

**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 le projet d'avis le 23/04/2019

CONCLUSIONS

AXS CATALYST, cathéter d'accès distal utilisé dans un système de thrombo-aspiration

Demandeur : STRYKER France (France)

Fabricant : STRYKER NEUROVASCULAR (États-Unis) / Mandataire Européen : STRYKER EUROPEAN OPERATION B.V (Hollande)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration 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 cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration dans la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë - l'intérêt de santé publique attendu du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration compte tenu du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	PENUMBRA SYSTEM
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Données analysées :	Cinq études non spécifiques ont été retenues : - l'étude prospective, monocentrique de Delgado et al

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

	- l'étude prospective, bicentrique de Labergue et al - 2 essais contrôlés randomisés comparant la thromboaspiration associée à la thrombolyse IV à la thrombolyse IV seule : l'étude THERAPY et l'étude CLP 4853 - L'essai contrôlé randomisé ASTER comparant la thromboaspiration aux stents retriever. Deux études spécifiques ont été retenues : - L'étude Sallustio et al, rétrospective monocentrique incluant 234 patients. - L'étude de Bretzner et al, rétrospective monocentrique incluant 89 patients. Les données de matériovigilance
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 :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration, en pratique courante française. La Commission souhaite que soit évalué en particulier les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation.
Population cible :	Environ 8 000 patients

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Référence	Description
M003IC058132A0	AXS Catalyst 5 – 058 x 132
M003IC060132A0	AXS Catalyst 6 – 060 x 132

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile

Chaque conditionnement contient d'AXS Catalyst contient :

- Un cathéter d'aspiration AXS Catalyst 5 ou AXS Catalyst 6
- Une valve hémostatique rotative (7 cm)
- Une valve Tuohy Borst dotée d'un orifice latéral (3.5 cm)
- Deux introducteurs à gaine pelable

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande 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 6h après le début des symptômes.

AXS Catalyst doit être utilisé d'emblée 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 est le PENUMRA SYSTEM

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des dispositifs AXS CATALYST.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système de thrombo-aspiration AXS CATALYST se compose de différents éléments :

- La pompe d'aspiration
- La poche, réceptionnant les fluides corporels

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

- Le tube d'aspiration
- Le cathéter d'aspiration : AXS CATALYST 5 ou AXS CATALYST 6

Le tube d'aspiration et la poche étant nécessaires à l'aspiration, AXS Aspiration Tubing et AXS Aspiration Liner Set sont fournis avec les cathéters AXS Catalyst 5 et AXS Catalyst 6.

Stryker garantit la compatibilité des cathéters AXS Catalyst avec la pompe Medela, le tube d'aspiration AXS Aspiration tubing et la poche AXS Aspiration liner set.

La pompe d'aspiration ne fait pas l'objet de la demande.

AXS Catalyst

Le cathéter AXS Catalyst est un cathéter à rigidité variable et à lumière unique. Le cathéter est constitué de spires en acier inoxydable et en nitinol au niveau distal. Le corps du cathéter est recouvert d'un revêtement hydrophile. Le cathéter inclut un repère radio-opaque en platine-iridium à son extrémité distale pour la visualisation angiographique et une embase de raccord Luer à son extrémité proximale permettant diverses fixations pour le rinçage et l'aspiration.

Le cathéter est fourni avec :

- une valve hémostatique rotative une valve Tuohy dotée d'un orifice latéral pour le rinçage, l'insertion de cathéter et l'aspiration.
- 2 introducteurs à gaine pelable conçus pour protéger l'extrémité distale du cathéter lors de son insertion dans la valve hémostatique rotative ou valve Tuohy Borst.

AXS Catalyst mesure 132 cm de longueur.

L'axe de polymère est constitué de Pebax (nylon et polyuréthane). Il comporte également un renfort en fibres polymères Vectran.

Sa lumière interne possède un revêtement en polytétrafluoroéthylène (PTFE) et Tecoflex,

Les dimensions des cathéters AXS Catalyst 5 et AXS catalyst 6 sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dimensions des cathéters AXS Catalyst 5 et AXS catalyst 6

	AXS Catalyst 5	AXS Catalyst 6
Diamètre interne (in)	0.058 (1.47 mm)	0.060 in (1.52 mm)
Diamètre externe (Distal/Proximal)	5.3F (1.76mm) / 5.6F (1.86mm)	5.4F (1.81mm) / 6.0F (2.01mm)
Longueur	132 cm	
Segment distal flexible	14 cm	
Nombre de transitions	14	15

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 56 applicable au 01/04/2019), l'acte associé à l'utilisation d'AXS CATALYST sont référencés 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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies dans le dossier se composent des données spécifiques au dispositif de thromboaspiration PENUMBRA, de 2 revues systématiques de la littérature^{1, 2} ainsi que l'étude ASTER.

Les revues systématiques de Wei et al ainsi que de Saber et al n'ont pas été retenues, la plupart des études retenues dans ces méta-analyses ayant déjà été décrites.

Étude comparant les techniques SOLUMBRA³ et ADAPT

L'étude de Delgado⁴ et al prospective, monocentrique, avait pour objectif de comparer les taux de recanalisation, d'hémorragie cérébrale symptomatique ainsi que les résultats cliniques à 90 jours de 2 cohortes consécutives utilisant soit la technique ADAPT soit la technique SOLUMBRA chez des patients ayant un AVC ischémique aigu associé à une occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure. Les dispositifs utilisés étaient :

- stent retrievers : SOLITAIRE FR (Medtronic), TREVO (Stryker),
- Pour la technique ADAPT et SOLUMBRA : les cathéters d'aspiration tels que le 5 MAX (3 patients), 5 MAX ACE (40 patients) ou ACE 64 (2 patients) (PENUMBRA) en 1^{ère} intention couplée à l'usage d'un stent en seconde intention en cas d'échec de l'aspiration seule.

Les angiographies, étaient revues par 2 neuroradiologues indépendants. Entre le 31 mars 2012 et le 11 juin 2015, 112 patients (âge moyen 68 ans, 49 % de femmes, score NIHSS moyen 17,9) étaient inclus. Douze patients étaient exclus : 7 avaient une occlusion d'une artère de la circulation postérieure et 5 étaient inclus dans un autre essai clinique. Le délai entre l'apparition des symptômes et le début de la procédure était de 248 minutes.

¹ Wei D, Mascitelli JR, Nistal DA, Kellner CP, Fifi JT, Mocco JD, et al. The Use and Utility of Aspiration Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Neuroradiol. 1 oct 2017;38(10):1978-83.

² 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. 2018 Aug;10(8):729-734

³ La technique « Solumbra » réfère à l'utilisation combinée du Système Penumbra et des stents retrievers pour l'extraction du caillot.

⁴ Delgado Almandoz JE, Kavan Y, Young ML, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. J Neurointerv Surg. 2016 Nov;8(11):1123-1128.

Un stent retriever était utilisé :

- Chez 55 patients dans le groupe SOLUMBRA (50 patients avec SOLITAIRE FR et 5 patients avec TREVO). Un second stent retriever de sauvetage était utilisé chez 5 patients (4 TREVO et 1 SOLITAIRE) et en association avec un dispositif de thromboaspiration dans 2 cas. Le nombre moyen de stent retriever utilisés avec la technique SOLUMBRA était de 2,1 (1 – 6).
- Dans le groupe ADAPT, une thromboaspiration par une technique SOLUMBRA était utilisée chez 13 patients avec le stent retriever SOLITAIRE FR.

Les principaux résultats cliniques sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats cliniques de l'étude Delgado et al

Résultats	Tous (n=100)	Groupe SOLUMBRA (n=55) %	Groupe ADAPT (n=45) %	P value
Post-procédure				
Score TICI 2b/3	86	46 (84)	40 (89)	NS
Déploiement d'un stent carotidien	1	5 (9)	6 (13)	NS
Embole dans un autre territoire	3	1 (2)	2 (4)	NS
Dissection au niveau du cou	2	0	2 (4)	NS
Hémorragie cérébrale symptomatique post-procédure	8	7* (13)	1 (2)	NS
Rupture d'un vaisseau	1	1 (2)	0	NS
Rupture d'un cathéter et rétention	1	0	1 (2)	NS
90 jours				
Bon état fonctionnel à 90 jours (score mRS 0-2)	42	17 (31)	25 (56)	0,015
Mortalité à 90 jours	24	16 (29)	8 (18)	NS
Hémorragie cérébrale	36	26 (47)	10 (22)	0,01

*Dont 5 hémorragie sous arachnoïdienne

Étude comparant la technique de thromboaspiration ADAPT au stent retriever

L'étude Labergue⁵ et al prospective, bicentrique (2 centres français) avait pour objectif de comparer le taux de recanalisation, les résultats cliniques et le taux de complication chez des patients ayant un AVC ischémique avec occlusion d'une artère⁶ de la circulation antérieure et traités selon la technique de thromboaspiration ADAPT ou par un stent retriever.

Tous les patients éligibles au traitement⁷ entre novembre 2012 et juin 2014 étaient inclus.

Les dispositifs utilisés étaient le stent retriever SOLITAIRE FR et le dispositif PENUMBRA 5MAX ou 5MAX ACE. La durée de suivi était de 90 jours.

Le critère de jugement principal était le succès de la revascularisation du vaisseau cible (score TICI2b-3) à la fin de la procédure.

243 patients étaient inclus :

- 119 patients (âge moyen 65,5 ±14,7, 55 hommes) traités par le stent retriever Solitaire (Groupe SOLITAIRE)
- 124 patients (âge moyen 64,3 ±15,7, 61 hommes) traités par la technique ADAPT (Groupe ADAPT)

⁵ Labergue B, Blanc R, Guedin P et al. A Direct Aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus Stent Retrievers for Acute Stroke Therapy: An Observational Comparative Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Jun 2. [Epub ahead of print]

⁶ Occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale ou de l'artère carotide interne (ACI) intracrânienne, sans occlusion/sténose de l'ACI cervicale associée

⁷ Patients éligibles au traitement par thrombectomie mécanique dans les 6 heures après l'apparition des symptômes, seule ou en association avec une thrombolyse par rt-PA IV (activateur de plasminogène tissulaire). Le neurologue interventionnel pouvait, en cas d'échec de la procédure (mTICI < 2b), utiliser un autre dispositif de son choix (thérapie de secours).

Le taux de succès de la recanalisation était de 75,7 % (184/242).

Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant un TICI 2b - 3

Résultat, n (%)	Groupe Solitaire (n=119)	Groupe ADAPT (n=124)	Risque relatif, IC [95%]	p
Succès de la revascularisation à l'angiographie finale (score TICI2b-3)	82 (68,9)	102 (82,3)	1,19 [1,03–1,38]	0,015

Le nombre de dispositifs complémentaires utilisés en association avec la technique ADAPT était de 56⁸ (45,2 %) et de 16 (13,5 %) dans le groupe stent retriever (p< 0,0001). Le taux de revascularisation des patients traités avec la technique de thromboaspiration ADAPT et un autre dispositif était de 39/56 (69,6 %).

Les résultats cliniques sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats cliniques de l'étude Labergue et al

Résultat, n (%)	SOLITAIRE FR (n = 119)	ADAPT (n = 124)	RR, IC [95%]	p	RR, IC [95%]	P*
Amélioration neurologique précoce⁹	61 (55,5)	56 (57,1)	1,03 [0,81–1,31]	NS	1,18 [1,02–1,37]	0,022
Score mRS						
Excellents résultats à 90 jours (mRS ≤ 1)	44 (38,3)	45 (39,1)	1,02 [0,73–1,42]	NS	1,00 [0,78–1,28]	NS
Résultats favorables à 90 jours (mRS ≤ 2)	63 (54,8)	61 (53,0)	0,97 [0,76–1,23]	NS	1,10 [0,78–1,56]	NS
Mortalité toutes causes confondues à 90 jours	20 (17,4)	26 (22,6)	1,30 [0,77–2,19]	NS	1,05 [0,82–1,35]	NS
Embolisation de nouveaux territoires	8 (6,8)	7 (5,7)	–	NS	1,14 [0,64–2,01]	NS
Hémorragies cérébrales symptomatiques	7 (5,9)	3 (2,4)	–	NS	–	–

*Risque-relatif et p ajustés (différence intra-groupe : hypertension, diabète, utilisation antérieure de thrombolyse IV, temps médian entre l'apparition des symptômes et la ponction)

Les limites de cette étude non randomisée, dans 2 centres reposent sur son caractère observationnel, les résultats restent exploratoires.

Essais contrôlés randomisés spécifique du dispositif PENUMBRA comparant la thrombectomie par aspiration après thrombolyse IV à la thrombolyse IV (rt-PA IV) seule

① Étude THERAPY

L'étude THERAPY¹⁰ contrôlée, randomisée, multicentrique (36 centres aux États-Unis et en Europe) avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie par aspiration après thrombolyse IV à la thrombolyse seule chez des patients ayant un AVC ischémique associé à l'occlusion de gros vaisseaux (artère carotide interne ou artère cérébrale moyenne). La longueur du thrombus devait être > 8 mm.

⁸ 52 stents retriever, 2 angioplasties intracrâniennes, 2 abciximab intraartériel

⁹ score NIHSS 0-1 à 24 heures ou diminution ≥4 points du score NIHSS à 24 heures

¹⁰ Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. Stroke. 2016 Sep;47(9):2331-8.

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

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

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

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

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

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

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

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

– Efficacité

Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Efficacité dans l'étude THERAPY

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

► Taux de revascularisation

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

– Tolérance

Les pourcentages d'événements indésirables graves sont décrits dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Résultats de sécurité de l'étude THERAPY

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

¹¹ défini par une amélioration de 10 points ou plus du score NIHSS ou un score NIHSS ≤ 1 à la sortie ou un score mRS ≤ 2 à 30 jours

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

❶ **L'étude CLP 4853** prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du stent retriever PENUMBRA 3 D associé au système de thromboaspiration PENUMBRA au système de thromboaspiration PENUMBRA¹² seul chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë associé à l'occlusion d'un gros vaisseau ($\geq 2,5$ mm de diamètre). Le rapport d'étude est fourni.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

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

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

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

Sur la base d'un taux de succès de la procédure (TICI 2 ou 3) de 80% dans chacun des 2 bras, 206 patients (103 dans chaque bras) étaient requis pour démontrer une non-infériorité en utilisant une analyse de non-infériorité binomiale avec une marge de non-infériorité de 15%, une puissance de 85%, un risque alpha de 0,05.

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

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

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

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

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

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

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

- Efficacité

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

¹² Le système Penumbra se compose de plusieurs dispositifs : le cathéter de reperfusion (5 tailles : 026, 032, 041, 054, ACE60, 5 Max, 4 Max et 3 Max), le séparateur (4 tailles : 026, 032, 041, et 054), la pompe d'aspiration, la tubulure de la pompe d'aspiration, le tube d'aspiration

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

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

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

Certains patients ont eu un traitement de « sauvetage ». Le nombre de patients ayant un TICI 2b – 3 sans traitement de sauvetage était de 74,4 % (64/86) dans le groupe PENUMBRA seul et de 83,9 % (73/87) dans le groupe PENUMBRA + stent retriever. Les critères secondaires évaluant l'autonomie fonctionnelle (score mRS) ainsi que le score NIHSS sont décrits dans le tableau 8.

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

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

- Tolérance

Les taux d'évènements indésirables graves liés à la procédure et au dispositif sont décrits dans le tableau 9.

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

Sécurité	PENUMBRA + stent retriever 3D (N=88)	PENUMBRA seul (N=93)	p
Effets indésirables graves dans les 24 h liés au dispositif	4 (4,5%)	5 (5,4%)	NS
Effets indésirables graves dans les 24 h liés à la procédure	9 (10,2%)	14 (15,1%)	NS
Mortalité à 90 jours	21,6% (19/88)	23,7% (22/93)	NS

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

Hémorragies cérébrales dans les 24h	3,4% (3/88)	3,2% (3/93)	NS
Hémorragies cérébrales tardives	8,0% (7/88)	7,5% (7/93)	NS

Étude non spécifique d'un dispositif de thromboaspiration

L'étude ASTER prospective, randomisée, multicentrique (8 centres français), avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie à l'aide d'un système de thrombo-aspiration à la thrombectomie avec un stent retriever.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë secondaire à une occlusion des gros vaisseaux se situant au niveau de la circulation antérieure
- Occlusion de l'artère carotide interne et/ou des segments M1/M2 de l'artère cérébrale moyenne
- Patients traités ou non par thrombolyse IV
- La recanalisation devait avoir débutée dans les 6 heures après le début des symptômes.

Le critère de jugement principal était le succès de la revascularisation (score TICI 2b ou 3) à la fin de l'angiographie après toutes les procédures endovasculaires.

L'évaluation des données d'imagerie était réalisée par 2 évaluateurs indépendants d'un laboratoire central. En cas de désaccord, l'angiographie était revue par un neuroradiologue.

Les événements indésirables étaient adjudiqués par un comité indépendant en aveugle des groupes de traitement.

L'analyse du critère de jugement principal visait à démontrer la supériorité de la thrombo-aspiration par rapport à la thrombectomie avec un stent retriever. Avec un taux de succès attendu de la revascularisation de 70 % chez les patients traités par stent retriever^{13, 14} et considérant une augmentation de 15 % du taux de succès de la revascularisation avec la thrombo-aspiration^{15, 16, 17, 11}, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test bilatéral et considérant un taux de de revascularisation spontanée et d'échecs de cathétérisme sur 15%, une puissance de 90 est atteinte dès lors que 370 patients ont été traités.

Entre octobre 2015 et octobre 2016, 381 patients étaient randomisés (âge moyen $69,9 \pm 14,3$ ans, 207 hommes (54,3 %)) : 192 dans le groupe thrombo-aspiration et 189 dans le groupe stent retriever.

Aucun dispositif AXS catalyst n'était utilisé dans l'étude.

- Efficacité

Le critère de jugement principal était évalué par le core laboratory chez 357 patients. Les résultats sur le critère de jugement principal sont rapportés dans le tableau 10.

¹³ Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al.. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016. [Lancet](#). 2016 Apr 23;387(10029):1723-31

¹⁴ Lapergue B, Blanc R, Guedin P et al. A Direct Aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus Stent Retrievers for Acute Stroke Therapy: An Observational Comparative Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jun 2. [Epub ahead of print]

¹⁵ Kowoll A, Weber A, Mpotsaris A et al. Direct aspiration first pass technique for the treatment of acute ischemic stroke: initial experience at a European stroke center. *J Neurointerv Surg*. 2016 Mar;8(3):230-4.

¹⁶ Turk AS et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 May;6(4):260-4.

¹⁷ Delgado Almandoz JE, Kavan Y, Young ML et al. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg*. 2016 Nov;8(11):1123-1128.

Tableau 10 : Taux de revascularisation (Score mTICI 2b/3 (étude ASTER))

	Thrombo-aspiration (n = 192)	Stent Retriever (n = 189)	Différence de risque (95% IC)	OR (95% IC)	p-value
- Analyse en ITT	164/192 (85,4%)	157/189 (83,1%)	2,4 (-5,4 à 9,7)	1,20 (0,68 – 2,10)	NS
- Analyse en PP	140/153 (91,5%)	140/165 (84,9%)	6,8 (-0,6 à 14,11)	1,91 (0,93 – 3,91)	NS
Score mTICI 2b/3 évalué par le centre praticien	163/192 (84,9%)	163/189 (86,2%)	-1,4 (-8,3 à 5,5)	0,90 (0,50 – 1,59)	NS

A 3 mois, aucune différence significative n'était rapportée sur le taux d'indépendance fonctionnelle entre les 2 groupes de traitement.

Tableau 11 : Taux d'indépendance fonctionnelle à 90 jours.

	Thrombo- aspiration (n = 192)	Stent Retriever (n = 189)	Différence de risque (95% IC)	OR (95% IC)	p-value
mRS à 90 jours – médiane (IQR)	3 (1 – 5)	2,5 (1 – 5)	NA	0,76 (0,53 – 1,10)	0,15

Le nombre de patients avec un score mRS était de 82/181 (45,3 %) dans le groupe thromboaspiration et de 91/182 (50 %) dans le groupe stent retriever

- Tolérance

A 3 mois, le taux de mortalité toute cause était de 35/181 (19,3 %) dans le groupe thrombo-aspiration et de 35/182 dans le groupe stent retriever.

Un évènement indésirable lié à la procédure était rapporté chez 31 patients dans le groupe thromboaspiration et chez 30 patients (16,2 %) dans le groupe stent retriever (15,9 %).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Cinq études spécifiques sont fournies dans le dossier et 2 études ont été retenues :

- L'étude Sallustio et al, rétrospective monocentrique incluant 234 patients.
- L'étude de Bretznier et al, rétrospective monocentrique incluant 89 patients.
- L'étude de Chartrain¹⁸ et al rétrospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cathéters utilisés hors indications aux États-Unis, 8 patients étaient traités par un cathéter d'aspiration (dont 5 par AXS CATALYST 6). Compte tenu de la méthodologie de cette étude, du nombre de patients inclus, celle-ci n'a pas été retenue.
- L'étude de Nikoubashman¹⁹ et al avait pour objectif de développer un modèle théorique permettant de calculer le diamètre minimum nécessaire à la thrombectomie mécanique avec la technique ADAPT. Compte tenu de l'objectif de cette étude celle-ci n'a pas été retenue.
- L'étude de Froehler²⁰ et al in vitro avait pour objectif de déterminer les pressions d'aspiration et les forces de succions générées par les différentes pompes et cathéter. Compte tenu de l'objectif de cette étude et de son caractère in vitro celle-ci n'a pas été retenue.

¹⁸ Chartrain AG, Kellner CP, Morey JR, Oxley TJ, Shoirah H, Mocco J, et al. Aspiration thrombectomy with off-label distal access catheters in the distal intracranial vasculature. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:140-145.

¹⁹ Nikoubashman O, Nikoubashman A, Büsen M, Wiesmann M. Necessary Catheter Diameters for Mechanical Thrombectomy with ADAPT. *Am J Neuroradiol*. déc 2017;38(12):2277-81

²⁰ Froehler MT. Comparison of Vacuum Pressures and Forces Generated by Different Catheters and Pumps for Aspiration Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol*. 2017;6(3-4):199-206

❶ **L'étude de Sallustio²¹ et al** rétrospective, monocentrique avait pour objectif rapporter les résultats procéduraux et cliniques de la thromboaspiration utilisée selon la méthode ADAPT et utilisant un cathéter AXS catalyst 6 chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë associé à une occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure ou postérieure.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients avec un AVC associé à une occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure ou postérieure, traités avec la technique ADAPT au moyen d'un cathéter AXS Catalyst 6 en première intention,
- Ponction à l'aïne dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes,
- Score mRS ≤ 2 avant l'AVC,
- Suivi à 3 mois disponible.

Les critères de jugement d'efficacité étaient le taux de succès de la reperfusion défini par un score TICI ≥ 2 ainsi que le taux d'indépendance fonctionnelle à 3 mois (mRS ≤ 2).

Les Critères de sécurité étaient : le taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH), définie par une hémorragie associée à une augmentation d'au moins 4 points du score NIHSS et la mortalité (mRS 6).

Entre mars 2016 et juin 2017, 234 patients étaient traités. Parmi ceux-ci 108 étaient traités avec un autre dispositif, les données étaient manquantes pour 17 patients et 107 patients (âge moyen $73,18 \pm 12,62$), 62 (57,9) femmes) étaient analysés. Le score mRS des patients à l'inclusion étaient 0 ou 1 chez 103 (96,2 %) patients. Une thrombolyse IV avait été effectuée chez 67 (62 %) patients. Les résultats sont décrits dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats de l'étude Sallustio et al

	Global (n = 107)	AXS Catalyst 6 (n = 82)	AXS Catalyst 6 + un autre dispositif (n = 25)
Thrombolyse intra- artérielle	2 (1,8)	0	2 (8)
Nombre médian de passage	2 (1 – 11)	2 (1 – 10)	4 (2 – 11)
Délai entre le début des symptômes et la reperfusion	272 (109 – 540)	276 (109 – 540)	265 (185 – 316)
Score TICI≥ 2	90 (84,1)	74 (90,2)	16 (64)
Reperfusion complète	68 (63,5)	58 (70,7)	10 (40)
Score mRS≤ 2	51 (47,6)	43 (52,4)	8 (32)
Mortalité	23 (21,4)	11 (13,4)	12 (48)
Hémorragie intracrânienne	31 (28,9)	22 (26,8)	9 (36)
Hémorragie intracrânienne symptomatique	4 (3,7)	2 (2,4)	4 (16)

❷ **L'étude de Bretzner²² et al** monocentrique, rétrospective avait pour objectif d'évaluer la performance et la sécurité d'AXS Catalyst 6 en tant que cathéter d'aspiration utilisé en 1ère ligne du traitement de l'AVC ischémique associé à l'occlusion de gros vaisseaux. Tous les patients chez lesquels une thrombectomie mécanique était réalisée et utilisant le dispositif AXS Catalyst 6 entre mars et juillet 2016 étaient inclus.

Quatre-vingt-neufs patients étaient éligibles et 29 ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 14 suite à un échec de cathétérisation de l'artère cible
- 12 patients étaient traités avec un autre dispositif,
- 3 patients étaient traités par angioplastie avec mise en place d'une endoprothèse.

²¹ Sallustio F, Pampana E, Davoli A, Merolla S, Koch G, Alemseged F, et al. Mechanical thrombectomy of acute ischemic stroke with a new intermediate aspiration catheter: preliminary results. J Neurointerv Surg. 2018 Oct;10(10):975-977.

²² Bretzner M, Bala F, Nouri N, Estrade L, Boustia F, Kazemi A, et al. Endovascular Stroke Therapy with a Novel 6-French Aspiration Catheter. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Jan;42(1):110-115.

Les résultats étaient analysés chez 60 patients (âge moyen 68 (59 -80) ans), 35 (58 %) femmes). Quarante-deux patients étaient traités par thrombolyse IV avant la procédure.

AXS catalyst était utilisée en première intention chez 44 (73,3 %) patients. Parmi ces patients un stent retriever était utilisé chez 14 patients.

A 3 mois, le taux de patients avec une autonomie fonctionnelle (score mRS 0 – 2) était de 29/60 (48,3 %).

Treize patients étaient décédés. Une hémorragie intracrânienne était rapportée chez 27 patients. Trois patients avaient une hémorragie intracrânienne symptomatique.

Le taux de succès de la recanalisation était de 52/60 (86,7 %). Aucune embolisation d'un autre territoire n'était rapportée.

Les limites de ces études résident dans leur caractère rétrospectif et monocentrique. Une perforation était rapportée.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur entre 2016 et septembre 2018, ■■■■ unités d'AXS Catalyst 6 ont été vendues dans le monde dont, ■■■■ en France. Durant cette période, 16 événements ont été rapportés dans le monde et aucun en France.

Selon le demandeur entre 2016 et septembre 2018, ■■■■ unités d'AXS Catalyst 5 ont été vendues dans le monde dont, ■■■■ en France. Durant cette période, 8 événements ont été rapportés dans le monde et 1 en France.

Deux études spécifiques monocentriques rétrospectives incluant des patients ayant un AVC ischémique associé à l'occlusion d'un gros tronc artériel survenant dans les 8 heures après le début des symptômes ont été retenues. Les données non spécifiques disponibles concernent le dispositif de thrombo-aspiration PENUMBRA. Aussi, la Commission accepte l'extrapolation des données relatives au système de thromboaspiration PEUNUMBRA en faveur du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration.

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 administré²³.
- 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)²⁴.
- La thrombectomie mécanique.

²³ 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/>

²⁴ 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. Mai2009.

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 consensus²⁵ 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)

²⁵ 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) »

Les recommandations l'American Heart Association / American Stroke Association publiées en 2018 recommandent l'utilisation d'un dispositif de thrombectomie mécanique autre qu'un stent retriever peut être raisonnable en première intention dans certaines circonstances, cependant les stents retriever restent le traitement de choix (grade IIb, niveau de preuve B-R). Les recommandations de l'ESMINT²⁶ et de l'ESO publiées en 2019, confirment ces recommandations : « nous proposons l'utilisation d'un stent retriever avant l'utilisation de la thromboaspiration seule chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë. (force des recommandations faible et qualité des données « très faible »). Les experts considéraient que la thromboaspiration seule (utilisée selon la méthode ADAPT) pouvait être utilisée comme traitement de première ligne un stent retriever pouvait être utilisé comme traitement de recours si nécessaire.

❷ 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 Association²⁷. 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'ESMINT²⁸ 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 DAWN²⁹ et DEFUSE-3³⁰ (qualité des données modérée, et force des recommandations : forte).

²⁶ 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]

²⁷ 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>

²⁸ 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]

²⁹ 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.

³⁰ 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.

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration a un intérêt dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patients ayant un accident vasculaire ischémique à la phase aiguë, de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion proximale des artères cérébrales.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

04.2. 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. Chaque année, environ 130 000 personnes sont victimes d'un AVC dont 40 000 décèdent de ses suites ; 30 000 gardent des séquelles lourdes³¹.

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 an³². 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

Le cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration 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)).

³¹ 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

³² 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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration 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 cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration 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 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 cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration doit être utilisé seul d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut être aussi utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. 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 aigue 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 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 cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration n'était pas utilisé dans les études contrôlées randomisées (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT) comparant la thrombolyse intraveineuse seule à la thrombolyse intraveineuse en association à la thrombectomie mécanique.

Cependant la Commission ayant acceptée l'extrapolation des données relatives au système de thromboaspiration PENUMBRA en faveur du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration, le comparateur retenu est le système de thrombo-aspiration PENUMBRA.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude clinique n'a comparé le système de thromboaspiration PENUMBRA au cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration.

Compte tenu des données disponibles, chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V) du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration par rapport au système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM, utilisé seul ou en association avec la thrombolyse IV.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation le cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration. en pratique courante française.

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

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

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 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^{33,34}.

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 50³⁵% 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 du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

Selon les données du PMSI en 2017 le nombre de séjour ayant pour diagnostic principal un « infarctus cérébral » était de 102 178 (tableau 13).

Tableau 13 : 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

La population cible du cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration est estimée à environ 8 000 patients.

³³ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

³⁴ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

³⁵ 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.