

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

### AVIS DE LA CNEDiMTS

11 juillet 2017

*Faisant suite à l'examen du 18/04/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 02/05/2017.*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 11/07/2017.*

## CONCLUSIONS

### SEPARATEUR 3 D PENUMBRA, stent retriever

Demandeur : PENUMBRA EUROPE GmbH (Allemagne)

Fabricant : PENUMBRA Inc. (Etats-Unis)

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

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications revendiquées : | Le stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA est destiné à être utilisé dans la revascularisation de patients souffrant d'un accident vasculaire cérébral ischémique consécutif à une affection occlusive d'un gros vaisseau intracrânien (dans l'artère carotide interne, les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne, les artères basilaire et vertébrale) dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes.                                                                                                                |
| Service Attendu (SA) :     | <b>Insuffisant</b> en raison de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'intérêt thérapeutique du stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA ne peut être établi dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ utilisé seul ou</li> <li>▸ utilisé en association avec le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                 |
| Données analysées :        | Les données non spécifiques se composent : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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) ;</li> <li>- De 5 études contrôlées randomisée MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT, n'utilisant par le stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA.</li> <li>- Des résultats de l'étude française THRACE, PENUMBRA SYSTEM était utilisé chez 21 (15 %) des patients.</li> </ul> |

Trois études spécifiques du stent retriever, SEPARATEUR 3 D PENUMBRA étaient fournies dans le dossier

- L'étude de faisabilité de Mpotsaris et al, prospective, monocentrique incluant 20 patients avec un suivi de 90 jours ;
- L'étude de Behme et al prospective, bicentrique incluant 129 patients avec un suivi de 90 jours ;
- L'étude CLP 4853 prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle comparant l'efficacité et la tolérance du stent retriever PENUMBRA 3 D associé au système de thromboaspiration PENUMBRA au système de thromboaspiration PENUMBRA seul et incluant 198 patients avec un suivi de 90 jours. Seul le rapport d'étude est disponible.
- Les données de matériovigilance

Avis 2 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

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

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

| Référence package   | du | Intitulé package           | du | Description                        | Composition du package                | Contenu des Package |
|---------------------|----|----------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| <b>PSS3DDELPACK</b> |    | 3D stent retriever package |    | Système Stent retriever 3D package | Stent retriever Separator 3D          |                     |
|                     |    |                            |    |                                    | Micro cathéter Velocity Microcatheter |                     |

Les spécifications du stent retriever inclus dans le package et faisant l'objet de la demande sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Spécification du stent retriever SEPARATEUR 3 D

| Référence    | Dénomination | Diamètre du dispositif | Longueur du dispositif | Longueur du fil |
|--------------|--------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>PSS3D</b> | Separator 3D | 4,5 mm                 | 26 mm                  | 200 cm          |

Les spécifications du microcathéter inclus dans le package et faisant l'objet de la demande sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Spécification du microcatheter Velocity

| Référence        | Dénomination           | Diamètre extérieur proximal | Diamètre extérieur distal | Diamètre intérieur proximal | Diamètre intérieur distal | Longueur de travail |
|------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>VEL160STR</b> | Velocity Microcatheter | 2,95F (0,038")              | 2,6F (0,034")             | 0,025"                      | 0,025"                    | 160 cm              |

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Individuel et stérile

Les dispositifs sont disponibles sous forme de kit (cf paragraphe 01.1).

### 01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

« PENUMBRA SYSTEM est destiné à être utilisé dans la revascularisation de patients souffrant d'un accident vasculaire cérébral ischémique consécutif à une affection occlusive d'un gros vaisseau intracrânien (dans l'artère carotide interne, les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne, les artères basilaire et vertébrale) dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes. »

### 01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont :

- La fibrinolyse IV par rt-PA

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stent retrieveur SEPARATOR 3 D.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 03.1. MARQUAGE CE

Le package PSS3DDELPACK est composé de 2 dispositifs. Les certificats de marquage CE notifiés par le National Standards Authority of Ireland (NSAI, n°0050), Irlande sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Marquages CE des composants des packages ACE068PACK et ACE060PACK

| Numéro de référence          |                        | Description |            | Classe du dispositif |
|------------------------------|------------------------|-------------|------------|----------------------|
| Stent retriever              |                        |             |            |                      |
| PSS3D                        | Separator 3D           | Classe III  | 18.10.2011 | 20.09.2018           |
| Microcathéter d'introduction |                        |             |            |                      |
| VEL160STR                    | Velocity Microcatheter | Classe III  | 18.12.2012 | 29.06.2019           |

### 03.2. DESCRIPTION

Le séparateur 3 D PENUMBRA est un stent en nitinol auto-expansible.

Le séparateur 3D PENUMBRA est déployé du cathéter de reperfusion PENUMBRA. Le cycle du séparateur 3D PENUMBRA s'effectue par le cathéter de reperfusion PENUMBRA, au niveau du bord proximal de l'occlusion principale. Le séparateur 3D PENUMBRA est déployé dans le thrombus, puis rengainé par cyclage du cathéter de reperfusion PENUMBRA.

Conformément à la notice, le stent retriever, SEPARATEUR 3 D PENUMBRA ne peut pas être utilisé seul. Le package « Stent retriever Separator 3D » est utilisé dans l'éventualité où un retrait par stent retriever 3D se révélerait nécessaire. Cette décision peut être prise durant l'intervention.

Ce package contient le stent retriever et son microcathéter d'introduction (Velocity microcatheter)

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Extraction par aspiration continue 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<sup>1</sup> » 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.

<sup>1</sup> 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.

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

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

##### 04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

###### 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'EUNETHTA<sup>2, 3</sup>, les métaanalyses les plus récentes (Touma<sup>4</sup> et al, Goyal<sup>5</sup> et al, Emprechtner<sup>6</sup> et al) et la consultation des organismes professionnels de santé concernés.

Les 8 études retenues dans l'évaluation EUNETHTA 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*<sup>7</sup> (IMS III) incluant 656 patients,
  - L'étude SYNTHESIS EXPANSION<sup>8</sup> incluant 362 patients,
  - L'étude MR RESCUE<sup>9</sup> incluant 127 patients.

Ces trois études publiées avant 2013, n'avaient pas mis en évidence de différence entre la thrombectomie mécanique et la thrombolyse IV<sup>10</sup>. Les traitements endovasculaires utilisés 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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> European Network for Health Technology Assessment. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment. Copenhagen: Eunetha; 2015. [https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SB16\\_Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke.pdf](https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SB16_Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke.pdf)

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Emprechtner 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].

<sup>7</sup> 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.

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

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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 TICI 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 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 TICI 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

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)<sup>11</sup> incluant 500 patients. Les dispositifs utilisés étaient notamment les stents retriever TREVO (65,2 %) et SOLITAIRE FR (13 %)
  - L'étude EXTEND IA<sup>12</sup> incluant 70 patients, le dispositif utilisé était le stent retriever SOLITAIRE FR (100 %),
  - L'étude SWIFT PRIME<sup>13</sup> incluant 198 patients, le dispositif utilisé était le stent retriever SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 (100 %),
  - L'étude ESCAPE<sup>14</sup> incluant 315 patients, dont 100 (77 %) patients traités avec SOLITAIRE FR parmi les 130 patients traités par thrombectomie + stent,
  - L'étude REVASCAT<sup>15</sup> incluant 206 patients, le dispositif utilisé était le stent retriever SOLITAIRE FR (100 %).

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

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

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

Il est à noter que le dispositif le stent retriever, SEPARATEUR 3 D PENUMBRA n'était pas utilisé dans les études.

- **Les résultats de l'étude THRACE** (THRombectomie des Artères CERébrales) est une étude institutionnelle randomisée contrôlée multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer si l'approche combinant la thrombectomie mécanique et la thrombolyse IV était supérieure à la thrombolyse IV seule. Entre juin 2010 et février 2015, 425 patients étaient screenés et 414 randomisés. Un dispositif de thromboaspiration PENUMBRA était utilisé chez 21 patients (15 %). Ces données déjà prises en compte dans le rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire » n'ont pas été décrites à nouveau.
- **L'étude THERAPY<sup>16</sup>** contrôlée, randomisée, multicentrique (36 centres aux États-Unis et en Europe) avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie par aspiration après thrombolyse IV à la thrombolyse seule chez des patients ayant un

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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.

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

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

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

<sup>16</sup> Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. Stroke. 2016 Sep;47(9):2331-8.

AVC ischémique associé à l'occlusion de gros vaisseaux. Le résumé tabulé de cette étude est fourni en annexe.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge compris entre 18 et 85 ans
- occlusion de l'artère carotide interne ou de l'artère cérébrale moyenne
- thrombus d'une longueur > 8 mm
- traitement pas rtPA IV° conformément au critère d'éligibilité actuel
- score NIHSS≥8

Le critère de jugement principal d'efficacité était le nombre de patients ayant une autonomie fonctionnelle complète (score de Rankin modifié de 0- 2) à 3 mois. Le score mRS était évalué par un comité d'adjudication indépendant en aveugle.

Le critère de jugement principal de sécurité était le l'incidence des évènements indésirables graves jusqu'à 90 jours après l'inclusion

Avec une différence du nombre de patients ayant un score de Rankin 0-2 attendu de 10,6 % (taux attendu pour la rt-PA IV de 24,4 % et de 35 % après thromboaspiration + rt-PA IV), avec un risque de première espèce fixé à  $\alpha = 0,05$  suivant un test bilatéral, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 692 patients étaient inclus (taux d'attrition non précisé).

Cette étude a été arrêtée compte tenu des résultats d'efficacité de la technique endovasculaire combinée à la fibrinolyse IV de l'étude MR CLEAN.

Entre mars 2012 et octobre 2014, 108 patients étaient randomisés : 55 dans le bras PENUMBRA + rt-PA IV et 53 dans le groupe rt-PA IV seul. Les données à 90 jours étaient disponibles chez 96 patients : 50 dans le bras PENUMBRA + rt-PA IV (3 perdus de vue et 2 retraits de consentement) et 46 dans le groupe rt-PA IV seul (5 perdus de vue et 2 retraits de consentement).

Dans le groupe PENUMBRA + rt-PA IV, 9 patients étaient traités par rt-PA IV seule, 2 patients par rt-PA IV associé à un autre traitement intraartériel.

Le dispositif PENUMBRA de thromboaspiration avec le séparateur était utilisé chez 30 patients. Le dispositif PENUMBRA de thromboaspiration avec le séparateur 3 D PENUMBRA était utilisé chez 14 patients, le cathéter de reperfusion ACE était utilisé chez 15 patients, et les stents retriever SOLITAIRE et TREVO chez 7 patients.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes.

- Efficacité

Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité sont décrits dans le tableau 3 :

**Tableau 3 : Efficacité dans l'étude THERAPY**

| Efficacité (ITT)                                                               | PENUMBRA (n=55)   | rt-PA (n=53)     | p-value |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|---------|
| <b>Score mRS 0-2 à 90 jours</b>                                                | 38 % (19/50)      | 30,4 % (14/46)   | NS      |
| <b>Bon état fonctionnel<sup>17</sup> à 30 jours</b>                            | 45,3 % (24/53)    | 32,1 % (17/53)   | NS      |
| <b>mRS 0-1 à 30 jours</b>                                                      | 26,0 % (13/50)    | 15,2 % (7/46)    | NS      |
| <b>Amélioration du score NIHSS en 24h (médiane) [intervalle interquartile]</b> | 6,0 [-3,0 – 11,0] | 1,0 [-1,0 – 9,0] | NS      |
| <b>NIHSS 0 à 2, à 90 jours</b>                                                 | 40,9 % (18/44)    | 29,5 % (13/44)   | NS      |

- Taux de revascularisation

Dans le groupe PENUMBRA 30 patients (70 % IC (54 – 83), parmi les 43 patients traités par un dispositif PENUMBRA seul) avaient un score TICl 2b ou 3.

- Tolérance

Les pourcentages d'évènements indésirables graves sont décrits dans le tableau 4 :

<sup>17</sup> défini par une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS ou un score NIHSS≤1 à la sortie ou un score mRS≤2 à 30 jours

Tableau 4 : Résultats de sécurité de l'étude THERAPY

| Tolérance<br>(as treated)          | Bras Penumbra<br>(n=43) | Bras rt-PA<br>(n=62) | p-value |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------|
| Évènements indésirables graves     | 42 % (18/43)            | 48 % (30/62)         | NS      |
| Hémorragie cérébrale symptomatique | 9,3 % (4/43)            | 9,7 % (6/62)         | NS      |
| Mortalité                          | 12 %                    | 24 %                 |         |

Cette étude ayant été interrompue, seuls 108 (15,6 %) patients (692 patients devaient être inclus) ont été inclus dans l'étude.

#### 04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études spécifiques du stent retriever, SEPARATEUR 3 D PENUMBRA étaient fournies dans le dossier :

- L'étude de faisabilité de Mpotsaris<sup>18</sup> et al, prospective, monocentrique incluant 20 patients avec un suivi de 90 jours ;
- L'étude de Behme<sup>19</sup> et al prospective, bicentrique incluant 129 patients avec un suivi de 90 jours ;
- L'étude CLP 4853 prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle comparant l'efficacité et la tolérance du SEPARATEUR PENUMBRA 3 D associé au système de thromboaspiration PENUMBRA au système de thromboaspiration PENUMBRA seul et incluant 198 patients avec un suivi de 90 jours. Seul le rapport d'étude est disponible.

❶ L'étude de faisabilité de Mpotsaris<sup>20</sup> et al, prospective, monocentrique et al avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du stent retriever 3D en association au dispositif d'aspiration PENUMBRA. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age ≤ 80 ans,
- Score NIHSS ≥ 10 (un patient avec un score inférieur était accepté s'il présentait des symptômes fluctuants),
- Durée entre l'apparition des symptômes et le traitement au plus de 4,5 h ou suite à une aggravation secondaire (augmentation du score NIHSS ≥ 4),
- Lorsque la durée entre l'apparition des symptômes et le traitement était indéterminé, les patients étaient éligibles en cas d'incohérence à l'angiographie (syndrome clinique évident mais pas d'infarctus correspondant détectable à l'angiographie).

Entre décembre 2011 et juin 2012, 20 patients ((âge moyen 64,7 ± 18 ans), 50 % de femmes) étaient inclus.

Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau 5. Avant traitement tous les patients avaient un score mRS de 4 ou 5 et un score NIHSS ≥ 11. Dix-huit patients (90 %) avaient un traitement par thrombolyse IV, un stent retriever SOLITAIRE était implanté chez 1 patient et 1 patient était traité avec un stent retriever REVIVE et 1 SOLITAIRE

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et résultats cliniques de l'étude Mpotsaris et al

| Caractéristiques à l'inclusion |                         | N=20 patients |
|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| Age moyen, an (±écart-type)    |                         | 64,7± 18,0    |
| Femmes                         |                         | 10 (50 %)     |
| Score NIHSS médian initial     |                         | 18            |
| mRS médian en prétraitement    |                         | 5             |
| Site d'occlusion               | Artère carotide interne | 8 (40 %)      |

<sup>18</sup> Mpotsaris A et al. Mechanical thrombectomy with the penumbra 3D separator and lesional aspiration: technical feasibility and clinical outcome. Clin Neuroradiol. 2014 Sep;24(3):245-50.

<sup>19</sup> Behme D<sup>1</sup>, Kowoll A<sup>2</sup>, Mpotsaris A et al. Multicenter clinica experience in over 125 patients with the Penumbra separator 3 D for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. NeuroIntervent Surg 2014

<sup>20</sup> Mpotsaris A et al. Mechanical thrombectomy with the penumbra 3D separator and lesional aspiration: technical feasibility and clinical outcome. Clin Neuroradiol. 2014 Sep;24(3):245-50.

|                                                                             |                          |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|
|                                                                             | Artère cérébrale moyenne | 9 (45 %)  |
|                                                                             | Artère basilaire         | 3 (15 %)  |
| <b>Revascularisation (TICI 2b-3)</b>                                        |                          | 17 (85 %) |
| <b>NIHSS 0-1 ou amélioration du score d'au moins 10 points, à la sortie</b> |                          | 10 (50 %) |
| <b>Résultats neurologiques<sup>21</sup> satisfaisants à 90 jours</b>        |                          | 12 (60 %) |
| <b>Complications liées à la procédure</b>                                   |                          | 0         |
| <b>Résultats fonctionnels satisfaisants<sup>22</sup> à 90 jours</b>         |                          | 10 (50 %) |
| <b>Hémorragie cérébrale symptomatique</b>                                   |                          | 0         |
| <b>Mortalité à 90 jours</b>                                                 |                          | 3         |

Le nombre moyen de passage avec le stent retrieveur pour revasculariser l'artère était de 1,7. Les effectifs de cette étude sont faibles, cette étude est non comparative monocentrique. Les résultats sont exploratoires.

❶ **L'étude de Behme<sup>23</sup> et al** prospective, bicentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité, le taux de revascularisation et les résultats cliniques du stent retrieveur SEPARATEUR 3D PENUMBRA en association avec le dispositif d'aspiration PENUMBRA.

Tous les patients consécutifs ayant un AVC ischémique à la phase aiguë associé à une occlusion d'un large vaisseau étaient évalués. La durée de suivi était de 90 jours.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age ≤ 89 ans
- Score NIHSS ≥ 5
- Traitement dans les 8 heures suivant le début des symptômes.
- Lorsque la durée entre l'apparition des symptômes et le traitement était indéterminé, les patients étaient éligibles en cas d'incohérence à l'angiographie (syndrome clinique évident mais pas d'infarctus correspondant détectable à l'angiographie).

Entre décembre 2012 et septembre 2013, 129 patients (âge moyen 69,8 ± 12,6 ; 69 (54 %) femmes) étaient inclus et traités avec le stent retrieveur SEPARATEUR 3 D PENUMBRA. Tous les patients à l'inclusion avaient un score TICI 0 ou 1. Cent (78 %) patients étaient traités par thrombolyse IV. Une thromboaspiration seule était réalisée chez 11 (8,5 %) des patients. Le stent retrieveur, SEPARATEUR 3 D PENUMBRA était utilisés chez 7 patients en association avec un autre stent. Un dispositif de sauvetage était utilisé chez 6 patients (4,9 %).

Après la procédure, 96/129 (74 %) des patients avaient un score TIC 2b – 3 et 66 (51 %) un score TICI 3. A 90 jours 43/99 (43 %) des patients avaient un score mRS 0- 2. Le nombre médian de passage effectué avec le stent retrieveur SEPARATEUR 3 D PENUMBRA afin d'obtenir une revascularisation était de 2,0. La mortalité toute cause était de 32 % à 90 jours. Les principales complications à la fin de la procédure sont décrites dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Complications liées à la procédure (étude Behme et al)**

| Complications                                                  | N = 129     |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Hémorragie intracérébrale symptomatique</b>                 | 5/128 (4)   |
| <b>Hémorragie intracérébrale asymptomatique</b>                | 20/129 (16) |
| <b>Embolisation d'un territoire non impliqués précédemment</b> | 5/129 (4)   |
| <b>Dissection d'un vaisseau</b>                                | 2/129 (2)   |
| <b>Vasospasme</b>                                              | 2/129 (2)   |
| <b>Perforation d'un vaisseau</b>                               | 1/129 (1)   |
| <b>Complication majeure à l'aîne</b>                           | 2/129 (3)   |

<sup>21</sup> Bon état neurologique 90 jours après la procédure, défini par un score mRS ≤2 OU un score mRS égal au score mRS pré-AVC si celui-ci était >2 OU une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS

<sup>22</sup> les résultats fonctionnels sont considérés comme satisfaisants si mRS ≤2 à 90 jours

<sup>23</sup> Behme D<sup>1</sup>, Kowoll A<sup>2</sup>, Mpotsaris A et al. Multicenter clinica experience in over 125 patients with the Penumbra separator 3 D for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. NeuroIntervent Surg 2014

Cette étude est non comparative et réalisée dans 2 centres. Les résultats sont exploratoires.

● **L'étude CLP 4853** prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du stent retriever SEPARATEUR PENUMBRA 3 D associé au système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM au système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM<sup>24</sup> seul chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe associé à l'occlusion d'un gros vaisseau ( $\geq 2,5$  mm de diamètre). Le rapport d'étude est fourni.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge compris entre 18 et 85 ans,
- AVC ischémique à la phase aigüe revascularisé dans un délai de moins de 8 h après le début des symptômes,
- Échec ou non éligibilité à la thrombolyse par rt-PA IV (patient se présentant entre 0 et 3h après le début des symptômes et ayant une contre-indication au traitement par rt-PA OU se présentant entre 3 et 8 h après le début des symptômes OU ayant une occlusion persistante après rt-PA IV documentée par imagerie),
- Occlusion documentée des gros vaisseaux ( $\geq 2,5$  mm de diamètre) se situant au niveau de la circulation cérébrale,
- Score NIHSS  $\geq 8$  à l'inclusion.

Le critère de jugement principal d'efficacité (angiographique) était le pourcentage de patients ayant un TICl 2 - 3 après la procédure.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'incidence des événements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure dans les 24 h suivant la procédure.

Avec un taux de succès de la procédure (TICl 2 ou 3) attendu de 80 % dans chacun des 2 bras, 206 patients (103 dans chaque bras) étaient requis pour démontrer une non-infériorité suivant un test bilatéral avec une marge de non-infériorité de 15 %, une puissance de 85 % et un risque de première espèce alpha de 0,05.

La taille de l'échantillon a été ajustée à 115 patients par bras pour tenir compte d'un taux d'attrition de 10 %. La taille de l'échantillon a été fixée à 230 patients.

Entre mai 2012 et février 2016, 198 patients étaient randomisés : 15/198 patients étaient exclus pour des raisons angiographiques.

Cinq autres patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion / non inclusion ainsi que 5 patients qui n'ont pas reçu le traitement attribué ont été exclus de l'analyse per protocole.

La population Per Protocol était de 173 patients. Parmi la population per protocole, 162 (93,6 %) des patients ont terminés l'étude : 9 étaient perdus de vue et 2 avaient retirés leur consentement.

A 90 jours, les données étaient disponibles pour 122 (70,5 %) des patients (dans la population per protocole).

L'inclusion des patients a été arrêtée par le DSMB en février 2016.

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les 2 groupes de traitement (description dans le résumé tabulé en annexe). Le délai médian entre le début des symptômes et le début de la procédure était de 106,0 minutes. Tous les patients à l'inclusion avaient un score de Rankin de 0 ou 1 et 68 (39,3 %) un score NIHSS  $\geq 20$  ;

#### - Efficacité

Les résultats sur le critère principal d'efficacité sont décrits dans le tableau 7 :

**Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude CLP 4853**

| Efficacité (analyse PP) | PENUMBRA +<br>stent retriever 3D<br>(N=87) | PENUMBRA seul<br>(N=86) | Différence (IC 90%) et p              |
|-------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>TICl 2-3</b>         | 77 (88,5%)                                 | 74 (85,9%)              | 2,46%<br>(-5,87%*, 10, 79%)<br>0,0003 |

<sup>24</sup> Le système Penumbra se compose de plusieurs dispositifs : le cathéter de reperfusion (5 tailles : 026, 032, 041, 054, ACE60, 5 Max, 4 Max et 3 Max), le séparateur (4 tailles : 026, 032, 041, et 054), la pompe d'aspiration, la tubulure de la pompe d'aspiration, le tube d'aspiration

\* la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la différence des TICl est de -5,87% et est bien comprise dans la marge prédéfinie de -15%.

Certains patients ont eu un traitement de « sauvetage ». Le nombre de patients ayant un TICl 2b – 3 sans traitement de sauvetage était de 74,4 % (64/86) dans le groupe PENUMBRA seul et de 83,9 % (73/87) dans le groupe PENUMBRA + SEPARATEUR PENUMBRA 3 D.

Les critères secondaires évaluant l'autonomie fonctionnelle (score mRS) ainsi que le score NIHSS sont décrits dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Résultats de sécurité de l'étude CLP 4853**

| État fonctionnel                                                   | PENUMBRA +<br>SEPARATEUR PENUMBRA<br>3 D<br>(N=87) | PENUMBRA seul<br>(N=86) | p  |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|----|
| <b>Amélioration du score NIHSS <math>\geq 10</math></b>            |                                                    |                         |    |
| à 30 jours                                                         | 48.8% (42/86)                                      | 49.4% (41/83)           | /  |
| à 90 jours                                                         | 52,1% (37/71)                                      | 51,9% (41/79)           |    |
| <b>NIHSS 0-1 à la fin de la procédure à 30 jours</b>               | 19.8% (17/86)                                      | 24.1% (20/83)           | /  |
| <b>mRS <math>\leq 2</math></b>                                     |                                                    |                         |    |
| à 30 jours                                                         | 34.2 % (27/79)                                     | 34.6 % (28/81)          | NS |
| à 90 jours                                                         | 41,6 % (32/77)                                     | 48,2 % (40/83)          | NS |
| <b>Bon état fonctionnel à la fin de la procédure ou à 30 jours</b> | 58.6 % (51/87)                                     | 57.0 % (49/86)          | NS |
| <b>Bon état fonctionnel à la fin de la procédure ou à 90 jours</b> | 61,0 % (47/77)                                     | 60,2 % (50/83)          | NS |

#### - Tolérance

Les taux d'événements indésirables graves liés à la procédure et au dispositif sont décrits dans le tableau 23.

**Tableau 9 : Résultats de sécurité de l'étude CLP 4853**

| Sécurité                                                            | PENUMBRA +<br>SEPARATEUR PENUMBRA<br>3 D<br>(N=88) | PENUMBRA seul<br>(N=93) | p  |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|----|
| <b>Effets indésirables graves dans les 24 h liés au dispositif</b>  | 4 (4,5%)                                           | 5 (5,4%)                | NS |
| <b>Effets indésirables graves dans les 24 h liés à la procédure</b> | 9 (10,2%)                                          | 14 (15,1%)              | NS |
| <b>Mortalité à 90 jours</b>                                         | 21,6% (19/88)                                      | 23,7% (22/93)           | NS |
| <b>Hémorragies cérébrales dans les 24h</b>                          | 3,4% (3/88)                                        | 3,2% (3/93)             | NS |
| <b>Hémorragies cérébrales tardives</b>                              | 8,0% (7/88)                                        | 7,5% (7/93)             | NS |

L'étude de bonne qualité méthodologique. L'utilisation PENUMBRA associé stent retriever SEPARATEUR PENUMBRA 3 D est non inférieur au SYSTEM PENUMBRA utilisé seul sur le critère de jugement principal angiographique (TICl 2-3).

### **Études en cours**

- L'étude française ASTER prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en ouvert avait pour objectif la thromboaspiration utilisée selon la méthode ADAPT aux stents retriever chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë dans la circulation antérieure. Cette étude n'est pas publiée.
- 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.

### **04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE**

Dans le monde entre 2013 et octobre 2016, 32 947 unités du système PENUMBRA (toute génération) ont été vendues. Cinquante-six complications ont été rapportées. En France 1 728 unités ont été vendues durant cette période aucune complication n'a été rapportée.

### **04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES**

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

*Au total, trois études ont été retenues dont 1 étude contrôlée randomisée multicentrique 1 étude de faisabilité et 1 étude prospective dans 2 centres. La Commission estime que les données disponibles ne permettent pas de démontrer l'intérêt du stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA utilisé seul ou en association avec le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM.*

### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

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

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA : le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 min après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'antéphase 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 administré<sup>25</sup>.
- 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)<sup>26</sup>.
- 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 consensus<sup>27</sup> ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European

<sup>25</sup> 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/>

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> 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

Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

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

Les recommandations françaises sont les suivantes :

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

### **Sélection des patients**

- L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)
- Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS  $\geq 9$  dans les trois heures et  $\geq 7$  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 :

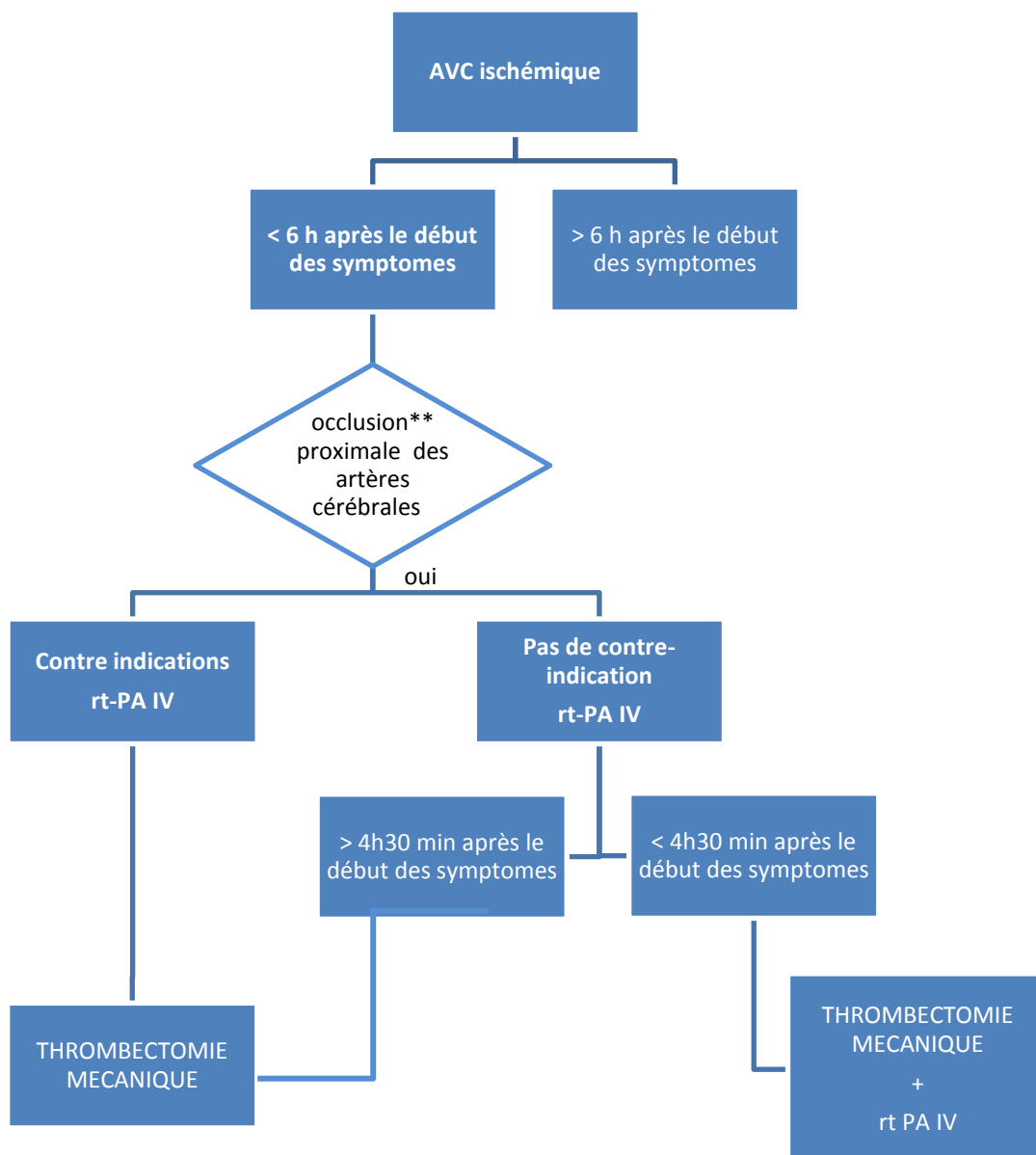
- La mise à jour des recommandations du NICE<sup>28</sup>: « les données actuelles sur la sécurité et l'efficacité de la récupération mécanique du caillot pour le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë sont suffisantes pour soutenir l'utilisation de cette procédure à condition que les dispositions standards soient en place pour la gouvernance clinique, le consentement et l'audit ». Ces recommandations précisent que différents types de dispositifs médicaux étaient utilisés dans les essais, cependant les essais les plus récents utilisaient des stents retriever. Le NICE souligne les évolutions technologiques et ainsi les résultats cliniques peuvent varier en fonction du type de dispositif.
- La mise à jour des recommandations américaines 2015 de l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)<sup>29</sup> précisait que l'utilisation de stent retrievers est préférée 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'OHTAC<sup>30</sup> 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)**

<sup>28</sup> 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>

<sup>29</sup> Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, *et al.*. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(10):3020-35

<sup>30</sup> 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>



\*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  $\geq 9$  dans les trois heures et  $\geq 7$  points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux.

*Au vu des données, la Commission estime que la place du stent retriever utilisé SEPARATEUR 3 DE PENUMBRA utilisé seul ou en association avec le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM 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 n'est pas définie.*

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

Au total, les données fournies ne montrent pas l'intérêt du stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA utilisé seul ou en association avec le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM 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.

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE 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 2010<sup>31</sup>.

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 maladie<sup>2</sup>.

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

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle 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.

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 séquelles<sup>32</sup>. Après un premier AVC, le risque de récurrence est important, estimé entre 30 et 43 % à cinq ans.

### 04.2.3. IMPACT

Le stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA répond à un besoin couvert par les stents retriever utilisés seuls.

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA est insuffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 :**

- **utilisé seul ou**
- **en association avec le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM.**

<sup>31</sup> 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]

<sup>32</sup> 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.

## ANNEXE I Résumé tabulé - Études Contrôlées randomisées

### 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             |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>EUNETHA, 2015</b><br>Recherche 2005 - 2015<br>8 essais<br>Suivi min 90 jours   | Age ≥ 18 ans<br><br>Localisation dans la circulation antérieure sauf (IMS III et SYNTHESIS EXPANSION)<br><br>Score mRs<br><br>Score NIHSS | contrôle endovasculaire | 1 106<br>1312 | 201 /1 106 (16,6 %)<br>218/1 312 (18,2 %)<br><br>RR 0,89 [0,73 ; 1,09],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS | 418/1 094 (38,2 %)<br>615/1 293(47,6 %)<br><br>RR 1,36 [1,03 ; 1,80],<br>p = 0,03<br><br>hétérogénéité < 0,0001 (I2 = 88,1 %) | <b>3 essais (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT)</b><br>145/478 (30,3 %)<br>240/460 (52,2 %)<br><br>RR 1,70 [1,45 ; 2,01],<br>p < 0,0001<br><br>hétérogénéité NS | <b>MR CLEAN score NIHSS médian à 24 h :</b><br>Contrôle 16 (12 – 21)<br>Endovasculaire 13 (6 – 20)<br><br><b>SWIFT PRIME variation du score NIHSS médian à 24 h – 27 h :</b><br>contrôle – 3,9 +/- 6,2<br>Endovasculaire 18,5 +/- 7,1<br><br><b>REVASCAT % de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥8 ou un score &lt; 2 à 24 heures</b><br>contrôle 20/100<br>Endovasculaire 59/100<br><br><b>EXTEND IA % de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥8 ou score 0 ou 1 à 3 jours</b><br>contrôle 13/35<br>Endovasculaire 28/35 | NR                                           | <b>ESCAPE à 90 jours (médiane)</b><br>Contrôle 65 (IQR 60 – 90)<br>Endovasculaire 80 (IQR 60 – 90)<br><br><b>REVASCAT à 90 jours (médiane)</b><br>Contrôle 0,32 (IQR 0,13 – 0,70)<br>Endovasculaire 0,65 (IQR 0,21 – 0,79)<br><br><b>MR CLEAN à 90 jours (médiane)</b><br>Contrôle 0,66 (IQR 0,30 – 0,81)<br>Endovasculaire 0,69 (IQR 0,33 – 0,85) |
| <b>EUNETHA, 2015</b><br><b>5 essais publiés depuis 2014</b><br>Suivi min 90 jours | Age ≥ 18 ans<br><br>Localisation dans la circulation antérieure                                                                           | contrôle endovasculaire | 649<br>633    | 122/649 (18,8 %)<br>97 /633 (15,3 %)<br><br>RR 0,82 [0,60 ; 1,11],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS      | 170/645 (26,4 %)<br>292 /633 (46,1 %)<br><br>RR 1,72 [1,48 ; 1,99],<br>P < 0,01<br><br>hétérogénéité NS                       | NR                                                                                                                                                       | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Score TICI 2b-3<br>58,7% - 88%               | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                       |                                                       |                         |            |                                                                      |                                                                  |  |  |  |  |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| <b>Méta-analyse Touma et al, 2016</b> | ECR<br>Age ≥ 18 ans<br>Utilisation de stent retriever | contrôle endovasculaire | N = 1287cv | NNE + : 34,1 IC 95 % [-20,8 – 74,6]<br>NNT + + : 30 IC 95 % [-48-14] | NNE + : 188,5 IC 95 % [125,4 – 262]<br>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 évènement

+ + NNE : nombre

## Données de sécurité

| Auteur principal, année, sponsor<br>Recherche ou période d'inclusion            | Interventions                                          | Hémorragie intracrânienne symptomatique                                                                        | Toute hémorragie                                                                                                                        | AVC ischémique récurrent<br>90 jours                                                                                                                                | Evènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | Types                                                  |                                                                                                                |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>EUNETHA, 2015</b><br>Recherche 2005 - 2015<br>8 essais<br>Suivi min 90 jours | contrôle endovasculaire                                | 53/1 109 (4,8 %)<br>66/1 313 (5 %)<br><br>RR 1,07 IC95 % [0,74 ; 1,53],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS      | Entre 24 h et 30 h<br><br>214/928 (23,1 %)<br>450/1 132 (39,8 %)<br><br>RR 1,45 IC95 % [1,26 ; 1,66],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS | <b>4 études IMS III, MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT</b><br><br>21/742 (2,83 %)<br>47/935 (5,0 %)<br><br>RR 1,97 IC95 % [0,64 ; 6,03],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS | IMS III : 70/434 (16,1 %)<br><br>EXTEND IA : 4/35 (11,4 %)<br><br>REVASCAT 30/103 (29,1 %) (nombre de complications)<br><br>ESCAPE 18/165 (10,9 %)<br><br>SWIFT PRIME : 5/98 (5,1 %)                                           |
| <b>EUNETHA, 2015</b><br>5 essais publiés depuis 2014<br>Suivi min 90 jours      | contrôle endovasculaire                                | 28/652 (4,29 %)<br>26/634 (4,1 %)<br><br>RR 1,08 [0,64 ; 1,83],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS              | À 90 j<br><br>93/652 (14,3 %)<br>144/634 22,7 %<br><br>RR 1,46 [1,07 ; 1,99],<br>p = NS<br><br>hétérogénéité NS                         | <b>3 études MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT</b><br><br>7/520 (1,3 %)<br>25/501 (5,0 %)                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>THRACE, Bracad et al 2016</b>                                                | contrôle endovasculaire<br><br>contrôle endovasculaire | À 24 h<br>3/192 (2 %)<br>4/185 (2 %)<br>1,39 (0,31–6,31), p = NS<br>À 7 jours<br>7 (3,8 %)<br>7 (4 %) , p = NS | -                                                                                                                                       | NR                                                                                                                                                                  | 9/145 (6 %)<br>embolisation d'un nouveau territoire : 9/141 (6 %) patients,<br>dissection artérielle : 5 (3 %) patients,<br>perforation : 1 patient,<br>hématome à l'aine : 3 (2%) patients<br>vasospasme : 33 (23%) patients. |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence 20 (35)        | CLP 4853: A randomized, concurrent controlled trial to assess the safety and effectiveness of the 3D Stent Retriever with the Penumbra System in the revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke. Clinical Study Report - CLP-10508 v1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Type de l'étude          | Étude prospective, randomisée, en simple aveugle, contrôlée et multicentrique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Date et durée de l'étude | Randomisation de mai 2012 à novembre 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Objectif de l'étude      | Évaluer la non infériorité, en termes d'efficacité et de tolérance, du stent retriever séparateur 3D Penumbra plus le système Penumbra (système d'aspiration du thrombus) par rapport au système Penumbra seul chez des patients ayant un AVC ischémique (AVCi) consécutif à une atteinte occlusive d'un gros vaisseau intracrânien (diamètre $\geq 2,5$ mm).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| METHODE                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Critères de sélection    | <p><i>Critères d'inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge compris entre 18 et 85 ans</li> <li>- Présence pour une revascularisation liée à des symptômes d'AVCi dans un délai de moins de 8h après le début des symptômes</li> <li>- Echec ou une non éligibilité à la thrombolyse par rt-PA (se présentant entre 0 et 3h après le début des symptômes et ayant une contre-indication au traitement par rt-PA OU se présentant entre 3 et 8h après le début des symptômes OU ayant une occlusion persistante après rt-PA IV documentée par imagerie</li> <li>- Occlusion documentée des gros vaisseaux (<math>\geq 2,5</math> mm de diamètre) se situant au niveau de la circulation cérébrale</li> <li>- Score NIHSS <math>\geq 8</math> à l'inclusion</li> <li>- Signature du formulaire de consentement éclairé.</li> </ul> <p>• <i>Critères d'exclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'AVC dans les 3 mois</li> <li>- Femmes enceintes</li> <li>- Score mRS <math>\geq 2</math> avant l'AVC</li> <li>- Maladie neurologique ou psychiatrique pré-existante susceptible d'introduire un biais de confusion dans les résultats de l'étude (score mRS <math>\geq 1</math> avant l'intervention par exemple)</li> <li>- Allergie sévère connue aux produits de contraste</li> <li>- Hypertension non contrôlée</li> <li>- Présence, documentée par imagerie médicale (tomodensitométrie), d'un effet de masse significatif sur les structures médianes, une ischémie aiguë <math>&gt; 1/3</math> du territoire de l'artère cérébrale moyenne ou une hémorragie intracrânienne</li> <li>- Sténose artérielle proximale de l'occlusion, susceptible d'empêcher le retrait du caillot, documentée par angiographie.</li> <li>- Présence de lésion artérielle antérieure documentée par angiographie</li> <li>- Amélioration rapide du statut neurologique avant la randomisation</li> <li>- AVC bilatéral</li> <li>- Tumeur intracrânienne</li> <li>- Antécédent connu d'anévrisme cérébral ou de malformation artério-veineuse</li> <li>- Diathèse hémorragique, un déficit de la coagulation ou un traitement</li> </ul> |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | <p>anticoagulant associé à un Rapport International Normalisé (INR) &gt; 1,7 connus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveau de plaquettes &lt;50 000 à l'inclusion</li> <li>- Administration d'héparine dans les dernières 48h et un temps de céphaline active (PTT) &gt; 1,5 fois le ratio normalisé</li> <li>- Taux de glucose &lt;50mg/dL ou &gt;300mg/dL</li> <li>- Espérance de vie inférieure à 90 jours avant la survenue de l'AVC</li> <li>- Participation à un autre essai clinique susceptible d'introduire un biais de confusion dans l'évaluation du dispositif</li> </ul>                                     |
| Cadre et lieu de l'étude                        | 25 Centres aux USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Produits étudiés                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penumbra = Aspiration + stent retriever SEPARATEUR PENUMBRA 3 D</li> <li>- Penumbra seul (système d'aspiration du thrombus)</li> </ul> <p>Le système Penumbra se compose de plusieurs dispositifs : le cathéter de reperfusion (5 tailles : 026, 032, 041, 054, ACE60, 5 Max, 4 Max et 3 Max), le séparateur (4 tailles : 026, 032, 041, et 054), la pompe d'aspiration, la tubulure de la pompe d'aspiration, le tube d'aspiration.</p>                                                                                                                                                      |
| Critères de jugement principaux                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revascularisation du vaisseau atteint, confirmée par angiographie, immédiatement après la procédure, définie par un score mTICI 2 ou 3 pour l'évaluation de l'efficacité</li> <li>- Incidence des événements indésirables graves liés au dispositif et à la procédure dans les 24h suivant la procédure</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Critères de jugement secondaires                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bon état clinique 30 jours après la procédure, défini par une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS ou un score NIHSS ≤ 1 à la sortie ou un score mRS ≤ 2 à 30 jours</li> <li>- Proportion de patients ayant un score mRS ≤ 2 après 90 jours</li> <li>- Bon état neurologique 90 jours après la procédure, défini par un score mRS ≤ 2 OU un score mRS égal au score mRS pré-AVC si celui-ci était &gt; 2 OU une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS</li> <li>- Mortalité toute cause</li> <li>- Incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques.</li> </ul> |
| Méthode de calcul de la taille de l'échantillon | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur la base d'un taux de succès de la procédure (TICI 2 ou 3) de 80% dans chacun des 2 bras, 206 patients (103 dans chaque bras) étaient requis pour démontrer une non-infériorité en utilisant une analyse de non-infériorité binomiale avec une marge de non-infériorité de 15%, une puissance de 85%, un risque alpha de 0,05.</li> <li>- La taille de l'échantillon a été ajusté à 115 patients par bras pour tenir compte d'un taux d'attrition/d'abandon de 10%. La taille de l'échantillon a été fixée à 230 patients.</li> </ul>                                                      |
| Méthode de randomisation                        | <p>98 patients dans le bras Penumbra+3D<br/>100 patients dans le bras Penumbra</p> <p>Les patients ont été randomisés par centre selon un ration 1 : 1.<br/>Les patients randomisés qui ont été exclus pour des raisons angiographiques ont été suivis pendant 90 jours pour obtenir des données de sécurité.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Méthode d'analyse des résultats                 | <p>L'analyse du critère primaire d'efficacité a été conduite sur la population Per Protocol et l'analyse de sécurité a été conduite sur la population « Safety ». Une analyse en ITT a également été réalisée.</p> <p>Des statistiques descriptives ont été fournies, incluant le nombre d'observation, la moyenne, la médiane, l'écart type, le minimum et le maximum pour les variables continues et les nombres et pourcentages pour les variables discrètes.</p> <p>Les résultats recueillis lors des visites multiples ont été résumés à chaque visite.</p>                                                                       |

## RESULTATS

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                              |                                              |                                   |            |        |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|------------|--------|
| Nombre de sujets analysés                                  | - 198 patients randomisés                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                              |                                   |            |        |
|                                                            | Bras Penumbra + stent<br>retriever 3D                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                              | Bras Penumbra seul                           |                                   |            |        |
|                                                            | ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 98                                           | 100                                          |                                   |            |        |
|                                                            | Per Protocol                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 87                                           | 86                                           |                                   |            |        |
|                                                            | 15/198 patients ont été exclus pour des raisons angiographiques.<br>5 autres patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion / exclusion ainsi que 5 patients qui n'ont pas reçu le traitement attribué ont été exclus de l'analyse par protocole.<br>La population Per Protocol était de 173 patients |                                              |                                              |                                   |            |        |
| Durée du suivi                                             | 90 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                              |                                              |                                   |            |        |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes | Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les 2 groupes analysés.                                                                                                                                                                                                                            |                                              |                                              |                                   |            |        |
|                                                            | Caractéristiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              | Bras Penumbra + stent<br>retriever 3D (N=87) | Bras Penumbra seul (N=86)         | p          |        |
|                                                            | Age moyen (ans)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                              | 67,9                                         | 65,9                              | 0,2512     |        |
|                                                            | Femmes (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                              | 59,8                                         | 52,9                              | 0,4422     |        |
|                                                            | NIHSS médian à l'admission                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                              | 18                                           | 18                                | 0,3694     |        |
|                                                            | Glucose médian (mg/dL)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                              | 121,5                                        | 118,0                             | 0,9472     |        |
|                                                            | Pression artérielle systolique moyenne (mmHg)                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                              | 142,7                                        | 141,2                             | 0,4013     |        |
|                                                            | Traitement avec rt-PA IV (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              | 65,5                                         | 65,9                              | 1,0        |        |
|                                                            | Localisation de l'AVC                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Artère carotide interne                      |                                              | 14,9% (13)                        | 23,5% (20) | 0,1777 |
|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Artère carotide moyenne M1                   |                                              | 71,3% (62)                        | 63,5% (64) | 0,3297 |
|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Artère carotide moyenne M2                   |                                              | 13,8% (12)                        | 10,6% (1)  | 0,6428 |
|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Artère cérébrale postérieure                 |                                              | 0% (0)                            | 1,2% (1)   | 0,4942 |
|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Artère basilaire                             |                                              | 0% (0)                            | 1,2% (1)   | 0,4942 |
| Résultats inhérents aux critères de jugement principaux    | - La revascularisation du vaisseau atteinte, confirmée par angiographie, immédiatement après la procédure, définie par un score TIC1 2 ou 3 pour l'évaluation de l'efficacité                                                                                                                                   |                                              |                                              |                                   |            |        |
|                                                            | Efficacité                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bras Penumbra + stent<br>retriever 3D (N=87) | Bras Penumbra seul (N=86)                    | Différence (IC 90%) et p          |            |        |
|                                                            | mTICI 2-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 88,5%                                        | 85,9%                                        | 2,46% (-5,87%, 10, 79%)<br>0,0003 |            |        |
|                                                            | • Les résultats indiquent que la borne basse de l'intervalle de confiance à 90% de la différence des mTICI est de -5,87% et qu'elle est bien comprise dans la marge prédéfinie de -15%.                                                                                                                         |                                              |                                              |                                   |            |        |
|                                                            | • Non-infériorité en termes d'efficacité de la procédure Penumbra (aspiration) + stent retriever 3D par rapport à la procédure Penumbra seule et confirmée.                                                                                                                                                     |                                              |                                              |                                   |            |        |
|                                                            | - L'incidence des évènements indésirables graves liés au dispositif et à la procédure dans les 24h suivant la procédure                                                                                                                                                                                         |                                              |                                              |                                   |            |        |
|                                                            | Sécurité                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bras Penumbra + stent                        | Bras Penumbra seul                           | p                                 |            |        |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |                           |        |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|--------|
|                                                          | retriever 3D (N=86)                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |                           |        |
|                                                          | Effets indésirables graves dans les 24 h liés au dispositif                                                                                                                                                                                                    | 4,5%                                      | 4,5%                      | NS     |
|                                                          | Effets indésirables graves dans les 24 h liés à la procédure                                                                                                                                                                                                   | 10,2%                                     | 15,1%                     | NS     |
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Le taux d'évènements indésirables graves liés à la procédure et au dispositif n'étaient pas significativement différents entre les 2 bras.</li> </ul>                                                                   |                                           |                           |        |
| Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> <li>Un bon état fonctionnel 30 jours après la procédure, défini par une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS ou un score NIHSS ≤ 1 à la sortie ou un score mRS ≤ 2 à 30 jours</li> </ul>                        |                                           |                           |        |
|                                                          | Etat fonctionnel                                                                                                                                                                                                                                               | Bras Penumbra + stent retriever 3D (N=87) | Bras Penumbra seul (N=86) | p      |
|                                                          | Amélioration du score NIHSS ≥ 10 à la fin de la procédure                                                                                                                                                                                                      | 48.8% (42/86)                             | 49.4% (41/83)             | /      |
|                                                          | NIHSS 0-1 à la fin de la procédure                                                                                                                                                                                                                             | 19.8% (17/86)                             | 24.1% (20/83)             | /      |
|                                                          | mRS ≤ 2 à 30 jours                                                                                                                                                                                                                                             | 34.2% (27/79)                             | 34.6% (28/81)             | /      |
|                                                          | Bon état fonctionnel à la fin de la procédure ou à 30 jours                                                                                                                                                                                                    | 58.6% (51/87)                             | 57.0% (49/86)             | 0.8782 |
|                                                          | Aucune différence significative entre les deux bras n'a été relevée.                                                                                                                                                                                           |                                           |                           |        |
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>La proportion de patients ayant un score mRS ≤ 2 après 90 jours</li> </ul>                                                                                                                                              |                                           |                           |        |
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Un bon état neurologique 90 jours après la procédure, défini par un score mRS ≤ 2 OU un score mRS égal au score mRS pré-AVC si celui-ci était &gt; 2 OU une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS</li> </ul> |                                           |                           |        |
|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |                           |        |
|                                                          | Efficacité                                                                                                                                                                                                                                                     | Bras Penumbra + stent retriever 3D (N=87) | Bras Penumbra seul (N=86) | P      |
|                                                          | mRS 0-2 à 90 jours                                                                                                                                                                                                                                             | 41.6% (32/77)                             | 48.2% (40/83)             | 0,4260 |
|                                                          | Score mRS égal au score mRS pré-AVC si celui-ci était > 2                                                                                                                                                                                                      | 41.6% (32/77)                             | 48.2% (40/83)             | /      |
|                                                          | Amélioration du score NIHSS ≥ 10                                                                                                                                                                                                                               | 52.1% (37/71)                             | 51.9% (41/79)             | /      |
|                                                          | Bon état neurologique 90 jours                                                                                                                                                                                                                                 | 61.0% (47/77)                             | 60.2% (50/83)             | 1.0    |
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune différence significative entre les deux bras n'a été relevée.</li> </ul>                                                                                                                                         |                                           |                           |        |
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Résultats en termes de tolérance :</li> </ul>                                                                                                                                                                           |                                           |                           |        |
|                                                          | Le pourcentage d'évènements indésirables graves liés au dispositif, survenus dans les 24h était inférieur à 5% dans les 2 bras.                                                                                                                                |                                           |                           |        |
|                                                          | La mortalité toute cause                                                                                                                                                                                                                                       |                                           |                           |        |
|                                                          | L'incidence des hémorragies symptomatiques.                                                                                                                                                                                                                    |                                           |                           |        |
|                                                          | Sécurité                                                                                                                                                                                                                                                       | Bras Penumbra + stent retriever 3D        | Bras Penumbra seul        | p      |
|                                                          | Mortalité                                                                                                                                                                                                                                                      | 21,8%                                     | 23,5%                     | 0,8564 |
|                                                          | Hémorragies intra crânielles dans les 24h                                                                                                                                                                                                                      | 3,4%                                      | 3,5%                      | 1,0    |
|                                                          | Il n'y avait pas de différence significative en termes de tolérance entre les deux bras.                                                                                                                                                                       |                                           |                           |        |

## 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 0</b>    | No perfusion. No antegrade flow beyond the point of occlusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Grade 1</b>    | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Grade 2</b>    | 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 |
| <b>Grade 2b</b>   | Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized, but the filling is slower than normal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Grade 3</b>    | 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                                                                                                                         |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TIMI 0</b> | Absence complète de flux au-delà de l'obstruction.                                                                                 |
| <b>TIMI 1</b> | Passage du produit de contraste au-delà de la sténose sans opacification complète du lit d'aval.                                   |
| <b>TIMI 2</b> | Passage du produit de contraste au-delà de la sténose.<br>Opacification complète du lit d'aval.<br>Vitesse de lavage ralentie.     |
| <b>TIMI 3</b> | Passage du produit de contraste au-delà de la sténose.<br>Opacification complète du lit d'aval.<br>Vitesse de lavage non ralentie. |