

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 juillet 2018

Faisant suite à l'examen du 10/07/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/07/2018

CONCLUSIONS

SOLITAIRE 2, stent retriever

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : Micro Therapeutics, Inc (États-Unis)

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 à 16 heures après le début des symptômes. Les patients sélectionnés doivent répondre aux critères d'éligibilité suivants : occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; Score mRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml ; ratio du mismatch $> 1,8$.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent retriever SOLITAIRE 2 dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë - l'intérêt de santé publique attendu du stent retriever SOLITAIRE 2 compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	Traitement médical optimal
Amélioration du SA :	ASA II
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle références de SOLITAIRE 2 inscrites sur la LPPR (15 juillet 2020)

Données analysées :	Les données retenues sont non spécifiques du stent SOLITAIRE 2 - Les résultats de l'étude DEFUSE 3 prospective, multicentrique, randomisée ; - Les résultats de l'étude DAWN prospective, multicentrique, randomisée ;
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 de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu doit être conforme à celle définie dans le rapport « Organisation avec thrombectomie mécanique de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu » 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 endovasculaires sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.
Conditions du renouvellement :	Pour rappel, la CNEDiMTS dans son avis du 4 octobre 2016, avait subordonné le renouvellement d'inscription du stent retriever SOLITAIRE 2 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 à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française. La Commission souhaitait 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. Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi particulier.
Population cible :	Compte tenu des évolutions organisationnelles et de l'absence de données épidémiologiques fiables la population cible de SOLITAIRE 2 dans l'extension d'indication retenue ne peut pas être estimée.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) : La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'extension des indications thérapeutiques **pour 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 24 heures après le début des symptômes.**

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les 5 modèles et références proposés par le demandeur pour le dispositif SOLITAIRE 2 sont les suivants :

Référence	Diamètre de vaisseau recommandé		Diamètre intérieur minimum du microcatheter	Longueur du fil de poussée	Diamètre du stent	Longueur du stent	Repères radio-opaques	
	Min	Max					distal	proximal
SRD2-4-15	2,0	4,0	0,5 (0,021)	180	4	15	3	1
SRD2-4-20	2,0	4,0	0,5 (0,021)	180	4	20	3	1
SRD2-4-40	2,0	4,0	0,5 (0,021)	180	4	40	3	1
SRD2-6-20	3,0	5,5	0,7 (0,027)	180	6	20	4	1
SRD2-6-30	3,0	5,5	0,7 (0,027)	180	6	30	4	1

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile.

Le dispositif de revascularisation intracrânien SOLITAIRE 2 doit être utilisé avec les composants suivants (**non fournis** dans le conditionnement du stent retrieveur SOLITAIRE 2) :

- 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 2 : SRD2-4-15, SRD2-4-40 et SRD2-4-20 doivent être utilisées avec un microcathéter de diamètre distal interne de 0,021". Les références de SOLITAIRE 2 : SRD2-6-20 et SRD2-6-30 doivent être utilisées avec un micro-cathéter de diamètre distal interne de 0,027",
- un cathéter guide à ballonnet 8-9 F avec un diamètre interne minimum de 1,905 mm (0,075"),
- 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.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

Le système SOLITAIRE 2 est indiqué pour 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 24 heures après le début des symptômes.

Le stents retriever SOLITAIRE 2 doit être utilisé en association avec la thrombolyse IV. Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seuls en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Les indications du marquage CE sont les suivantes :

Le dispositif de revascularisation SOLITAIRE 2 est destiné à restaurer le flux sanguin chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ischémique lié à une importante occlusion vasculaire intracrânienne. Les patients non-admissibles à l'administration de l'activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (tPA IV) ou dont la thérapie par tPA IV a échoué sont des candidats potentiels pour le traitement.

Le dispositif de revascularisation SOLITAIRE 2 doit uniquement être utilisé par des médecins formés aux procédures de cardiologie interventionnelle et au traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est la thrombolyse intraveineuse

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent retriever SOLITAIRE 2 est inscrit sur la LPPR par arrêté du 7 juillet 2017¹ (JO du 12 juillet 2017) dans les indications suivantes :

« 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 2 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 ».

La date de fin de prise en charge est fixée au 15 juillet 2020.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

¹ Arrêté du 7 juillet 2017 portant inscription du stent retriever SOLITAIRE II de la société MEDTRONIC France au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000035168472&fastPos=6&astReqId=326076525&oldAction=rechExpTexteJorf>

03.2. DESCRIPTION

Le système SOLITAIRE 2 se compose d'un stent en nitinol (alliage nickel-titane) auto-expansible, sur lequel sont disposés des marqueurs radio-opaques en Platinium Iridium. Il est présenté dans une gaine d'introduction, attaché à un « fil de poussée ».

Le choix de la taille du dispositif de revascularisation intracrânien SOLITAIRE 2 est effectué en fonction du diamètre du vaisseau le plus petit au niveau du thrombus et sa longueur devra être au moins aussi longue que le thrombus.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 52, 02/06/2018), les libellés actuels des actes pour la « désobstruction d'artère intracrânienne² » 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.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans ses avis du 4 octobre 2016, la CNEDiMTS avait octroyé un service attendu suffisant pour le stent retrievers SOLITAIRE 2 dans « la 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 2 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 » et une amélioration du service attendu importante (ASA II) :

- Par rapport à la thrombolyse IV, chez les patients chez lesquels le dispositif était utilisé en association avec la thrombolyse IV.
- dans la prise en charge de l'AVC à la phase aigüe, en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Cette demande reposait sur

- des données non spécifiques :
 - le rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes » rédigés par la HAS en 2016, en vue de l'inscription à la Liste des actes et prestations (LAP) ;
 - les résultats de l'étude française THRACE,
 - les données concernant le dispositif SOLITAIRE FR : études EXTEND IA, SWIFT PRIME et REVASCAT.

² 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.

Aucunes données spécifiques à SOLITAIRE 2 et SOLITAIRE PLATINUM n'étaient disponibles. SOLITAIRE 2 était utilisé dans l'étude SWIFT PRIME, cependant aucune analyse en sous-groupe ne permettait d'individualiser les résultats spécifiques à SOLITAIRE 2.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies dans le dossier sont les suivantes :

- Les données non spécifiques fournies au moment de l'inscription des stents retriever SOLITAIRE 2 et SOLITAIRE PLATINUM. Ces données ayant été détaillées dans les avis précédent, elles ne seront pas à nouveau décrites.
- Les résultats à 1 an de l'étude REVASCAT³ (Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion resenting within Eight Hours of Symptom Onset), prospective, multicentrique avait pour objectif de comparer un traitement médical seul au traitement médical associé à la thrombectomie chez des patients éligibles au traitement par altéplase dans les 4h30 min après le début des symptômes et sans revascularisation après 30 min de perfusion de l'altéplase ou en cas de contre-indication ou d'inéligibilité à l'altéplase, dans un délai de 8 h après le début des symptômes. La population incluse dans cette étude ne correspondant pas à la population pour laquelle l'extension d'indication est revendiquée, cette étude n'a pas été retenue.
- La méta-analyse par comparaison indirecte de Saber⁴ et al avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité des dispositifs de thrombectomie entre eux et versus le traitement médical. Les essais SWIFT, TREVO 2, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT et THERAPY étaient retenus. Cette méta-analyse en réseau inclus d'une part des études déjà décrites au moment de l'inscription, d'autres part les critères d'inclusion des patients dans ces études ne correspondant pas à l'extension des indications thérapeutiques, elle n'a pas été retenue.
- Les résultats de l'étude DEFUSE 3^{5, 6} prospective, multicentrique, randomisée ;
- Les résultats de l'étude DAWN spécifique des stents retriever de la gamme TREVO.

❶ **L'étude DEFUSE 3** (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3), prospective, multicentrique (38 centres aux États-Unis), en insu et en ouvert avait pour objectif de comparer l'efficacité le traitement médical seul au traitement médical associé à la thrombectomie mécanique chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure (artère carotide interne ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne), avec un mismatch définit par une volume d'ischémie < 70 ml, un rapport tissu hypoperfusé (Tmax ≥ 6s) / zone d'ischémie > 1,8 et un volume de mismatch > 15ml et traitée entre 6 et 16 heures après le début des symptômes.

Cet essai a été réalisé selon un design adaptatif.

Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la distribution des scores mRS à J90 (évalué par un évaluateur certifié ne connaissant pas les groupes de traitements).

³ Dávalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Román LS, et al. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(5):369–76.

⁴ Saber H, Rajah GB, Kherallah RY, Jadhav AP, Narayanan S. Comparison of the efficacy and safety of thrombectomy devices in acute stroke : a network meta-analysis of randomized trials. *J Neurointerv Surg.* 2017 Dec 15. pii: neurintsurg-2017-013544.

⁵ Albers G, Marks M, Kemp S, Investigators D 3. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;1–11.

⁶ Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke.* 2017;12(8):896–905.

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux de mortalité à 90 jours et la survenue d'hémorragie⁷ intracrânienne symptomatique dans les 36 heures.

Résultats

Entre mai 2016 et mai 2017, 182 patients étaient randomisés (90 patients dans le groupe traitement médical et 92 patients dans le groupe traitement médical et thrombectomie⁸).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. Un stent retriever était utilisé chez 74 patients (le nombre de dispositif SOLITAIRE et la génération du dispositif utilisé n'était précisé), un dispositif de thromboaspiration seul chez 25 patients. Seuls 10 patients (11 %) étaient traités par thrombolyse IV dans le groupe traitement médical + thrombectomie mécanique et 8 patients (9%) dans le groupe traitement médical seul.

Trois patients étaient perdus de vue à 90 jours.

Les résultats décrits portent sur une analyse intermédiaire sur un sous-groupe de 182 patients (environ 40% des patients inclus dans DEFUSE 3 avaient des caractéristiques identiques à DAWN). Les caractéristiques des patients sont décrites dans le résumé tabulé en annexe.

– Efficacité

Le groupe traitement médical et thrombectomie mécanique était associé à une distribution de scores mRS plus favorable à 90 jours par rapport au groupe thrombolyse IV seule (OR non ajusté = 2,77 ; IC 95 % [1,63 - 4,70] ; $p < 0,001$) (Critère de jugement principal).

– Événements indésirables

62 événements indésirables graves étaient rapportés chez 40 (43,5 %) patients dans le groupe traitement médical + thrombectomie et 68 événements indésirables graves chez 48 (53,3%) patients dans le groupe traitement médical seul.

Des complications associées au dispositif de thrombectomie étaient rapportées chez 2 patients : une perforation d'un vaisseau induisant une hémorragie sous arachnoïdienne et une augmentation de 3 points du score NIHSS et un vasospasme.

Les principaux résultats sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultat de l'étude DEFUSE 3

	Traitement médical + thrombectomie mécanique (n = 90)	Traitement médical (n = 92)	OR (95 % IC)	P
Critère de jugement principal Score de Rankin médian à 90 jours (interquartile)	3 (1–4)	4 (3–6)	2.77 (1.63–4.70) [§]	<0.001

⁷ Une hémorragie intracrânienne symptomatique était définie par une augmentation d'au moins 4 points du score NIHSS associé à une hémorragie intracrânienne visible sur l'imagerie dans les 36 heures après le début des symptômes.

⁸ Among the 107 patients who did not meet baseline imaging criteria, 45 (42%) did not have a target vessel (ICA or M1) occlusion and/or no perfusion lesion, 45 (42%) had a large ischemic core (core >70 mL and/or ASPECTS <6), 8 (7%) had a matched lesion (mismatch ratio <1.8 and/or mismatch volume <15mL), and 9 (8%) met other imaging exclusion criteria. Among the 7 patients who did not meet clinical criteria alone, 2 were outside the 6-16 hour time-window, 2 had mild symptoms (NIHSS <6), and 3 met other clinical exclusion criteria.

Critère de jugement secondaire				
Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	41 (45)	15 (17)	2.67 (1.60–4.48)	<0.001
Sécurité				
Critère de jugement principal Décès à 90 jours n (%)	13 (14)	23 (26)	0.55 (0.30–1.02)	0.05
Critère de jugement principal Hémorragie intracrânienne symptomatique	6 (7)*	4 (4)**	1.47 (0.40–6.55)	NS
Dégradation neurologique précoce	8 (9)	11 (12)	0.71 (0.30–1.69)	NS
Hématome intraparenchymateux type 2	8 (9)	3 (3)	2.61 (0.73–14.69)	NS
Imagerie				
Augmentation du volume médian de la zone d'ischémie entre l'inclusion et 24 h (ml) (interquartile)	23 (10–75)	33 (18–75)	-	NS
reperfusion > 90 % à 24h (interquartile)	59/75 (79)	12/67 (18)	4.39 (2.60–7.43)	<0.001
Recanalisation complète à 24 h (interquartile)	65/83 (78)	14/77 (18)	4.31 (2.65–7.01)	<0.001
Score TICI 2b 3	69/91 (76)	-	-	-

§ OR non ajusté. OR avec ajustement en fonction des facteurs de stratification était de 3.36 (95% CI, 1.96 to 5.77; P<0.001).

*5 patients sont décédés **2 patients sont décédés

L'analyse en sous-groupe a été réalisée chez 182 patients. La première analyse intermédiaire était prévue pour 200 patients évalués à 90 jours. La puissance de cette analyse est ainsi inférieure à celle prévue.

🎯 **L'étude DAWN** prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert (design adaptatif avec une approche bayésienne), avec une évaluation en aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie associée à un traitement médical au traitement médical seul chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure (artère carotide interne ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne ou les 2), avec un mismatch radio-clinique et traitée entre 6 et 24 heures après le début des symptômes.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Signes cliniques et symptômes consistant avec le diagnostic d'AVC ischémique à la phase aigüe et patients appartenant à l'un des groupes suivants :
 - Échec de la thrombolyse IV (occlusion persistante après 60 minutes)
 - Contre-indications à la thrombolyse IV
- Occlusion de l'artère carotide interne et/ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, moins de 1/3 de l'artère cérébrale moyenne impliquée
- Traitement dans les 6 à 24 heures après le dernier moment connu en bonne santé,
- NIHSS ≥ 10 à l'inclusion
- Age ≥ 18 ans
- Score de Rankin avant l'inclusion 0 ou 1
- Mismatch (décalage entre les symptômes et la taille de la lésion) radio-clinique défini en fonction de l'âge, du score NIHSS et du volume d'ischémie évalué sur un scanner de perfusion ou IRM (logiciel RAPID) :
 - Groupe A : Patients ≥ 80 ans ; avec un score NIHSS ≥ 10 et un volume d'ischémie < 21 ml
 - Groupe B : âge < 80 ans avec un score NIHSS ≥ 10 et volume d'ischémie < 31 ml
 - Groupe C : âge < 80 ans, NIHSS ≥ 20 et volume d'ischémie entre 31 et 51 ml.

Le critère de jugement principal associait le nombre de patients ayant un score de Rankin 0-2 à 90 jours au score de Rankin pondéré par l'utilité (utility weighted mRS) qui évaluait la probabilité que l'utilisation du stent retriever de la gamme TREVO (TREVO ProVue et XP PROVUE) augmentait le score de Rankin attendu par rapport au traitement médical seul. Le taux de succès était défini par une probabilité supérieure à 0,986. La puissance de l'étude était de 86 %

Résultats

Entre septembre 2014 et février 2017, 206 patients étaient inclus : 107 patients dans le groupe thrombectomie associé à un traitement médical et 99 patients dans le groupe traitement médical. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le résumé tabulé en annexe.

Les 2 groupes étaient comparables sauf pour la présence plus élevée de fibrillation atriale et d'AVC du réveil dans le groupe thrombectomie et plus de patients traités par thrombolyse IV dans le groupe contrôle. Cette étude a été arrêtée en raison des résultats positifs dans le groupe thrombectomie. Les résultats décrivent l'analyse à 31 mois.

Les résultats sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

– Efficacité

La thrombectomie était réalisée chez 105/107 patients. Une angioplastie de la carotide ipsilatérale était effectuée chez 3 patients. Le dispositif utilisé était un stent retriever de la gamme TREVO pour 102 patients.

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude DAWN

	thrombectomie mécanique + traitement médical (n = 107)	Traitement médical (n = 99)	Différence absolue(95 % IC\$)	Différence ajustée (95% IC\$)	Probabilité de supériorité à posteriori
Critère de jugement principal					
Score d'utilité pondérée du score de Rankin (mRS) à 90 jour	5.5±3.8 [4,8 – 6,2]	3.4±3.1 [2,7 – 4,0]	2.1 (1.2–3.1)	2.0 (1.1– 3.0)	> 0,999
Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	52 (49)	13 (13)	36 (24-47)	33 (21-44)	>0,999
Critère de jugement secondaire					
Réponse précoce^α	51 (48)	19 (19)	29 (16–41)	3 (2–4) (RR°)	<0.001**
Recanalisation à 24 h n (%)	82 (77)	39 (39)	40 (27–52)	2 (2–4)	<0.001**
Imagerie					
Augmentation du volume médian de la zone d'ischémie entre l'inclusion et 24 h (ml) (interquartile)	1 (0-28)	13 (0-42)			< 0,0003
Score TICI 2b 3	90 (84)				

\$IC intervalle de crédibilité

^α définie par une diminution ≥ 10 points par rapport à l'inclusion du score NIHSS ou score NIHSS 0 ou 1 à 5-7 jours ou à la sortie de l'hôpital

– Sécurité

Les taux d'événements indésirables graves ne différaient pas entre les groupes de traitement. Le taux de dégradation neurologique était inférieur dans le groupe thrombectomie (14%) par rapport aux groupe contrôle (26%).

Trente-six événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure étaient rapportés, parmi ceux-ci 5 événements étaient considérés comme graves : 1 œdème pulmonaire, 1

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

pseudoanévrisme vasculaire, 1 œdème cérébral, un AVC hémorragique, 1 hémorragie sous-arachnoïdienne.

Les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Événements indésirables

	thrombectomie mécanique + traitement médical (n = 107)	Traitement médical (n = 99)	Différence absolue (95 % IC)	Risk ratio (IC 95 %)
Décès liés à l'AVC à 90 jours	17 (16)	18 (18) –	–2 (–13 to 8)	1 (1 to 2)
Décès toutes causes à 90 jours	20 (19)	18 (18)	1 (–10 to 11)	1 (1 to 2)
Hémorragie intracrânienne symptomatique à 24 heures	6 (6)	3 (3)	3 (–3 to 8)	2 (1 to 7)
Dégradation neurologique à 24 h	15 (14)	26 (26)	–12 (–23 to –1)	1 (0 to 1)
Complications liées à la procédure	7 (7)	NA		
Embolisation distale dans un autre territoire	4 (4)	NA		
Dissection artérielle intramurale	2 (2)	NA		
Perforation artérielle	0	NA		
Complication au site d'accès ayant conduit à une intervention	1 (1)	NA		

Les résultats d'efficacité mettent en évidence chez les patients sélectionnés un score mRS ≤ 2 mesuré à 90 jours après l'AVC, meilleur chez les patients traités par thrombectomie par rapport au patient sans thrombectomie. Traiter 2 patients par thrombectomie permet d'améliorer le score de handicap pour l'un d'entre eux et traiter 2,8 patients permet de gagner l'indépendance fonctionnelle d'un patient.

Les études DAWN et DEFUSE 3 ont pour principale limite l'arrêt prématuré de l'étude à la première analyse intermédiaire pouvant ainsi surestimer l'effet du traitement

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Le registre STRATIS⁹, prospectif, multicentrique (55 centres aux États-Unis), non randomisé avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du stent retriever SOLITAIRE en condition réelle d'utilisation, chez les patients ayant un AVC ischémique associé à l'occlusion d'une artère de gros calibre.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Occlusion confirmée d'un large vaisseau intracrânien, associée à des symptômes,
- Intention de traiter avec un stent-retriever Medtronic,
- Traitement dans les 8 h après le début des symptômes,
- Score mRS ≤ 1 avant le début des symptômes,
- Score NIHSS ≥ 8 et ≤ 30 ,
- Patient ne participant pas à une étude randomisée contrôlée.

Le critère de jugement principal était le score mRS à 90 jours.

Entre août 2014 et juin 2016, 1 000 patients étaient inclus. Seize patients étaient exclus de l'analyse.

A 90 jours :

- 56,5 % des patients ont obtenu un score mRS compris entre 0 et 2,

⁹ Mueller-Kronast NH et al. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. Stroke. 2017 Oct;48(10):2760-2768

- 43,2 % des patients avaient un score mRS compris entre 0 et 1.

En termes de morbi-mortalité, le taux d'événements dus à une détérioration neurologique était de 9,2 %, dont une incidence d'événements graves liés au dispositif de 0,2 % et à la procédure de 1,7 %. La mortalité toute cause à J90 était de 14,4 %.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 1^{er} octobre 2016 et le 31 octobre 2017 :

- 7 événements indésirables relatifs aux dispositifs de revascularisation intracrâniens SOLITAIRE suivants, ont été notifiés aux autorités compétentes européennes :
 - Endommagement du stent-retrieveur, entraînant une résistance lors du retrait du dispositif après la thrombectomie (n = 2). Dans les deux cas, l'analyse du dispositif retourné et la revue du dossier de lot n'ont pas permis de déterminer la cause d'origine des signalements rapportés.
 - Détachement de l'extrémité distale du stent-retrieveur (n = 1) : en l'absence de dispositif retourné, la cause d'origine exacte n'a pas pu être déterminée.
 - Séparation du guide du stent-retrieveur à l'intérieur du cathéter Rebar (n = 1) : seul le stent-retrieveur a été retourné pour expertise ; le guide ayant été jeté par le centre. Aucun élément n'a pu mettre en évidence un problème de fabrication.
 - Impossibilité de remettre le stent-retrieveur dans sa gaine (n = 1) : l'analyse du dispositif retourné a confirmé le signalement. Des investigations sont en cours.
 - Migration du caillot après la thrombectomie (n = 2) : signalements liés à la procédure. Les dispositifs n'ont pas été retournés pour évaluation.
- Parmi les 7 signalements sus-mentionnés, un cas était rapporté à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (dispositif endommagé, ayant entraîné une résistance lors de son retrait).

Sur cette période, [REDACTED] dispositifs étaient vendus en Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

Au total, deux études non spécifiques de SOLITAIRE 2 (étude DAWN et DEFUSE 3), et incluant des patients correspondant aux patients faisant l'objet de la demande d'extension d'indication sont fournis dans le dossier. Des patients traités par SOLITAIRE 2 étaient inclus dans l'étude DEFUSE 3, cependant le nombre et le pourcentage de patients concernés n'est pas connu.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA : le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 min après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'altéplase est précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4h30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administré¹⁰.
- 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)¹¹.

¹⁰ 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/>

¹¹ 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.

- La thrombectomie mécanique.

❶ Stratégie thérapeutique actuelle (délais de survenu de l'AVC jusqu'à 6 heures)

En 2015 la société Française de Neuroradiologie a publié des recommandations correspondant à l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus¹² ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

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

Les recommandations françaises sont les suivantes :

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

Sélection des patients

- ▀ L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)
- ▀ Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux. (Grade B, Niveau 2a)

¹² 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.

- 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) » ② Place dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant un AVC dans les 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique

En 2018, La publication des études DAWN et DEFUSE 3 a conduit à une actualisation des recommandations de l'American Heart Association / American Stroke Association¹³. Ces recommandations préconisent :

- Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui présentent d'autres critères d'admissibilité de DAWN ou de DEFUSE 3, une thrombectomie mécanique est recommandée. (Classe I (forte) niveau de preuve A)
- Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 16 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui répondent à d'autres critères d'admissibilité de l'étude DAWN, la thrombectomie mécanique est raisonnable. (Classe IIa (modérée), niveau de preuve B)

La Commission estime que les stents retriever ont une place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'absence de données spécifiques au stent retriever SOLITAIRE 2 dans l'étude DAWN. De plus, le nombre et le pourcentage de stent retriever SOLITAIRE 2 utilisés dans l'étude DEFUSE 3 ne sont pas connus. Cependant, la Commission souligne l'intérêt de SOLITAIRE 2 :

- dans un délai de 6 à 16 heures après le début des symptômes chez les patients sélectionnés présentant un AVC ischémique, avec une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui répondent aux critères d'éligibilité suivants occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; Score mRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml; ratio du mismatch $> 1,8$.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de décès chez la femme, la troisième chez l'homme, et la première cause de handicap acquis non traumatique en France. C'est également la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer.

¹³ Campbell BC V, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. Stroke [Internet]. 2016;47(3):798–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888532> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4760381>

Chaque année, environ 130 000 personnes sont victimes d'un AVC dont 40 000 décèdent de ses suites ; 30 000 gardent des séquelles lourdes¹⁴.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an¹⁵. L'AVC a un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans ; 25 % des AVC surviennent chez les moins de 65 ans, et plus de 50 % chez les personnes de 75 ans et plus. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes).

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le stent retriever SOLITAIRE 2 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 2 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 à 16 heures après le début des symptômes.

Les patients sélectionnés doivent répondre aux critères d'éligibilité suivants : occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; Score mRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml ; ratio du mismatch > 1,8.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La dimension organisationnelle de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu doit être conforme à celle définie

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. Campagne 2017 – Données 2016 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

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

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. Campagne 2017 – Données 2016 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

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

dans le rapport «Organisation avec thrombectomie mécanique de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu ».

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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est le traitement médical optimal

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

L'analyse intermédiaire chez 182 patients de l'essai contrôlé, randomisé, multicentrique DEFUSE 3 montre une amélioration des résultats fonctionnels sur l'échelle de Rankin à 90 jours (OR à 2,8 ($p < 0.0001$) dans le groupe thrombectomie ainsi qu'un pourcentage plus élevé de patients fonctionnellement indépendants (score sur l'échelle de Rankin modifiée entre 0 et 2 de 45% vs 17%, $p < 0,001$) par rapport au traitement médical.

À 90 jours, le taux de mortalité était de 14% dans le groupe traité par thrombectomie endovasculaire et de 26 % dans le groupe traitement médical standard seul sans différence significative entre les groupes en ce qui concerne la fréquence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (7% vs 4%, $p = \text{NS}$) ou en ce qui concerne les effets indésirables (43% vs 53%, $p = \text{NS}$).

Compte tenu des données disponibles, chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 à 16 heures après le début des symptômes et répondant aux critères d'éligibilité suivants : occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; Score mRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml; ratio du mismatch $> 1,8$, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une amélioration du service attendu importante (niveau II) du stent retriever SOLITAIRE 2 par rapport au traitement médical optimal.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Pour rappel, la CNEDiMTS dans son avis du 4 octobre 2016, avait subordonné le renouvellement d'inscription du stent retriever SOLITAIRE 2 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, à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française.

La Commission souhaitait 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.

Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi particulier.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle références de SOLITAIRE 2 inscrites sur la LPPR (15 juillet 2020)

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux 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 à 16 heures après le début des symptômes et répondant aux critères d'éligibilité suivants : occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; Score mRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml ; ratio du mismatch $> 1,8$.

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 113/100 000 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^{16,17}.

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 50¹⁸% patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre, soit **environ 8 000 patients**, ce qui représente la population cible de SOLITAIRE 2 dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai. Parmi ces 8000 patients, la proportion de patients dont l'AVC ischémique est pris en charge dans un délai de 6 à 16 heures après le début des symptômes ne peut pas être estimée.

Selon les experts 5 % des patients seraient concernés par les critères d'éligibilité des études DAWN et DEFUSE 3.

Selon les données du PMSI en 2017 le nombre de séjour ayant pour diagnostic principal un « infarctus cérébral » était de 102 178 (tableau 4).

¹⁶ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

¹⁷ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

¹⁸ 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..

Tableau 4 : Nombre de diagnostics d'infarctus cérébral en France (2010 – 2017)

CIM 10		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
I63	Infarctus cérébral								
I630	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales	3 249	3 116	2 911	3 141	3 153	3 590	3 560	3 433
I631	Infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales	1 672	1 784	1 918	1 965	1 969	2 152	2 178	2 130
I632	Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé	3 647	3 804	3 917	4 302	4 849	4 449	4 809	4 597
I633	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales	12 342	13 148	14 358	15 348	15 510	16 509	17 641	18 651
I634	Infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales	8 598	9 231	10 164	11 235	11 864	12 435	12 955	17 711
I635	Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères cérébrales, de mécanisme non précisé	12 693	13 045	15 305	17 110	18 213	20 360	23 467	25 431
I638	Autres infarctus cérébraux	9 603	10 539	11 962	13 226	13 652	13 520	14 312	14 158
I639	Infarctus cérébral, sans précision	22 862	21 113	20 251	19 576	19 872	20 085	20 860	19 861
	TOTAL	74 666	75 780	80 786	85 903	89 082	93 298	99 995	102 173

Compte tenu des évolutions organisationnelles et de l'absence de données épidémiologiques fiables la population cible de SOLITAIRE 2 dans l'extension d'indication retenue ne peut pas être estimée.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	DAWN Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378:11-21																							
Type de l'étude	Étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, avec évaluation en aveugle																							
Date et durée de l'étude	Septembre 2014 – Février 2017																							
Objectif de l'étude	comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie associée à un traitement médical au traitement médical seul chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure (artère carotide interne ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne ou les 2), avec un mismatch radio-clinique et traitée entre 6 et 24 heures après le début des symptômes.																							
METHODE																								
Critères de sélection	- Signes cliniques et symptômes consistant avec le diagnostic d'AVC ischémique à la phase aiguë et patients appartenant à l'un des groupes suivants : - o Échec de la thrombolyse IV (occlusion persistante après 60 minutes) - o Contre-indications à la thrombolyse IV - Occlusion de l'artère carotide interne et/ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, moins de 1/3 de l'artère cérébrale moyenne impliquée - Traitement dans les 6 à 24 heures après le dernier moment où le patient était asymptomatique, - NIHSS ≥ 10 à l'inclusion (mesuré dans l'heure pendant laquelle était évaluée la zone nécrosée) - Age ≥ 18 ans - Espérance de vie d'au moins 6 mois, - Score de Rankin avant l'inclusion 0 ou 1 - Mismatch (décalage entre les symptômes et la taille de la lésion) radio-clinique défini en fonction de l'âge, du score NIHSS et du volume d'ischémie évalué sur un scanner de perfusion ou IRM (logiciel RAPID) - o Groupe A : Patients ≥ 80 ans ; avec un score NIHSS ≥ 10 et un volume d'ischémie < 21 ml - o Groupe B : âge < 80 ans avec un score NIHSS ≥ 10 et volume d'ischémie < 31 ml - o Groupe C : âge < 80 ans, NIHSS ≥ 20 et volume d'ischémie entre 31 et 51 ml.																							
Cadre et lieu de l'étude	26 centres aux États-Unis, Canada, Europe et Australie (40 procédures thrombectomie minimum par centre)																							
Produits étudiés	- Groupe contrôle : traitement médical seul - Groupe thrombectomie (stent retriever de la gamme TREVO) + traitement médical																							
Critère de jugement principal	Indépendance fonctionnelle (mRS 0-2) Score de Rankin pondéré par l'utilité <table><tr><td>mRS</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr><tr><td>Utilité</td><td>10</td><td>9,1</td><td>7,6</td><td>6,5</td><td>3,3</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>								mRS	0	1	2	3	4	5	6	Utilité	10	9,1	7,6	6,5	3,3	0	0
mRS	0	1	2	3	4	5	6																	
Utilité	10	9,1	7,6	6,5	3,3	0	0																	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Réponse précoce (diminution ≥ 10 du score NIHSS par rapport à l'inclusion ou score NIHSS 0 ou 1 à J 5, 6 ou 7 durant l'hospitalisation ou à la sortie de																							

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

	l'hôpital) - Décès toute cause à 90 jours - Volume de zone d'infarctus - Recanalisation du vaisseau occlus					
Taille de l'échantillon	Design adaptatif permettant d'inclure un nombre de patient compris entre 150 et 500 patients.					
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée					
Méthode d'analyse des résultats	Analyse bayésienne : la probabilité évaluée que la thrombectomie associé au traitement médical standard soit supérieur au traitement médical standard seul					
RESULTATS						
Nombre de sujets analysés	206 patients : - 107 patients traités par un stent retriever de la gamme TREVO - 99 patients dans le groupe contrôle (traitement médical seul)					
Durée du suivi	31 mois et arrêt de l'étude					
Caractéristiques des patients	thrombectomie mécanique (n = 107)		Groupe contrôle (n = 99)			
	Age moyen (années)	69,4 ± 14,1	70,7 ± 13,2			
	Age ≥ 80 ans n (%)	25 (23)	29 (29)			
	Sexe (homme) (%)	42 (39)	51 (52)			
	Fibrillation atriale n (%)	43 (40)	24 (24)			
	Diabète n (%)	26 (24)	31 (31)			
	Hypertension n (%)	83 (78)	75 (76)			
	Antécédent d'AVC ou d'AIT n (%)	12 (11)	11 (11)			
	Score NIHSS (médiane, IQR)	17 [13-21]	17 [14-21]			
	Traitement par r-TPA IV	5 (5)	13 (13)			
	Volume d'ischémie (médiane, IQR)	7.6 [2.0-18.0]	8.9 [3.0-18.1]			
	Site de l'occlusion n (%)					
	Artère carotide interne intracrânienne	22 (21)	19 (19)			
	Artère cérébrale moyenne (M1)	83 (78)	77 (78)			
	Artère cérébrale moyenne (M2)	2 (2)	3 (3)			
Délai entre la randomisation et la dernière fois où le patient était asymptomatique (médiane, heure)	12,2 (10,2 – 16,3)	13,3 (9,4 – 15,8)				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	thrombectomie mécanique (n = 107)	Groupe contrôle (n = 99)	Différence absolue (95 % IC\$)	Différence ajustée (95% IC\$)	Probabilité de supériorité à postériori	
	Score d'utilité pondérée du score de Rankin (mRS) à 90 jours	5.5±3.8 [4,8 – 6,2]	3.4±3.1 [2,7 – 4,0]	2.1 (1.2–3.1)	2.0 (1.1–3.0)	> 0,999
	Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	52 (49)	13 (13)	36 (24–47)	33 (21–44)	> 0,999
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	thrombectomie mécanique (n = 107)	Groupe contrôle (n = 99)	Différence absolue(95 % IC\$)	Différence ajustée (95% IC\$)	Probabilité de supériorité à postériori	
	Réponse précoce ^α	51 (48)	19 (19)	29 (16–41)	3 (2–4) (RR°)	<0.001**

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

	Recanalisation à 24 h n (%)	82 (77)	39 (39)	40 (27-52)	2 (2-4)	<0.001**
	Imagerie					
	Augmentation du volume médian de la zone d'ischémie entre l'inclusion et 24 h (ml) (interquartile)	1 (0-28)	13 (0-42)			< 0,0003
	Score TICI 2b 3	90 (84)				
Évènements indésirables		thrombectomie mécanique (n = 107)	Groupe contrôle (n = 99)	Différence absolue (95 % IC)	Risk ratio (IC 95 %)	
	Décès liés à l'AVC à 90 jours	17 (16)	18 (18) –	–2 (–13 to 8)	1 (1 to 2)	
	Décès toutes causes à 90 jours	20 (19)	18 (18)	1 (–10 to 11)	1 (1 to 2)	
	Hémorragie intracrânienne symptomatique à 24 heures	6 (6)	3 (3)	3 (–3 to 8)	2 (1 to 7)	
	Dégradation neurologique à 24 h	15 (14)	26 (26)	–12 (–23 to –1)	1 (0 to 1)	
	Complications liées à la procédure	7 (7)	NA	–		
	Embolisation distale dans un autre territoire	4 (4)	NA			
	Dissection artérielle intramurale	2 (2)	NA			
	Perforation artérielle	0	NA			
	Complication au site d'accès ayant conduit à une intervention	1 (1)	NA			

Référence	DEFUSE 3 Albers GW et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke. Int J Stroke. 2017 Oct;12(8):896-905 Albers GW et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018 Jan 24
Type de l'étude	Étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert,
Date et durée de l'étude	Randomisation (1 : 1) entre mai 2016 et mai 2017.
Objectif de l'étude	comparer la thrombectomie au traitement médical seul chez des patients ayant un AVC ischémique survenant dans un délai de 6 à 16 heures après le début des symptômes.
METHODE	
Critères de sélection	- Signes et symptômes en lien avec un diagnostic d'AVC ischémique de la circulation antérieure, - Age compris entre 18 et 90 ans, - Score NIHSS initial ≥ 6 et restant ≥ 6 juste avant la randomisation, - Traitement endovasculaire pouvant être initié dans un délai de 6 à 16h après le début des symptômes, - Score mRS ≤ 2 avant l'AVC - Imagerie par scanner ou IRM par le logiciel RAPID : volume d'infarctus < 70 ml, volume d'ischémie réversible ≥ 15 ml, ratio du mismatch $> 1,8$ - Occlusion de l'artère carotide interne (intracrânienne ou cervicale ; avec ou sans lésion de l'artère cérébrale moyenne en tandem) ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne
Cadre et lieu de l'étude	38 centres aux États-Unis
Produits étudiés	- Stent retriever + traitement médical - Traitement médical
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal d'efficacité était la distribution des scores mRS à J90.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Proportion de patients fonctionnellement indépendants à J90 (score mRS compris entre 0 et 2), - Critères de jugement pour l'imagerie : - Volume de l'infarctus à 24h ± 6h après randomisation - Croissance de la lésion entre l'inclusion et après 24h - Reperfusion -Morbidité définie par : hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 36h après randomisation et événements indésirables graves
Taille de l'échantillon	Un total de 376 patients devaient être inclus, en vue d'obtenir une puissance de 90 % et un risque α de 5 % (test de Wilcoxon – Mann Whitney). Cent patients supplémentaires ont été inclus pour l'analyse par sous-groupes pour obtenir un maximum de 476 patients Une méthode adaptative était utilisée. Le nombre de patients devant être inclus au maximum était de 476. Deux analyses intermédiaires étaient prévues après inclusion de 200 patients et de 350 patients à 90 jours. Suite aux résultats de DAWN une analyse en sous-groupe des patients répondant aux critères d'inclusion de DAWN a été réalisée.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée en ligne, par un algorithme dynamique utilisant la minimisation des biais et la méthode des variances avec stratification pondérée. Les facteurs de stratification étaient hiérarchisés de façon suivante : - Volume du tissu ischémié,

	- Age, - Délai du début des symptômes jusqu'à l'inclusion, - Score NIHSS, - Centre investigateur. La randomisation entre les deux groupes était réalisée selon le ratio 1 :1. Le cross-over du groupe « TIV seule » vers le groupe « TM + TIV » était interdit. Il était autorisé du groupe « TM + TIV » vers le groupe « TIV seule » seulement si le traitement endovasculaire était contre-indiqué après randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse primaire est réalisée en intention de traiter. L'effet thérapeutique est évaluée en supériorité avec le test de Wilcoxon – Mann Whitney, avec 95 % d'intervalle de confiance. Pour les patients perdus de vue à J90, le score mRS manquant était imputé à partir du score à J30 par la méthode last-observation carried forward.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	182 patients ont été randomisés en deux groupes : - Groupe « TIV seule » (n = 90) - Groupe « TM + TIV » (n = 92)
Durée du suivi	Les patients randomisés sont suivis cliniquement à l'inclusion, puis 24 heures après leur randomisation, à leur sortie de l'hôpital, à J30 et à J90. L'évaluation des scores mRS et NIHSS à J30 et J90 était réalisée par un évaluateur certifié, qui ne connaissait pas le traitement réalisé. Une imagerie est réalisée à 24h (de 18 à 30h) pour évaluer le volume de l'infarctus, la recanalisation, l'hémorragie et la reperfusion. Les images étaient également réalisées par des évaluateurs en aveugle.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau ci-dessous. Les patients des deux groupes n'étaient pas significativement différents sur la base de leurs caractéristiques à l'inclusion.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le groupe « TM + TIV » était associé à une distribution de scores mRS plus favorable à J90 que le groupe « TIV seule » (OR non ajusté = 2,77 ; IdC 95 % [1,63 - 4,70] ; p < 0,001). Odds ratio ajusté pour la stratification des facteurs : 3,36 ; IdC 95 % [1,96 - 5,77] ; p < 0,001
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	- Le pourcentage de patients fonctionnellement indépendants à J90 était significativement supérieur pour le groupe « TM + TIV » (45 %) par rapport au groupe « TIV seule » (17 %). Risk ratio = 2,67 ; IdC 95 % [1,60 - 4,48] ; p < 0,001 - Imagerie : . Le volume d'augmentation médian de la région ischémisée entre l'inclusion et 24h était de 23 ml dans le groupe « TM + TIV » et de 33 ml dans le groupe « TIV seule » (p = 0,08). . La reperfusion à 24h était significative supérieure dans le groupe « TM + TIV » (79 % vs 18 % ; p < 0,001). . Le pourcentage de patients ayant une recanalisation complète à 24h était significativement plus élevé dans le groupe « TM + TIV » (78 % vs 18 % ; p < 0,0001).
Effets indésirables	- Mortalité à J90 : groupe « TM + TIV » 14 % ; groupe « TIV seule » : 26 % (p = 0,05) - Hémorragie intracrânienne : absence de différence significative entre les deux groupes (p = 0,75)

	- Hématome du parenchyme de type 2 : absence de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,21$) - Complications liées à la thrombectomie ($n = 2$) : . perforation du vaisseau ayant entraîné une hémorragie subarachnoïdienne et associée à une augmentation du score NIHSS, . vasospasme n'ayant entraîné aucune conséquence neurologique. Taux d'événements indésirables graves : groupe « TM + TIV » (43 %) et groupe « TIV seule » (53 %). Aucune différence en termes d'événements indésirables graves n'est observée entre les deux groupes ($p = 0,18$).
--	--