

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

15 décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 20/10/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 03/11/2020

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 01/12/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 15/12/2020

CONCLUSIONS

3D REVASCULARISATION DEVICE, stent retriever

Demandeur : PENUMBRA France SAS (France)

Fabricant : PENUMBRA Inc (Etats-Unis)

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

Indications retenues :

- Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes.
Le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE 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 ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.
- Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 à 8 heures après le début des symptômes.
Les patients sélectionnés doivent répondre aux critères d'éligibilité suivants : occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et occlusion de l'artère cérébrale moyenne (segment M1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; score MRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml ; ratio du mismatch $> 1,8$ »

Service Attendu (SA) :
Suffisant

Comparateur(s) retenu(s) :

Autres stents retrievers inscrits sur la LPPR

Autres stents retrievers inscrits sur la LPPR et utilisés avec un système de thromboaspiration

Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Par rapport à la précédente évaluation aucune nouvelle donnée spécifique n'était fournie. Toutes les nouvelles données analysées sont non spécifiques du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE. - L'étude de non-infériorité randomisée comparative multicentrique COMPASS comparant la thrombo-aspiration aux stents retrievers, chez les patients ayant AVC ischémique à la phase aiguë après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre et ayant des symptômes dans les 6 heures suivant ponction de l'aïne. Cette étude a inclus 270 patients. - L'étude ASTER prospective multicentrique, randomisée comparant la thrombo-aspiration aux stents retrievers, chez les patients ayant AVC ischémique à la phase aiguë après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre et traités dans les 6 heures après le début des symptômes. Cette étude a inclus 381 patients. - L'étude Labergue et al/ prospective, bicentrique (2 centres français) et ayant 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 artère de la circulation antérieure et traités selon la technique de thrombo-aspiration ADAPT ou par un stent retriever et incluant 243 patients. - L'étude de Martini et al/ multicentrique, avec collecte rétrospective des données, et incluant 274 patients. - L'étude de Hesse et al/ multicentrique, avec collecte rétrospective des données et incluant 450 patients - Le registre MR CLEAN, observationnel, multicentrique, avec collecte prospective des données ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en conditions de vie réelle chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë et traité par thrombectomie mécanique (aspiration et/ou stent retriever) et incluant 1 628 patients. Etudes évaluant la thrombectomie chez les patients ayant un AVC ischémique aigu traité depuis plus de 6 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique. - L'étude DEFUSE 3 prospective, multicentrique en insu et en ouvert avait pour objectif de comparer l'efficacité du traitement médical seul au traitement médical associé à la thrombectomie mécanique chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, avec un mismatch définit par un volume d'ischémie < 70 ml, un rapport tissu hypoperfusé ($T_{max} \geq 6$ s) / zone d'ischémie > 1,8 et un volume de mismatch > 15 ml et traitée entre 6 et 16 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique. Cette étude a inclus 182 patients. L'étude DAWN prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert (design adaptatif avec une approche bayésienne), avec une évaluation en aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie associée à un traitement médical au traitement médical seul chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure (artère carotide interne ou segment M1
---------------------	---

	de l'artère cérébrale moyenne ou les 2), avec un mismatch radio-clinique et traitée entre 6 et 24 heures après le début des symptômes. Cette étude a inclus 206 patients.
--	---

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La dimension organisationnelle de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aiguë doit être conforme à celle définie dans le rapport « Organisation avec thrombectomie mécanique de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu » Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaires sont précisées dans les décrets suivants : - Décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - Décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française. La Commission souhaite que soit évalué en particulier les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation. Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE notamment au vu des résultats de l'étude COMPLETE.
Population cible :	Compte tenu des évolutions organisationnelles et de l'absence de données épidémiologiques fiables la population cible du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE dans les indications retenues ne peut pas être estimée.

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur dans le cadre de la demande d'inscription sont les suivants :

N° catalogue	Description	N	N° catalogue	Description
Stent retriever seul avec son microcathéter d'accès				
PSR3DDELPACK	3D Delivery Pack - PS 3D Revasc. Device	1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
Stent retriever avec kit de thrombo-aspiration				
PSR3DVMEPACK	PS 3D Revasc. Device & Vel MP EPack	1	5MAXACE068KIT	ACE68 Reperfusion Catheter and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing
		1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
		1	PNML6F088904M	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 MP
		1	PAPS3	Penumbra ENGINE Canister
PSR3DVEPACK	PS 3D Revasc. Device & Vel EPack	1	5MAXACE068KIT	ACE68 Reperfusion Catheter and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing
		1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
		1	PNML6F088904	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 Straight
		1	PAPS3	Penumbra ENGINE Canister
JETD3DCMBEPKMP	Penumbra JET D 3D Combination EPack - MP	1	5MAXJETDKIT	Penumbra JET D Reperfusion Catheter and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing
		1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
		1	PNML6F088904M	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 MP
		1	PAPS3	Penumbra ENGINE Canister
JETD3DCMBEPK	Penumbra JET D 3D Combination EPack	1	5MAXJETDKIT	Penumbra JET D Reperfusion Catheter and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing
		1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
		1	PNML6F088904	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 Straight
		1	PAPS3	Penumbra ENGINE Canister
JET73DCMBEPKMP	Penumbra JET 7 3D Combination EPack - MP	1	5MAXJET7KIT	Penumbra JET 7 Reperfusion Catheter and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing
		1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
		1	PNML6F088904M	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 MP
		1	PAPS3	Penumbra ENGINE Canister
JET73DCMBEPK	Penumbra JET 7 3D Combination EPack	1	5MAXJET7KIT	Penumbra JET 7 Reperfusion Catheter and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing
		1	VEL160STR	Velocity Delivery Microcatheter
		1	PSR3D	3D Revascularization Device
		1	PNML6F088904	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 Straight
		1	PAPS3	Penumbra ENGINE Canister

01.2. CONDITIONNEMENT

Le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE est conditionné sous blister unitaire et stérile et est livré sous forme de « Packs ». Les packs disponibles sont composés :

- soit d'un stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE et de son microcathéter d'accès Velocity,
- soit d'un stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE avec son cathéter d'accès Velocity et d'un système de thrombo-aspiration.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(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 stent retriever 3D Revascularisation Device 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 ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Prise en charge de patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 à 8 heures après le début des symptômes.

Les patients sélectionnés doivent répondre aux critères d'éligibilité suivants : occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et occlusion de l'artère cérébrale moyenne (segment M1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; score MRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml ; ratio du mismatch $> 1,8$ ».

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Les comparateurs revendiqués sont les suivants :

- Pack 3D Revascularisation Device + Microcathéter d'accès : ASA V par rapport aux autres stent retriever actuellement pris en charge sur la LPPR.
- Packs 3D Revascularisation Device + Microcathéter d'accès + système de thromboaspiration : ASA IV par rapport aux stent retriever actuellement pris en charge sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR du dispositif 3D REVASCULARISATION DEVICE¹.

Une première demande d'inscription, du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE, avait été examinée par la Commission en mai 2017².

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Les packages sont composés de plusieurs dispositifs. Les certificats de marquage CE notifiés par le National Standards Authority of Ireland (NSAI, n°0050), Irlande pour les différents composants des packages sont décrits dans le tableau ci-dessous.

¹ Le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE est identique au dispositif SEPARATEUR 3D PENUMBRA évalué par la CNEDIMTS dans son avis du 02 mai 2017

² Avis de la Commission du 02 mai 2017 relatif au SEPARATEUR 3D PENUMBRA, stent retriever. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5251_SEPARATEUR%203D%20PENUMBRA_11_juillet_2017_\(5251\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5251_SEPARATEUR%203D%20PENUMBRA_11_juillet_2017_(5251)_avis.pdf)

Tableau 1 : Marquages CE des composants des différents packages

Tableau 1 : marquages CE des composants des différents packages			
	Dispositif	Classe (I, I stérile, IIa, IIb, III, DMIA, DMDIV)	Nom, code et pays de l'organisme notifié
Référence	Stent retriever		
PSR3D	3D Revascularisation Device	Classe III	NSAI ; id. n° 0050 ; Ireland
	Micro-cathéter de pose		
VEL160STR	Velocity Microcatheter	Classe III	NSAI ; id. n° 0050 ; Ireland
	Cathéters de reperfusion		
5MAXACE068KIT	ACE68 Reperfusion cathéter + Penumbra Hi-Flow Tubing	Classe III	NSAI ; id. n° 0050 ; Ireland
5MAXJET7KIT	JET7 Reperfusion cathéter + Penumbra Hi-Flow Tubing		
5MAXJETDKIT	JETD Reperfusion cathéter + Penumbra Hi-Flow Tubing		
	Gaine Longue		
PNML6F088904	6F 088 Neuron MAX Long Sheath, 90/4 Straight	Classe III	NSAI ; id. n° 0050 ; Ireland
PNML6F088904M	6F 088 Neuron MAX Long Sheath, 90/4 MP		
	Dispositifs de thromboaspiration		
	Penumbra ENGINE Pump	Classe IIa	NSAI ; id. n° 0050 ; Ireland
	Penumbra ENGINE Canister	Classe I	NA

03.2. DESCRIPTION

Le stent retriever 3D Revascularisation Device est composé d'un maillage en nitinol auto-expansible. Quatre marqueurs radio-opaques distaux sont situés sur la longueur du stent retriever.

Une fois déployées, les 4 chambres intraluminales du stent retriever enferment le caillot et ses pétales le piègent.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

03.4. ACTE(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 65, applicable au 12.10.2020 et au 08.11.2020), l'acte associé à l'utilisation de 3 D REVASCULARISATION DEVICE est référencé sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 02 mai 2017 relatif au SEPARATEUR 3 D PENUMBRA^{3,4}, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant, les données disponibles ne permettant pas de démontrer l'intérêt du stent retriever SEPARATEUR 3D PENUMBRA seul ou en association avec le système de thrombo-aspiration PENUMBRA dans les indications revendiquées.

Cette demande reposait sur 3 études spécifiques du stent retriever, SEPARATEUR 3 D PENUMBRA :

- L'étude de faisabilité de Mpotsaris⁵ et al, avec collecte prospective des données, monocentrique incluant 20 patients, ayant un AVC aigu et pris en charge dans les 4,5 heures après le début des symptômes, avec un suivi de 90 jours. Cette étude rapportait un taux de revascularisation (TICI 2b-3) de 85 % et un pourcentage de patients avec score mRS 0-2 à 90 jours de 50 %.
- L'étude de Behme⁶ et al, avec collecte prospective des données, bicentrique incluant 129 patients, ayant un AVC aigu et pris en charge dans les 8 heures après le début des symptômes avec un suivi de 90 jours. Cette étude rapportait un taux de revascularisation (TICI 2b-3) de 74 % et un pourcentage de patients avec score mRS 0-2 à 90 jours de 51 %.
- L'étude de Nogueira⁷ et al, avec collecte prospective des données, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle, de non-infériorité comparant l'efficacité et la tolérance du stent retriever SEPARATEUR 3D PENUMBRA associé au système de thrombo-aspiration PENUMBRA au système de thrombo-aspiration PENUMBRA seul et incluant 198 patients avec un suivi de 90 jours. Les patients inclus avaient un AVC ischémique à la phase aiguë revascularisée dans un délai de moins de 8 h après le début des symptômes et associé à l'occlusion d'un gros vaisseau ($\geq 2,5$ mm de diamètre). Seul le rapport d'étude était disponible au moment de cette évaluation. Le taux de revascularisation (TICI 2-3) (critère de jugement principal) mesuré dans le groupe thrombo-aspiration (TA) associé à un stent retriever SEPARATEUR 3D était non inférieur au taux de revascularisation mesuré dans le groupe TA + stent retriever (77/87 (88,5 %) *versus* 74/86 (85,9 %) (TA seule), différence 2,46 % [IC90 %-5,87 % ; 10,79 % ; p = 0,0003 (analyse en per protocole). De même, le nombre de patients ayant un événement indésirable grave lié au dispositif dans les 24 heures, ou ayant un événement indésirable grave lié au dispositif dans les 24 heures était non inférieur dans le groupe thrombo-aspiration (TA) associé à un stent retriever SEPARATEUR 3D par rapport à celui mesuré dans le groupe thrombo-aspiration seule. La mortalité, le nombre de patients ayant un score mRS 0-2, le nombre d'hémorragie symptomatique à 24h étaient comparables entre les groupes de traitement.

3 Avis de la Commission du 02 mai 2017 relatif au SEPARATEUR 3D PENUMBRA. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2786312/fr/separateur-3d-penumbra

4 Le séparateur 3D PENUMBRA et le 3D REVASCULARISATION DEVICE sont des dispositifs identiques

⁵ Mpotsaris A et al. Mechanical thrombectomy with the penumbra 3D separator and lesional aspiration: technical feasibility and clinical outcome. Clin Neuroradiol. 2014 Sep;24(3):245-50.

⁶ Behme D¹, Kowoll A², Mpotsaris A et al. Multicenter clinica experience in over 125 patients with the Penumbra separator 3 D for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. NeuroIntervent Surg 2014

⁷ Nogueira RG, Frei D, Kirmani JF, 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 Neurol. 2018;75(3):304-311.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Onze études non spécifiques ont été fournies dans le dossier :

- L'étude de non-infériorité randomisée comparative multicentrique COMPASS comparant la thrombo-aspiration aux stents retriever,
- L'étude ASTER⁸ avec collecte prospective des données, multicentrique, randomisée comparant la thrombo-aspiration aux stents retriever
- L'étude Labergue⁹ et al avec collecte prospective des données, bicentrique (2 centres français)
- L'étude de Martini¹⁰ et al multicentrique, avec collecte rétrospective des données,
- L'étude de Hesse¹¹ et al multicentrique, avec collecte rétrospective des données,
- Le registre MR CLEAN¹², observationnel, multicentrique, avec collecte prospective des données,
- L'étude de Haussen¹³ et al monocentrique avec collecte rétrospective des données, incluant 420 patients avait pour objectif d'évaluer si la longueur du dispositif avait un impact du taux de reperfusion. Compte tenu de la méthodologie de cette étude, de son objectif de son caractère non spécifique, cette étude n'a pas été retenue.
- L'étude de Stapleton¹⁴ et al, monocentrique, avec collecte rétrospective des données, compte tenu de sa méthodologie et de son caractère non spécifique cette étude n'a pas été retenue.
- L'étude de Colby et al, monocentrique, avec collecte rétrospective des données, compte tenu de sa méthodologie et de son caractère non spécifique cette étude n'a pas été retenue.
- L'étude DEFUSE 3^{15, 16} (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3), avec collecte prospective des données, multicentrique, en insu et en ouvert.
- L'étude DAWN¹⁷ avec collecte prospective des données, multicentrique, randomisée, en ouvert (design adaptatif avec une approche bayésienne), avec une évaluation en aveugle.

Etudes comparant la thrombo-aspiration aux stent retriever

❶ L'étude de non-infériorité, randomisée, comparative, multicentrique (15 centres aux Etats-Unis et au Canada), **COMPASS**¹⁸ avait pour objectif de comparer si les patients traités avec une approche ADAPT (premier passage par aspiration directe) ont des résultats fonctionnels non inférieurs à ceux traités avec un stent retriever en première ligne (SRFL).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

⁸ Lapergue et al ; Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion (**ASTER trial**) ; *Jama*, 318(5), 443.

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 Martini M, Mocco J, Turk A, Siddiqui AH, Fiorella D, Hanel RA, et al. 'Real-world' comparison of first-line direct aspiration and stent retriever mechanical thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke in the anterior circulation: a multicenter international retrospective study. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(10):957-63

¹¹ Hesse AC, Behme D, Kemmling A, Zapf A, Große Hokamp N, Frischmuth I, et al. Comparing different thrombectomy techniques in five large-volume centers: a 'real world' observational study. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(6):525-9

¹² Jansen IGH, Mulder M, Goldhoorn RB. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *Bmj*. 2018 ;360 : k949¹².

¹³ Haussen DC, Al-Bayati AR, Grossberg JA, Bouslama M, Barreira C, Bianchi N, et al. Longer stent retrievers enhance thrombectomy performance in acute stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(1):6-8

¹⁴ Stapleton CJ, Leslie-Mazwi TM, Torok CM, Hakimelahi R, Hirsch JA, Yoo AJ, et al. A direct aspiration first-pass technique vs stentriever thrombectomy in emergent large vessel intracranial occlusions. *J Neurosurg*. 2018;128(2):567-74

¹⁵ Albers G, Marks M, Kemp S, Investigators D 3. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;1-11.

¹⁶ Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017;12(8):896-905.

¹⁷ Gregory W. Albers, Michael P. Marks, Stephanie Kemp, Soren Christensen, Jenny P. Tsai, Santiago Ortega-Gutierrez, Ryan A. McTaggart, Michel T. Torbey, May Kim-Tenser, Thabele Leslie-Mazwi, Amrou Sarraj, Scott E. Kasner, Sameer A. Ansari, Sharon D. Yeatts, Scott Hamilton, Michael Mlynash, Jeremy J. Heit, Greg Zaharchuk, Sun Kim, Janice Carrozzella, Yuko Y. Palesch, Andrew M. Demchuk, Roland Bammer, Philip W. Lavori, Joseph P. Broderick, Maarten G. Lansberg. [Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging](#). Published in final edited form as: *N Engl J Med*. 2018 Feb 22; 378(8): 708-718. Published online 2018 Jan 24.

¹⁸ Turk et al., Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a randomized, open label, blinded outcome, non-inferiority trial; *Lancet* 2019 ; 393 :998-1008

- Patients âgés de 18 ans ou plus
- Score de l'échelle NIHSS (National Institutes of Health Scale) ≥ 5 au moment de la neuro-imagerie.
- Apparition ou persistance des symptômes dans les 6 heures suivant ponction de l'aïne peut être obtenue.
- Occlusion proximale de gros vaisseaux (artère carotide interne distale à travers l'artère cérébrale moyenne (Bifurcation MCA)).
- Score de Rankin avant l'AVC de 0–1.

Les dispositifs utilisés étaient PENUMBRA SYSTEM (cathéter 5MAX/ACE60 (n = 8), cathéter ACE68 (n = 10), ACE68 kit (n = 55), ACE 64 (n = 34), ACE 64 kit (n = 10)) et les stents retrieveur SOLITAIRE, TREVO et FREEMONT.

Le critère de jugement principal était le nombre de patients ayant un score mRS de 0-2 à 90 jours.

L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par thrombo-aspiration selon la méthode ADAPT par rapport aux stents retrieveur. Les résultats de l'étude MR CLEAN rapportaient un nombre de patients ayant un score mRS 0-2 de 32,6 % (76/233).

Avec un nombre de patients ayant un score mRS 0-2 attendu de 33 % dans les 2 groupes de traitement et avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 %, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 135 patients dans chaque groupe de traitement ont complété le suivi à 90 jours.

Entre juin 2015 et juillet 2017, 270 patients étaient inclus : 134 patients dans le groupe ADAPT (aspiration au premier passage) et 136 patients dans le groupe stent retrieveur. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement.

Dans le groupe ADAPT, au moins un stent retrieveur était utilisé chez 28 patients (21 %) (*versus* 133 patients (98 %) dans le groupe stent retrieveur). Dans le groupe stent retrieveur, une thrombo-aspiration était réalisée en association avec un stent retrieveur chez 110/128¹⁹ (85 %) patients

- Critère de jugement principal

Le nombre de patients ayant un score mRS 0-2 à 90 jours était de 69/134 (52 % [IC 95 % 43,8 – 60,3]) dans le groupe ADAPT et de 67/136 (50 % [IC 95 % 41,6 – 57,4]) dans le groupe stent retrieveur, $p = 0,0014$ (test de non-infériorité).

- Critères de jugement secondaires d'efficacité

Le score TIC1 2b/3 est décrit dans le tableau ci-dessous :

Résultat, n (%)	STENT RETRIEVER (n = 136)	ADAPT (n = 134)	OR IC [95%]	p
TIC1 2b-3 après utilisation de la première modalité de traitement	81% (109/134)†	83% (109/131)	1,14 (0.60–2.14) 0.75	NS
Amélioration du score NIHSS en 24h (médiane) [intervalle interquartile]	7,5 (8,9 ; n = 132)	7,5 (9,0 ; n = 133)	NR	NS

- Critères de jugement secondaires de sécurité

Les critères de jugement de sécurité sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Evènements indésirables

Résultat, n (%)	STENT RETRIEVER (n = 136)	ADAPT (n = 134)	OR IC [95%]
Mortalité toute cause à 3 mois	22% (30/136)	22% (30/134)	1.02 (0.57–1.81)
Hémorragie intracrânienne	34% (46/135)	36% (48/134)	1.08 (0.65–1.78)
Hémorragie intracrânienne symptomatique (NIHSS ≥ 4)	6% (8/135)‡	6% (8/134)	1.01 (0.37–2.77)

¹⁹ 5 patients ont eu une recanalisation spontanée et un stent retrieveur n'était pas utilisé chez 3 patients

Evènements indésirables graves liés à la procédure	14% (19/136)	13% (17/134)	0.89 (0.44–1.814)
--	--------------	--------------	----------------------

❷ **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 évènements 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^{20, 21} et considérant une augmentation de 15 % du taux de succès de la revascularisation avec la thrombo-aspiration^{22, 23, 24, 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. Dans le groupe stent retriever un cathéter de thrombo-aspiration était utilisé chez 39/182 patients.

Aucun stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE n'était utilisé dans cette 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 3.

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

²⁰ 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

²¹ Laperque 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]

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

	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 4 : 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 %).

Les limites de cette étude reposent sur le choix du critère de jugement principal non clinique (critère de revascularisation). Les centres participants à cette étude étaient des centres experts. L'utilisation d'un traitement secours laissé au choix du praticien.

● **L'étude Labergue²⁵ et al** avec collecte 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 artère²⁶ de la circulation antérieure et traités selon la technique de thrombo-aspiration ADAPT ou par un stent retriever.

Tous les patients éligibles au traitement²⁷ 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),

²⁵ [Laperque 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]

²⁶ Occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale ou de l'artère carotide interne (ACI) intracrânienne, sans occlusion/sténose de l'ACI cervicale associée

²⁷ 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).

- 124 patients (âge moyen 64,3 ±15,7, 61 hommes) traités par la technique ADAPT (Groupe ADAPT).
- Le taux de succès de la recanalisation était de 75,7 % (184/242).

Tableau 5 : 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 56²⁸ (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 thrombo-aspiration ADAPT et un autre dispositif était de 39/56 (69,6 %).

Les résultats cliniques sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : 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 précoce²⁹	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.

④ Etudes observationnelles

- L'étude américaine, multicentrique (15 centres) de Martini et al, avec collective rétrospective des données, avait pour objectif de comparer les taux de revascularisation après thrombo-aspiration à la thrombectomie avec un stent retriever. Deux cent soixante-quatorze patients ayant un AVC ischémique localisé dans la circulation antérieure (107 dans le groupe aspiration seule et 121 dans le groupe stent retriever) étaient inclus. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement (excepté le score mRS préprocédure 1,6± 2,0 dans le groupe thrombo-aspiration seule versus 0,6 ± 1,4 dans le groupe stent retriever).
- L'étude allemande multicentrique (2 centres) de Hesse et al, avec collecte rétrospective des données, avait pour objectif d'évaluer la thrombo-aspiration seule, l'utilisation d'un stent retriever et la thrombo-aspiration avec un stent retriever utilisé comme traitement de secours. Quatre cent cinquante patients ayant un AVC ischémique localisé dans la

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

²⁹ Score NIHSS 0-1 à 24 heures ou diminution ≥4 points du score NIHSS à 24 heures

circulation antérieure (164 dans le groupe aspiration seule, 102 dans le groupe stent retriever et 184 dans le groupe technique combinée) étaient inclus. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement (excepté le score mRS préprocédure $1,6 \pm 2,0$ dans le groupe thrombo-aspiration seule *versus* $0,6 \pm 1,4$ dans le groupe stent retriever).

- Le registre hollandais MR CLEAN, multicentrique avec collecte prospective des données avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en conditions de vie réelle chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë et traité par thrombectomie mécanique (aspiration et/ou stent retriever). Tous les centres hollandais participaient à l'étude. Seuls les patients traités 6,5 heures après le début des symptômes étaient inclus dans cette analyse. Entre mars 2014 et juin 2016, 1 628 patients étaient inclus. Au moment de l'analyse de la base, 140 patients étaient exclus.

Les principaux résultats de ces études sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats des études Martini, Hesse et du registre hollandais MR CLEAN

étude	Traitements (N)	mRS 0 – 2 à 90 jours	TICI 2b-3 après la première procédure Après toutes les procédures	Mortalité à 90 jours	Hémorragie cérébrale intracrâniennes *	Embolisation distale en aval/embolisation d'un autre territoire	Evènements indésirables liés au dispositif
Martini et al	Thrombo-aspiration seule (n = 107)	3.0±2.4	67 (65.7)	6 (6,1 %)	19 (17,8 %)	NR	5 (4,7)
	Stent retriever (n =121)	3.0±2.4	93 (91.2) 84 (70.0) 105 (87.5)	10 (11,1 %)	14 (11,5 %)	NR	4 (3,3)
	p	NS	NS	NS	NS	-	NS
Hesse et al	Thrombo-aspiration seule (n = 164)	NR	NR	NR	11 (7,0%)	19 (11,6%)	NR
	Stent retriever (n =102)	NR	NR	NR	5 (5,1%)	10 (9,8%)	NR
	Technique combinée (n = 184)	NR	NR	NR	13 (9,2%)	12 (6,6%)	NR
	p	-	-	-	NS	NS	
Registre MR CLEAN	Thrombo-aspiration et/ou stent retriever	3 (2-6)	743/1266 (58,7 %)	398 (29,2)	86 (5,8 %) symptomatique	NR	NR

NR : non rapporté

Les limites de ces études sont les suivantes :

- les critères de jugement sont multiples sans ajustement du risque alpha ;
- le nombre de données manquantes,
- la méthode de constitution des cohortes.

Etudes évaluant la thrombectomie chez les patients ayant un AVC ischémique aigu traité depuis plus de 6 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique.

⑤ L'étude DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3), prospective, multicentrique (38 centres aux États-Unis), en insu et en ouvert avait pour objectif de comparer l'efficacité du traitement médical seul au traitement médical associé à la thrombectomie mécanique chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure (artère carotide interne ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne), avec un mismatch défini par un volume d'ischémie < 70 ml, un rapport tissu hypoperfusé ($T_{max} \geq 6$ s) / zone d'ischémie > 1,8 et un volume de mismatch > 15 ml et traitée entre 6 et 16 heures après la dernière fois où le patient était vu asymptomatique.

Cet essai a été réalisé selon un design adaptatif.

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

- Signes et symptômes en lien avec un diagnostic d'AVC ischémique de la circulation antérieure,
- Age compris entre 18 et 90 ans,
- Score NIHSS initial ≥ 6 et restant ≥ 6 juste avant la randomisation,
- Traitement endovasculaire pouvant être initié dans un délai de 6 à 16h après la dernière fois où le patient était asymptomatique,
- Score mRS ≤ 2 avant l'AVC,
- Imagerie par scanner ou IRM par le logiciel RAPID : volume d'infarctus < 70 ml, volume d'ischémie réversible ≥ 15 ml, ratio du mismatch $> 1,8$,
- Occlusion de l'artère carotide interne (intracrânienne ou cervicale ; avec ou sans lésion de l'artère cérébrale moyenne en tandem) ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne.

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

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux de mortalité à 90 jours et la survenue d'hémorragie³⁰ intracrânienne symptomatique dans les 36 heures.

Entre mai 2016 et mai 2017, 182 patients étaient randomisés (90 patients dans le groupe traitement médical et 92 patients dans le groupe traitement médical et thrombectomie³¹).

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

Trois patients étaient perdus de vue à 90 jours.

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

- Efficacité

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

- Événements indésirables

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

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

³⁰ Une hémorragie intracrânienne symptomatique était définie par une augmentation d'au moins 4 points du score NIHSS associé à une hémorragie intracrânienne visible sur l'imagerie dans les 36 heures après le début des symptômes.

³¹ Among the 107 patients who did not meet baseline imaging criteria, 45 (42%) did not have a target vessel (ICA or M1) occlusion and/or no perfusion lesion, 45 (42%) had a large ischemic core (core >70 mL and/or ASPECTS <6), 8 (7%) had a matched lesion (mismatch ratio <1.8 and/or mismatch volume <15 mL), and 9 (8%) met other imaging exclusion criteria. Among the 7 patients who did not meet clinical criteria alone, 2 were outside the 6-16 hour time-window, 2 had mild symptoms (NIHSS <6), and 3 met other clinical exclusion criteria.

Les principaux résultats sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultat de l'étude DEFUSE 3

	Traitement médical + thrombectomie mécanique (n = 90)	Traitement médical (n = 92)	OR (95 % IC)	P
Efficacité				
Critère de jugement principal				
Score de Rankin médian à 90 jours (interquartile)	3 (1–4)	4 (3–6)	2.77 (1.63–4.70) [§]	<0.001
Critère de jugement secondaire				
Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	41 (45)	15 (17)	2.67 (1.60–4.48)	<0.001
Sécurité				
Critère de jugement principal Décès à 90 jours n (%)	13 (14)	23 (26)	0.55 (0.30–1.02)	0.05
Critère de jugement principal Hémorragie intracrânienne symptomatique	6 (7)*	4 (4)**	1.47 (0.40–6.55)	NS
Dégradation neurologique précoce	8 (9)	11 (12)	0.71 (0.30–1.69)	NS
Hématome intraparenchymateux type 2	8 (9)	3 (3)	2.61 (0.73–14.69)	NS
Imagerie				
Augmentation du volume médian de la zone d'ischémie entre l'inclusion et 24 h (ml) (interquartile)	23 (10–75)	33 (18–75)	-	NS
reperfusion > 90 % à 24h (interquartile)	59/75 (79)	12/67 (18)	4.39 (2.60–7.43)	<0.001
Recanalisation complète à 24 h (interquartile)	65/83 (78)	14/77 (18)	4.31 (2.65–7.01)	<0.001
Score TIC1 2b 3	69/91 (76)	-	-	-

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

*5 patients sont décédés **2 patients sont décédés

L'analyse en sous-groupe a été réalisée chez 182 patients. La première analyse intermédiaire était prévue pour 200 patients évalués à 90 jours. La puissance de cette analyse est ainsi inférieure à celle prévue. Les patients inclus avaient un infarctus de petite taille avec un mismatch à l'imagerie.

❶ **L'étude DAWN³²** avec analyse prospective des données, multicentrique, randomisée, en ouvert (design adaptatif avec une approche bayésienne), avec une évaluation en aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie associée à un traitement médical au traitement médical seul chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure

³² Gregory W. Albers, Michael P. Marks, Stephanie Kemp, Soren Christensen, Jenny P. Tsai, Santiago Ortega-Gutierrez, Ryan A. McTaggart, Michel T. Torbey, May Kim-Tenser, Thabele Leslie-Mazwi, Amrou Sarraj, Scott E. Kasner, Sameer A. Ansari, Sharon D. Yeatts, Scott Hamilton, Michael Mlynash, Jeremy J. Heit, Greg Zaharchuk, Sun Kim, Janice Carrozzella, Yuko Y. Palesch, Andrew M. Demchuk, Roland Bammer, Philip W. Lavori, Joseph P. Broderick, Maarten G. Lansberg. [Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging](#). Published in final edited form as: N Engl J Med. 2018 Feb 22; 378(8): 708–718. Published online 2018 Jan 24.

(artère carotide interne ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne ou les 2), avec un mismatch radio-clinique et traitée entre 6 et 24 heures après le début des symptômes.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

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

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

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

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

Les résultats sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

- Efficacité

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

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude DAWN

	Thrombectomie mécanique + traitement médical (n = 107)	Traitement médical (n = 99)	Différence absolue (95 % IC [§])	Différence ajustée (95% IC [§])	Probabilité de supériorité à posteriori
Critère de jugement principal					
Score d'utilité pondérée du score de Rankin (mRS) à 90 jours	5.5±3.8 [4,8 – 6,2]	3.4±3.1 [2,7 – 4,0]	2.1 (1.2–3.1)	2.0 (1.1– 3.0)	> 0,999
Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	52 (49)	13 (13)	36 (24-47)	33 (21-44)	>0,999

§ IC intervalle de crédibilité

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

– Sécurité

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

Trente-six événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure étaient rapportés, parmi ceux-ci 5 événements étaient considérés comme graves : 1 œdème pulmonaire, 1 pseudo-anévrisme vasculaire, 1 œdème cérébral, un AVC hémorragique, 1 hémorragie sous-arachnoïdienne.

Les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : Événements indésirables de l'étude DAWN

	Thrombectomie mécanique + traitement médical (n = 107)	Traitement médical (n = 99)	Différence absolue (95 % IC)	Risk ratio (IC 95 %)
Décès liés à l'AVC à 90 jours, n (%)	17 (16)	18 (18) –	–2 (–13 to 8)	1 (1 to 2)
Décès toutes causes à 90 jours, n (%)	20 (19)	18 (18)	1 (–10 to 11)	1 (1 to 2)
Hémorragie intracrânienne symptomatique à 24 heures, n (%)	6 (6)	3 (3)	3 (–3 to 8)	2 (1 to 7)

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

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

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

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune nouvelle étude spécifique n'est fournie dans le dossier.

Les données fournies dans le dossier étaient les suivantes :

- L'étude de faisabilité de Mpotsaris³³ et al, avec collecte prospective des données, monocentrique incluant 20 patients avec un suivi de 90 jours ;
- L'étude de Behme³⁴ et al, avec collecte prospective des données, bicentrique incluant 129 patients avec un suivi de 90 jours ;
- L'étude de Nogueira et al, avec collecte prospective des données, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle comparant l'efficacité et la tolérance du stent retriever SEPARATEUR 3 D PENUMBRA associé au système de thrombo-aspiration PENUMBRA au système de thrombo-aspiration PENUMBRA seul et incluant 198 patients avec un suivi de 90 jours. Seul le rapport d'étude était disponible au moment de cette évaluation.

Ces études décrites dans l'avis de la CNEDIMTS du 02 mai 2017 relatif au SEPARATEUR 3D PENUMBRA, ne seront pas détaillées dans cet avis.

Etude en cours

L'étude COMPLETE, observationnelle, avec collecte prospective de données et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du système PENUMBRA (y compris le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE) est en cours. Il est prévu d'inclure 650 patients.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés sont détaillés dans le paragraphe 04.1.1.2. *Nouvelles données non spécifiques.*

4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Selon le demandeur, en Europe, entre 2016 et mai 2020, 4 événements de matériovigilance ont été rapportés : 3 extravasation/hémorragie, 1 difficulté pour avancer.

Selon le demandeur, dans le monde (hors Europe), entre 2016 et mai 2020, 98 événements de matériovigilance ont été rapportés. La nature des événements indésirables est décrite dans le tableau ci-dessous.

	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Clinique – extravasation/hémorragie	0	1	2	2	0	5
Difficulté pour avancer	0	7	9	2	0	18
Vasospasme	0	0	0	2	1	3
Perforation/dissection de vaisseau	0	0	2	0	1	3
Autre événement clinique	0	0	0	3	0	3

³³ Mpotsaris A et al. Mechanical thrombectomy with the penumbra 3D separator and lesional aspiration: technical feasibility and clinical outcome. Clin Neuroradiol. 2014 Sep;24(3):245-50.

³⁴ Behme D¹, Kowoll A², Mpotsaris A et al. Multicenter clinica experience in over 125 patients with the Penumbra separator 3 D for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. NeuroIntervent Surg 2014

04.1.1.5. DONNÉES MANQUANTES

Les données permettant de préciser les critères d'éligibilité (clinique, imagerie) des patients à la thrombectomie sont manquantes.

Par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle donnée spécifique du stent retrieveur 3D REVASCULARISATION DEVICE n'a été fournie.

Les nouvelles données fournies sont des données non spécifiques. Ces études avaient d'une part pour objectif de comparer deux techniques de thrombectomie mécanique : la thrombo-aspiration et l'utilisation d'un stent retrieveur. Les essais contrôlés randomisés COMPASS et ASTER n'ont notamment pas permis de mettre en évidence de différence entre ces deux techniques notamment :

- sur le score mRS 0-2 : 52 % IC 95% [43,8 – 60,3] chez les patients traités par TA en 1ère ligne et 50 % [IC 95 % 41,6 – 57,4] chez les patients traités par un stent retrieveur en première ligne dans l'étude COMPASS (étude de non-infériorité) et de 45 % traités par TA en 1ère ligne et 50% chez les patients traités par un stent retrieveur en première ligne pour l'étude ASTER.

- sur le score de revascularisation (TICI-2b-3) : 83 % chez les patients traités par TA en 1ère ligne et 81 % chez les patients traités par un stent retrieveur en première ligne dans l'étude COMPASS et de 85,4 % traités par TA en 1ère ligne et 83,1 % chez les patients traités par un stent retrieveur en première ligne pour l'étude ASTER.

D'autres part les études DAWN et DEFUSE non spécifiques évaluait la thrombectomie mécanique au-delà du délai des six heures pour certains sous-groupes de patients.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA : le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 min après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'altéplase est précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4h30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administré³⁵.
- 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)³⁶.
- La thrombectomie mécanique : les dispositifs de thrombectomie mécanique peuvent être divisés en deux groupes selon leur mécanisme d'action : les stents retrieveurs et les systèmes de thromboaspiration. Selon les experts, l'évolution des pratiques tend à utiliser ces deux techniques (thromboaspiration en première intention puis stent retrieveur (technique ADAPT) ou stent retrieveur avec thrombo-aspiration).

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 consensus³⁷ ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European

³⁵ 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/>

³⁶ 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.

³⁷ 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.

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)
- ▀ 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) »

Dans son rapport relatif à la thrombectomie des artères intracrâniennes, la HAS³⁸, considérant l'ensemble des données disponibles et notamment le bénéfice sur la morbidité, l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance) et la qualité de vie à 90 jours, considère que la technique de thrombectomie mécanique présente un intérêt dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion d'une artère

³⁸ Haute Autorité de Santé. Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201611/rapport_thrombectomie.pdf

intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours : après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

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

En 2018, la publication des études DAWN et DEFUSE 3 a conduit à une actualisation des recommandations de l'American Heart Association / American Stroke Association³⁹. 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'ESMINT⁴⁰ 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 DAWN⁴¹ et DEFUSE-3⁴² (qualité des données modérée, et force des recommandations : forte).

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Compte tenu des données fournies et compte tenu de l'avis des experts soulignant l'évolution des pratiques favorisant l'utilisation des stents retrieveur en association avec la thrombo-aspiration (technique ADAPT ou stent retrieveur puis thrombo-aspiration), l'intérêt du stent retrieveur 3D REVASCULARISATION DEVICE dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 8 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique.

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 8 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DEFUSE-3 décrits dans le tableau ci-dessous.

Le stent retrieveur 3D REVASCULARISATION DEVICE doit être utilisé en association avec la thrombolyse IV.

³⁹ 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>

⁴⁰ 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]

⁴¹ 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.

⁴² 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.

Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Principaux critères d'inclusion des études DEFUSE-3

Critère d'inclusion	DEFUSE-3*
Fenêtre thérapeutique	6–16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique.
Age	18–90 ans
Score mRS avant l'AVC	≤ 2 ; espérance de vie ≥ 6 mois
Score NIHSS	≥ 6
Occlusion artérielle	Artère carotide interne et/ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne
Définition du mismatch	Volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch >15 ml et mismatch ratio (pénombre/nécrose) >1.8

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ 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 lourdes⁴³.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an⁴⁴. L'AVC a un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans ; 25 % des AVC surviennent chez les moins de 65 ans, et plus de 50 % chez les personnes de 75 ans et plus. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes).

04.2.3. IMPACT

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

Quatre autres stents retrievers sont inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur les AVC ischémique à la phase aiguë, qui sont des maladies graves.

⁴³ 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

⁴⁴ 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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 8 heures après le début des symptômes.

Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 8 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3*.

Le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE doit être utilisé en association avec la thrombolyse IV.

Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

** occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; score NIHSS initial ≥ 6 ; Score mRS ≤ 2 avant l'AVC, volume de nécrose < 70 ml et volume de mismatch ≥ 15 ml ; ratio du mismatch $> 1,8$.*

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La dimension organisationnelle de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu doit être conforme à celle définie dans le rapport « Organisation avec thrombectomie mécanique de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu ».

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

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

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

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Aucune donnée n'a comparé les stents retrievers entre eux.

Les comparateurs retenus sont les suivants :

- Pack 3D Revascularisation Device + Microcathéter d'accès : les autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR.
- Packs 3D Revascularisation Device + Microcathéter d'accès + système de thromboaspiration : les autres stents retriever actuellement pris en charge sur la LPPR en association avec un dispositif de thromboaspiration.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude n'a comparé le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE aux autres stents retriever inscrits sur la LPPR.

Aucune étude n'a comparé le stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICES utilisé avec un système de thrombo-aspiration PENUMBRA aux autres stents retriever utilisés avec un système de thrombo-aspiration inscrits sur la LPPR.

Compte tenu des données disponibles, chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 8 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour :

-une absence d'amélioration du service attendu (niveau V) du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE (3D revascularisation device + microcathéter d'accès) par rapport aux autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR dans les indications retenues.

- une absence d'amélioration du service attendu (niveau V) du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE avec un système de thrombo-aspiration PENUMBRA (3D revascularisation device + microcathéter d'accès+ système de thrombo-aspiration) par rapport aux autres stents retrievers actuellement associés aux systèmes de thrombo-aspiration pris en charge sur la LPPR dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française.

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

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt du stent retriever 3D REVASCULARISATION DEVICE notamment au vu des résultats de l'étude COMPLETE.

08 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

3 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 8 heures après le début des symptômes et répondant aux critères d'inclusion de l'étude DEFUSE-3.

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 113/100 000 personnes tous âges confondus : soit approximativement 130 000 nouveaux AVC par an dont 85 % sont d'origine ischémique, soit 110 500 patients par an présentant un infarctus cérébral.

Environ 1 % des patients bénéficient d'une thrombolyse^{45,46}.

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 50⁴⁷% 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 des stents retriever dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai.

Parmi ces 8 000 patients, la proportion de patients dont l'AVC ischémique est pris en charge dans un délai de 24 heures après le début des symptômes ne peut pas être estimée.

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

A titre informatif, le nombre de séjour ayant pour diagnostic principal un « infarctus cérébral » augmente régulièrement depuis 2010 et est estimée à 107 964 en 2019 (tableau 11).

Tableau 11 : Nombre de diagnostics d'infarctus cérébral en France (2010 – 2019)

	CIM 10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
I63	Infarctus cérébral										
I63 0	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	3 671	3 652
I63 1	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	2 070	2 261
I63 2	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	4 530	4 620
I63 3	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	20 703	22 783
I63 4	Infarctus cérébral dû à une embolie	8 598	9 231	10 164	11 235	11 864	12 435	12 955	17 711	14 110	14 602

⁴⁵ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

⁴⁶ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

⁴⁷ 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.

	CIM 10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	des artères cérébrales										
I63 5	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	27 748	30 062
I63 8	Autres infarctus cérébraux	9 603	10 539	11 962	13 226	13 652	13 520	14 312	14 158	14 308	14 261
I63 9	Infarctus cérébral, sans précision	22 862	21 113	20 251	19 576	19 872	20 085	20 860	19 861	18 534	15 723
	TOTAL	74 666	75 780	80 786	85 903	89 082	93 298	99 995	102 173	105 674	107 964

Compte tenu des évolutions organisationnelles et de l'absence de données épidémiologiques fiables la population cible de 3D REVASCULARISATION DEVICE dans les indications retenues ne peut pas être estimée.