

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 mai 2017

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

CONCLUSIONS

SOLITAIRE PLATINUM, stent retriever

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S.

Fabricant : Micro Therapeutics, Inc

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

Indications retenues :	Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le stent retriever SOLITAIRE PLATINUM doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.
Service Rendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent retriever SOLITAIRE PLATINUM dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë, - l'intérêt de santé publique attendu du stent retriever SOLITAIRE PLATINUM compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	- SOLITAIRE 2
Amélioration du SA	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge des références du stent retriever SOLITAIRE 2
Données analysées :	Aucune donnée spécifique au stent retriever SOLITAIRE PLATINUM n'est disponible.

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

	L'argumentaire de la demande d'inscription repose sur une démonstration d'équivalence technique entre les stents retrieveur SOLITAIRE 2 et SOLITAIRE PLATINUM ainsi que l'extrapolation des données spécifiques aux stents retrieveur de la gamme antérieure, SOLITAIRE FR.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La dimension organisationnelle et professionnelle visant à décrire la filière de soins spécialisée qui débute depuis le lieu de survenue de l'AVC jusqu'au retour à domicile du patient et à définir la coordination multidisciplinaire et l'organisation du maillage territorial par les pouvoirs ; publics et les sociétés savantes sera examinée ultérieurement. Cette évaluation aura notamment pour objectif de poser les conditions de réalisation et d'environnement en termes de : - constitution et coordination des équipes impliquées dans la prise en charge ; - plateau technique ; - modalités organisationnelles nécessaires à la mise en œuvre de la TM dans des conditions optimales. Dans l'attente de ces éléments, la Commission souhaite préciser les points suivants : Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. - Le geste de thrombectomie mécanique doit être réalisé dans un service de neuroradiologie interventionnel avec une équipe multidisciplinaire avec au moins ▸ un neuroradiologue interventionnel qualifié, ▸ un médecin anesthésiste réanimateur accompagné d'un infirmier d'anesthésie diplômé d'état, ▸ au moins deux autres personnes dont un manipulateur d'électroradiologie; la deuxième personne est, selon les besoins, soit un médecin, soit un infirmier, soit un manipulateur d'électroradiologie médicale.

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

	– Plateau technique La salle d'angiographie doit présenter les caractéristiques techniques minimales suivantes : ▸ capteur plan de dimensions minimales de 30 cm, soustraction, roadmap, ▸ acquisition tridimensionnelle pour la possibilité de réaliser des reconstructions de type scannographie sur table, ▸ moyens de radioprotection conformes à la réglementation en vigueur, ▸ salle répondant aux conditions d'anesthésie et d'asepsie identiques à celles d'un bloc opératoire, salle de surveillance post-interventionnelle comportant des dispositifs médicaux et un environnement adaptés.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retrieveur SOLITAIRE PLATINUM à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation des stents retrieveur en pratique courante française. La Commission souhaite que soit évalué en particulier les évènements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation.
Population cible :	Environ 8 000 patients

Avis 1 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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Référence	Diamètre de vaisseau recommandé		Diamètre intérieur minimum du microcatheter	Longueur du fil de poussée	Diamètre du stent	Longueur du stent	Repères radio-opaques		Distance entre les marqueurs radio-opaques du stent
	Min	Max	mm (pouces)	cm	mm	mm	distal	proximal	mm
SRD3-4-20-05	2,0	4,0	0,5 (0,021)	180	4	20	3	1	5
SRD3-4-20-10	2,0	4,0	0,5 (0,021)	180	4	20	3	1	10
SRD3-4-40-10	2,0	4,0	0,5 (0,021)	180	4	40	3	1	10
SRD3-6-20-10	3,0	5,5	0,7 (0,027)	180	6	20	4	1	10
SRD3-6-24-06	3,0	5,5	0,7 (0,027)	180	6	24	4	1	6
SRD2-6-40-10	3,0	5,5	0,7 (0,027)	180	6	40	4	1	10

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile.

Le dispositif de revascularisation intracrânien SOLITAIRE PLATINUM doit être utilisé avec les composants suivants (**non fournis** dans le conditionnement du stent retrieveur SOLITAIRE PLATINUM) :

- un microcathéter conçu pour la perfusion sélective sous contrôle médical d'agents thérapeutiques spécifiques ou de produits de contraste dans le système vasculaire des régions périphériques et innervées. Les références de SOLITAIRE PLATINUM : SRD3-4-20-05, SRD3-4-20-10 et SRD3-4-40-10 doivent être utilisées avec un microcathéter de diamètre distal interne de 0,021" au minimum. Les références de SOLITAIRE PLATINUM: SRD3-6-20-10, SRD3-6-24-06 and SRD3-6-40-10 doivent être utilisées avec un micro-cathéter de diamètre distal interne de 0,027" au minimum.
- un cathéter guide à ballonnet 8-9 F avec un diamètre interne minimum de 1,905 mm (0,075"),
- un microcathéter
- un fil guide
- un dispositif d'aspiration (seringue de 60 ml),
- un système de rinçage continu par une solution de chlorure de sodium ou une solution de chlorure de sodium héparinée,
- une valve hémostatique rotative (VHR),

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

- un pied porte sérum,
- un système de blocage de l'artère fémorale.

Le choix du modèle de ces accessoires est basé sur l'expérience et les préférences du praticien.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes.

Le stent retriever SOLITAIRE PLATINUM doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

SOLITAIRE 2

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif SOLITAIRE PLATINUM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le DQS Medizinprodukte GmbH (n° 0297), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système SOLITAIRE PLATINUM se compose d'un stent en nitinol (alliage nickel-titane) auto-expansible, sur lequel sont disposés des marqueurs radio-opaques en Platine Iridium. Il est présenté dans une gaine d'introduction, attaché à un « fil de poussée ».

Les références citées correspondent à l'inscription des références de SOLITAIRE PLATINUM, évolution de SOLITAIRE 2. La modification porte sur :

- L'ajout de rangées circonférentielles de 3 marqueurs radioopaques en platine iridium sur la longueur du stent, tous les 5, 6 ou 10 mm, en fonction des références.
- L'ajout d'une nouvelle longueur de stent de 24 mm,
- Le retrait de la longueur de stent de 15 mm.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43.5, 28/06/2016), les libellés actuels des actes pour la « désobstruction d'artère intracrânienne ¹ » ne

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

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

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.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les données non spécifiques se composent :

- Du rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes » rédigés par la HAS en 2016, en vue de l'inscription à la Liste des actes et prestations (LAP) ;
- Des résultats de l'étude française THRACE,
- Des données fournies par le demandeur concernant le dispositif SOLITAIRE FR.

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'EUNETHTA²,³, les métaanalyses les plus récentes (Touma⁴ et al, Goyal⁵ et al, Emprechtlinger⁶ et al) et la consultation des organismes professionnels de santé concernés.

Les 8 études retenues dans l'évaluation 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*⁷ (IMS III) incluant 656 patients,
 - L'étude SYNTHESIS EXPANSION⁸ incluant 362 patients,
 - L'étude MR RESCUE⁹ incluant 127 patients.

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

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

³ European Network for Health Technology Assessment. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment. Copenhagen: Eunetha; 2015. https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WVP5-SB16_Mechanical%20thrombectomy%20for%20acute%20ischaemic%20stroke.pdf

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

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

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

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

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

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

¹⁰ Selon la conférence de *Conférence de consensus publiée par l'ESO (European Stroke Organisation), l'ESMINT (European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy) et l'ESNR (European Society of Neuroradiology)*, les explications possibles de l'incapacité à démontrer la supériorité de la thrombectomie mécanique sur la thrombolyse IV étaient : 1°) le long délai entre l'apparition des symptômes et le traitement ; 2°) une mauvaise sélection des patients, la démonstration d'une occlusion artérielle n'étant par exemple pas obligatoire pour l'inclusion d'un patient ; 3°) un taux de repermeabilisation 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

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

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

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

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

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

Ces études 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.

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

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

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

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

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

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

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

Données d'efficacité

Auteur principal, année	Indications ou critères d'inclusion	Interventions		Mortalité toute cause à 90 jours	mRS 0 – 2 à 90 jours	Index de Barthel** (% de patients ayant un index > 95) à 90 jours	Score NIHSS* ‡	Taux de reperfusion (% de patients) 90 jours	Qualité de vie (EQ-5D)
		Types	n						
EUNETHA, 2015 Recherche 2005 - 2015 8 essais Suivi min 90 jours	Age ≥ 18 ans Localisation dans la circulation antérieure sauf (IMS III et SYNTHESIS EXPANSION) Score mRs Score NIHSS	contrôle endovasculaire	1 106 1312	201 /1 106 (16,6 %) 218/1 312 (18,2 %) RR 0,89 [0,73 ; 1,09], p = NS hétérogénéité NS	418/1 094 (38,2 %) 615/1 293(47,6 %) RR 1,36 [1,03 ; 1,80], p = 0,03 hétérogénéité < 0,0001 (I2 = 88,1 %)	3 essais (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT) 145/478 (30,3 %) 240/460 (52,2 %) RR 1,70 [1,45 ; 2,01], p < 0,0001 hétérogénéité NS	MR CLEAN score NIHSS médian à 24 h : Contrôle 16 (12 – 21) Endovasculaire 13 (6 – 20) SWIFT PRIME variation du score NIHSS médian à 24 h – 27 h : contrôle – 3,9 +/- 6,2 Endovasculaire 18,5 +/- 7,1 REVASCAT % de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥8 ou un score < 2 à 24 heures contrôle 20/100 Endovasculaire 59/100 EXTEND IA % de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥8 ou score 0 ou 1 à 3 jours contrôle 13/35 Endovasculaire 28/35	NR	ESCAPE à 90 jours (médiane) Contrôle 65 (IQR 60 – 90) Endovasculaire 80 (IQR 60 – 90) REVASCAT à 90 jours (médiane) Contrôle 0,32 (IQR 0,13 – 0,70) Endovasculaire 0,65 (IQR 0,21 – 0,79) MR CLEAN à 90 jours (médiane) Contrôle 0,66 (IQR 0,30 – 0,81) Endovasculaire 0,69 (IQR 0,33 – 0,85)
EUNETHA, 2015 5 essais publiés depuis 2014 Suivi min 90 jours	Age ≥ 18 ans Localisation dans la circulation antérieure	contrôle endovasculaire	649 633	122/649 (18,8 %) 97 /633 (15,3 %) RR 0,82 [0,60 ; 1,11], p = NS hétérogénéité NS	170/645 (26,4 %) 292 /633 (46,1 %) RR 1,72 [1,48 ; 1,99], P < 0,01 hétérogénéité NS	NR	NR	Score TICl 2b-3 58,7% - 88%	NR
Méta-analyse Touma et al, 2016	ECR Age ≥ 18 ans Utilisation de stent retriever	contrôle endovasculaire	N = 1287	NNE ↗ : 34,1 IC 95 % [-20,8 – 74,6] NNT ↗ ↗ : 30 IC 95 % [-48-14]	NNE ↗ : 188,5 IC 95 % [125,4 – 262] NNT ↗ ↗ : 6 IC 95 % [4-8]				

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

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

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

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

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

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

++ NNE : nombre

Données de sécurité

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

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

② Résultats de l'étude française THRACE

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

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

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

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

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

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

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

Les dispositifs utilisés étaient :

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

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

¹⁶ IQR (interquartile range) : écart interquartile

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

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

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

Les résultats de l'analyse per protocole réalisée chez 336 patients ne mettaient pas en évidence de différence entre le groupe thrombolyse IV associée à la thrombectomie mécanique et le thrombolyse IV seule (70/141 (49,6 %) dans le groupe thrombectomie mécanique + thrombolyse UV *versus* (83/195 (42,6 %) dans le groupe thrombolyse IV seule (p = NS). Les résultats sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats de l'étude THRACE

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

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

**2 patients perdus de vue

DS : déviation standard

IQR : intervalle interquartile

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

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

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

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

⑤ Données utilisant le stent retriever SOLITAIRE FR

Les 5 études prospectives, contrôlées, randomisées, multicentriques (EXTEND IA, SWIFT PRIME et REVASCAT, MR CLEAN et ESCAPE) comparant un traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA) ± thrombolyse IV à la thrombolyse IV seule sont fournies dans le dossier.

La métaanalyse de Sardar¹⁷ et al est également fournie dans le dossier. Cette métaanalyse incluant les 8 études retenues dans l'évaluation technologique d'EUNETHTA, n'a pas été retenue.

Le stent retriever SOLITAIRE FR était le seul stent retriever utilisé dans les études EXTEND IA, SWIFT PRIME et REVASCAT. Ces études détaillées dans le rapport de la HAS relatif à la « thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire » ne seront pas décrites à nouveau dans cet avis. Un tableau synthétisant les résultats de ces études est fourni dans le corps de l'avis. Les résumés tabulés de ces études sont en annexe.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique cependant l'arrêt prématuré de ces études pourrait engendrer une augmentation de la taille de l'effet.

Tableau 2 : Résumé des résultats des études EXTEND-IA, REVASCAT, et SWIFT PRIME

		Délai de mise en œuvre du traitement		Critère principal mRS modifié à 90 jours (critère secondaire pour EXTEND-IA)	Taux de patients indépendants = autonomie mRS ≤2 à 90 jours	Mortalité à 90 jours	Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique
		Requis	Réalisé				
EXTEND-IA (n = 70)	TEV + rt-PA	Avant 4h30, visible à l'imagerie	127 (93-162) min.	1 (0 à 3)	71%	9%	0%
	rt-PA	Avant 4h30, visible à l'imagerie	145 (105-180) min	3 (1 à 5)	40%	20%	6%
	p			P=0.02	P<0.01	NS	NS
				Reperfusion médiane à 24h visible à l'imagerie (%)			
	TEV + rt-PA			100 (100 à 100)			
	rt-PA			37 (-0.5 à 96)			
	p			P<0.001			
				Amélioration neurologique précoce n (%)			
	TEV + rt-PA			28 (80)			
	rt-PA			13 (37)			
	p			P<0.001			
SWIFT PRIME N = 196	TEV + rt-PA	dans les 6h	110.5 (85-156) min	2 (1-4)	60%	9%	0%
	rt-PA	Avant 4h30	117 (80-155) min	3 (2-5)	35%	12%	3.1%
	p			P<0.001	P<0.001	NS	NS

¹⁷ Sardar, P. et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* **36**, 2373–80 (2015)

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

REVASCAT* N = 206	TEV +rt-PA	un délai de 8h	117.5 (90-150) min	OR 1.7 (1.05-2.8)	43.7%	Odds ratio ajusté 2.1	(95% CI, 1.1– 4)	18.4%	1.9%
	TT référence dont rt- PA	Avant 4h30	105.0 (86- 137.55) min		28.2%			15.5%	1.9%
								NS	NS

*33/103 patients du groupe endovasculaire étaient contre-indiqués au rt-PA, thrombectomie non réalisée

④ Données non spécifiques à venir

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

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée spécifique au stent retriever SOLITAIRE PLATINUM n'est disponible.

L'argumentaire de la demande d'inscription repose sur une démonstration d'équivalence technique entre les stents retriever SOLITAIRE 2 et SOLITAIRE PLATINUM ainsi que l'extrapolation des données spécifiques aux stents retriever de la gamme antérieure, SOLITAIRE FR.

04.1.1.3. MATÉRIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance ont été mises à jour. L'analyse des données de matériovigilance de la gamme SOLITAIRE a été réalisée du 1er juin 2015 au 30 juin 2016. Durant cette période, [REDACTED] dispositifs ont été vendus en Allemagne, France, Italie et Royaume-Uni. Aucune déclaration de matériovigilance n'a été rapportée.

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

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

Aucune donnée spécifique au dispositif SOLITAIRE PLATINUM n'a été fournie. Les données disponibles concernent SOLITAIRE FR (version antérieure du dispositif SOLITAIRE PLATINUM). Elles regroupent 3 études contrôlées randomisées incluant 472 patients. La Commission considère que les modifications apportées au dispositif SOLITAIRE PLATINUM par rapport à SOLITAIRE 2, ne sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique et la tolérance de SOLITAIRE PLATINUM. Aussi, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur SOLITAIRE FR en faveur de SOLITAIRE PLATINUM.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA : le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 min après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'altéplase est précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4h30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administré¹⁸.
- 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)¹⁹.
- 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 consensus²⁰ ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

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

Les recommandations françaises sont les suivantes :

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

¹⁸ 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/>

¹⁹ 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.

²⁰ Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattie HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F19, Lees KR20; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke. 2016 Jan;11(1):134-47.

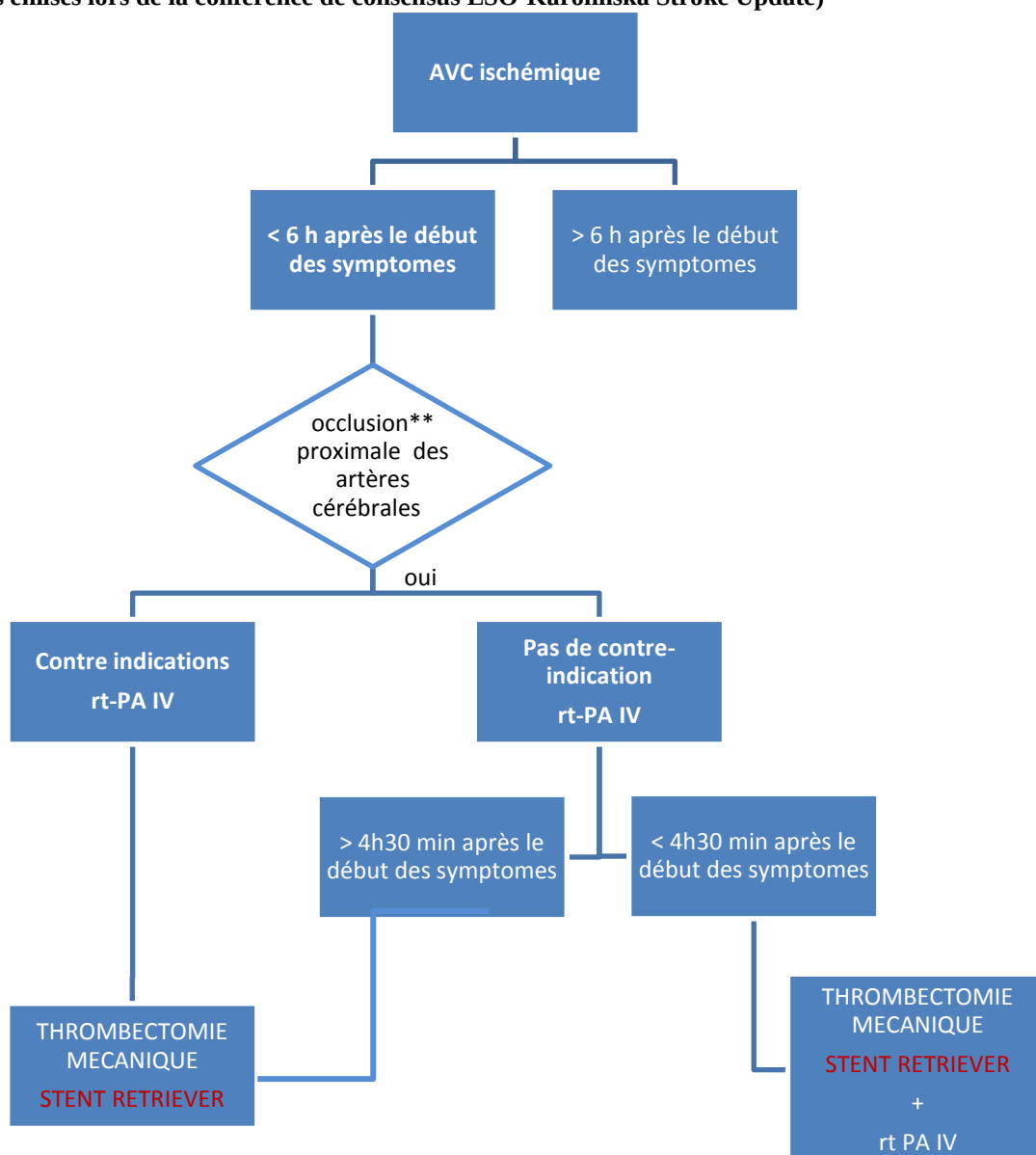
- La TM doit être réalisée avec des stents retrievers approuvés par les autorités de santé. (Grade A, Niveau 1a)
- D'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé peuvent être utilisés sous la responsabilité du neuroradiologue interventionnel si une recanalisation artérielle peut être obtenue de façon rapide, complète et sûre. (Grade C, Niveau 2a)

Sélection des patients

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

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



*carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire

** diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention - Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux.

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de handicap acquis de l'adulte, la seconde cause de démence et la troisième cause de mortalité après les cancers et l'infarctus du myocarde. En 2010, les maladies cérébrovasculaires ont été responsables de 32 500 décès. Les AVC représentent 90 % des décès par maladie cerebro-vasculaire avec 28 949 décès en 2010²¹.

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

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000 à 145 000 AVC par an, avec 15 à 20 % de décès au terme du premier mois et 75 % de patients survivant avec des séquelles. L'AVC a un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans ; 25 % des AVC surviennent chez les moins de 65 ans, et plus de 50 % chez les personnes de 75 ans et plus. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes).

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

Un AVC se produit toutes les quatre minutes.

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 séquelles²². Après un premier AVC, le risque de récurrence est important, estimé entre 30 et 43 % à cinq ans.

04.2.3. IMPACT

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

²¹ 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]

²² INSTRUCTION N° DGOS/R4/2015/262 du 3 août 2015 relative à l'organisation régionale des consultations d'évaluation pluri professionnelle post Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et du suivi des AVC.

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

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif SOLITAIRE PLATINUM est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes.

Le système SOLITAIRE PLATINUM doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut être aussi utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le geste de thrombectomie mécanique doit être réalisé dans un service de neuroradiologie interventionnel avec une équipe multidisciplinaire avec au moins²³:

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

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

SOLITAIRE PLATINUM est une évolution du stent retriever SOLITAIRE 2 qui est par conséquent le compareur retenu par la CNEDiMTS.

Aucune donnée spécifique au stent retriever SOLITAIRE PLATINUM n'est disponible.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison des stents retriever SOLITAIRE PLATINUM avec leur génération antérieure SOLITAIRE 2.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent retriever SOLITAIRE PLATINUM par rapport au stent retriever SOLITAIRE 2.

²³ Charte des conditions de réalisation de la thrombectomie mécanique en France. Société Française de neuroradiologie.
<http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/charte-thrombectomie>

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

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

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge des références du stent retriever SOLITAIRE 2

08 POPULATION CIBLE

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

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

Environ 1 % des patients bénéficient d'une thrombolyse^{24,25}.

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

Selon les experts 50²⁶% patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre, soit **environ 8 000 patients**, ce qui représente la population cible de SOLITAIRE PLATINUM dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

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

Tableau 3 Nombre de diagnostics d'infarctus cérébral en France (2010 – 2015)

	CIM 10	2010	2011	2012	2013	2014	2014 vs 2013	2015	2014 vs 2015
I63	Infarctus cérébral								
I630	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales	3 249	3 116	2 911	3 141	3 153	0,4%	3 590	+ 12,2 %
I631	Infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales	1 672	1 784	1 918	1 965	1 969	0,2%	2 152	+ 8,5 %
I632	Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé	3 647	3 804	3 917	4 302	4 849	13%	4 449	- 9,0%
I633	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales	12 342	13 148	14 358	15 348	15 510	1%	16 509	+6 %
I634	Infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales	8 598	9 231	10 164	11 235	11 864	6%	12 435	+ 4,6 %

²⁴ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

²⁵ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

²⁶ Smith WS, Lev MH, English JD *et al.* Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. Stroke. 2009 Dec;40(12):3834-40..

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

I635	Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères cérébrales, de mécanisme non précisé	12 693	13 045	15 305	17 110	18 213	6%	20 360	+ 10,6 %
I638	Autres infarctus cérébraux	9 603	10 539	11 962	13 226	13 652	3%	13 520	- 1 %
I639	Infarctus cérébral, sans précision	22 862	21 113	20 251	19 576	19 872	2%	20 085	+ 1 %
	TOTAL	74 666	75 780	80 786	85 903	89 082	4%	93 298	+ 5,5 %

La population cible de SOLITAIRE PLATINUM est estimée à environ 8 000 patients

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

ANNEXE I Résumé tabulé - Études Contrôlées randomisées

Référence	Étude EXTEND IA : Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2014;372(1)
Type de l'étude	Étude randomisée internationale multicentrique
Date et durée de l'étude	Durée totale de l'étude : 29 mois (26 mois de période de recrutement et 90 jours de suivi). - Première inclusion : Août 2012 - Dernière inclusion : Octobre 2014
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité du système SOLITAIRE associé à la thrombolyse IV versus la thrombolyse IV seule, dans les 6 heures, en termes d'amélioration de la reperfusion des vaisseaux traités et de la réponse neurologique précoce, chez les patients ayant eu un accident ischémique, visible à l'imagerie.
METHODE	
Critères de sélection	- Injection d'Altéplase IV dans le 4heures30 après le début des symptômes. - Pas de restriction d'âge - Pas de restriction de sévérité - Score de Rankin modifié < 2 avant l'infarctus cérébral - Imagerie : - Présence d'une occlusion dans la circulation antérieure : occlusion de l'artère carotide interne (ACI) ou occlusion du premier ou du second segment de l'artère cérébrale moyenne (ACM) - Mesure du volume de pénombre ischémique avec T max > 6 sec à l'aide d'un scanner de perfusion de base
Cadre et lieu de l'étude	10 centres : Australie (9) et Nouvelle Zélande (1)
Produits étudiés	Groupe endovasculaire : SOLITAIRE FR + Altéplase IV Groupe contrôle : Altéplase IV
Critère de jugement principal	Critère primaire composite prenant en considération : - La reperfusion, définie comme le pourcentage de réduction du volume de la lésion à 24h visible à l'imagerie, - La réponse neurologique précoce définie par la réduction de 8 points ou plus du score NIHSS ou un score de 0 ou 1 à 3 jours
Critères de jugement secondaires	- Score de Rankin modifié à 90 jours - Décès toutes causes confondues - Hémorragies intracrâniennes symptomatiques incluant toutes les hémorragies sous-arachnoïdiennes symptomatiques et les hémorragies intracérébrales symptomatiques
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Initialement 100 patients devaient être inclus. En octobre 2014, suite à la publication des résultats de l'étude MR CLEAN et suite aux résultats très positifs de l'étude EXTEND-IA dans le bras SOLITAIRE FR associé à l'Altéplase IV par rapport à l'Altéplase IV seul, le recrutement fut stoppé à 70 patients (test Haybittle-Peto par la procédure de Holm's).
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit de l'Altéplase IV associé à la thrombectomie mécanique (TM) soit de l'Altéplase IV seul. La randomisation est centralisée par internet et stratifiée selon le site de l'occlusion artérielle : artère carotide interne ou premier ou du second segment de l'artère cérébrale moyenne.
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été conduites en intention de traiter. Une méthode d'Haybittle-Peto a été appliquée au critère de jugement primaire composite : la première valeur z est supérieure à 3,29 et l'autre valeur z est supérieure à 3. La régression logistique a été utilisée pour comparer la différence inter groupe de réponse neurologique précoce indiquée par la réduction de 8 points ou plus du score NIHSS ou d'un score de 0 ou 1 à 3 jours après ajustement par l'âge et par rapport au point de comparaison du score NIHSS. Comme spécifié dans le protocole, la méthode de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisée pour le calcul de l'odds ratio du score de Rankin modifié.

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

RESULTATS					
Nombre de sujets analysés		70 patients traités (35 dans chaque groupe)			
Durée du suivi		24H – 3 jours -90 jours			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.				
	Caractéristiques des patients	Altéplase IV seul (n=35)	SOLITAIRE FR + Altéplase IV (n=35)		
	Moyenne d'âge	70,3 +/- 11,8	68,6 +/-12,3		
	H/F (%)	17 (49%)	17 (49%)		
	Score NIHSS	13 (9-19)	17 (13-20)		
	Antécédents d'hypertension	23 (66%)	21 (60%)		
	Antécédents de diabète	8 (23%)	2 (6%)		
	Temps entre l'apparition des premiers symptômes d'AVC et l'administration d'Altéplase (min)	145 (105-180)	127 (93-162)		
	Site de l'occlusion veineuse				
	Artère carotide interne (ICA)	11 (31%)	11 (31%)		
	1 ^{er} segment de l'artère cérébrale moyenne	18 (51%)	20 (57%)		
	Second segment de l'artère cérébrale moyenne	6 (17%)	4 (11%)		
	Volume du noyau ischémique visible à l'imagerie (ml)				
	Moyen	19,6 ± 17,4	18,9 ± 18,5		
	Médian	18 (4-29)	12 (4-32)		
Le traitement endovasculaire n'était pas réalisé chez 8 patients (22,5 %) : SOLITAIRE FR n'avait pas été déployé chez 8 patients dont 2 patients pour lesquels l'angiogramme n'était pas reçu. Les autres raisons étaient un thrombus ne pouvant pas être retiré (n = 4), la perforation d'un vaisseau lors de la manipulation du microcathéter (n =1) et la restauration du flux suite la mise en place d'un stent dans l'artère carotide intracrânienne (n = 1).					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère de jugement principal composite	Altéplase IV seul	SOLITAIRE + Altéplase IV	Odds ratio ajusté	P
	Reperfusion à 24h (% de patients) (IQR)	37 (-0,5-96)	100 (100-100)	4,7 (2,5-9,0)	< 0,001
	Récupération neurologique précoce	13 (37 %)	28 (80 %)	6,0 (2,0-18,0)	0,002
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires et tertiaires	Les résultats relatifs aux critères secondaires sont décrits dans les tableaux ci-dessous :				
	Critère de jugement secondaire	Altéplase IV N= 35	SOLITAIRE FR + Altéplase IV N= 35	Odds ratio ajusté	P
	Score de Rankin modifié médian à 90 jours (écart interquartile)	3 (1-5)	1 (0-3)	2,0	0,02
	Patients indépendants à 3 mois (nombre de patients)	14 (40 %)	25 (71 %)	4,2 (1,4-12)	0,01
	Critère de jugement tertiaire	Altéplase IV	SOLITAIRE FR	Odds ratio	Valeur P

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

	N= 35	+ Altéplase IV N= 35	ajusté	
Reperfusion >90 % à 24h sans symptômes intracérébraux (nombre de patients)	12 (34 %)	31 (89 %)	27,0 (5,5-135,0)	<0,001
Recanalisation à 24h (nombre de patients)	15 (43 %)	33 (94 %)	29,0 (5,4-155,0)	<0,001
Nombre de jours à domicile durant les 90 premiers jours	15 jours (0-69)	73 jours (47-86)	64 (28-90)	0,001

Événements indésirables	En termes d'évènements indésirables graves (hémorragie cérébrale symptomatique et hématome parenchymateux), aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes .				
	Critère de jugement secondaire	SOLITAIRE FR + Altéplase IV N= 35	Altéplase IV N= 35	Odds ratio ajusté	P
	Décès toutes causes confondues n (%)	7 (20 %)	3 (9 %)	0,45 (0,1- 2,1)	0,31
	Hémorragie cérébrale symptomatique* n (%)	2 (6 %)	0	Différence de risque (- 6 (-13 – 2))	NS
	Hématome intraparenchymateux* n (%)	3 (9 %)	4 (11 %)	Différence de risque (- 3 (-11 – 17)	NS

*chez un patient l'hémorragie était due à une perforation durant l'angiographie avant le déploiement de SOLITAIRE FR

Quatre (11,4 %) évènements indésirables pouvant être classés comme liés à la procédure ou au dispositif médical étaient rapportés :

- un hématome à l'aine nécessitant une perfusion dans le groupe endovasculaire (n = 1 patient).
- une embolisation dans un territoire vasculaire différent a été rapporté chez 2 patients mais n'a pas engendré de symptômes.

Une perforation survenue avant le déploiement du stent et ayant pour conséquence un hématome intraparenchymateux (n = 1 patient).

Référence	Etude SWIFT-PRIME : 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. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 372(24), 2285–95. ³
Type de l'étude	Étude randomisée, prospective, internationale multicentrique
Date et durée de l'étude	- Inclusion des patients de décembre 2012 à novembre 2014 - Suivi des patients pendant 90 jours
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie mécanique avec le stent le stent retriever SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 combinée à la thrombolyse IV par rapport à la thrombolyse IV seule dans un délai de 6 heures par rapport au début des symptômes des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë.
METHODE	
Critères de sélection	- Une injection d'Altéplase IV dans les 4 heures 30 après le début des symptômes - Un déficit neurologique modéré à sévère - Des critères d'imagerie : Patients avec une occlusion du premier segment de l'artère cérébrale moyenne (ACM), artère cérébrale intracrânienne (ACI) - Age 18 – 80 - Score mRs avant l'AVC ≤ 1 - NIHSS ≥ 8 et < 30 au moment de la randomisation Au moins 40 procédures de thrombectomie mécanique devaient avoir été réalisées dans tous les centres et au moins 20 procédures par an avec le stent retriever SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2.
Cadre et lieu de l'étude	39 centres : US et Europe
Produits étudiés	<u>Groupe endovasculaire</u> : stent SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2(Thrombectomie mécanique) + Altéplase IV <u>Groupe contrôle</u> : Altéplase IV
Critère de jugement principal	Score de Rankin modifié (mRS) à 90 jours
Critères de jugement secondaires	- Patients indépendants à 90 jours - Reperfusion immédiate après thrombectomie - Succès de la reperfusion à 27h - Symptômes d'hémorragie intracrânienne à 27h - Taux de mortalité à 90 jours
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	En Février 2015, l'étude a été interrompue prématurément compte-tenu des résultats de l'analyse intermédiaire. Le seuil d'efficacité du critère de jugement principal définit au préalable a été franchi (test de Breslow-Day, $p=0,73$).
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés en 1:1 dans les deux groupes. Afin d'équilibrer le nombre de patients dans les deux groupes, un algorithme de minimisation a été utilisé en tenant compte des quatre facteurs suivants : - site investigateur, - score NIHSS (≤ 17 vs > 17, sur une échelle de 0 à 42), - l'âge (< 70 ans contre ≥ 70 ans), - site de l'occlusion (artère cérébrale moyenne par rapport à l'artère carotide interne).
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été conduites en intention de traiter. Pour le critère de jugement principal, le score sur l'échelle Rankin modifiée à 90 jours a été analysé en utilisant des critères de réussite associant le changement dans les niveaux d'invalidité et la proportion de patients fonctionnellement indépendants. Les deux critères devaient être remplis pour que les résultats soient déclarés positifs. L'hypothèse statistique a été analysée au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel. Un test pour déterminer si les données des différents sites cliniques pourraient être mises en commun n'a montré aucun signe d'hétérogénéité de l'effet du traitement ($p = NS$ par le test de Breslow-Day) ; les résultats sont donc présentés en gestion commune. Toutes les <i>valeur-p</i> rapportées sont bilatérales.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	196 patients randomisés avant l'interruption de l'étude : 98 dans le groupe thrombectomie mécanique et 98 dans le groupe contrôle.

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

Durée du suivi	90 jours					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	À l'inclusion, les 2 groupes (98 patients par groupe) étaient comparables					
	Caractéristiques des patients		Altéplase IV seul	SOLITAIRE* + Altéplase IV		
	Nombre de patients		98	98		
	Moyenne d'âge		66,3 ans ± 11,3	65,0 ans ± 12,5		
	H/F (%)		45/96 (47 %)	54/98 (55 %)		
	Score NIHSS		17 (13-19)	17 (13-20)		
	Antécédents d'hypertension		15/97 (58 %)	12/98 (12 %)		
	Temps entre l'apparition des premiers symptômes d'AVC et l'administration d'Altéplase (min)		170 (80 – 155)	110,5 (85-156)		
	Site de l'occlusion veineuse					
	Artère carotide interne (ICA)		15/94 (16 %)	17/93 (18 %)		
	Premier segment de l'artère cérébrale moyenne		72/94 (77 %)	62/93 (67 %)		
	Second segment de l'artère cérébrale moyenne		6/94 (6 %)	13/93 (14 %)		
	*SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2					
	Le dispositif SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 était déployé chez 87 (89 %) des patients inclus dans le bras endovasculaire. Les raisons de la non utilisation du stent retriever étaient : résolution complète ou partielle de l'occlusion (n = 7), « non target » occlusion (n = 2), l'accès à l'occlusion n'était pas possible (perforation et dissection n = 2).					
Résultats inhérents au critère de jugement principal		Critère de jugement principal	Altéplase IV seul (N=98)	SOLITAIRE* + Altéplase IV (N=98)	P	
		Nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles	93	98		
		Score de Rankin modifié médian (mRS) à 90 jours (écart interquartile)	3 (2-5)	2 (1-4)	<0,001	
*SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		Critères de jugement secondaires	Altéplase IV seul (n=98)	SOLITAIRE* + Altéplase IV (n=98)	Risque Ratio	P
		Patients indépendants à 90 jours (nombre de patients)	33/93 (35 %)	59/98 (60 %)	1,7 (1,23-2,33)	<0.001
		Reperfusion immédiate (nombre de patients)	-	73/83 (88%)	-	-
		Succès de la reperfusion à 27h (nombre de patients)	21/52 (40 %)	53/64 (83 %)	2,05 (1,45-2,91)	<0.001
		Symptômes d'hémorragie intracrânienne à 27 h (nombre de patients)	3 (3 %)	0 (0 %)	0,00	NS
	*SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2					
Événements indésirables		Critères de jugement secondaires	Altéplase IV seul (n=98)	SOLITAIRE* + Altéplase IV (n=98)	Risque Ratio	P
		Hématome intraparenchymateux	7 (7 %)	5 (5 %)	0,71 (0,23 – 2,15)	NS
		Hémorragie sous-arachnoïdienne	1 (1 %)	4 (4 %)	3,96 (0,45-34,79)	NS
		Taux de mortalité à 90 jours (nombre de patients)	12/97 (12 %)	9/98 (9 %)	0,74 (0,33-1,68)	NS

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

	Symptômes d'hémorragie intracrânienne à 27 h (nombre de patients)	3 (3 %)	0 (0 %)	0,00	NS
	*SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 Le taux d'évènements indésirables graves à 90 jours était comparables entre les 2 groupes (35 (36 %) dans le groupe endovasculaire versus 30 (31 %) dans le groupe contrôle ; OR 1,15 (0,78 – 1,72 p = NS). Aucun évènement indésirable grave n'était considéré comme lié au dispositif. Sept évènements indésirables non graves était considéré comme lié au dispositif (5 patients) : 4 vasospasmes cérébraux, 1 hémorragie intraventriculaire, 1 hémorragie sous-arachnoïdienne, 1 extravasation.				

Référence	Etude REVASCAT : <i>Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):150417035025009.</i>
Type de l'étude	Étude randomisée, prospective, multicentrique, réalisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	Durée totale de l'étude : 28 mois (25 mois de période de recrutement et 90 jours de suivi). • Première inclusion : Novembre 2012 • Dernière inclusion : Décembre 2014
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie avec le stent SOLITAIRE FR en association au traitement de référence (dont l'Altéplase dans une fenêtre de 4 heures 30) par rapport au traitement de référence seul dans un délai de 8 heures par rapport au début des symptômes.
METHODE	
Critères de sélection	• Patients âgés entre 18-85 ans • Score NIHSS ≥ 6 lors de la randomisation • Imagerie : ▶ présence d'une occlusion artérielle cérébrale intracrânienne ▶ Score ASPECTS > 8 • Score de Rankin modifié ≤ 1 avant l'AVC
Cadre et lieu de l'étude	4 centres en Catalogne (Espagne)
Produits étudiés	• <u>Groupe test</u> : SOLITAIRE FR + traitement de référence dont Altéplase • <u>Groupe contrôle</u> : Traitement de référence dont Altéplase IV
Critère de jugement principal	Score de Rankin modifié mRS à 90 jours
Critères de jugement secondaires	• Score de Rankin modifié compris entre 0 et 2 à 90 jours • Évènement neurologiques graves à 24h • Indice de Barthel • Score NIHSS • Score d'EQ5D à 90 jours • Volume de l'infarctus • TICI
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	En raison de l'incertitude quant à la taille de l'effet du traitement sur le résultat principal, l'étude REVASCAT a été conçue comme une étude séquentielle. La première analyse intermédiaire a été réalisée comme prévu pour que 25% des patients aient terminé les 90 jours de suivi. Le recrutement de l'étude a été stoppé à la première analyse intermédiaire, pour question éthique, en raison des résultats en faveur de la thrombectomie mécanique dans les études MR CLEAN et ESCAPE.
Suite de l'étude REVASCAT :	
Méthode de randomisation	Randomisation des patients selon un ratio 1 :1 par une procédure informatisée, en temps réel. La randomisation a été stratifiée selon : • l'âge (≤ 70 ou > 70 ans), • le score NIHSS (6 à 16 ou ≥ 17), • la fenêtre thérapeutique ($\leq 4,5$ ou $> 4,5$ heures), • le site de l'occlusion • le centre investigateur
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été conduites en intention de traiter. Les résultats ont été analysés par régression logistique et sont aussi présentés en odds ratio ajustés et non ajustés
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	206 patients randomisés (103 dans le groupe test et 103 dans le groupe contrôle).

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

Durée du suivi	90 jours
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes à l'inclusion étaient comparables.

Caractéristiques des patients	Altéplase IV (n=103)	SOLITAIRE FR+ Altéplase IV (n=103)
Moyenne d'âge	67,2 ans ± 9,5	75,0 ans ± 11,3
H/F (%)	54 (52,4 %)	55 (53,4 %)
Score NIHSS	17 (12-19)	17 (14-20)
Antécédents d'hypertension	72 (69,9 %)	62 (60,2 %)
Temps entre l'apparition des premiers symptômes d'AVC et l'administration d'Altéplase (min)	105 (86,0 – 137,5)	117,5 (90-150)
Site de l'occlusion veineuse		
Artère carotide interne (ICA)	1 (1%)	0
Premier segment de l'artère cérébrale moyenne	65 (64,4 %)	66 (64,3 %)
Second segment de l'artère cérébrale moyenne	8 (7,9 %)	10 (9,8 %)

Suite de l'étude REVASCAT :

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Une différence significative entre le groupe traité par SOLITAIRE FR et le groupe contrôle était observée dans la distribution globale des scores de Rankin modifié (Odds Ratio commun =1,7 ;

Score on Modified Rankin Scale

0 1 2 3 4 5 6

Thrombectomy (N=103)

Control (N=103)

Patients (%)

IC à 95% : 1,05 à 2,8)

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

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	L'évaluation du succès de la revascularisation par la thrombectomie mécanique est réalisée à l'aide du score TICl, 65,7% de patients ont un score TICl de 2b ou de 3. En termes de qualité de vie, un score EQ5D supérieur est observé dans le groupe traité par thrombectomie mécanique : 0,65 versus 0,32 dans le groupe contrôle (OR=0,11 ; IC à 95% (0,02 – 0,21)).			
	Critères de jugement secondaires	Altéplase IV (n=103)	SSOLITAIRE FR+ Altéplase IV (n=103)	Valeur ajustée (IC 95%)
	Score de Rankin modifié entre 0 et 2 à 90 jours (nombre de patients)	29 (28,2 %)	45 (43,7 %)	OR 2,1 (1,1-4,0)
	Évènement neurologiques graves à 24 h (nombre de patients)	59/100 (59 %)	20/100 (20,0 %)	OR 5,8 (3,0-11,1)
	Indice de Barthel entre 95 et 100 à 90 jours (nombre de patients)	47/82 (57,3 %)	23/87 (26,4 %)	OR 4,2 (2,1-8,4)
	Score NIHSS à 90 jours (écart interquartile)	2,0 (0,0-8,0)	6,0 (2,0-11,0)	β -2,4 (-4,1- -0,8)
	Score médian d'EQ5D à 90 jours	0,65 (0,21-0,79)	0,32 (0,13-0,70)	β 0,11 (0,02 – 0,21)
	Volume de l'infarctus -Médiane (IQR) ml	16,3 (8,3–58,5)	38,6 (11,9-86,8)	P = 0,02
TICI 2b-3 (%)		-	65,7 %	
Événements indésirables	Le taux de mortalité à 90 jours n'était pas différent entre les 2 groupes (19 (18,4 %) dans le groupe endovasculaire versus 16 (15,5 %) dans le groupe contrôle, p = NS). Le nombre d'hémorragie intracrânienne symptomatique (SITS-MOST) ne différait pas entre les 2 groupes (1,9 % dans chaque groupe ; RR 95 %) 1,0 [0,1 – 0,7]). Trente complications liées à la procédure ou au dispositif étaient observées : 5 embolisations d'un autre territoire, 4 dissections, 5 perforations, 11 hématomes à l'aîne, 1 pseudoanévrisme à l'aîne, 4 vasospasmes nécessitant un traitement.			

Annexe II : ECHELLES D'EVALUATION

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

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

2) Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score

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

Échelles fonctionnelles

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

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

Score :

Échelle de Rankin

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

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

Annexe IV : Caractéristiques des études publiées entre 2014 et 2015

		MR CLEAN	EXTEND-IA <i>Étude interrompue</i>	ESCAPE <i>Étude interrompue</i>	SWIFT PRIME <i>Étude interrompue</i>	REVASCAT <i>Étude interrompue</i>	THRACE
Type d'étude		ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
Période de recrutement		2010 - 2014	2012 - 2014	2013 - 2014	2012 - 2014	2012 - 2014	2010 - 2015
Nombre de patients inclus		500 445 patients (89 %) traités par rt-PA avant randomisation	70 Tous les patients éligibles au rt-PA (exclusion des patients CI au rt-PA IV)	316 Patients éligibles et ceux contre-indiqués au rt-PA (45 (27,3 %) dans le groupe endovasculaire n'étaient pas traités par rt-PA IV et 32 (21,3 %) dans le groupe contrôle)	196 Tous les patients étaient éligibles au rt-PA IV (exclusion des patients CI au rt-PA IV)	206 Tous les patients étaient CI (33 (32 %) au rt-PA ou en échec de fibrinolyse	414 Tous les patients étaient éligibles au rt-PA IV (exclusion des patients CI au rt-PA IV)
Bras contrôle		267 rt-PA IV	35 rt-PA IV	150 rt-PA IV	98 rt-PA IV	103 rt-PA IV	208 rt-PA IV
Traitement endovasculaire		233 Thrombolyse IA STENT RETRIEVER (190 (81,5 %) dont 66 % TREVO	35 SOLITAIRE FR (100 %) Implanté chez 27 patients (77,1 %)	165 14 (8,4 %) non traités par TM* 130/151 traités par STENT RETRIEVER (dont 100 avec SOLITAIRE)	98 SOLITAIRE FR ou SOLITAIRE 2 (89% des patients)	103 SOLITAIRE FR (98 (95,1%) des patients)	204 59 (28,9 %) non traités par thrombectomie STENT RETRIEVER (dont 109 SOLITAIRE et 5 TREVO) implantés chez 116 (83 %) des patients
Début de la thrombectomie		< 6h	< 6 h	< 12 h	< 6 h	< 8 h	< 5 h
Durée de suivi		90 jours	90 jours	90 jours	90 jours	90 jours	90 jours
Sélection des patients	Age	≥ 18 ans	≥ 18 ans	≥ 18 ans	18-80 ans	18-80 ans	18 – 80 ans
	score NIHSS	≥ 2	Pas de restriction de sévérité selon le	Non spécifique index de	8 et 29	> 6	10 - 25

	S²⁷		score NIHSS, mRS > 2	Barthel ≥90 avant l'AVC			
	Imagerie	Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle confirmée sur l'imagerie. Patients avec une occlusion distale de la carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2) ou de l'artère cérébrale antérieure (A1 ou A2), diagnostiquée par angioscanner CT, CTA, MRA ou DAS.	Tous les patients avaient soit une occlusion de l'artère carotide interne (ACI) soit une occlusion du premier ou second segment de l'artère cérébrale moyenne (ACM) un infarctus de < 70 ml et un volume de pénombre ischémique (T max > 6 sec) sur le scanner de perfusion de base, avec possibilité de reperfusion des tissus	Modalité d'imagerie spécifique ; l'angioscanner multiphase qui permet une sélection rapide des patients sur une cartographie de collatéralité favorable. Patients ayant une zone infarctée réduite (score ASPECTS compris entre 6 et 10), une occlusion artérielle intracrânienne proximale et une circulation collatérale modérée à bonne.	Patients avec une occlusion d'un gros vaisseau (artère cérébrale moyenne M1, occlusion ACI intracrânienne) diagnostiquée par angioscanner CT, CTA	Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle proximale antérieure confirmée sur l'imagerie ACI (occlusion ACI distale ou T), segment ACM-M1 ou tandem proximal ACI/ACM-M1 sans occlusion ou sténose cervicale	Occlusion de l'artère carotide, de l'artère cérébrale moyenne (M1) ou du tiers supérieur du tronc basilaire
Critère principal	mRs à 90 jours	Critère primaire composite Reperfusion, définie comme le pourcentage de réduction du volume de la lésion à 24h visible à l'imagerie, Réponse neurologique précoce définie par la réduction de 8 points ou plus du NIHSS ou un score de 0	mRS à 90 jours	mRS à 90 jours	mRS à 90 jours	mRS à 90 jours	mrRs à 90 jours

		ou 1 à 3 jours.				
Evènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure	20/233 (8,6 %)	4 (11,4 %)	18 patients dont 4 EIG	5 patients (7 EI non graves) (5,1 %)		
Hématome au site d'accès	-	1 (2,8 %)	12 (7,2 %)	-	11 (10,7 %)	3 (2 %)
Dissection	4 (1,7 %)	1 (2,8 %)	1 (0,6 %)	-	4 (3,9 %)	5 (3 %)
Paralysie d'un nerf crânien	-	-	1 (0,6 %)	-	-	-
Hémorragie sous-arachnoïdienne	-	-	1 (0,6 %)	-	-	-
Embolisation d'un nouveau territoire	20 (8,6 %)	2 (5,7 %)	-	1	5 (4,9 %)	9 (6 %)
Perforation	2 (0,9 %)	-	-	-	5 (4,9 %)	1 (1 %)
Vasospasme	-	-	-	4 (4,0 %) (sans séquelle clinique)	4 (3,9 %) (nécessitant un traitement)	33 (23 %)
Hémorragie intraventriculaire	-	-	-	1	-	-
Extravasation	-	-	-	1	-	-
Pseudoanévrisme à l'aîne	-	-	-	-	1 (1,0 %)	-