômes et le début de la procédure 237,7 min) incluaient au total 210 patients traités par TREVO. Les résultats de la métaanalyse ne montraient pas de différence du taux de recanalisation, du score mRS ≤ 2, de la mortalité et du nombre d'hémorragie intracrânienne symptomatique entre les stents retrieveur TREVO et SOLITAIRE (tableau 5).

Tableau 7 : Résultats de la revue de la littérature de Grech et al

a-analyses Grech et al. 2016 972 patients	Mét n	Suivi (mois)	Nombre de passages	Taux de recanalisation (score TICI 2b – 3 ou TIMI 2 – 3) % [IC 95 %]	Score mRS ≤ 2 (% de patients)	Mortalité	Hémorragie intracrânienne	Hémorragie intracrânienne symptomatique
SOLITAIRE	762	0 - 3	1,9	86,7 % [81,7 % - 90,4 %]	52,1 % [46,3 % - 57,8 %]	16,2 % [13,1 % - 18,9 %]	19,8 % [15,4 % - 25,1 %]	7 % [4,8 % - 10,2 %]
TREVO	210	3	2,5	80,8 % [72,3 % - 87,2 %]	47,6 % [36,7 % - 58,8 %]	22,2 % [10,8 % - 40,2 %]	36,6 % [27,4 % - 46,8 %]	8,5 % [4,7 % - 14,9 %]
P				NS	NS	NS	0,002	NS

La recherche a été réalisée selon les recommandations Cochrane, les critères de sélection des études retenues sont renseignés. L'évaluation de la validité interne des essais randomisés a également été effectuée. Le nombre d'études exclues et les raisons des exclusions sont renseignés. L'hétérogénéité a été testée (tests du I² non significatif). La majorité des études inclus étaient non comparatives et observationnelles.

Données non spécifiques à venir

- Le registre Neuro-Thrombectomie-France (NTF), conduit sous l'égide de la SFNR et de la SFNV est une étude de suivi de cohorte multicentrique, prospective, ayant pour objectif de recenser, dans une base de données (clinique et imagerie), les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral par occlusion proximale des artères pré et/ou intra cérébrales, afin d'évaluer leur état clinique à 3 mois. Ce registre, sur une durée de 1 an, a permis l'inclusion de 232 patients par 18 centres au 23 mars 2015. Ce registre dispose d'une base de données d'imagerie qui reste à exploiter et qui constitue le point de départ d'un suivi de cohorte sur le long terme à 5 ans.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Vingt et une études et revues de la littérature sont fournies dans le dossier. Neuf études ont été retenues, dont 4 utilisant TREVO PROVUE :

- L'étude prospective, multicentrique simple bras TREVO²²;
- L'étude prospective, multicentrique, randomisée, comparative TREVO 2²³;
- L'étude prospective monocentrique de Roman²⁴ et al,
- L'étude rétrospective monocentrique de Kabbash²⁵ et al,

TREVO PROVUE est une évolution de TREVO RETRIEVER, la modification repose sur l'intégration de fil de platine au sein des cellules du stent permettant une visualisation sur toute sa longueur.

Les 12 études suivantes n'ont pas été retenues :

- L'étude de Gawlitza et al rétrospective monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TREVO chez des patients ayant un infarctus cérébral aiguë localisé au niveau vertébrobasilaire. Seize patients étaient traités à l'aide du stent retriever TREVO. Compte tenu de son caractère rétrospectif, monocentrique ainsi que du très petit nombre de patients inclus, cette étude n'a pas été retenue.
- Le registre post-commercialisation TRACK, seule une communication orale ayant été fournie, cette étude n'a pas été retenue
- La méta-analyse d'Almekhlafi²⁶ et al avait pour objectif de comparer l'impact du délai de recanalisation sur les résultats du traitement de l'AVC. Quatorze études observationnelles étaient retenues. Le dispositif TREVO n'étant utilisé dans aucune étude, cette métaanalyse n'a pas été retenue.
- L'étude espagnole d'Espinosa²⁷ et al, n'a pas été retenue compte tenu de son caractère rétrospectif, monocentrique ainsi que du très petit nombre de patients inclus (n = 18 patients).
- L'étude Ribo²⁸ et al rétrospective multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'impact des stents retriever sur la durée de la procédure, la restauration du flux. Parmi les 315 patients inclus seuls 69 étaient traités avec un stent retriever et 26 avec TREVO. Cette étude n'a pas été retenue.
- La publication de Shi²⁹ et al rapporte les résultats poolés des 3 études MERCI, TREVO et TREVO 2 afin d'identifier les éléments cliniques associés à une dépendance fonctionnelle en dépit d'une revascularisation réussie. Les résultats des études TREVO et TREVO 2 spécifiques de TREVO ayant été décrits cette analyse n'a pas été retenue.

²² Jansen O, Macho JM, Killer-Oberpfalzer M, Liebeskind D, Wahlgren N; TREVO Study Group Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(3):218-25.

²³ Raul G Nogueira, Helmi L Lutsep, Rishi Gupta, Tudor G Jovin, Gregory W Albers, Gary A Walker, David S Liebeskind, Wade S Smith, for the TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012 Oct 6; 380(9849): 1231-1240.

²⁴ Roman L.S., Obach V., Blasco J., Macho J., Lopez A., Urrea X., Tomasello A., Cervera A., Amaro S., Perandreu J., Branera J., Capurro S., Oleaga L., Chamorro A. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO Device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012 Jun;43(6):1657-9.

²⁵ Kabbasch C, Mpotsaris A, Chang DH, Hiß S, Dorn F, Behme D, Onur O, Liebig T. Mechanical thrombectomy with the Trevo ProVue device in ischemic stroke patients: does improved visibility translate into a clinical benefit? *J Neurointerv Surg.* 2016 Aug;8(8):778-82.

²⁶ Almekhlafi M.A., Menon B.K., Freiheit E.A., Demchuk A.M., Goyal M. A meta-analysis of observational intra-arterial stroke therapy studies using the merci device, penumbra system, and retrievable stents. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Jan;34(1):140-5.

²⁷ Espinosa de Rueda M1, Parrilla G, Zamarró J, García-Villalba B, Hernández F, Moreno A. Treatment of acute vertebrobasilar occlusion using thrombectomy with stent retrievers: initial experience with 18 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 May;34(5):1044-8

²⁸ Ribo M, Molina CA, Jankowitz B, Tomasello A, Zaidi S, Jumaa M, Coscojuela P, Oakley J, Alvarez-Sabín J, Jovin T. Stentriever versus other endovascular treatment methods for acute stroke: comparison of procedural results and their relationship to outcomes. *J Neurointerv Surg.* 2014 May;6(4):265-9.

²⁹ Shi ZS, Liebeskind DS, Xiang B, Ge SG, Feng L, Albers GW, Budzik R, Devlin T, Gupta R, Jansen O, Jovin TG, Killer-Oberpfalzer M, Lutsep HL, Macho J, Nogueira RG, Rymer M, Smith WS, Wahlgren N, Duckwiler GR; Multi MERCI, TREVO, and TREVO 2 Investigators. Predictors of functional dependence despite successful revascularization in large-vessel occlusion strokes. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):1977-84.

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

- L'étude Nikoubashman et al, monocentrique prospective avait pour objectif d'évaluer la survenue d'hémorragie sous arachnoïdienne après traitement par un stent retriever. Entre janvier 2010 et janvier 2013, 113 patients étaient inclus dont 79 traités par un stent retriever. Aucune analyse en sous-groupe spécifique de TREVO n'étant disponible cette étude n'a pas été retenue.
- L'étude de Moukin³⁰ et al, monocentrique rétrospective avait pour objectif de décrire les résultats des patients se réveillant avec les symptômes d'un AVC ischémique (AVC du réveil) et traités par des techniques endovasculaires modernes (stent retrievers (Trevo et Solitaire) ou par aspiration). Cinquante-deux patients étaient inclus. Aucune analyse en sous-groupe spécifique de TREVO n'étant disponible cette étude n'a pas été retenue.
- L'étude Haussen³¹ et al est une étude rétrospective monocentrique ayant pour objectif de décrire les premiers résultats des patients ayant une occlusion distale d'une artère intracrânienne et traités par TREVO XP PROVUE RETRIEVER 3 x 20 mm. Parmi les 134 patients traités par voie endovasculaire dans ce centre, 8 étaient traités par ce dispositif. Compte tenu du faible nombre de patients inclus cette étude n'a pas été retenue.
- La méta-analyse de Grech³² et al avait pour objectif de déterminer le taux de succès de la recanalisation (estimé par un score TICl 2b – 3) et le nombre de patients ayant un score mRS ≤ 2 chez des patients ayant un infarctus cérébral aigu et traités par un stent retriever. Vingt études (incluant au total 902 patients), dont 16 observationnelles étaient retenues. TREVO était utilisé dans 3 études. Compte tenu d'une part du caractère non spécifique de cette métaanalyse, d'autre part ces études ayant déjà été décrites séparément, cette publication n'a pas été retenue.
- L'étude de Haussen³³ et al ayant pour objectif de comparer 2 techniques de mise en place du stent retriever TREVO, cette étude n'a pas été retenue.
- L'étude rétrospective monocentrique de Hölting³⁴ et al avait pour objectif de déterminer le nombre d'hémorragies intracrâniennes ou d'hématomes intraparenchymateux suite à une thrombectomie mécanique associée à une thrombolyse IV. Parmi les 31 patients inclus, 18 étaient traités avec TREVO. Cette étude n'a pas été retenue, en raison de caractère non spécifique et de sa méthodologie.

❶ TREVO est une étude prospective, multicentrique (7 centres européens), simple bras ayant pour objectif d'évaluer les performances du stent TREVO chez des patients consécutifs ayant un AVC ischémique aigu associé à une occlusion d'un large vaisseau (artère carotide interne, artère cérébrale moyenne M1 ou M2, artère vertébrale ou basilaire) confirmée par angiographie, de plus de 18 ans, avec un score NIHSS compris entre 8 -30, une espérance de vie d'au moins 6 mois, un score mRS pré-infarctus cérébral ≤ 1 et pouvant être traité dans les 8 heures.

Le critère de jugement principal était défini comme étant le taux de succès de la revascularisation, définie par un score TICl³⁵ (Score Thrombolysis in Cerebral Infarction) > 2a à la fin de la procédure. Ce score était évalué par un comité indépendant. Les critères

³⁰ Mokin M, Kan P, Sivakanthan S, Veznedaroglu E, Binning MJ, Liebman KM, Jethwa PR, Turner RD 4th, Turk AS, Natarajan SK, Siddiqui AH, Levy EI. Endovascular therapy of wake-up strokes in the modern era of stent retriever thrombectomy. J Neurointerv Surg. 2016 Mar;8(3):240-3.

³¹ Haussen DC, Rebello LC, Nogueira RG. Optimizing Clot Retrieval in Acute Stroke: The Push and Fluff Technique for Closed-Cell Stentriever. Stroke. 2015 Oct;46(10):2838-42.

³² Grech R, Mizzi A, Pullicino R, Thornton J, Downer J. Functional outcomes and recanalization rates of stent retrievers in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Neuroradiol J. 2015 Apr;28(2):152-71.

³³ Haussen DC, Rebello LC, Nogueira RG. Optimizing Clot Retrieval in Acute Stroke: The Push and Fluff Technique for Closed-Cell Stentriever. Stroke. 2015 Oct;46(10):2838-42.

³⁴ Hölting J, Bonk F, Anstadt A, Terborg C, Pohlmann C, Urban PP, Brüning R. Mechanical Recanalization following i.v. Thrombolysis: A Retrospective Analysis regarding Secondary Hemorrhagic Infarctions and Parenchymal Hematomas. Radiol Res Pract. 2015;2015:159815.

³⁵ **Évaluation du succès de la revascularisation**

Le score varie de 0 en cas d'absence de revascularisation à 3 en cas de revascularisation complète. Une recanalisation satisfaisante est comprise entre 2b et 3 (annexe 1)

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

secondaires incluait le score de Rankin modifié (score mRS) à 90 jours, les événements indésirables liés au dispositif.

Un même TREVO pouvait être utilisé jusqu'à 6 fois par patient (en moyenne $2,62 \pm 1,37$ passages ont été réalisés).

Entre Février 2010 et Août 2011, 60 patients étaient inclus, une angiographie était disponible pour 58 patients. Trente-six (60 %) patients avaient été traités par un activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) par voie intra-veineuse.

À la fin de la procédure après utilisation du dispositif TREVO 54 (90,0 %) des patients avaient un score TICl 2a, 2b ou 3 (et 91,7 % après la procédure complète incluant un traitement adjuvant (stenting carotidien (n = 6), angioplastie en raison d'une sténose (n = 3), utilisation d'un autre dispositif de thrombectomie (n = 13 : SOLITAIRE (n = 9), MERCI (n = 2), PHENOX (n = 2), PENUMBRA (n = 2)), antagoniste des récepteurs IIb/IIIa (n = 3)). Cinquante-sept (95 %) patients avaient un score TICl de 0 à l'inclusion, 1 patient un score TICl 1 et 3 patients un score TICl 2a.

Les principaux résultats sont synthétisés en annexe.

Dans cette étude observationnelle le succès de la revascularisation était défini par un score TICl de 2a, 2b ou 3, et ainsi inclus les patients ayant un score TICl 2a (correspondant à une recanalisation partielle et un remplissage de moins de 2/3 du territoire vasculaire). Un autre dispositif de thrombectomie était utilisé chez 13 (21,7 %) des patients. Les limites de cette étude reposent notamment sur le nombre de patients inclus et l'absence de bras comparateur.

❷ L'étude TREVO 2, multicentrique (25 centres aux États-Unis et 1 centres Espagnol), contrôlée, randomisée de non-infériorité avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du dispositif TREVO RETRIEVER au dispositif MERCI RETRIEVER chez des patients ayant un AVC aiguë induisant un déficit clinique associé à une occlusion prouvée par angiographie d'une artère intracrânienne proximale (artère carotide interne, artère cérébrale moyenne (segment M1 et M2), artère vertébrale et tronc basilaire) et éligible³⁶ à un traitement endovasculaire débuté dans les 8 heures. Les patients étaient en échec ou inéligibles à un traitement par rt-PA par voie intra-veineuse. Un même TREVO pouvait être utilisé jusqu'à 6 fois par patient (en moyenne $2,62 \pm 1,37$ passages ont été réalisés).

Si une revascularisation n'était pas obtenue après 3 passages avec le dispositif TREVO, un traitement adjuvant pouvait débuter.

Le critère de jugement principal d'efficacité était défini comme étant le taux de succès de la revascularisation, définie par un score TICl (score TICl > 2) (seuil de non infériorité fixé à 10 %).

Le critère de jugement principal de sécurité était un critère composite associant le taux d'événements indésirables associés à la procédure survenant 24 (18 – 36) heures après la procédure.

La durée du suivi était de 90 jours.

Neuf cent trente patients ont été screenés et 178 randomisés (88 patients dans le groupe TREVO et 90 dans le groupe MERCI). L'âge moyen des patients inclus étaient $67,2 \pm 14,2$ ans, 43 % des patients étaient des hommes avec un score NIHSS médian de 19 (IQR 15 – 21) et le délai médian entre le début des symptômes et la ponction était de 4,4 heures. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes exceptés pour l'indice de masse corporelle et la pression diastolique supérieurs chez les patients traités par TREVO. Le nombre médian de passage effectué avec TREVO ainsi que dans le groupe MERCI était de 2 (IQR 1 – 3).

³⁶ Les patients éligibles devaient :

- avoir un score NIHSS compris entre 8 – 29
- être soit en échec d'un traitement par r-tPA (absence de recanalisation évaluée par angiographie) soit inéligible au traitement par r-tPA,
- avoir un score mRS pré-AVC ≤ 1
- une espérance de vie d'au moins 6 mois

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

Le nombre de patients ayant un score TICI ≥ 2 (évaluation par un core laboratory) était de 76/88 (86 %) des patients dans le groupe TREVO et de 54/90 (60 %) des patients dans le groupe MERCI (OR 4,22 (1,92 – 9,69) ; $p < 0,0001$).

Le nombre d'évènements indésirables associés à la procédure survenant³⁷ 24 (18 – 36) heures après la procédure ne différait pas significativement entre les 2 groupes (13 (14,8 %) dans le groupe TREVO versus 21 (23,3 %) dans le groupe MERCI, $p = \text{NS}$).

Six (7 %) patients dans le groupe TREVO et 8 (9 %) des patients dans le groupe MERCI avaient une hémorragie intracrânienne symptomatique ($p = \text{NS}$).

A 90 jours 29 (33 %) des patients sont décédés dans le groupe TREVO et 21 (24 %) dans le groupe MERCI ($p = \text{NS}$).

⑤ L'étude Roman et al/ est une étude monocentrique, prospective, incluant des patients ayant un AVC depuis moins de 8 heures et moins de 12 heures dans la circulation vertébrobasilaire.

Trente-trois patient avaient reçu un traitement rt-PA IV. Tous les patients avaient un angioscanner /perfusion au scanner confirmant l'occlusion d'une artère cérébrale proximale ou de l'artère basilaire.

Le succès de la recanalisation était défini par un score TICI 2b ou 3. Un bon résultat clinique était défini par un score de Rankin ≤ 2 à 90 jours.

Le dispositif TREVO était utilisé seul chez 49 patients et l'utilisation d'un autre dispositif a été nécessaire chez 11 patients (stent SOLITAIRE $n = 5$; MERCI $n = 3$; SOLITAIRE et MERCI $n = 3$). L'utilisation de rt-PA en intraartériel était nécessaire chez 1 patient.

Soixante patients (âge moyen 71,2 ans $\pm 12,2$; 28 (46,7 %) hommes) consécutifs étaient inclus. Le score NIHSS (interquartile) médian à l'inclusion était de 18 (12 – 22) L'occlusion était localisée au niveau de la carotide (13 (21,6 %)), de l'artère cérébrale moyenne proximale (M1) (20 (35,0 %)), distale M1 (10 (16,7 %)), M2 (11 (18,3 %)), de l'artère basilaire 6 (10,0 %). Le délai moyen entre l'apparition de l'AVC et la ponction artérielle était de 210 minutes (173 – 296) et de 302 (243 – 391) minutes entre l'AVC et le succès de la racanalisation.

Quarante-quatre (73,3 %) des patients avaient un score TICI 2b ou 3 et chez 52 (86,7 %) patients quand il était accompagné d'un dispositif complémentaire ou d'une thrombolyse intra-artérielle.

Vingt-sept (45 %) des patients avaient un score mRS ≤ 2 à 90 jours.

Dix-sept (28 %) patients sont décédés. Sept patients avaient une hémorragie grave (11,7 %), une dissection carotidienne survenue avant le déploiement TREVO ainsi qu'une embolisation distale symptomatique étaient résolues avant la sortie de l'hôpital.

④ L'étude de Kabbash et al/ rétrospective monocentrique avait pour objectif d'évaluer la faisabilité technique, la sécurité, l'efficacité clinique et angiographique du stent retrieveur TREVO PROVUE, chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë associé à une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie. Entre janvier 2012 et mars 2014, 76 patients (36 hommes, âge moyen 74,4 $\pm 12,9$ ans) étaient inclus. Le score NIHSS médian à l'inclusion était de 18 (1 – 38), 52 (68,4 %) des occlusions étaient situées dans l'artère cérébrale moyenne. Le délai moyen entre le début des symptômes et le début de la procédure était de 230 ± 100 min, il était connu pour 82 % (62/76) patients. Cinquante-deux patients (68 %) étaient traités par rt-PA IV avant thrombolyse mécanique. En moyenne, 2,46 $\pm 1,57$ passages avec un stent retrieveur par patient a été réalisé.

TREVO PROVUE était utilisé seul chez 58 (76 %) patients et en association avec un autre stent retrieveur chez 18 (23,7 %) patients (17 SOLITAIRE FR et 1 pREset). Le dispositif était déployé avec succès chez 74 (97 %) patients.

³⁷ Les évènements indésirables associés à la procédure comprenaient : les perforations, ou dissection intramural, les hémorragies intracrâniennes symptomatiques, l'embolisation d'un territoire non impliqué précédemment, complications au site d'accès nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine, la mortalité périprocédurale, l'échec du dispositif
Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Soixante-neuf (91 %) patients avaient un score TICI ≥ 2 b, 38 (50 %) patients avec un score TICI 3.

A 90 jours, 37 (49 %) patients avaient un score mRS ≤ 2 ou une amélioration du score NIHSS de plus de 10 points. Le taux de mortalité était de 26 % (20/76).

Quatre (5 %) patients avaient un évènement indésirable lié à TREVO PROVUE.

Six (8 %) patients avaient un évènement indésirable lié à la procédure, dont 4 (5 %) avaient une hémorragie intracrânienne symptomatique³⁸.

Les limites de ces études reposent sur leur caractère monocentrique, l'absence de randomisation et de groupe contrôle.

Études à venir

Deux registres spécifiques à TREVO sont en cours :

- Le registre américain TRACK rétrospectif post-marketing évaluant l'utilisation des stents de la gamme TREVO. Aucune restriction d'âge, de délai depuis la survenue de l'AVC, la localisation de l'occlusion (circulation antérieure et postérieure). Le critère de jugement principal était le succès de la revascularisation défini par un score TICI ≥ 2 a. 586 patients ont été inclus, seule une communication orale est disponible. dont 48.6 % de femmes et 14 % d'occlusion dans la circulation postérieure.
- Le registre TREVO prospectif observationnel a pour objectif d'évaluer en pratique courante les performances des stents de la gamme TREVO chez les patients ayant un AVC ischémique. Le critère de jugement principal est le taux de revascularisation évalué à la fin de la procédure et défini par un score TICI ≥ 2 b. 1000 patients dans 75 centres seront suivis. Le protocole est fourni dans le dossier.

04.1.1.3. MATÉRIOVIGILANCE

Entre 2012 et 2015, [REDACTED] TREVO PROVUE ont été distribués, avec un taux de réclamations de 0,71 %.

Les données de matériovigilance sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 8 : Taux de réclamations mondiales et par région de ventes

	TREVO ProVue			TREVO XP ProVue		
	Réclamations	Ventes	%	Réclamations	Ventes	%
France	■	■	■	■	■	■
Europe	■	■	■	■	■	■
Monde	■	■	■	■	■	■

	TREVO ProVue			TREVO XP ProVue		
	MDV*s	Ventes	%	MDVs	Ventes	%
France	■	■	■	■	■	■
Europe	■	■	■	■	■	■

MDV : medical device vigilance

³⁸ Selon les critères de l'étude ECASS III

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

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

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

Au total, onze études ont été retenues dont 2 études multicentriques évaluant le dispositif TREVO RETRIEVER (version antérieure de TREVO PROVUE), 4 études monocentriques et 1 métaanalyse utilisant le dispositif TREVO RETRIEVER et 2 études monocentriques utilisant le dispositif TREVO PROVUE. La Commission considère que les modifications apportées au dispositif TREVO PROVUE par rapport à TREVO RETRIEVER, ne sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique et la tolérance de TREVO PROVUE. La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du stent retriever TREVO PROVUE est favorable.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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 administré³⁹.
- 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)⁴⁰.
- 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 consensus⁴¹ 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)

³⁹ 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/>

⁴⁰ 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. Mai 2009.

⁴¹ 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.

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

Les recommandations françaises sont synthétisées dans la figure 1.

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 NICE⁴²: « 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 retrieveur. 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)⁴³ précisait que l'utilisation de stent

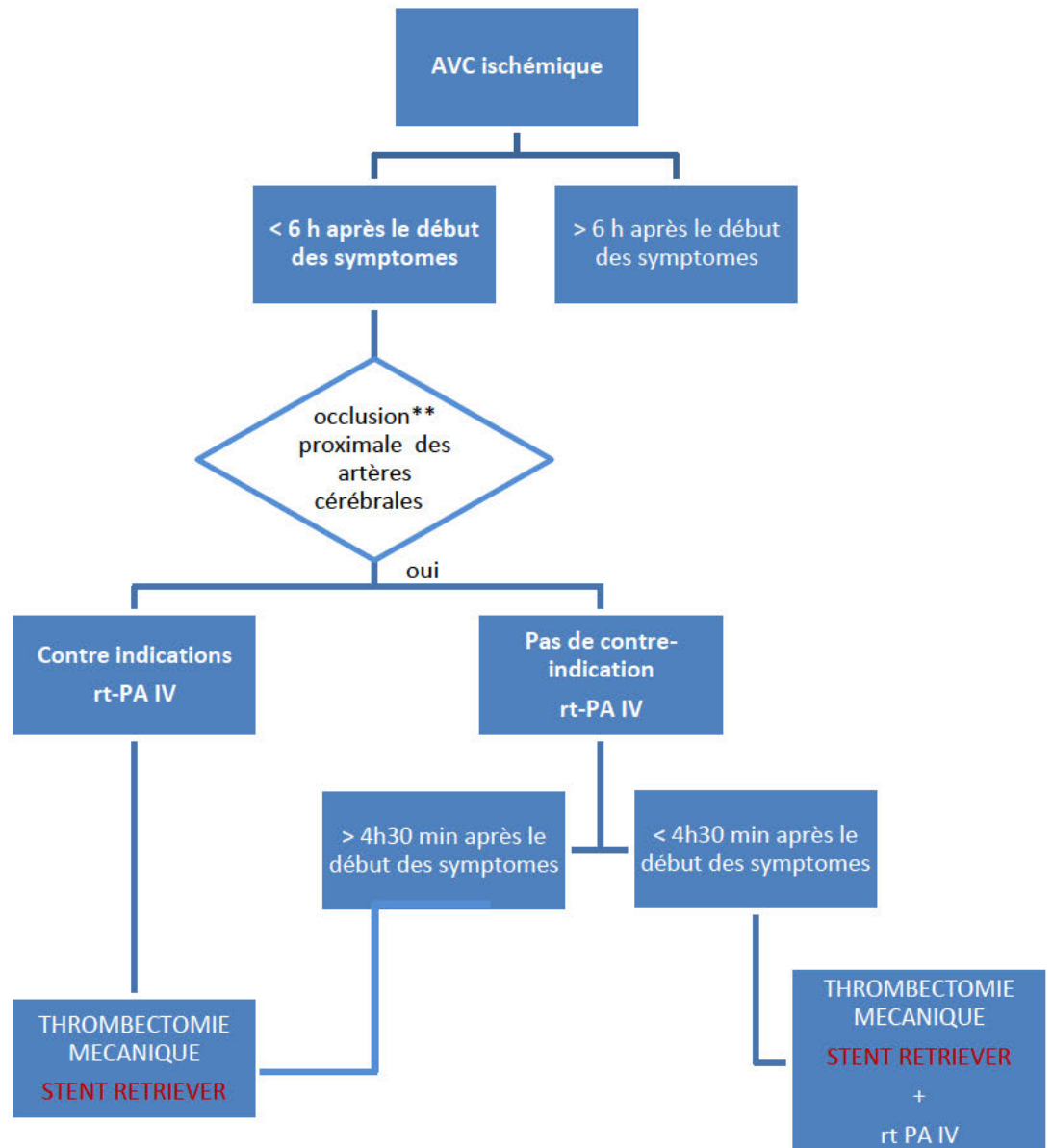
⁴² National Institute for Health and Care Excellence. Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. Interventional procedure consultation document. London: NICE; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-IP2807/documents/interventional-procedure-consultation-document> <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg458/evidence/overview-43843028>

⁴³ 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. Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

retrievers est 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'OHTAC⁴⁴ 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 ».

Figure 1 : Place des stents retriever dans la stratégie thérapeutique (d'après les l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus ESO-Karolinska Stroke Update)



*carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire

** diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention - 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.

Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015;46(10):3020-35

⁴⁴ 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>

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

Au vu des données, la Commission estime que TREVO PROVUE 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'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt stent retriever TREVO PROVUE 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 peut être utilisée d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV) ou 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. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de handicap acquis de l'adulte, la seconde cause de démence et la troisième cause de mortalité après les cancers et l'infarctus du myocarde. En 2010, les maladies cérébrovasculaires ont été responsables de 32 500 décès. Les AVC représentent 90 % des décès par maladie cerebro-vasculaire avec 28 949 décès en 2010⁴⁵.

Après 65 ans, le nombre de décès par AVC chez la femme est égal à celui par infarctus du myocarde chez l'homme. Les AVC sont la deuxième cause de mortalité dans le monde, tant dans les pays à revenus élevés que dans les pays en développement.

En termes de handicap, plus de 225 000 personnes sont classées de façon permanente en affection de longue durée « accident vasculaire cérébral invalidant » par le régime général de l'assurance maladie².

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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000 à 145 000 AVC par an, avec 15 à 20 % de décès au terme du premier mois et 75 % de patients survivant avec des séquelles. 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).

La prévalence annuelle des AVC est de 4 à 6/1 000 personnes tous âges confondus. En 2012, 146 550 patients domiciliés en France ont eu une hospitalisation complète pour maladie cérébro-vasculaire. Pour 105 310 patients (72 %), le diagnostic principal était un AVC avéré (premier événement ou récurrence) et pour 19 597 (13 %) le diagnostic principal est un AIT.

Un AVC se produit toutes les quatre minutes.

⁴⁵ Les chiffres clés de l'AVC. Ministère des affaires sociales et de la santé. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/les-chiffres-cles-de-l-avc> [consulté le 21 septembre 2016]

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

En termes de prévalence, parmi les 880 000 personnes ayant présenté un AVC constitué ou transitoire, environ 550 000 d'entre elles en conservent des séquelles⁴⁶. Après un premier AVC, le risque de récurrence est important, estimé entre 30 et 43 % à cinq ans.

04.2.3. IMPACT

Plusieurs stents retriever sont disponibles, aucun n'est inscrit sur la LPPR.

Les stents retriever répondent à un besoin non couvert dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre (contre-indication ou inéligibilité de la thrombolyse IV (délai > 4h 30)) chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë jusqu'à 6 heures après le début des symptômes et suite à une occlusion proximale des artères cérébrales.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Le stent retriever TREVO PROVUE 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 TREVO PROVUE 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 dispositif TREVO PROVUE 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. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La dimension organisationnelle et professionnelle visant à décrire la filière de soins spécialisée qui débute depuis le lieu de survenue de l'AVC jusqu'au retour à domicile du patient et à définir la coordination multidisciplinaire et l'organisation du maillage territorial par les pouvoirs publics et les sociétés savantes sera examinée ultérieurement. Cette évaluation aura notamment pour objectif de poser les conditions de réalisation et d'environnement en termes de :

- constitution et coordination des équipes impliquées dans la prise en charge ;
- plateau technique ;
- modalités organisationnelles nécessaires à la mise en œuvre de la TM dans des conditions optimales.

Dans l'attente de ces éléments, la Commission souhaite préciser les points suivants :

⁴⁶ INSTRUCTION N° DGOS/R4/2015/262 du 3 août 2015 relative à l'organisation régionale des consultations d'évaluation pluri professionnelle post Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et du suivi des AVC.

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

Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie mécanique 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.

Le geste de thrombectomie mécanique doit être réalisé dans un service de neuroradiologie interventionnel avec une équipe multidisciplinaire avec au moins⁴⁷:

- un neuroradiologue interventionnel qualifié,
- un médecin anesthésiste réanimateur accompagné d'un infirmier d'anesthésie diplômé d'état,
- au moins deux autres personnes dont un manipulateur d'électroradiologie; la deuxième personne est, selon les besoins, soit un médecin, soit un infirmier, soit un manipulateur d'électroradiologie médicale.
- Plateau technique

La salle d'angiographie doit présenter les caractéristiques techniques minimales suivantes :

- capteur plan de dimensions minimales de 30 cm, soustraction, roadmap,
- acquisition tridimensionnelle pour la possibilité de réaliser des reconstructions de type scannographie sur table,
- moyens de radioprotection conformes à la réglementation en vigueur,
- salle répondant aux conditions d'anesthésie et d'asepsie identiques à celles d'un bloc opératoire,
- salle de surveillance post-interventionnelle comportant des dispositifs médicaux et un environnement adaptés.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Chez les 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 :

- chez lesquels la thrombolyse IV ne peut pas être utilisée (contre-indication ou inéligibilité) ou après échec d'un traitement à la thrombolyse IV, TREVO PROVUE est un outil thérapeutique dans la prise en charge précoce de l'AVC,
- chez lesquels TREVO PROVUE est utilisé en association avec la thrombolyse IV, le compareur est la thrombolyse IV.

⁴⁷ Charte des conditions de réalisation de la thrombectomie mécanique en France. Société Française de neuroradiologie.
<http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/charte-thrombectomie>

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

06.2. NIVEAU(X) D'ASA/ASR

Les études contrôlées randomisées ont comparé la thrombolyse intraveineuse seule à la thrombolyse intraveineuse en association à la thrombectomie mécanique (dont MR CLEAN incluant plus de 60 % de dispositif TREVO). La thrombectomie mécanique en association à la thrombolyse IV était supérieure à la thrombolyse seule en termes de récupération de l'indépendance fonctionnelle (mRS ≤ 2) (170/645 (26,4 %) versus 292 /633 (46,1 %) ; RR 1,72 [1,48 ; 1,99], $p < 0,01$ (métaanalyse EUnetHTA), la mortalité et le taux d'hémorragie intracrânienne ne différait pas entre les 2 groupes.

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 amélioration du service attendu importante (niveau II) du stent retriever TREVO PROVUE en association avec la thrombolyse IV par rapport à la thrombolyse seule
- Une amélioration du service attendu importante (niveau II) du stent retriever TREVO PROVUE dans la prise en charge de l'AVC à la phase aigüe, en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever TREVO PROVUE 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. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant un accident vasculaire 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.

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^{48,49}.

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 IV**.

⁴⁸ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

⁴⁹ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

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

Selon les experts 50⁵⁰% 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 de SOLITAIRE 2 dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

Selon les données du PMSI en 2015 le nombre de séjour ayant pour diagnostic principal un « infarctus cérébral était de 93 298.

Tableau 9 Nombre de diagnostics d'infarctus cérébral en France (2010 – 2015)

	CIM 10	2010	2011	2012	2013	2014	2014 vs 2013	2015	2014 vs 2015
I63	Infarctus cérébral								
I630	<i>Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales</i>	3 249	3 116	2 911	3 141	3 153	0,4%	3 590	+ 12,2 %
I631	<i>Infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales</i>	1 672	1 784	1 918	1965	1 969	0,2%	2 152	+ 8,5 %
I632	<i>Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé</i>	3 647	3 804	3 917	4 302	4 849	13%	4 449	- 9,0%
I633	<i>Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales</i>	12 342	13 148	14 358	15 348	15 510	1%	16 509	+ 6 %
I634	<i>Infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales</i>	8 598	9 231	10 164	11 235	11 864	6%	12 435	+ 4,6 %
I635	<i>Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères cérébrales, de mécanisme non précisé</i>	12 693	13 045	15 305	17 110	18 213	6%	20 360	+ 10,6 %
I638	Autres infarctus cérébraux	9 603	10 539	11 962	13 226	13 652	3%	13 520	- 1 %
I639	Infarctus cérébral, sans précision	22 862	21 113	20 251	19 576	19 872	2%	20 085	+ 1 %
	TOTAL	74 666	75 780	80 786	85 903	89 082	4%	93 298	+ 5,5 %

La population cible de TREVO PROVUE est estimée à environ 8 000 patients

⁵⁰⁵⁰ 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. Epub 2009 Oct 15.

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

ANNEXE I Résumé tabulé - Études Contrôlées randomisées

Référence	ETUDE MR CLEAN : <i>Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2014;372(1):141217070022009. doi:10.1056/NEJMoa1411587.¹</i>
Type de l'étude	Étude pragmatique prospective, randomisée hollandais, multicentrique, contrôlée
Date et durée de l'étude	Durée totale de l'étude : 18 mois (15 mois de période de recrutement et 90 jours de suivi). - Première inclusion : Décembre 2012 - Dernière inclusion : Mars 2014
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements intra-artériels (rt-PA IA et/ou thrombectomie mécanique) par rapport au traitement de référence seul (dont rt-PA IV dans les 4h30), dans les 6 premières heures après le début des symptômes de l'accident vasculaire cérébral.
METHODE	
Critères de sélection	- Âge $\geq$ 18 ans - Score NIHSS $\geq$ 2 - Imagerie : Les patients éligibles devaient avoir soit une occlusion distale de la carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (segments M1 ou M2) ou de l'artère cérébrale antérieure (segments A1 ou A2), diagnostiquée par angioscanner CT, CTA, MRA ou DAS.
Cadre et lieu de l'étude	16 centres au Pays-Bas
Produits étudiés	<u>Groupe contrôle</u> : Traitement de référence dont rt-PA IV (n=233) <u>Groupe test</u> : Traitement intra-artériel (n=267) + traitement de référence Traitement intra-artérielle : - Thrombolyse intra-artérielle (IA) : rt-PA IA ou Urokinase - Thrombectomie mécanique La thrombectomie mécanique était réalisée à l'aide d'un stent retriever pour 190 patients sur 233 (81,5 %) inclus dans le bras intra-artériel. Plusieurs dispositifs de revascularisation sont utilisés dans cette étude, dont TREVO chez 66 % des patients
Critère de jugement principal	Score de Rankin modifié (mRS) à 90 jours
Critères de jugement secondaires	- Score de Rankin modifié entre 0 et 1 ; 0 et 2 ; 0 et 3 - Score NIHSS à 24h - Score NIHSS entre 5 et 7 jours - Index de Barthel entre 19 et 20 à 90 jours - Score à l'EQ5D à 90 jours - Absence d'occlusion intracrânienne à l'angiographie de suivi - Volume final de l'infarctus
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Un échantillon de 500 patients (250 par groupe) permet d'obtenir une puissance de 82 % pour détecter un effet du traitement qui résulte d'une augmentation de 10 % du pourcentage de patients avec un score de Rankin entre 0 et 3 par rapport au groupe contrôle avec une erreur $\alpha=0,05$ et un taux de cross over de 10 %.
Méthode de randomisation	Centralisée par internet, en bloc et stratifiée selon : - Le centre - L'utilisation Altéplase (oui ou non) - Le traitement utilisé (mécanique ou autre) - La sévérité de l'infarctus (score NIHSS $\leq$14 ou $\geq$14)

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

Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été conduites en intention de traiter. La valeur du critère primaire est un odds ratio commun ajusté pour rectifier le résultat du score de Rankin modifié ; ce ratio a été estimé avec une régression logistique ordinale à variable multiple. L'odds ratio ajusté a été calculé pour toutes les valeurs limites du score de Rankin modifié afin d'évaluer la cohérence de l'effet et la plausibilité de la proportionnalité de l'odds ratio. L'odds ratio commun et toutes les variables des critères secondaires ont été ajustés pour des potentiels déséquilibres des principales variables de pronostics entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle suivant : • l'âge • la gravité de l'AVC (score NIHSS) • le temps entre le début de l'AVC et la randomisation • le statut par rapport à la l'infarctus précédent • la fibrillation auriculaire • l'occlusion de l'artère carotide terminale Les valeurs des variables de référence manquantes utilisées pour ajuster le model de régression de l'effet des traitements sur les critères de jugement primaire et secondaires ont été imputés par la moyenne ou par le mode. Aucun résultat n'a été imputé, sauf pour les valeurs manquantes uniques de NIHSS à 24 heures et à 5 à 7 jours ou décharge. Des scores NIHSS n'ont pas été attribués aux patients décédés et ne sont pas inclus dans les analyses de ces scores. Les odds ratios communs ajustés et non ajustés sont donnés avec des intervalles de confiance à 95%. Les résultats binaires ont été analysés par régression logistique et sont aussi présentés en odds ratio ajustés et non ajustés avec des intervalles de confiance à 95%. Toutes les valeurs rapportées sont bilatérales. Les modifications des effets de traitements ont été explorés dans les deux sous-groupes de patients par : • le score NIHSS (2 à 15, 16 à 19, ou ≥ 20) • l'âge (≥ 80 ans ou < 80 ans) • l'occlusion de l'artère carotide terminale (oui ou pas) • l'occlusion supplémentaire de l'artère carotide extracrânienne (oui ou non), • le temps entre le début de l'AVC et la randomisation (≤ 120 minutes ou > 120 minutes) • ASPECTS (de 0 à 4, 5 à 7, ou 8 à 10) Les différences significatives possibles entre les sous-groupes de l'effet du traitement ont été testées avec des termes d'interaction. Aucun ajustement pour plusieurs tests n'a été effectué. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique Stata / SE, Version 13.1 (StataCorp).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	500 patients inclus • 233 dans le bras intra-artériel (IA) • 267 dans le bras traitement de référence dont l'rt-PA IV.
Durée du suivi	90 jours

Caractéristiques des patients comparabilité des groupes	À l'inclusion, les 2 groupes sont comparables :				
	Caractéristiques des patients		Traitement intra-artériel (n=233)		Traitement de référence dont rt-PA IV (n=267)
	Moyenne d'âge		65,8 (54,5-76,0)		65,7 (55,5-76,4)
	H/F (%)		135 (57,9%)		157 (58,8%)
	Score NIHSS		17 (14-21)		18 (14-22)
	Score de Rankin avant l'infarctus				
	0		190 (81,5 %)		214 (80,1 %)
	1		21 (9,0 %)		29 (10,9 %)
	2		12 (5,2 %)		13 (4,9 %)
	Antécédents d'AVC		29 (12,4%)		25 (9,4 %)
Traitement par rt-PA IV		203 (87,1%)		242 (90,6%)	
Temps entre l'apparition des premiers symptômes d'AVC et l'administration de rt-PA IV (min)		85 (67-110)		87 (65-116)	
Parmi les 233 patients randomisés dans le groupe endovasculaire, le traitement n'a pas été effectué chez 37 patients :					
- Dix-sept patients avant le début de la procédure en raison : d'une amélioration clinique avant l'intervention (n = 8), d'une violation au protocole (n = 6), d'une absence d'accès fémoral (n = 1), du retrait d'un consentement (n= 1), patient hémodynamiquement instable (n = 1). - 20 patients durant l'intervention en raison : d'une sténose/occlusion/tortuosité/dissection de artère carotide (n = 10), l'absence de caillot visible (n= 8), ou autre problème technique)					
195 patients étaient traités par thrombolyse mécanique dont 190 avec des stent retriever					
Résultats inhérents au critère de jugement principal					
	Critère de jugement principal	Traitement intra-artériel (n=233)	Traitement de référence dont rt-PA IV (n=267)	Régression logistique, valeurs standardisées IC95%	
	Score de Rankin modifié médiane (écart interquartile)	3 (2-5)	4 (3-5)	OR ajusté	1,670* (1,21-2,30)
* odds ratio ajusté par test de Mantel Haenszel					
Répartition des patients en fonctions du score mRS (intention de traiter)					

	Modified Rankin Scale Score 0 1 2 3 4 5 6 No symptoms ← → Death <table border="1"><thead><tr><th>Score</th><th>Intervention (N=233)</th><th>Control (N=267)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>3</td><td>6</td></tr><tr><td>1</td><td>9</td><td>13</td></tr><tr><td>2</td><td>21</td><td>16</td></tr><tr><td>3</td><td>18</td><td>30</td></tr><tr><td>4</td><td>22</td><td>12</td></tr><tr><td>5</td><td>6</td><td>22</td></tr><tr><td>6</td><td>21</td><td>22</td></tr></tbody></table> Patients (%)	Score	Intervention (N=233)	Control (N=267)	0	3	6	1	9	13	2	21	16	3	18	30	4	22	12	5	6	22	6	21	22																											
Score	Intervention (N=233)	Control (N=267)																																																		
0	3	6																																																		
1	9	13																																																		
2	21	16																																																		
3	18	30																																																		
4	22	12																																																		
5	6	22																																																		
6	21	22																																																		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table><tr><th>Critères de jugement secondaires</th><th>Traitement intra-artériel (n=233)</th><th>Traitement de référence dont Altéplase IV (n=267)</th><th colspan="2">Régression logistique, valeurs standardisées IC95%</th></tr><tr><td>Score de Rankin modifié entre 0 et 1</td><td>27 (11,6 %)</td><td>16 (6,0 %)</td><td>OR</td><td>2,07 (1,07-4,02)</td></tr><tr><td>Score de Rankin modifié entre 0 et 2</td><td>76 (32,6 %)</td><td>51 (19,1 %)</td><td>OR</td><td>2,16 (1,39-3,38)</td></tr><tr><td>Score de Rankin modifié entre 0 et 3</td><td>119 (51,1 %)</td><td>95 (35,6 %)</td><td>OR</td><td>2,03 (1,36-3,03)</td></tr><tr><td>Score NIHSS à 24h</td><td>13 (6-20)</td><td>16 (12-21)</td><td>β</td><td>2,3 (1,0-3,5)</td></tr><tr><td>Score NIHSS entre 5 et 7 jours</td><td>8 (2-17)</td><td>14 (7-18)</td><td>β</td><td>2,9 (1,5-4,3)</td></tr><tr><td>Index de Barthel entre 19 et 20 à 90 jours</td><td>99/215 (46,0 %)</td><td>73/245 (29,8 %)</td><td>OR</td><td>2,1 (1,4-3,2)</td></tr><tr><td>Score à l'EQ5D</td><td>0,69 (0,33-0,85)</td><td>0,66 (0,30-0,81)</td><td>β</td><td>0,06 (-0,01-0,13)</td></tr><tr><td>Absence d'occlusion intracrânienne à l'angiographie de suivi</td><td>141/187 (75,4 %)</td><td>68/207 (32,9 %)</td><td>OR</td><td>6,88 (4,34-10,94)</td></tr><tr><td>Volume final de l'infarctus</td><td>n=139 49 ml (22-96)</td><td>n=160 79 ml (34-125)</td><td>β</td><td>19 (3-34)</td></tr></table>	Critères de jugement secondaires	Traitement intra-artériel (n=233)	Traitement de référence dont Altéplase IV (n=267)	Régression logistique, valeurs standardisées IC95%		Score de Rankin modifié entre 0 et 1	27 (11,6 %)	16 (6,0 %)	OR	2,07 (1,07-4,02)	Score de Rankin modifié entre 0 et 2	76 (32,6 %)	51 (19,1 %)	OR	2,16 (1,39-3,38)	Score de Rankin modifié entre 0 et 3	119 (51,1 %)	95 (35,6 %)	OR	2,03 (1,36-3,03)	Score NIHSS à 24h	13 (6-20)	16 (12-21)	β	2,3 (1,0-3,5)	Score NIHSS entre 5 et 7 jours	8 (2-17)	14 (7-18)	β	2,9 (1,5-4,3)	Index de Barthel entre 19 et 20 à 90 jours	99/215 (46,0 %)	73/245 (29,8 %)	OR	2,1 (1,4-3,2)	Score à l'EQ5D	0,69 (0,33-0,85)	0,66 (0,30-0,81)	β	0,06 (-0,01-0,13)	Absence d'occlusion intracrânienne à l'angiographie de suivi	141/187 (75,4 %)	68/207 (32,9 %)	OR	6,88 (4,34-10,94)	Volume final de l'infarctus	n=139 49 ml (22-96)	n=160 79 ml (34-125)	β	19 (3-34)	β Le score NIHSS est déterminé pour les patients vivants uniquement (56 patients étaient décédés avant la fin de l'évaluation, 18 données manquantes) \$ les données de suivi angiographique n'étaient pas disponibles pour
	Critères de jugement secondaires	Traitement intra-artériel (n=233)	Traitement de référence dont Altéplase IV (n=267)	Régression logistique, valeurs standardisées IC95%																																																
	Score de Rankin modifié entre 0 et 1	27 (11,6 %)	16 (6,0 %)	OR	2,07 (1,07-4,02)																																															
	Score de Rankin modifié entre 0 et 2	76 (32,6 %)	51 (19,1 %)	OR	2,16 (1,39-3,38)																																															
	Score de Rankin modifié entre 0 et 3	119 (51,1 %)	95 (35,6 %)	OR	2,03 (1,36-3,03)																																															
	Score NIHSS à 24h	13 (6-20)	16 (12-21)	β	2,3 (1,0-3,5)																																															
	Score NIHSS entre 5 et 7 jours	8 (2-17)	14 (7-18)	β	2,9 (1,5-4,3)																																															
	Index de Barthel entre 19 et 20 à 90 jours	99/215 (46,0 %)	73/245 (29,8 %)	OR	2,1 (1,4-3,2)																																															
	Score à l'EQ5D	0,69 (0,33-0,85)	0,66 (0,30-0,81)	β	0,06 (-0,01-0,13)																																															
Absence d'occlusion intracrânienne à l'angiographie de suivi	141/187 (75,4 %)	68/207 (32,9 %)	OR	6,88 (4,34-10,94)																																																
Volume final de l'infarctus	n=139 49 ml (22-96)	n=160 79 ml (34-125)	β	19 (3-34)																																																
Événements indésirables	Aucune différence, en termes de taux de mortalité à 90 jours, n'était constatée entre les patients des deux groupes de traitement. En termes d'événements indésirables graves, aucune différence significative entre les deux groupes durant les 90 jours de suivi (110 (47,2 %) dans le groupe endovasculaire versus 113 (42,3 %) dans le groupe thrombolyse IV ; p=NS). A 90 jours dans le groupe endovasculaire, 13 / 233 (5,6 %) ont eu un nouvel infarctus cérébral avec une localisation différente, alors qu'il y a eu 1 / 267 (0,4 %) dans le groupe de référence (p=0,001). - des embolisations dans des nouveaux territoires en dehors du territoire aval ciblé du vaisseau obstrué : 20 patients (8,6 %), - des dissections des vaisseaux : 4 patients (1,7 %), - des perforations des vaisseaux : 2 patients (0,9 %).																																																			

Référence	Trevo <i>versus</i> Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial Raul G Nogueira, Helmi L Lutsep, Rishi Gupta, Tudor G Jovin, Gregory W Albers, Gary A Walker, David S Liebeskind, Wade S Smith, for the TREVO 2 Trialists Lancet. 2012 Oct 6; 380(9849): 1231–1240.
Type de l'étude	Étude, prospective, randomisée, comparative, multicentrique contrôlée. Phase III
Date et durée de l'étude	Février 2011 – Décembre 2011
Objectif de l'étude	Comparaison l'efficacité et la sécurité des dispositifs MERCI et TREVO pour le traitement des patients ayant un AVC ischémique
METHODE	
Critères d'inclusion	Les patients éligibles sont des : – patients de plus de 18 - 85 ans – patients avec une occlusion de la carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2) ou de l'artère cérébrale antérieure (A1 ou A2), diagnostiquée confirmée par imagerie. – Score NIHSS entre 8-29 – Traitement dans les 8 heures après le début des symptômes (1^{er} passage avec le dispositif) – Patients ayant un échec du traitement par rt-PA IV ou inéligible à ce traitement – Score mRS pré-AVC ≤ 1 – Espérance de vie d'au moins 6 mois
Critères de non inclusion	– Hypertension artérielle non contrôlée – Glycémie < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl – Diathèse hémorragique connue – Déficit en facteur de la coagulation – Traitement anticoagulant avec un INR > 3 – Traitement par une héparine dans les 48 h avec temps de thromboplastine supérieur à 2 fois la normale – Les critères de non inclusion mis en évidence par imagerie étaient : – Ischémie impliquant plus d'un tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne (> 100 ml de tissus) – Hémorragie intracrânienne – Effect de masse with midline shift – Tumeur intracrânienne – Sténose dans un vaisseau nécessitant l'accès à un dispositif médical – Tortuosité des artères
Cadre et lieu de l'étude	26 centres aux USA et 1 en Espagne
Produits étudiés	Groupe TREVO RETRIEVER Groupe MERCI
Critère de jugement principal	Efficacité : Taux de patients revascularisés (TICI $\geq 2a$) Tolérance : critère composite associant le taux d'événements indésirables associés à la procédure survenant ⁵¹ 24 (18 – 36) heure après la procédure.
Critères de jugement secondaires	Temps pour obtenir une revascularisation Score clinique mRS
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Hypothèse de non infériorité testée par la méthode de Blackwelder. $\alpha=0,025$, marge de 10% Taux de revascularisation attendu du Trevo = 70% et du Merci 60%. Puissance = 80%, $\alpha = 0,025$

⁵¹ Les événements indésirables associés à la procédure comprenaient : les perforations, ou dissection intramural, les hémorragies intracrâniennes symptomatiques, l'embolisation d'un territoire non impliqué précédemment, complications au site d'accès nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine, la mortalité préprocédurale, l'échec du dispositif ou toute complication considérée par le comité indépendant comme liée à la procédure

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

Méthode de randomisation	Randomisation par 1:1 par enveloppe scellée Stratification par âge (≤ 68 vs 69-85 ans) et par le score NIHSS (≤ 18 vs 19-29)					
Méthode d'analyse des résultats	En Intention de Traiter					
RESULTATS						
Nombre de sujets analysés	930 patients screenés et 178 patients inclus : - 88 patients dans le groupe TREVO RETRIEVER - 90 patients dans le groupe MERCI					
Durée du suivi	90 jours					
Caractéristiques des patients			TREVO (n = 88)	MERCI (n = 90)		
	Age moyen n (DS)		67 (13,9)	67,0 (14,7)		
	Score NIHSS moyen n (DS)		18,3 (5,3)	17,9 (4,8)		
	Homme		40 (45 %)	36 (40 %)		
	Échec de t-PA en IV		51 (58 %)	45 (50 %)		
	Score de Rankin modifié					
	0		67 (76 %)	67 (74 %)		
	1		21 (24 %)	21 (23 %)		
	2		0	1 (1 %)		
	3		0	1 (1 %)		
	Localisation de l'occlusion					
	Vertébrobasilaire		7 (8 %)	5 (6 %)		
	Artère carotide interne		14 (16 %)	17 (19 %)		
	Artère cérébrale moyenne		67 (76 %)	68 (75 %)		
	Cause suspectée					
	Athérosclérose		6 (7 %)	11 (12 %)		
	Cardioembolique		53 (60 %)	55 (31 %)		
	Inconnu		14 (16 %)	14 (16 %)		
	Autre		5 (6 %)	5 (6 %)		
	Délai moyen entre l'apparition des symptômes et la procédure (heures)		4,6 (1,5)	4,5 (1,4)		
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	Efficacité				
			TREVO (n = 88)	MERCI (n = 90)	OR (IC 95 %)	p
		TICI ≥ 2a (core laboratory)*	76 (86 %)	54 (60 %)	4,22 (1,92 – 9,69)	< 0,0001
		2 patients dans le groupe TREVO et 3 patients dans le groupe MERCI ont eu un traitement thrombolytique intraartériel				
		Évènements indésirables associés à la procédure (24 h (18 – 36 h))				
			TREVO (n = 88)	MERCI (n = 90)	OR (IC 95 %)	p
Total		13 (15 %)	21 (23 %)	0,57 (0,26 – 1,22)	NS	
Lié au dispositif (potentiel ou défini)		8 (9 %)	16 (18 %)		NS	
EI neurologique significative (potentiel ou défini)		3 (3 %)	4 (4 %)		NS	
Lié au dispositif (défini)		2 (2 %)	6 (7 %)		NS	
Perforation		1 (1 %)	9 (10 %)		0,0182	
Dissection artérielle intramurale		0	1 (1 %)		NS	
Hémorragie intracrânienne symptomatique		6 (7 %)	8 (9 %)		NS	
Embolisation d'un territoire non concerné précédemment		6 (7 %)	4 (4 %)		NS	
Complication au niveau du		2 (2 %)	1 (1 %)		NS	

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

	site d'accès					
	Décès	2 (2 %)	0			
	Défaillance du dispositif	0	0			
	Autre	0	0			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		TREVO (n = 88)	MERCI (n = 90)	OR (IC 95 %)	p	
	Traitement associé	16 (18 %)	28 (31 %)	0,49 (0,23 – 1,05)	NS	
	TICI final (core laboratory)	81 (92 %)	69 (77 %)	3,52 (1,33 – 10,35)	0,0068	
	TICI après utilisation du stent				0,0001	
	0	8 %	17 %	-	-	
	1	2 %	20 %	-	-	
	2a	22 %	20 %	-	-	
	2b	54 %	38 %	-	-	
	3	14 %	6 %	-	-	
	Délai moyen entre recanalisation et la fin de la procédure (min)	47,8 (44,2)	47,3 (38,8)	NA	NS	
	Score de Rankin (0 -2) à 90 jours	34/85 (40 %)	19/87 (22 %)	2,39 (1,16 – 4,95)	0,0130	
	Événements indésirables		TREVO (N=88) % (n)	MERCI (N=90) % (n)	P	
		Mortalité à 90 jours	29 (33 %)	21 (24 %)		NS
Détérioration neurologique à 24 h		14 (16 %)	20 (22 %)		NS	
Hémorragie						
Asymptomatique intracrânienne à 24 h		36 (41%)	48 (53 %)		NS	
Symptomatique intracrânienne		4 (4 %)	2 (2 %)		NS	
Hémorragie intra parenchymateuse (PH - 1)		13 (15 %)	19 (21 %)		NS	
PH 1 lié au dispositif		0	1,1%		NS	
PH 2		7 (8 %)	5 (6 %)		NS	
PH 2 lié au dispositif		1 (1 %)	1 (1 %)		NS	
Hémorragie sous arachnoïdienne		11 (12 %)	21 (23 %)		NS	
Hémorragie sous arachnoïdienne liée au dispositif		7 (8 %)	17 (19 %)		NS	
PH : Parenchymal haemorrhage						
Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le taux d'événements indésirables graves liés à la procédure dans le groupe TREVO (14,8 %) par rapport au groupe MERCI (23,3 %). Seul le nombre de perforations était significativement plus important dans le groupe MERCI (9 (10 %) par rapport au groupe TREVO (1 (1 %))).						

Annexe II : 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.Habillement	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

- 1- Aucun symptôme, ou quelques symptômes, mais aucun déficit neurologique.
- 2- Déficit neurologique mineur.
- 3- Déficit neurologique modéré.
- 4- Déficit neurologique modéré, mais nécessitant une assistance.
- 5- Déficit neurologique sévère.
- 6- Décès.

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

Annexe III : Résumé des études spécifiques à la gamme TREVO

Études Cliniques – SPECIFIQUES DE TREVO									
	Noguiera (Trepo 2 Study)	Jansen (Trepo Study)	Broussalis 2014	Roman 2012	Broussalis 2012	Binning 2014_	2014 Mendonca	2015 Meyne	2015 Kabbash
Design	Essai contrôlé randomisé	Prospective, multicentrique (7 centres), simple bras	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Comparaison à un bras controle	Rétrospective monocentrique »
Occlusion de gros vaisseau (artère carotide, segment M1 et M2 de l'artère cérébral	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Score NIHSS	8 - 30	8 - 30	NR	NR	NR	NR	NR	≥ 4	NR
Délai depuis l'apparition des symptômes	8 h	8 h max	NR	< 8 h		< 8h Ou >8H	8 h max	8 h	NR
Score de Rankin avant l'IC	≤ 1	≤ 1	NR	NR	NR		NR	NR	NR
Caractéristique des patients inclus									
Age moyen ± DS	67,4 ± 13,9	64,7 ± 13,4	65 (32 – 89)	71,2 ± 12,4	68 (26 – 89)	69 (< 8h)vs 66 (> 8h)	74 ± 9	71 (54 – 76)	75,2 ± 12,9
Homme (%)	45	45	58	46,7	58	30 (< 8h)vs 56 (> 8h)	NR	33 %	47 %
Score NIHSS (moyen) ± DS	18,3	17,7	18	18	17	17 (< 8h)vs 17 (> 8h)	19 (16 – 22)	14 (12 – 20)	18 (5 – 38)
Score mRS			NR	NR	NR	NR	NR	5 (4 – 5) (médiane)	0 (0 – 5) (médiane)
0	76%	78,3%							
1	24%	21,7%							
Localisation de l'occlusion									
Artère carotide	16 %	21,7%	32 %	21,6 %	29%		22,2 % vs 36%	32,5 %	3%
Artère cérébrale moyenne	76 %	70%	54 %	70 %	58%		74,1 % vs 44%	67,5 %	
Artère vertébrale/basilaire	8 %	8,3%	14 %	10 %	13%		3,7 % vs 20 %	-	17 %
Origine			NR	NR			NR	NR	NR

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

Cardioembolique	72 %	51,7%							
Délais moyen depuis l'apparition des symptômes	4,6 ± 1,5 h	3,9 ± 1,4 h (45% < 3 h, 31,7 % entre 3 et 4,5 h, 23,3% entre 4,5 et 8 h)			3 h 30 min (40 min – 10 h30)			148 min (59 – 259)	230 ± 100 min
% de patients traités avec r-TPA avant thrombectomie	58 % (ou patients non éligibles)	60%	NR	55 %	NR	42 % (ou patients non éligibles)	38%	37,5 %	68 %

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

			Résultats des études spécifiques à TREVO						
	Noguiera (Trevo 2 Study)	Jansen (Trevo Study)	2014_ Broussalis	Roman 2012	Broussalis 2012	2014_ Binning	2014_ Mendonca	2015_ Meyne	2015_ Kabbash
Période d'inclusion	2011	2010 - 2011	2009 - 2011	2010	2006 - 2011	27 vs 25	2010 - 2011	2011 - 2012	2012 - 2014
Nb de patients TREVO	88/90 (MERCi)	60	50	60	62	27(< 8h) vs 27 (> 8h)	13	40 vs 42 (groupe contrôle)	76
Taux de Recanalisation complète (TICI ≥2b sauf si mentionné)	68 % vs 44 % (MERCi)	78 % (91,7% (TICI ≥2a))	82%	73,3 %	82 %	74 % vs 68 % (NS)	39 % (77 % (TICI ≥2a))	83% vs 0	91%
mRS score ≤2 à 90 jours	40% vs 22 % (MERCi)	55%	56 %	45,5 %	59 %	48% vs 42 %	38%	43% vs 5 %	37%
Mortalité à 90 jours	33 % vs 24 % (MERCi)	20%	14 %	28 %	10 %	15% vs 24 %	30%	8% vs 41 %	26%
Hémorragie cérébrale symptomatique	7%** vs 9 % (MERCi) (à 24 h) 4 (4 %)* vs 2 (2 %)	3 (5 %)* 5 (8,3 %)**	6 (12%)*	7 (12 %) (grave)	33 (40 %) dont 6 (10 %) grave	3.8%** vs 12%	0%	8% vs 17 %	5%
Événements indésirables graves liés au dispositif/ procédure	NR	5 (8,3 %) dont 3 liés au dispositif	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HIC symptomatique*	3 (3,5 %)	3 (5 %)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Perforation d'un vaisseau	1 (1,8 %)	1 (1,7 %) (mineure)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hémorragie asymptomatique liées au dispositif	NR	3 (5 %)	10 (20 %)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Définition SITS-MOST⁵²

** Définition ECASS III⁵³

⁵² Hémorragie intracrânienne symptomatique définie dans l'étude SITS-MOST : hémorragie parenchymateuse de type 2 (infiltration sanguine occupant plus de 30 % du volume de l'infarctus) visualisée au scanner cérébral effectué entre 22 et 36 heures post-thrombolyse, associée à une détérioration neurologique (augmentation, sur l'échelle NIHSS, d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur [valeur NIHSS la plus basse] état neurologique des 24 premières heures) ou conduisant au décès du patient ;

⁵³ Hémorragie intracrânienne symptomatique définie dans l'étude ECASS III : Saignement cérébral ou intracrânien en rapport avec une altération de l'état neurologique défini par l'augmentation, sur l'échelle NIHSS d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion

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

Annexe IV : Caractéristiques des études publiées entre 2014 et 2015

	MR CLEAN	EXTEND-IA <i>Étude interrompue</i>	ESCAPE <i>Étude interrompue</i>	SWIFT PRIME <i>Étude interrompue</i>	REVASCAT <i>Étude interrompue</i>	THRACE
Type d'étude	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
Période de recrutement	2010 - 2014	2012 - 2014	2013 - 2014	2012 - 2014	2012 - 2014	2010 - 2015
Nombre de patients inclus	500 445 patients (89 %) traités par rt-PA avant randomisation	70 Tous les patients éligibles au rt-PA (exclusion des patients CI au rt-PA IV)	316 Patients éligibles et ceux contre-indiqués au rt-PA (45 (27,3 %) dans le groupe endovasculaire n'étaient pas traités par rt-PA IV et 32 (21,3 %) dans le groupe contrôle)	196 Tous les patients étaient éligibles au rt-PA IV (exclusion des patients CI au rt-PA IV)	206 Tous les patients étaient CI (33 (32 %) au rt-PA ou en échec de fibrinolyse)	414 Tous les patients étaient éligibles au rt-PA IV (exclusion des patients CI au rt-PA IV)
Bras contrôle	267 rt-PA IV	35 rt-PA IV	150 rt-PA IV	98 rt-PA IV	103 rt-PA IV	208 rt-PA IV
Traitement endovasculaire	233 Thrombolyse IA ou STENT RETRIEVER (190 (81,5 %) dont 66 % TREVO, SOLITAIRE	35 SOLITAIRE FR (100 %) Implanté chez 27 patients (77,1 %)	165 14 (8,4 %) non traités par TM* 130/151 traités par STENT RETRIEVER (dont 100 avec SOLITAIRE)	98 SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 (89% des patients)	103 SOLITAIRE FR (98 (95,1%) des patients)	204 59 (28,9 %) non traités par thrombectomie STENT RETRIEVER (dont 109 SOLITAIRE et 5 TREVO) implantés chez 116 (83 %) des patients
Début de la thrombectomie	< 6h	< 6 h	< 12 h	< 6 h	< 8 h	< 5 h
Durée de suivi	90 jours	90 jours	90 jours	90 jours	90 jours	90 jours
Sélection	Age	≥ 18 ans	≥ 18 ans	≥ 18 ans	18-80 ans	18 – 80 ans

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

		MR CLEAN	EXTEND-IA <i>Étude interrompue</i>	ESCAPE <i>Étude interrompue</i>	SWIFT PRIME <i>Étude interrompue</i>	REVASCAT <i>Étude interrompue</i>	THRACE
des patients	score NIHSS ⁵⁴	≥ 2	Pas de restriction de sévérité selon le score NIHSS, mRS > 2	Non spécifique index de Barthel ≥90 avant l'AVC	8 et 29	> 6	10 - 25
	Imagerie	Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle confirmée sur l'imagerie. Patients avec une occlusion distale de la carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2) ou de l'artère cérébrale antérieure (A1 ou A2), diagnostiquée par angioscanner CT, CTA, MRA ou DAS.	Tous les patients avaient soit une occlusion de l'artère carotide interne (ACI) soit une occlusion du premier ou second segment de l'artère cérébrale moyenne (ACM) un infarctus de < 70 ml et un volume de pénombre ischémique (T max > 6 sec) sur le scanner de perfusion de base, avec possibilité de reperfusion des tissus	Modalité d'imagerie spécifique ; l'angioscanner multiphase qui permet une sélection rapide des patients sur une cartographie de collatéralité favorable. Patients ayant une zone infarctée réduite (score ASPECTS compris entre 6 et 10), une occlusion artérielle intracrânienne proximale et une circulation collatérale modérée à bonne.	Patients avec une occlusion d'un gros vaisseau (artère cérébrale moyenne M1, occlusion ACI intracrânienne) diagnostiquée par angioscanner CT, CTA	Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle proximale antérieure confirmée sur l'imagerie ACI (occlusion ACI distale ou T), segment ACM-M1 ou tandem proximal ACI/ACM-M1 sans occlusion ou sténose cervicale	Occlusion de l'artère carotide, de l'artère cérébrale moyenne (M1) ou du tiers supérieur du tronc basilaire
Critère principal		mRs à 90 jours	Critère primaire composite Reperfusion, définie comme le pourcentage de réduction du volume de la lésion à 24h visible à l'imagerie, Réponse neurologique précoce définie par la réduction de 8 points ou plus du NIHSS ou un	mRS à 90 jours	mRS à 90 jours	mRS à 90 jours	mrR à 90 jours

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

	MR CLEAN	EXTEND-IA <i>Étude interrompue</i>	ESCAPE <i>Étude interrompue</i>	SWIFT PRIME <i>Étude interrompue</i>	REVASCAT <i>Étude interrompue</i>	THRACE
		score de 0 ou 1 à 3 jours.				
Événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure	20 (8,6 %)	4 (11,4 %)	18 patients dont 4 EIG	5 patients (7 EI non graves) (5,1 %)	NR	NR
Hématome au site d'accès	-	1 (2,8 %)	12 (7,2 %)	-	11 (10,7 %)	3 (2 %)
Dissection	4 (1,7 %)	1 (2,8 %)	1 (0,6 %)	-	4 (3,9 %)	5 (3 %)
Paralysie d'un nerf crânien	-	-	1 (0,6 %)	-	-	-
Hémorragie sous-arachnoïdienne	-	-	1 (0,6 %)	-	-	-
Embolisation d'un nouveau territoire	20 (8,6 %)	2 (5,7 %)	-	1	5 (4,9 %)	9 (6 %)
Perforation	2 (0,9 %)	-	-	-	5 (4,9 %)	1 (1 %)
Vasospasme	-	-	-	4 (4,0 %) (sans séquelle clinique)	4 (3,9 %) (nécessitant un traitement)	33 (23 %)
Hémorragie intraventriculaire	-	-	-	1	-	-
Extravasation	-	-	-	1	-	-
Pseudoanévrisme à l'aîne	-	-	-	-	1 (1,0 %)	-

NR : non renseigné

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