

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

23 avril 2019

Faisant suite à l'examen du 09/04/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 23/04/2019

CONCLUSIONS

TREVO XP PROVUE, stent retriever

Demandeur : STRYKER France (France)

Fabricant : CONCENTRIC MEDICAL, Inc (États-Unis)

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

Indications retenues :

Patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3¹ ou DAWN².

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DAWN².

Le stent retriever TREVO XP PROVUE 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 Attendu (SA) :

Suffisant en raison de :

- l'intérêt thérapeutique du stent retriever TREVO XP PROVUE dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë
- l'intérêt de santé publique attendu du stent retriever TREVO XP PROVUE compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux, pouvant engager le pronostic vital.

¹ 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 $> 1,8$.

² occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; mismatch radio-clinique : âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose 0–30 ml ou âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose 31–51 ml ou âge ≥ 80 ans and NIHSS score ≥ 10 and volume de nécrose 0–20 ml

Comparateur(s) retenu(s) :	Extension des indications thérapeutiques : Traitement médical optimal Ajout de nouvelles références : Kits TREVO XP PROVUE 2 pièces ou 3 pièces
Amélioration du SA:	Extension des indications thérapeutiques ASA II Ajout de nouvelles références : ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle références de TREVO XP PROVUE inscrites sur la LPPR (1 ^{er} juin 2020)
Données analysées :	Deux études non spécifiques ont été retenues : - L'étude DEFUSE-3 prospective, multicentrique, randomisée ; - Les registres NASA et TRACK. Deux études spécifiques de TREVO XP PROVUE ont été retenues : - L'étude DAWN prospective, multicentrique, randomisée spécifique - Le registre TREVO prospectif, multicentrique, observationnel.
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 aiguë 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 06 octobre 2016, avait subordonné le renouvellement d'inscription du stent retriever TREVO XP PROVUE 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 évènements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation. Dans les indications 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 TREVO XP PROVUE dans l'extension des indications retenues ne peut pas être estimée.

Avis 1 définitif

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 :

❶ une 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 :

- 0 à 6 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une occlusion d'un gros tronc artériel (OGTA) de la circulation antérieure³,
- 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui présentent les critères d'éligibilité des études DAWN ou DEFUSE-3,
- 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui répondent aux critères d'admissibilité de l'étude DAWN.

Ainsi, le stent retriever TREVO XP PROVUE 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 seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

❷ l'ajout de nouvelles références

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur dans le cadre de la demande d'extension des indications thérapeutiques sont les suivants :

	Nom	Référence
Kit 2 pièces	TREVO XP PROVUE Retriever 3 x 20 mm + microcathéter TREVO Pro 14	80051
	TREVO XP PROVUE Retriever 4 x 20 mm + microcathéter TREVO Pro 18	80052
	TREVO XP PROVUE Retriever 4 x 30 mm + microcathéter TREVO Pro 18	93067
	TREVO XP PROVUE Retriever 6 x 25 mm + microcathéter EXCELSIOR XT 27	93068
Kit 3 pièces	TREVO XP PROVUE Retriever 3 x 20 mm + microcathéter TREVO PRO 14 + AXS Catalyst 6 Distal Access Catheter	M0033PK 32021002
	TREVO XP PROVUE Retriever 4 x 20 mm + microcathéter TREVO PRO 18 + AXS Catalyst 6 Distal Access Catheter	M0033PK 42022002
	TREVO XP PROVUE Retriever 4 x 30 mm + microcathéter TREVO PRO 18 + AXS Catalyst 6 Distal Access Catheter	M0033PK 43022002
	TREVO XP PROVUE Retriever 6 x 25 mm + microcathéter EXCELSIOR XT 27 + AXS Catalyst 6 Distal Access Catheter	M0033PK 62523002

Les modèles et références proposés par le demandeur dans le cadre de la demande d'extension des indications thérapeutiques et de l'ajout de nouvelles références sont les suivants :

	Nom	Référence
Stent retriever seul	TREVO XP PROVUE Retriever 4 x 20 mm	90182
	TREVO XP PROVUE Retriever 3 x 20 mm	90183
	TREVO XP PROVUE Retriever 4 x 30 mm	90185
	TREVO XP PROVUE Retriever 6 x 25 mm	90186

³ Indication déjà inscrite sur la LPPR

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est stérile

Les dispositifs TREVO XP PROVUE sont disponibles seuls ou en kit :

- Kit 2 pièces incluant TREVO XP PROVUE + un microcathéter :
 - TREVO XP PROVUE + microcathéter Trevo Pro 18 ou microcathéter Trevo Pro 14 ou microcathéter Excelsior XT 27
- Kit 3 pièces incluant TREVO XP PROVUE + un microcathéter + cathéter intermédiaire AXS Catalyst 6:
 - TREVO XP PROVUE + microcathéter Trevo Pro 18 ou microcathéter Trevo Pro 14 ou microcathéter Excelsior XT 27 + cathéter intermédiaire AXS Catalyst 6
- Stent retriever TREVO XP PROVUE seul

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

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

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de modification des conditions d'inscription concerne 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 :

- 0 à 6 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure,
- 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui présentent les critères d'éligibilité des études DAWN ou DEFUSE-3,
- 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui répondent aux critères d'admissibilité de l'étude DAWN.

Ainsi, le stent retriever TREVO XP PROVUE 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 seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué dans le cadre de la demande d'extension des indications thérapeutiques est le traitement optimal à savoir la thrombolyse intraveineuse.

Les comparateurs revendiqués dans le cadre de l'ajout de référence sont les kits TREVO XP PROVUE 2 pièces ou 3 pièces.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

TREVO XP PROVUE a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 4 mai 2017⁴ (JO du 06 mai 2017).

La date de fin de prise en charge est fixée au 1^{er} juin 2020.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Les stents retrieveur TREVO XP PROVUE consistent en un guide central souple conique avec une section mise en forme à son extrémité distale. Il est constitué de nitinol. Des marqueurs en platine situés à l'extrémité distale permettent la visualisation radioscopique. En outre, la section mise en forme est également radio-opaque. L'extracteur est enduit d'un revêtement hydrophile.

La tige du stent retrieveur porte un marqueur pour indiquer la proximité de son extrémité par rapport à l'extrémité du microcathéter.

Un dispositif de rotation est fourni avec le stent retrieveur pour faciliter la manipulation.

Une aiguille d'introduction est fournie pour introduire le stent retrieveur dans un microcathéter.

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

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

La compatibilité de TREVO XP PROVUE aux différents cathéters est décrite dans le tableau ci-dessous :

	microcathéters Trevo Pro 14 (0,017 in (0,4 mm))	microcathéters Trevo Pro 18 (0,021 in (0,53 mm))	Excelsior XT-27 (0,027 in (0,69 mm))
3 x20 mm	oui	oui	
4 x 20 mm		oui	
4 x 30 mm		oui	oui
6 x 25 mm			oui

La compatibilité du stent retrieveur TREVO XP PROVUE avec d'autres microcathéters n'est pas établie. L'utilisation d'un autre microcathéter peut avoir un impact sur les performances du stent retrieveur.

Les extracteurs sont compatibles avec la valve hémostatique de Boston scientifique (ref 421242).

Les stents retrieveur TREVO XP PROVUE sont compatibles avec l'extension de guide de Abbott vascular (ref 22260).

⁴ Arrêté du 4 mai 2017 portant création du titre V dans la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et portant inscription des stents retrieveurs TREVO PROVUE et TREVO XP PROVUE de la société STRYKER à ce même titre.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000034598827&fastPos=8&fastReqId=1826080808&oldAction=rechExpTexteJorf>

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 56.00, 01/04/2019), l'acte associé à l'utilisation de TREVO XP PROVUE est référencé sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

EAJF341	Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée <i>Indication</i> : accident vasculaire cérébral ischémique aigu - en rapport avec une occlusion visible à l'imagerie d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, - dans un délai de moins de 6 heures après le début des symptômes, - soit d'emblée en association avec un traitement par thrombolyse intraveineuse, soit en technique de recours après échec du traitement par thrombolyse intraveineuse ou en cas de contre-indication à la thrombolyse intraveineuse <i>Formation</i> : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale, définie par arrêté <i>Environnement</i> : spécifique en unité dédiée, tel que défini par les décrets en vigueur relatifs aux conditions d'implantation et aux conditions de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie <i>Recueil prospectif de données</i> : tenue d'un registre
---------	---

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

Dans son avis du 04/10/2016⁵, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, 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 TREVO XP PROVUE 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 ». Les niveaux d'ASA octroyé étaient une ASA de niveau II :

- par rapport à la thrombolyse IV seule chez les patients chez lesquels TREVO XP PROVUE est 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 chez patients chez lesquels la thrombolyse IV ne peut pas être utilisée (contre-indication ou inéligibilité) ou après échec d'un traitement à la thrombolyse IV.

La CNEDiMTS s'était fondée sur les éléments suivants :

- Le rapport « thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire » rédigé 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,

⁵ Avis du 4 octobre 2016 relatif au stent retriever TREVO XP PROVUE. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5083_TREVO_XP_PROVUE%205083_4_octobre_2016_occulte.pdf

- Neuf^{6;7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} études utilisant les dispositifs TREVO RETRIEVER et TREVO PROVUE : 1 étude prospective multicentrique TREVO, simple bras, 1 étude multicentrique, randomisée comparative TREVO 2, 2 études prospectives monocentriques, 4 études rétrospectives monocentriques, 1 revue systématique de la littérature.

Aucune donnée spécifique à TREVO XP PROVUE n'était disponible.

La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription PROVUE à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation des stents retrieveur 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 était utilisé ainsi que les modalités d'utilisation.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Trois études spécifiques ont été fournies :

- L'étude DEFUSE 3^{14, 15} prospective, multicentrique, randomisée ;
- L'analyse rétrospective, multicentrique, des registres NASA et TRACK¹⁶

Les résultats de la métaanalyse AURORA n'étant pas publiés et seule une présentation étant disponible, celle-ci n'a pas été retenue.

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 du 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 défini par un volume d'ischémie < 70 ml, un rapport tissu hypoperfusé (Tmax ≥ 6s) / zone d'ischémie > 1,8 et un volume de mismatch > 15 ml et traitée entre 6 et 16 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique.

Cet essai a été réalisé selon un design adaptatif.

Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion étaient les suivants :

⁶ Jansen O, Macho JM, Killer-Oberpfalzer M, Liebeskind D, Wahlgren N; TREVO Study Group Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(3):218-25.

⁷ Raul G Nogueira, Helmi L Lutsep, Rishi Gupta, Tudor G Jovin, Gregory W Albers, Gary A Walker, David S Liebeskind, Wade S Smith, for the TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012 Oct 6; 380(9849): 1231–1240.

⁸ Roman L.S., Obach V., Blasco J., MacHo J., Lopez A., Urria X., Tomasello A., Cervera A., Amaro S., Perandreu J., Branera J., Capurro S., Oleaga L., Chamorro A. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO Device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012. 43 (6) (pp 1657-1659).

⁹ Broussalis E., Trinka E., Hitzl W., Wallner A., Chroust V., Killer-Oberpfalzer M. Comparison of stent-retriever devices versus the merci retriever for endovascular treatment of acute stroke. *American Journal of Neuroradiology.* 2013. 34 (2) (pp 366-372),

¹⁰ Mendonça N, Flores A, Pagola J, Rubiera M, Rodríguez-Luna D, De Miquel MA, Cardona P, Quesada H, Mora P, Alvarez-Sabín J, Molina C, Ribó M. Trevo versus solitaire a head-to-head comparison between two heavy weights of clot retrieval. *J Neuroimaging.* 2014 Mar-Apr;24(2):167-70.

¹¹ Binning MJ, Adel JG, Maxwell CR, Liebman K, Hakma Z, Diaz C, Silva R, Veznedaroglu E. Early postmarket experience after US Food and Drug Administration approval with the Trevo device for thrombectomy for acute ischemic stroke. *Neurosurgery.* 2014 Nov;75(5):584-9.

¹² Meyne JK, Zimmermann PR, Rohr A, Riedel C, Hansen HC, Pulkowski U, Thie A, Holst T, Papengut F, Stinglele R, Schepelmann K, Jansen O, Deuschl G, Binder A. Thrombectomy vs. Systemic Thrombolysis in Acute Embolic Stroke with High Clot Burden: A Retrospective Analysis. *Rofo.* 2015 Jul;187(7):555-60.

¹³ Kabbasch C, Mpotsaris A, Chang DH, Hiß S, Dorn F, Behme D, Onur O, Liebig T. Mechanical thrombectomy with the Trevo ProVue device in ischemic stroke patients: does improved visibility translate into a clinical benefit? *J Neurointerv Surg.* 2015 Aug 14. pii: neurintsurg-2015-011861.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ Mokin M, Abou-Chebl A, Castonguay AC, Nogueira RG, English JD, Farid H, Gupta R, Martin C, Holloway WE, Haussen DC, Mueller-Kronast N, Zaidat OO; NASA and TRACK investigators. Real-world stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke beyond 6 hours of onset: analysis of the NASA and TRACK registries. Real-world stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke beyond 6 hours of onset: analysis of the NASA and TRACK registries. [Epub ahead of print]

- 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 la dernière fois où le patient était asymptomatique,
- 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.

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).

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux de mortalité à 90 jours et la survenue d'hémorragie¹⁷ 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 thrombectomie¹⁸).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. Un stent retriever était utilisé chez 74 patients (le nombre de dispositif TREVO 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 traitement médical seul (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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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 <15 mL), 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.

Tableau 1 : Résultat de l'étude DEFUSE 3

	Traitement médical + thrombectomie mécanique (n = 90)	Traitement médical (n = 92)	OR (95 % IC)	P
Efficacité				
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
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. Les patients inclus avaient un infarctus de petite taille avec un mismatch à l'imagerie.

❷ **L'étude de Mokin et al** rétrospective, multicentrique avait pour objectif de rapporter en condition réelle d'utilisation, les résultats des registres NASA (North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke) et TRACK (Trevor Stent-Retriever Acute Stroke) chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure.

Parmi les 830 patients inclus dans ces 2 registres, 271 patients (32,7 %) étaient par thrombectomie mécanique après 6 heures.

Les caractéristiques des patients, les caractéristiques cliniques sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients, caractéristiques cliniques et traitement

	0-6 heures (n = 559)	6-16 heures (n = 248)	16-24 heures (n = 20)	>24 heures (n = 3)	p-values
Caractéristiques démographiques					
Âge (années) – Moyenne ± ET	67,4±14,9	66,1±14,6	69,9±14	80,3±14,2	NS
Sexe féminin – n (%)	277 (40,6%)	121 (48,8%)	15/19 (78,9%)	2 (66,7%)	NS
Âge > 80 ans – n (%)	122 (21,8%)	46 (18,5%)	4/20 (20%)	2 (66,7%)	NS
Thrombolyse intraveineuse (tPa) – n (%)	341/557 (61,2%)	78/248 (31,5%)	0	0	<0,0001
Score NIHSS à l'admission – Moyenne ± ET	17,9±5,9	16,4±5,9	16,4±5,7	18±3	0,007
Site de l'occlusion					
Segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne – n (%)	295/556 (53,1%)	144/247 (58,3%)	12/20 (60%)	1/3 (33,3%)	
Segment M3 de l'artère cérébrale moyenne – n (%)	128/556 (23%)	56/247 (22,7%)	5/20 (25%)	2/3 (66,7%)	
Artère cérébrale antérieure – n (%)	3/556 (0,5%)	0	2/20 (10%)	0	
Artère carotide interne – n (%)	130/556 (23,4%)	47/247 (19%)	1/20 (5%)	0	

Les résultats cliniques et radiographiques sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats de l'étude Mokin et al

	0-6 heures (n = 559)	6-16 heures (n = 248)	16-24 heures (n = 20)	>24 heures (n = 3)	p-values
Critères de jugement radiographiques					
≥TICI 2b – n (%)	444 (79,4%)	180 (72,6%)	17 (85%)	1/3 (33,3%)	0,04
Embolisation distale – n (%)	96/472 (20,3%)	49/213 (23%)	2/14 (14,3%)	1/2 (50%)	NS
Embolisation d'un nouveau territoire – n (%)	28/444 (6,3%)	7/207 (3,4%)	0	0	NS
Critères de jugement cliniques					
mRS 0-2 à 90 jours – n (%)	234/486 (48,1%)	96/208 (46,2%)	7/18 (38,9%)	1/3 (33,3%)	NS
Mortalité – n (%)	100/486 (20,6%)	45/208 (21,6%)	6/18 (33,3%)	1/3 (33,3%)	NS
Hémorragie intracrânienne symptomatique – n (%)	44/551 (8%)	27/247 (10,9%)	1/20 (5%)	0	NS

Les limites de l'étude de Mokin et al résident dans son caractère rétrospectif. Les résultats d'imagerie du registre NASA n'étaient pas revus par un laboratoire indépendant. L'objectif de ces 2 registres n'était pas d'évaluer la thrombectomie chez les patients traités à partir de 6 heures après le début des symptômes.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études spécifiques sont fournies dans le dossier :

- l'étude DAWN spécifique des stents retriever de la gamme TREVO,

- le registre TREVO¹⁹ prospectif, multicentrique, observationnel en condition réelle d'utilisation.

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 sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

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 4.

Tableau 4 : 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 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

\$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

¹⁹ Binning MJ, Bartolini B, Baxter B, Budzik R, English J, Gupta R, Hedayat H, Krajina A, Liebeskind D, Nogueira RG, Shields R, Veznedaroglu E. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. J Am Heart Assoc. 2018 Dec 18;7(24):e010867.

– Sécurité

Les taux d'évènements 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 évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure étaient rapportés, parmi ceux-ci 5 évènements étaient considérés comme graves : 1 œdème pulmonaire, 1 pseudoanévrisme vasculaire, 1 œdème cérébral, un AVC hémorragique, 1 hémorragie sous-arachnoïdienne.

Les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Évènements indésirables de l'étude DAWN

	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, n (%)	17 (16)	18 (18) –	–2 (–13 to 8)	1 (1 to 2)
Décès toutes causes à 90 jours, n (%)	20 (19)	18 (18)	1 (–10 to 11)	1 (1 to 2)
Hémorragie intracrânienne symptomatique à 24 heures, n (%)	6 (6)	3 (3)	3 (–3 to 8)	2 (1 to 7)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

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 patients inclus avaient un infarctus de petite taille (7,6 ml dans le groupe thrombectomie versus 8,9 ml dans le groupe traitement médical) avec un mismatch redioclinaire.

❶ **Le registre TREVO**, prospectif, observationnel, multicentrique (76 centres dans 12 pays), avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des stents retriever de la gamme TREVO en condition réelle d'utilisation, chez les patients ayant un AVC ischémique associé à l'occlusion d'une artère de gros calibre. Tous les patients chez lesquels un stent retriever de la gamme TREVO était déployé devaient être inclus.

Un comité de relecture indépendant était chargé de reprendre les données d'imagerie afin de rendre un avis objectif sur la revascularisation des patients.

Seuls les patients ne participant pas à un autre essai clinique étaient inclus. Entre novembre 2013 et mai 2017, 2008 patients (âge moyen 68 ± 14 ans, 1041 femmes (51,8 %)) étaient inclus. A l'inclusion, le score NIHSS médian était de 16 (interquartile 11 – 20) et 1 041/1990 (52,3 %) avaient été traités par thrombolyse IV.

La durée moyenne de la procédure était de $59,0 \pm 36,7$ minutes. Un cathéter à ballonnet était utilisé au cours du premier passage chez 1 004/1983 (50,6 %) patients et un cathéter intermédiaire était utilisé chez 952/1 983 patients.

Les dispositifs TREVO 4*20 ou 4*30 étaient les plus utilisés chez 1 341/1 960 patients (68,4 %). Le nombre moyen de dispositifs TREVO utilisés était de $1,7 \pm 1,0$ (1 – 10). Le nombre de passage moyen était de $2,0 \pm 1,4$ passages.

Trois cent soixante-quatorze (18,7 %) embolies distales étaient rapportées dont 46/1 1997 (2,3 %) étaient des embolisations d'un autre territoire.

Le délai entre la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique et la procédure est décrit dans le tableau 6.

Tableau 6 : délai entre la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique et la procédure

Time to arterial puncture (hours)*	ITT (n=2008)
Moyenne ±SD	7.1±9.5 (1992)
0 à 3	24% (478/1992)
3 à 6	44.1% (879/1992)
6 à 8	9.6% (191/1992)
> 8	22.3% (444/1992)

- Sécurité

Les principaux critères de sécurité sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Critères de sécurité de l'étude TREVO

	ITT (n=2 008)
Dissection d'un vaisseau	0.6% (13/2008) [95% CI, 0.3, 1.1]
Perforation	0.6% (13/2008) [95% CI, 0.3, 1.1]
Complication au site d'accès nécessitant un traitement chirurgical ou une transfusion	0.3% (6/2008) [95% CI, 0.1, 0.7]
Embolisation d'un autre territoire	2.3% (46/1997) [95% CI, 1.7, 3.1]
Dégradation neurologique dans les 48 heures	4.8% (97/2008) [95% CI, 3.9, 5.9]
Évènement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif dans les 48 heures	2.4% (49/2008) [95% CI, 1.8, 3.2]
Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique (ECASS III definition) within 48 hours	1.7% (34/2008) [95% CI, 1.1, 2.4]
Mortalité toute cause dans les 48 heures	0.6% (12/2008) [95% CI, 0.3, 1.1]
Mortalité toute cause à 90 jours.	13.9% (280/2008) [95% CI, 12.5, 15.5]

- Efficacité

Le nombre de patients avec un score TICI $\geq 2b$ était de 1 863/2 008 (92,8 %) (critère rapporté par les sites).

L'indépendance fonctionnelle (mRS ≤ 2) à 90 jours était de 1 104/1 997 (55,3 %).

Le registre TREVO décrit les résultats des patients traités en condition réelle d'utilisation par un stent retriever. Parmi les patients inclus, 635 patients (31,9 %) étaient traités dans un délai de plus de 6 heures après l'apparition des symptômes.

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.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Selon le demandeur, entre 2012 et 2018, 336 évènements ont été rapportés dans le monde dont 12 en France (6 ont fait l'objet d'une déclaration de matériovigilance).

Les 6 déclarations ayant fait l'objet d'une investigation en France étaient les suivantes :

- Trois embolies d'un autre territoire
- Deux décès
- Deux dissections vasculaires
- Trois hémorragies méningées et sous-arachnoïdiennes.

Au total, 1 étude non spécifique de TREVO XP PROVUE (étude DEFUSE-3) incluant des patients traités entre 6 à 16h après la dernière fois où le patient était asymptomatique,

1 étude spécifique de TREVO XP PROVUE (étude DAWN) incluant des patients traités entre 6 à 24 h après la dernière fois où le patient était asymptomatique et une étude non spécifique (DEFUSE 3). Les patients étaient sélectionnés dans ces études selon des critères précis.

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 administré²⁰.
- 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)²¹.
- 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 consensus²² 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)

²⁰ 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/>

²¹ 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.

²² 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 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)
- ▀ 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 Association²³. 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)

Les recommandations de l'ESMINT²⁴ et de l'ESO publiées en 2019, confirment la place de la thrombectomie associée à un traitement médical optimal par rapport au traitement médical seul chez les patients ayant un AVC ischémique associé à une occlusion d'un gros vaisseau localisé dans la circulation antérieure, survenant dans les 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique et répondant aux critères d'inclusion des études

²³ 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>

²⁴ European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke.

Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. *J Neurointerv Surg*. 2019 Feb 26. pii: neurintsurg-2018-014569. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569. [Epub ahead of print]

DAWN ²⁵ et DEFUSE-3 ²⁶ (qualité des données modérée, et force des recommandations :forte)/

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

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du stent retriever TREVO XP PROVUE dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique.

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3 *ou DAWN décrits dans le tableau ci-dessous.**

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DAWN décrits dans le tableau ci-dessous.

Le stent retriever TREVO XP PROVUE 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 seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Principaux critères d'inclusion des études DAWN et DEFUSE-3

Critère d'inclusion	DEFUSE-3*	DAWN**
Fenêtre thérapeutique	6–16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique.	6–24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique
Age	18–90 ans	≥18 ans
Score mRS avant l'AVC	≤ 2; espérance de vie ≥ 6 mois	≤1; espérance de vie ≥ 6 mois
score NIHSS	≥ 6	≥10
Occlusion artérielle	Artère carotide interne et/ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne	Artère carotide interne et/ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne
définition du mismatch	volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch >15 ml et mismatch ratio (pénombre/nécrose) >1.8	Mismatch radio-clinique Age <80 ans and NIHSS score ≥10 et volume de nécrose 0–30 ml ou âge <80 ans and NIHSS score ≥20 et volume de nécrose 31–51 ml ou âge ≥80 ans and NIHSS score ≥10 and volume de nécrose 0–20 ml

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.

²⁵ 6 à 24 heures après le début des symptômes Age <80 ans: infarct core ≤30 mL si NIHSS ≥10; infarct core ≤51 ml if NIHSS ≥20. Age ≥80 ans: infarct core ≤20 mL and NIHSS ≥10.

²⁶ 6 à 16 heures après le début des symptômes age ≤80 ans and NIHSS ≥6: infarct core volume <70 mL and penumbra volume >15 mL and penumbra volume/core volume >1.8.

Chaque année, environ 130 000 personnes sont victimes d'un AVC dont 40 000 décèdent de ses suites ; 30 000 gardent des séquelles lourdes²⁷.

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 an²⁸. 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 TREVO XP PROVUE a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif TREVO XP PROVUE sous forme de kit de 2 ou 3 pièces ainsi que les références du stent retriever conditionné seul TREVO XP PROVUE est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après le début des symptômes.

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3* ou DAWN.**

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DAWN.**

Le stent retriever TREVO XP PROVUE 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 seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

*** 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 $> 1,8$.**

****occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; mismatch radio-clinique : âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose 0–30 ml ou âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose 31–51 ml ou âge ≥ 80 ans and NIHSS score ≥ 10 and volume de nécrose 0–20 ml**

²⁷ 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

²⁸ 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

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 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.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu dans le cadre de la demande d'extension des indications thérapeutiques est le traitement médical optimal.

Les comparateurs retenus dans le cadre de l'ajout de référence sont les kits TREVO XP ProVue 2 pièces ou 3 pièces

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Extension des indications thérapeutiques :

Les deux essais contrôlés randomisés de DEFUSE-3 et DAWN mettent en évidence chez respectivement 182 patients et 206 patients, une amélioration des résultats fonctionnels sur l'échelle de Rankin à 90 jours dans le groupe thrombectomie associé au traitement médical seul par rapport au traitement médical seul :

- OR : 2,8 [1,63 – 4,70) ($p < 0.0001$) ainsi qu'un pourcentage significativement plus élevé de patients fonctionnellement indépendants (score sur l'échelle de Rankin modifiée entre 0 et 2) de 45,5 % vs 17%, $p < 0,001$, dans l'étude DEFUSE-3.
- Un pourcentage de patients significativement plus élevé de patients fonctionnellement indépendants (score sur l'échelle de Rankin modifiée entre 0 et 2) de 49 % vs 13%, $p > 0,999$ dans l'étude DAWN.

Ajout de nouvelles références :

Aucune étude clinique n'a comparé les stents retriever conditionnés seuls aux kits TREVO XP ProVue 2 pièces ou 3 pièces.

Extension des indications thérapeutiques :

Compte tenu des données disponibles, chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une amélioration du service attendu importante (niveau II) du stent retriever TREVO XP PROVUE par rapport au traitement médical optimal

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3* ou DAWN**.

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DAWN**.

** 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 $> 1,8$.*

***occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; mismatch radio-clinique : âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose 0–30 ml ou âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose 31–51 ml ou âge ≥ 80 ans and NIHSS score ≥ 10 and volume de nécrose 0–20 ml*

Ajout de nouvelles références :

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu des références de TREVO XP PROVUE conditionnées seules par rapport aux kits TREVO XP PROVUE 2 pièces ou 3 pièces.

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 TREVO XP PROVUE 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 TREVO XP PROVUE inscrites sur la LPPR (1^{er} juin 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 24 heures après le début des symptômes et répondant aux critères d'inclusion des études DAWN et DEFUSE-3.

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^{29,30}.

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 50³¹% 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 8).

Tableau 8 : 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	1965	1 969	2 152	2 178	2130
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	459718
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 TREVO XP PROVUE dans l'extension d'indication retenue ne peut pas être estimée.

²⁹ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

³⁰ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

³¹ 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..

ANNEXE I Données cliniques

ANNEXE 1Données 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 aigüe 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 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**
	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	1 (0-28)	13 (0-42)			< 0,0003

	24 h (ml) (interquartile)					
	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			