

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

19 mai 2020

Faisant suite à l'examen du 24/03/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07/04/2020

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 05/05/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 19/05/2020

CONCLUSIONS**REACT, cathéter d'accès distal utilisé dans un système de thrombo-aspiration**

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

Fabricant : MICRO THERAPEUTICS Inc d/b/a ev3 Neurovascular (France)

Les modèles et références 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 REACT 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
Comparateur(s) retenu(s) :	Cathéters de reperfusion utilisés dans le dispositif PENUMBRA SYSTEM
Amélioration du SA:	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Données non spécifiques Cinq études non spécifiques ont été fournies : - L'étude THERAPY contrôlée, randomisée, multicentrique ; avec collecte prospective des données, - L'étude CLP 4853 avec collecte prospective des données, randomisée, contrôlée, multicentrique,
---------------------	--

	- L'étude de Delgado et al/ avec collecte prospective des données, monocentrique, - L'étude ASTER avec collecte prospective des données, randomisée, multicentrique, - L'étude Labergue et al/ avec collecte prospective des données, bicentrique. Données spécifiques Deux études spécifiques au cathéter d'accès distal REACT sont fournies : - Une étude monocentrique, avec collecte prospective des données incluant 49 patients dont 21 patients chez lesquels un cathéter REACT 71 était utilisé. - Une étude monocentrique, avec collecte rétrospective des données incluant 92 patients dont 47 patients traités avec un cathéter REACT 68.
--	---

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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du cathéter d'accès distal REACT à la transmission des résultats d'un registre évaluant le cathéter d'accès distal REACT utilisé un système de thrombo-aspiration, en pratique courante française 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 :	La population cible du cathéter d'accès distal REACT est estimée à environ 8 000 patients.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Deux références sont proposées par le demandeur :

Modèles	Références	Diamètre interne (mm)	Diamètre externe (mm)	Longueur utile
React 68	REACT-68	0,068"	0,083"	132 cm
React 71	REACT-71	0,071"	0,0855"	132 cm

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire et stérile

Chaque conditionnement de REACT contient :

- Un cathéter REACT;
- Une gaine d'introduction Y fendue.

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 6 heures après le début des symptômes.

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

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est le système de thrombo-aspiration PENUMBRA SYSTEM.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du cathéter d'accès distal REACT.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le cathéter REACT est un cathéter à rigidité variable, flexible, à lumière unique. Le corps du cathéter est doté d'un revêtement hydrophile qui couvre 40 cm à partir de l'extrémité distale. Le corps du cathéter est visible sous radioscopie, grâce à un repère en platine-iridium à son extrémité distale. L'extrémité proximale du cathéter est dotée d'un raccord Luer permettant la fixation d'accessoires et la perfusion de liquides à travers le système

Les cathéters REACT 68 et REACT 71 diffèrent par :

- Leurs diamètres interne et externe ;
- Leur tressage : REACT 68 est constitué de 8 fils à tressage uniforme ; REACT 71 est constitué de 16 fils à tressage variable.

Le tableau 1 compare les cathéters REACT 68 et REACT 71.

Tableau 1 Matériaux constituant REACT

Caractéristiques	REACT 68	REACT 71
Diamètre interne (ID)	0,068"	0,071"
Diamètre externe (OD)	0,083"	0,0855"
Longueur utile	132 cm	132 cm
Compatibilité du cathéter guide (diamètre externe maximal)	0,038"	0,038"
Espacement du tressage	Constant	Variable
Nombre de fils dans le tressage	8	16
Revêtement interne	Hydrophile	Hydrophile
Lumière interne	PTFE	PTFE, polyoléfin
Renforcement	Nitinol (spires + tressage)	Nitinol (spires + tressage)
Marqueurs radio-opaques	Platine/iridium	Platine/iridium
Adhésif	Cyanoacrylate	Cyanoacrylate
Méthode de stérilisation	Oxyde d'éthylène	Oxyde d'éthylène
Longueur couverte par le revêtement	40 cm	40 cm

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 62, 21/02/2020), l'acte associé à l'utilisation de REACT est référencé sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

EAJF341	Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée Indication : 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 - les indications doivent être conformes aux indications figurant dans l'avis relatif au dispositif médical émis par la commission de la Haute Autorité de santé mentionnée à l'article L.165-1 du code de
---------	--

	la sécurité sociale Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale, définie par arrêté Environnement : - 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 - les conditions d'exécution doivent être conformes aux conditions d'utilisation figurant dans l'avis relatif au dispositif médical émis par la commission de la Haute Autorité de santé mentionnée à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale Recueil prospectif de données : 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

Cinq études non spécifiques ont été fournies :

- L'étude THERAPY contrôlée, randomisée, multicentrique; avec collecte prospective des données,
- L'étude CLP 4853 avec collecte prospective des données, randomisée, contrôlée, multicentrique,
- L'étude de Delgado¹ et al avec collecte prospective des données, monocentrique,
- L'étude ASTER² avec collecte prospective des données, randomisée, multicentrique,
- L'étude Labergue³ et al avec collecte prospective des données, bicentrique.

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

❶ Étude THERAPY

L'étude THERAPY⁴ contrôlée, randomisée, multicentrique (36 centres aux États-Unis et en Europe) avec collecte prospective des données 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. Le critère de jugement principal d'efficacité était le nombre de patients ayant une autonomie fonctionnelle complète (score de Rankin modifié de 0- 2) à 3 mois. Le score mRS était évalué par un comité d'adjudication indépendant en aveugle.

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

¹ 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.

² Bertrand Lapergue, MD, PhD; Raphael Blanc, MD, MSc; Benjamin Gory, MD, PhD; et al Julien Labreuche, BST; Alain Duhamel, PhD; Gautier Marnat, MD; Suzana Saleme, MD; Vincent Costalat, MD, PhD; Serge Bracard, MD; Hubert Desal, MD, PhD; Mikael Mazighi, MD, PhD; Arturo Consoli, MD; Michel Piotin, MD, PhD; for the ASTER Trial Investigators Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel OcclusionThe ASTER Randomized Clinical TrialJAMA. 2017;318(5):443-452.

³ 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]

⁴ 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.

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 (nombre de patients avec un score mRS 0-2 à 3 mois) sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : 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 fonctionnel⁵ 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 TICl 2b ou 3.

– Tolérance

Les pourcentages d'événements indésirables graves sont décrits dans le tableau 3 :

Tableau 3 : 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 %	NS

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

🔗 **L'étude CLP 4853⁶** avec collecte prospective des données, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle avait pour objectif de comparer

⁵ 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

l'efficacité et la tolérance du stent retriever PENUMBRA 3 D associé au système de thromboaspiration PENUMBRA au système de thromboaspiration PENUMBRA⁷ 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 4 :

Tableau 4 : 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%.

⁶ Nogueira RG, Frei D, Kirmani JF, Zaidat O, Lopes D, Turk AS, Heck D, Mason B, Haussen DC, Levy EI, Mehta S, Lazzaro M, Chen M, Dörfler A, Yoo AJ, et al. Safety and Efficacy of a 3-Dimensional Stent Retriever With Aspiration-Based Thrombectomy vs Aspiration-Based Thrombectomy Alone in Acute Ischemic Stroke Intervention: A Randomized Clinical Trial. JAMA neurology. 2018;75(3):304–311.

⁷ 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

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 5.

Tableau 5 : 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'événements indésirables graves liés à la procédure et au dispositif sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : 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
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** avec collecte prospective des données, 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 TICl 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 un stent retriever^{8,9} et considérant une augmentation de 15 % du taux de succès de la revascularisation avec la thrombo-aspiration^{10,11,12,11}, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test bilatéral et considérant un taux de revascularisation spontanée et d'échecs de cathétérisme de 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.

Un cathéter REACT était utilisé chez 15 patients dans le groupe thromboaspiration.

- Efficacité

Le critère de jugement principal était évalué par le core laboratory chez 357 patients. Ces résultats sont rapportés dans le tableau 7.

Tableau 7 : 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 8).

⁸ 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 Apr 23;387(10029):1723-31

⁹ 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]

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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 8 : 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)	NS

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 thromboaspiration 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 %).

Étude comparant les techniques SOLUMBRA¹³ et ADAPT

L'étude de Delgado¹⁴ et al avec collecte prospective des données, 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 aiguë 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.

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 9.

Tableau 9 : 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 TIC1 2b/3	86	46 (84)	40 (89)	NS
Déploiement d'un stent carotidien	1	5 (9)	6 (13)	NS

¹³ La technique « Solumbra » réfère à l'utilisation combinée du système de thromboaspiration et des stents retrievers pour l'extraction du caillot.

¹⁴ 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.

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 Labergue¹⁵ et al avec collecte prospective des données, 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 artère¹⁶ de la circulation antérieure et traités selon la technique de thromboaspiration ADAPT ou par un stent retriever.

Tous les patients éligibles au traitement¹⁷ 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 TIC12b-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)

Le délai moyen entre la ponction et la dernière fois où le patient était vu en bonne santé était de 248 minutes.

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

Tableau 10 : Pourcentage de patients ayant un TIC1 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 TIC12b-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 56¹⁸ (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 %).

¹⁵ 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]

¹⁶ Occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale ou de l'artère carotide interne (ACI) intracrânienne, sans occlusion/sténose de l'ACI cervicale associée

¹⁷ 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).

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

Les résultats cliniques sont décrits dans le tableau 11.

Tableau 11 : 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 précoce¹⁹	61 (55,5)	56 (57,1)	1,03 [0,81–1,31]	NS	1,18 [1,02–1,37]	0,022
Score mRS 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
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.

Les limites méthodologiques de ces 2 études sont les suivantes : absence de randomisation, multicritères évalués sans ajustement, , absence d'information sur la sélection des patients, le recueil des données et des données manquantes

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études spécifiques au cathéter d'accès distal REACT sont fournies :

- L'étude de Gross²⁰ et al avec collecte prospective des données, monocentrique,
- L'étude Raymond²¹ et al avec collecte rétrospective des données, monocentrique
- Les données techniques issues de rapport d'évaluation de la FDA selon la procédure 510 K visant à démontrer que REACT est substantiellement équivalent au cathéter de reperfusion ACE 68

❶ **L'étude de Gross et al** monocentrique, avec collecte prospective des données avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de 3 cathéters d'aspiration (JET 7, REACT 71 et VECTA 71) chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë associé à l'occlusion d'un vaisseau de gros calibre (artère carotide interne, artère cérébrale moyenne (segment M1) ou artère basilaire). Les cathéters devaient être utilisés en 1^{ère} intention. Entre septembre 2018 et février 2019, 145 patients étaient traités par thrombectomie dont 49 (âge moyen 73 ± 15, 23 femmes) avec un cathéter d'accès distal JET 7 (n = 9), REACT 71 (n = 21) ou VECTA 71 (n = 19).

❷ **L'étude de Raymond et al** monocentrique, avec collecte rétrospective des données avait pour objectif de décrire l'expérience initiale après utilisation d'un cathéter d'accès distal REACT 68. Entre janvier 2018 et mai 2019 (janvier – décembre 2018 utilisation du cathéter d'aspiration ACE 68, octobre 2018 – mai 2019 REACT 68) chez des patients ayant un AVC

¹⁹ score NIHSS 0-1 à 24 heures ou diminution ≥4 points du score NIHSS à 24 heures

²⁰ Gross BA, Jadhav AP, Jovin TG, Jankowitz BT. Clinical Comparison of New Generation 0.071-inch and 0.072-inch Aspiration Catheters. World Neurosurg. 2019 Oct;130:e463-e466.

²¹ Raymond SB, Nasir-Moin M, Koch MJ, Rabinov JD, Leslie-Mazwi T, Patel AB. Initial experience with React 68 aspiration catheter. Interv Neuroradiol. 2020 Jan 22;1591019919898923. doi: 10.1177/1591019919898923. [Epub ahead of print]

ischémique à la phase aiguë associé à l'occlusion d'un vaisseau de gros calibre, 92 patients (âge moyen 69 (59 – 79) ans, 40 femmes/52 hommes) consécutifs étaient inclus, 47 patients étaient traités avec un cathéter REACT 68 et 45 patients avec un cathéter ACE 68. Les résultats de ces 2 études sont synthétisés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résumé des résultats des études Gross et al, et Raymond et al

Auteur principal, année	n	Mortalité toute cause à 90 jours	mRS 0 – 2 à 90 jours	Score NIHSS* §	Taux de reperfusion (% de patients)	Complications,
Gross 2019 Période d'inclusion septembre 2018 – février 2019 Score NIHSS médian 19 (5 – 33) artère cérébrale moyenne (29 (59 %)), artère carotide interne (15 (12 %)), tronc basilaire (5 (10 %))	49	12 (24 %)	NR	Evolution du score NIHSS 7 ± 6,9	Score TICI 2b-3 : 45/49 (92 %) (quel que soit le dispositif utilisé et le nombre de passage) 20/21 (95 %) avec REACT 71 Le nombre moyen de passage était de 2,4±1,6	4 (8 %) complications liées à la procédure (perforation et/ou hémorragie intracérébrale) :
Raymond 2020 Période d'inclusion janvier 2018 – mai 2019 Score NIHSS 17 (12 - 20), Circulation antérieure (86 (93 %), circulation postérieure (6 (7 %))	92 REACT 68 : 47 ACE 68 : 45	NR	REACT 68 : 4 (23,5 %) ACE 68 : 9 (45 %) Données disponibles chez 42 patients		Score TICI 2b-3 REACT 68 : 45 (95,7 %) ACE 68 : 38 (84,4 %)	Hémorragie intracérébrale symptomatique REACT 68 : 2 (4,3 %) ACE 68 : 2 (4,4 %)

*recanalisées avec succès

Les limites de ces études sont les suivantes : études monocentriques, recueil rétrospectif des données pour l'étude Raymond, multicritères évalués sans ajustement, le faible nombre de patients traités par REACT (21 patients dans l'étude Gross et 47 patients dans l'étude Raymond). La méthode de constitution de la cohorte est insuffisamment décrite et ne permet pas d'assurer l'exhaustivité du recueil. Ces études n'individualisent pas les indications revendiquées.

③ Rapport 510²² k de la FDA relatif au dispositif RIPTIDE/REACT

Le rapport de la FDA fondé sur des données techniques, de biocompatibilité. Aucune donnée clinique n'était fournie. La FDA a considéré que les différences techniques observées entre le cathéter REACT et ACE 68 ne sont pas de nature à engendrer de nouvelles questions de sécurité et d'efficacité. Le tableau ci-dessous synthétise les caractéristiques des cathéters ACE 68, REACT 68 et REACT 71.

	Cathéter ACE 68	Cathéter REACT 68	Cathéter REACT 71
Diamètre interne distal/proximal (ID)	0,068"	0,068"	0,071"
Diamètre externe distal/proximal (OD)	0,084"	0,083"	0,0855"
Longueur	132 cm	132 cm	132 cm
Lumière interne	PTFE	PTFE	PTFE, polyoléfin
Renforcement	Acier inoxydable nickel/titane (spires)	Nitinol (spires + tressage)	Nitinol (spires + tressage)
Marqueurs radio-opaques	Platine/iridium	Platine/iridium	Platine/iridium
Longueur couverte par le revêtement	30 cm	40 cm	40 cm
Revêtement	Hydrophile	Hydrophile	Hydrophile

²² 510 K relative à RIPTIDE/REAC. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K180705.pdf

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés dans les études fournies sont détaillés dans le paragraphe Données spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2015 et 2019, 2 événements de matériovigilance ont été rapportés en Europe et 17 dans le monde (hors Europe).

La nature des événements est décrite dans le tableau ci-dessous.

Synthèse – Monde (hors Europe) et Europe	2015	2016	2017	2018	2019*
Résumé des données de Matériovigilance					
Nombre total d'évènements rapportés	0	0	0	9	10
Type d'évènements rapportés					
Séparation/rupture du cathéter	0	0	0	1	4
Fissure/rupture/séparation/fuite au niveau de la gaine proximale du cathéter	0	0	0	2	0
Résistance du cathéter	0	0	0	1	3
Résistance dans le cathéter guide	0	0	0	1	0
Evènement lié à la procédure	0	0	0	1	0
Produit endommagé/déformé hors conditionnement	0	0	0	1	0
Cathéter étiré/aplati	0	0	0	1	0
Endommagement/enchevêtrement de dispositifs	0	0	0	1	0
Fuite du cathéter	0	0	0	0	1
Cathéter perforé	0	0	0	0	1
Marqueur endommagé – difficulté de navigation	0	0	0	0	1

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

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

La demande repose sur :

- Cinq études non spécifiques de REACT (3 études contrôlées randomisées avec collecte prospective des données (THERAPY, ASTER et CLP4853) et 2 études de cohortes avec collecte prospective des données) incluant 829 patients. Le cathéter REACT était uniquement utilisé chez 15 patients dans l'étude ASTER comparant la thrombectomie à l'aide d'un système de thrombo-aspiration à la thrombectomie avec un stent retriever.
- Deux études observationnelles de faible niveau de preuve limitant leur interprétation et incluant respectivement 21 patients et 47 patients utilisant un cathéter REACT ainsi que les données techniques issues de l'évaluation de la FDA selon la procédure 510 K.

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.
- 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)

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. Mai 2009.

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.

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

Sélection des patients

- L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)
- Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux. (Grade B, Niveau 2a)
- Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 1b)
- Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 2a)
- L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a) »

Les recommandations 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 aigüe. (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.

La Commission estime que le cathéter d'accès distal REACT a une place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des AVC ischémiques 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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du cathéter d'accès distal REACT est établi 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.

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]

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 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

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu notamment du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux et de leur fréquence, le cathéter REACT utilisé dans un système de thrombo-aspiration a un intérêt pour la santé publique.

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 REACT 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 REACT 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.

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 endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est les cathéters de reperfusion utilisés dans le dispositif PENUMBRA SYSTEM.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude clinique n'a comparé les cathéters de reperfusion utilisés dans le dispositif PENUMBRA SYSTEM au cathéter d'accès distal REACT.

Compte tenu des données disponibles, chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 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 REACT par rapport aux cathéters de reperfusion utilisés dans le dispositif PENUMBRA SYSTEM.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du cathéter d'accès distal REACT à la transmission des résultats d'un registre évaluant les cathéters d'accès distal REACT 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.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

09 POPULATION CIBLE

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

L'effectif de la population cible sera calculé à partir de la population générale et des données d'incidence des AVC.

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.

Selon le plan national « accidents vasculaires cérébraux », environ 1 % des patients bénéficiaient d'une thrombolyse^{29,30}, **soit 1 105 patients**.

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 50 %³¹ des patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre soit environ **550 patients** qui bénéficiaient d'une thrombolyse et **environ 8 000 patients** qui pourraient en bénéficier.

Le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par stent retriever dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai est au minimum de 550 patients et devraient augmenter pour atteindre au maximum 8 000 patients.

La population cible du cathéter d'accès distal REACT est estimée à environ 8 000 patients.

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.