

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****EMBOTRAP II****Stent retriever**

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 24 mai 2022

Faisant suite à l'examen du 10 mai 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 24 mai 2022.

Demandeur : JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS (France)**Fabricant** : NEURAVI Limited (Irlande)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique. Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3 ou DAWN. Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DAWN. Le stent retriever EMBOTRAP II 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
Comparateurs retenus	Autres stents retrievers, inscrits sur la LPPR dans les indications retenues
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la fin de prise en charge d'EMBOTRAP II (01/08/2023)

Données analysées	Données non spécifiques : - L'étude DEFUSE-3 prospective, multicentrique randomisée - L'étude DAWN prospective, multicentrique, randomisée - Les recommandations américaines de l'AHA/ASA, européennes de l'ESO/ESMINT, japonaises de la JSN/JSS/JNET et indiennes de l'ICRI Données spécifiques : - L'étude de Bala <i>et al.</i> (2021), monocentrique, française, sur 225 patients - L'étude de Srivatsan <i>et al.</i> (2021), multicentrique, rapportant des données post-commercialisation sur 70 patients
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Pour rappel, la CNEDiMTS, dans son avis du 04/12/2018, avait subordonné le renouvellement d'inscription du stent retriever EMBOTRAP II dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retrieveurs en pratique courante française. La Commission souhaitait que soit évalué en particulier les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation. La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude post-inscription EFFECT-FR.
Population cible	La population cible d'EMBOTRAP II ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, le nombre d'actes correspondant à la thrombolyse mécanique (stent retriever et/ou thrombo-aspiration) était de 6 680 en 2021.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte associé	6
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	20
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	21
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	21
5.1 Spécifications techniques minimales	21
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	22
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	22
6.1 Comparateurs retenus	22
6.2 Niveau d'ASA	22
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8. Durée d'inscription proposée	23
9. Population cible	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur la demande d'extension des indications, pour la prise en charge des patients ayant un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la phase aiguë, **dans un délai supérieur à 6h** après le début des symptômes.

1.2 Modèles et références

Références	Diamètre de la cage extérieure	Longueur de travail	Longueur de la cage externe
ET-007-521	5 mm	21 mm	33 mm
ET-007-533	5 mm	33 mm	44 mm

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

EMBOTRAP II doit être utilisé avec les composants suivants (non fournis dans le conditionnement) :

- Un microcathéter : le dispositif de revascularisation doit être introduit via un microcathéter.
- Un cathéter guide à ballonnet ou un cathéter guide : le dispositif de revascularisation doit être utilisé en association avec un guide ou une gaine neurovasculaire. Le guide ou la gaine choisi doit être compatible avec le microcathéter choisi.
- Il est également possible d'utiliser un cathéter intermédiaire / cathéter d'aspiration et une valve hémostatique rotative.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

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

¹ Occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et 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 et ratio du mismatch $> 1,8$.

² Occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M1) ; mismatch radio-clinique : âge ≥ 80 ans avec un score NIHSS ≥ 10 et un volume de nécrose < 21 ml ; âge < 80 ans avec un score NIHSS ≥ 10 et volume de nécrose < 31 ml ; âge < 80 ans avec un score NIHSS ≥ 20 et volume de nécrose entre 31 et 51 ml.

Le stent retriever EMBOTRAP II 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. »

Indications du marquage CE

« Le dispositif de revascularisation EMBOTRAP II (le dispositif) est destiné à rétablir le flux sanguin chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu résultant de l'occlusion neurovasculaire des gros vaisseaux. Le dispositif est conçu pour une utilisation dans le système neurovasculaire antérieur et postérieur dans les vaisseaux dont le diamètre est compris entre 1,5 mm et 5 mm, comme l'artère carotide interne, les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne, les segments A1 et A2 de l'artère cérébrale antérieure, et les artères basilaires, postérieures et vertébrales. Le dispositif doit uniquement être utilisé par des médecins dûment formés au cathétérisme neuro-interventionnel et au traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents retrievers déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications que celles faisant l'objet de la présente demande.

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V) par rapport aux autres stents retrievers déjà inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées.

2. Historique du remboursement

Le dispositif **EMBOTRAP II** a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 04/12/2018³. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans l'indication de prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6h après le début des symptômes. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 08/02/2019 (Journal officiel du 12/02/2019) : Dispositif de revascularisation de type stent retriever EMBOTRAP II, code LPP 5171203.

Le dispositif **EMBOTRAP III** (nouvelle génération) a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 06/10/2020⁵. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans la même indication que EMBOTRAP II. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁶ du 22/04/2021 (Journal officiel du 27/04/2021) : Stent retriever EMBOTRAP III, code LPP 5188735.

³ Avis de la Commission du 04/12/2018 relatif à EMBOTRAP II, stent retriever. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/embotrap_ii.pdf

⁴ Arrêté du 08/02/2019 relatif à l'inscription du dispositif de revascularisation de type stent retriever de la société JOHNSON & JOHNSON MEDICAL au chapitre 1^{er} du titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/02/2019. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038114890?page=1&pageSize=10&query=embotrap+II&searchField=ALL&searchType=ALL&tab_selection=all&typePaging=DEFAULT [consulté le 06/04/2022]

⁵ Avis de la Commission du 06/10/2020 relatif à EMBOTRAP III, stent retriever. HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6349_EMBOTRAP%20III_6_octobre_2020_\(6349\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6349_EMBOTRAP%20III_6_octobre_2020_(6349)_avis.pdf)

⁶ Arrêté du 22/04/2021 relatif à l'inscription du stent retriever EMBOTRAP III de la société JOHNSON & JOHNSON au chapitre 1^{er} du titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 27/04/2021. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043421690?page=1&pageSize=10&query=embotrap+III&searchField=ALL&searchType=ALL&tab_selection=all&typePaging=DEFAULT [consulté le 06/04/2022]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le dispositif de revascularisation EMBOTRAP II se compose d'un ensemble tridimensionnel en nitinol type stent à l'extrémité distale d'une tige effilée en nitinol. Il est fourni préchargé dans un outil d'insertion. Le dispositif EMBOTRAP II est une évolution de gamme du dispositif EMBOTRAP (ajout de 2 marqueurs radio-opaques proximaux en or).

Les dimensions et les caractéristiques du stent retriever EMBOTRAP II sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

						Caractéristiques radio-opaques				
	Références	Diamètre de la cage extérieure	Longueur de travail	Longueur de la cage extérieure	Longueur totale	Longueur de l'extrémité radio-opaque	Longueur du marqueur radio-opaque proximal	Nbre de repères radio-opaques		
								Proximaux	Du corps	Distaux
EMBOTRAP II	ET-007-521	5 mm	21 mm	33 mm	194 cm	4 mm	20 mm	2		3
	ET-007-533	5 mm	33 mm	44 mm	195 cm	4 mm	20 mm	2		3

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 69, 01/04/2022), l'acte associé à l'utilisation des dispositifs de la gamme EMBOTRAP est référencé sous le chapitre « Désobstruction d'artère intracrânienne ».

Code	Libellé de l'acte
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

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué plusieurs dispositifs de la gamme EMBOTRAP :

	Date de l'avis	ASA / comparateur	Données fournies	Conditions de renouvellement
EMBOTRAP II	04/12/2018 ³	V / autres stents retrieveurs inscrits sur la LPPR	Données non spécifiques : – Rapport HAS 2016 sur la thrombectomie des artères intracrâniennes – Résultats de l'étude française THRACE – Études spécifiques d'EMBOTRAP (version antérieure d'EMBOTRAP II) : l'étude ARISE multicentrique à collecte prospective des données en ouvert simple bras et 2 études rétrospectives multicentriques. Données spécifiques : – Étude de Brouwer <i>et al.</i> monocentrique à collecte prospective des données chez 201 patients suivis à 3 mois, ainsi que les analyses spécifiques réalisées sur la cohorte de l'étude – Étude ARISE II multicentrique à collecte prospective des données, chez 227 patients suivis à 3 mois	Transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retrieveurs en pratique courante française (événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé, modalités d'utilisation)
EMBOTRAP III	06/10/2020 ⁵	V / autres stents retrieveurs inscrits sur la LPPR	Aucune donnée spécifique. Extrapolation des données ayant conduit à l'inscription de EMBOTRAP II en faveur de EMBOTRAP III.	Résultats de l'étude post-inscription relative à EMBOTRAP II

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les éléments de preuves sont :

- Quatre nouvelles recommandations émanant de sociétés savantes américaines, européennes, indiennes et japonaises sur la prise en charge des patients ayant un AVC dans les 6 à 24h après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique. Ces recommandations se basent sur les études DEFUSE 3 et DAWN. Les recommandations des sociétés savantes japonaises et indiennes ont été fournies par le demandeur.

- L'étude randomisée contrôlée DEFUSE 3⁷, avec collecte prospective des données, multicentrique, en insu et en ouvert.
- L'étude randomisée contrôlée DAWN⁸ avec collecte prospective des données, multicentrique, randomisée, en ouvert (design adaptatif avec une approche bayésienne), avec une évaluation en aveugle.

Recommandations

Sociétés savantes	Recommandations
American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) de 2018⁹	– 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. (<i>Classe I (forte) niveau de preuve A</i>) – 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. (<i>Classe IIa (modérée), niveau de preuve B</i>)
European Stroke Organization (ESO) / European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) de 2019¹⁰	Chez les patients avec un AVC ischémique aigu lié à une occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure, survenant entre 6 et 24 heures depuis la dernière fois que le patient a été vu asymptomatique et répondant aux critères de sélection de l'étude DEFUSE-3 ou DAWN, la thrombectomie mécanique avec la meilleure prise en charge médicale est recommandée plutôt que le traitement médical seul pour améliorer le résultat fonctionnel (qualité des données modérée, et force des recommandations forte).
Indian College of Radiology and Imaging (ICRI) de 2021¹¹	Dans un délai de 6 à 24h, la thrombectomie mécanique est recommandée chez les patients ayant un AVC ischémique de la circulation antérieure lié à une occlusion d'une artère de gros calibre remplissant les critères de sélection des études DEFUSE-3 (6 à 16 heures) ou DAWN (6 à 24 heures), incluant le volume estimé du noyau ischémique (<i>recommandation de grade I, niveau de preuve A</i>).
Japan Stroke Society (JSS) / Japan Neurosurgical Society (JNS) / Japanese Society Neuroendovascular Therapy (JSNET) de 2021¹²	Pour les AVC ischémiques qui semblent être causés par une occlusion aiguë de l'artère carotide interne ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, de plus de 6 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, la thrombectomie mécanique : – Dans les 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique est recommandée, chez les patients ayant un score mRS pré-morbide de 0 ou 1, un score NIHSS ≥ 10 et un ASPECTS ≥ 7 sur l'IRM de diffusion (<i>fortement recommandé, grade A</i>) – Dans un délai de 24h est recommandée pour les patients présentant un mismatch entre le volume du noyau ischémique (imagerie de perfusion CT ou IRM de diffusion) et les déficits neurologiques ou une lésion d'hypoperfusion sur l'imagerie de perfusion (<i>recommandé, grade B</i>).

⁷ Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJ-Moa1713973. Epub 2018 Jan 24.

⁸ Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21.

⁹ 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>

¹⁰ 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.

¹¹ Londhe SR, Gg SK, Keshava SN, Mohan C. Indian College of Radiology and Imaging (ICRI) Consensus Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention. *Indian J Radiol Imaging*. 2021 Apr;31(2):400-408.

¹² Yamagami H, Hayakawa M, Inoue M, Iihara K, Ogasawara K, Toyoda K, Hasegawa Y, Ohata K, Shiokawa Y, Nozaki K, Ezura M, Iwama T; JSS/JNS/JSNET Joint Guideline Authoring Committee. Guidelines for Mechanical Thrombectomy in Japan, the Fourth Edition, March 2020: A Guideline from the Japan Stroke Society, the Japan Neurosurgical Society, and the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021 Mar 15;61(3):163-192.

Étude DEFUSE 3⁷ (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3)

Il s'agit d'une étude multicentrique (38 centres aux États-Unis), à collecte prospective des données, en insu et en ouvert, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité du traitement médical seul au traitement médical associé à la thrombectomie mécanique chez des patients ayant un AVC ischémique aigu après occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure (artère carotide interne ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne), avec un mismatch défini par un volume d'ischémie < 70 ml, un rapport tissu hypoperfusé (Tmax ≥ 6s) / zone d'ischémie >1,8 et un volume de mismatch > 15ml 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'hémorragie¹³ intracrânienne symptomatique dans les 36 heures.

Résultats

Entre mai 2016 et mai 2017, 182 patients étaient randomisés (90 patients dans le groupe traitement médical et 92 patients dans le groupe traitement médical et thrombectomie¹⁴).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. Un stent retriever était utilisé chez 74 patients (le nombre de dispositifs TREVO et la génération du dispositif utilisé n'étaient pas précisés), un dispositif de thrombo-aspiration 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.

¹³ 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.

¹⁴ Parmi les 107 patients qui ne répondaient pas aux critères d'imagerie de base, 45 (42 %) ne présentaient pas d'occlusion du vaisseau cible (ICA ou M1) et/ou aucune lésion de perfusion, 45 (42 %) présentaient un large noyau ischémique (noyau >70 ml et/ou ASPECTS <6), 8 (7 %) présentaient une lésion appariée (rapport d'appariement <1,8 et/ou volume d'appariement <15 ml) et 9 (8 %) répondaient à d'autres critères d'exclusion d'imagerie. Parmi les 7 patients qui ne répondaient pas aux seuls critères cliniques, 2 se trouvaient en dehors de la fenêtre temporelle de 6-16 heures, 2 présentaient des symptômes légers (NIHSS <6) et 3 répondaient à d'autres critères d'exclusion cliniques.

– 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).

– Évènements indésirables

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

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

Les principaux résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résultat de l'étude DEFUSE 3

	Traitement médical + thrombectomie mécanique (N = 90)	Traitement mé- dical (N = 92)	OR (95 % IC)	P
EFFICACITE				
Critère de jugement principal				
Score de Rankin médian à 90 jours (inter-quartile)	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
SECURITE				
Critère de jugement principal Décès à 90 jours	13 (14)	23 (26)	0.55 (0.30–1.02)	0.05
Critère de jugement principal Hémorragie intracrânienne symptoma- tique	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 24h (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.

Étude DAWN⁸ (spécifique des stents retrievers de la gamme TREVO)

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

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Signes cliniques et symptômes consistant avec le diagnostic d'AVC ischémique à la phase 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 %.

Résultats

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

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

– 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 ci-dessous.

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

	Thrombectomie mécanique + traitement médical (N = 107)	Traitement médical (N = 99)	Différence absolue (95 % IC\$)	Différence ajustée (95% IC\$)	Probabilité de supériorité à postériori
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 défini 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 au groupe contrôle (26%).

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

Les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : 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.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur 2 études publiées :

- L'étude française de Bala *et al.* (2021)¹⁵, monocentrique, avec analyse rétrospective des données de 225 patients d'un registre prospectif, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par thrombectomie avec l'utilisation du dispositif EMBOTRAP II chez des patients ayant un AVC ischémique traité dans un délai de 6 à 24h après le début des symptômes. La durée de suivi était de 3 mois.
- L'étude de Srivatsan *et al.* (2021)¹⁶, étude multicentrique à collecte prospective des données (7 centres américains) incluant 70 patients traités avec le dispositif EMBOTRAP II, dans l'objectif de présenter des données post-commercialisation.

Étude de Bala *et al.* (2021)¹⁵

Il s'agit d'une étude monocentrique (centre universitaire français), analysant de façon rétrospective les données d'un registre hospitalier prospectif.

Méthode

Les patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe lié à l'occlusion d'une artère de gros calibre dans la circulation antérieure traités avec le dispositif EMBOTRAP II en 1ère intention entre 2016 et 2017 ont été inclus dans l'analyse et répartis en deux groupes, selon le délai d'intervention par thrombectomie (≤ 6 h ou > 6 -24h).

Le critère de jugement principal était le succès de recanalisation en post procédure, évaluée par le score modifié TICI (*Treatment In Cerebral Ischemia Scale*, succès si *mTICI* $\geq 2b$).

Une analyse post-hoc en sous-groupe des patients traités entre 6 et 24h après le début de l'AVC et répondant aux critères d'éligibilité de l'étude DAWN a été menée pour comparer ce groupe à la cohorte de l'étude DAWN.

Résultats

Au total, 225 patients ont été traités par un stent retriever de la gamme EMBOTRAP (222 par EMBOTRAP II et 3 par EMBOTRAP I) avec une durée de suivi de 3 mois. Cent soixante et onze (171) patients ont été traités dans un délai de 6h après le début des symptômes (groupe traitement « précoce ») et 54 patients ont été traités dans un délai de 6 à 24h (groupe traitement « tardif »). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

¹⁵ Bala F, Ferrigno M, Personnic T, Estrade L, Karam A, Henon H, Bricout N. Thrombectomy Using the EmboTrap II Device in Late Treatment Patients in the Real-World Setting. *World Neurosurg.* 2021 Jul;151:e387-e394.

¹⁶ Srivatsan A, Srinivasan VM, Starke RM, Peterson EC, Yavagal DR, Hassan AE, Alawieh A, Spiotta AM, Saleem Y, Fargen KM, Wolfe SQ, de Leacy RA, Singh IP, Maier IL, Johnson JN, Burkhardt JK, Chen SR, Kan P. Early Postmarket Results with EmboTrap II Stent Retriever for Mechanical Thrombectomy: A Multicenter Experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 May;42(5):904-909.

Tableau 4 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude Bala et al. (2021) spécifique à EMBOTRAP II

Caractéristiques à l'inclusion	Traitement « précoce » ≤ 6 heures (N=171)	Traitement « tardif » > 6 heures (N=54)
Âge moyen (écart-type)	71,4 (14,9) ans	71,9 (13,3) ans
Femmes	96 (56,1%)	29 (53,7%)
Score NIHSS	17,6 (6,8%)	16,6 (6,2%)
Score ASPECTS (6-10)	126 (73,7%)	43 (79,6%)
Score mRS pré-AVC, moyenne (écart-type)	0,92 (1,3)	0,91 (1,3)
Score mRS pré-AVC par groupes		
0-2	136 (79,5%)	43 (79,6%)
3-5	35 (20,5%)	11 (20,4%)
Site de l'occlusion		
Artère carotide interne	34 (19,9%)	5 (9,26%)
Segment M1 de l'artère cérébrale moyenne	88 (51,5%)	34 (63,0%)
Segment M2 de l'artère cérébrale moyenne	25 (14,6%)	8 (14,8%)
Tandem	24 (14,0%)	7 (13,0%)
Volume de l'infarctus	30,8 (34,8%)	26,8 (36,3%)

Un seul passage du dispositif fut nécessaire pour 48% des patients dans le groupe traitement précoce, et pour 40,7% des patients dans le groupe traitement tardif. L'association du stent retriever et d'une autre technique endovasculaire (EPIC) a eu lieu pour 66,1 et 53,7% des patients dans le groupe précoce et tardif respectivement. Les caractéristiques des patients entre les deux groupes étaient similaires

Les résultats de sécurité et d'efficacité sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Résultats de l'étude Bala et al. (2021)

	≤ 6h [IC95%] N = 171	> 6h [IC95%] N = 54	p
Score mTICI post procédure			
≥ 2b (critère principal)	139 (81,3%) [75-87]	45 (83,3%) [71-92]	NS
≥ 2c	95 (55,6%) [48-63]	27 (50,0%) [36-64]	NS
3	74 (43,3%) [36-51]	22 (40,7%) [28-55]	NS
Score mTICI après 1er passage post procédure			
≥ 2b	76 (44,4%) [37-52]	21 (38,9%) [26-53]	NS
≥ 2c	60 (35,1%) [28-43]	15 (27,8%) [16-42]	NS
Score mRS ≤ 2 à 90 jours	56 (32,7%) [0,26-0,40]	18 (33,3%) [21-47]	NS
Durée moyenne de la procédure	39,3min	41,6min	NS
Durée moyenne entre la 1ère angiographie et le score mTICI ≥ 2b	35,2min	39,1min	NS
Critères de sécurité			
Hémorragie intracérébrale symptomatique (à 24h)	16 (9,4%) [4-11]	6 (11,1%) [1-6]	NS
Hématome intraparenchymateux de type 2 (à 24h)	17 (9,9%) [4-12]	6 (11,1%) [1-6]	NS
Embolie distale	9 (5,3%) [2-7]	5 (9,3%) [1-5]	NS

Complications liées à la procédure	15 (8,8%) [4-11]	3 (5,6%) [0-4]	NS
Détérioration neurologique (24h)	53 (31%) [18-30]	14 (25,1%) [3-10]	NS
Mortalité à 90 jours	47 (27,5%) [16-27]	13 (24,1%) [3-10]	NS

L'ajustement sur certaines caractéristiques des patients ne modifie pas les résultats obtenus.

Analyse en sous-groupe

Sur 225 patients, 27 répondaient aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude DAWN et ont été inclus dans l'analyse en sous-groupe.

Les résultats à 90 jours sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats de l'analyse en sous-groupe de l'étude de Bala et al. (2021)

	Sous-groupe de patients traités dans la fenêtre tardive (N=27)	Patients de l'essai DAWN (N=107)
Score mRS pondéré par l'utilité, moyenne (écart-type)	6.6 (3.2)	5.5 (3.8)
Score mRS 0-2	16 (59.3%)	52 (48.6%)
Score mTICI $\geq$ 2b	27 (100.0%)	90 (84.1%)
Réponse thérapeutique précoce	17 (63.0%)	51 (47.7%)
Augmentation du score NIHSS	2 (7.4%)	15 (14.0%)
Hémorragie intracérébrale symptomatique	2 (7.4%)	6 (5.6%)
Mortalité toute cause confondue	2 (7.4%)	20 (18.7%)

Cette étude française, à visée exploratoire, apporte des résultats en vie réelle sur l'efficacité et la sécurité du stent retriever EMBOTRAP II. Les résultats apparaissent similaires entre le délai d'intervention < 6h et celui > 6h.

Outre le caractère monocentrique de l'étude, le nombre de patients traités dans un délai supérieur à 6h après le début des symptômes est faible. Pour cette raison, aucune analyse de comparaison statistique n'a été réalisée lors de l'analyse en sous-groupe. Les résultats d'imagerie pour l'attribution du score mTICI et les complications liées à la procédure n'ont pas été revus par un laboratoire ou des experts indépendants.

Étude de Srivatsan et al. (2021)¹⁶

Il s'agit d'une étude à collecte prospective des données de tous les patients traités par le stent retriever EMBOTRAP II dans 7 centres universitaires américains de neuro-intervention de mai 2018 à octobre 2019. L'objectif était de présenter les premières données post-commercialisation disponibles pour le dispositif EMBOTRAP II. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, présenter un AVC ischémique en phase aiguë lié à l'occlusion d'une artère de gros calibre, ayant été traité par voie endovasculaire avec au moins un déploiement d'EMBOTRAP II. Les patients inclus ne participaient pas à d'autres études. D'autres techniques pouvaient être utilisées lors de l'intervention (stent retriever + cathéter guide à ballonnet, SOLUMBRA, EPIC, ADAPT).

Les critères de jugement étaient les suivants : score TICI, score NIHSS après la procédure, à la sortie de l'hôpital et à 90 jours post intervention, événements indésirables. Les résultats d'imagerie étaient évalués par des neurologues non impliqués dans la procédure.

Résultats

Au total, 70 patients ont été inclus dans l'étude. À l'inclusion, les patients présentaient un score NIHSS préopératoire moyen de 16,3, un score mRS préopératoire moyen de 0,4. L'occlusion était localisée dans le segment M1 de l'artère cérébrale moyenne pour 54,3% des patients et dans l'artère carotide interne pour 25,7%.

Le délai moyen après la dernière fois où le patient est asymptomatique et le début de l'intervention était de 445 min (7,4h) (écart-type = 310,4 min).

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Résultats de l'étude de Srivatsan *et al.* (2021)

	N=70
Taux de reperfusion finale réussie (TICI $\geq$ 2b)	95,7%
Taux de TICI $\geq$ 2b avec EMBOTRAP II comme dispositif final	82,3%
Efficacité au premier passage	35,7%
Score NIHSS moyen à 24 heures (intervalle)	12,1 [écart-type, 7,6] (0-32)
Score NIHSS moyen au jour 5/7 ou à la sortie de l'hôpital	10,5 [écart-type, 11,2] (0-42)
Score mRS moyen à la sortie de l'hôpital	3,2 [écart-type, 1,7] (0-6)
Score mRS 0-2 à la sortie de l'hôpital	43,1%
Score mRS moyen à 90 jours	2,7 [écart-type, 2,2] (0-6)
Score mRS 0-2 à 90 jours	52,9%

Les événements indésirables retrouvés étaient :

- 15,7% d'embolisation distale ou d'un autre territoire
- 22,9% de transformation hémorragique
- 4,3% de transformation hémorragique symptomatique
- 11,4% de décès à 90 jours.

Les résultats rapportent l'efficacité du dispositif EMBOTRAP II avec un taux de revascularisation > 55% (TICI $\geq$ 2b) pour 96% des patients et une amélioration des scores cliniques après traitement.

Cependant, cette étude comporte des limites. Les critères de jugement sont multiples sans hiérarchisation en critères principal et secondaire. L'absence de bras comparatif ne permet pas la comparaison des résultats avec d'autres stents retrieveurs. Le nombre de perdus de vue à 90 jours est important (49%) pour le score mRS. Le nombre de patients ayant été traités dans un délai > 6h après le début des symptômes n'est pas précisé.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études décrites ci-dessus sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 32 événements indésirables dans le monde sur la période de 2017 à 2020, pour EMBOTRAP II et EMBOTRAP III.

En France, 7 événements indésirables ont été notifiés : perforation d'un vaisseau au cours de la procédure, cage cassée au cours de la procédure, problèmes liés à l'introduction du stent retriever dans le microcathéter, sans conséquence pour le patient (n=3), utilisation d'un microcathéter d'un fabricant différent avec impossibilité de passage du stent, sans conséquence pour le patient (n=2).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, depuis la dernière évaluation, les nouvelles données disponibles et analysées sont les suivantes :

- **Quatre nouvelles recommandations de sociétés savantes américaines, européennes, japonaises et indiennes, sur la prise en charge des patients ayant un AVC dans les 6 à 24h après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique ;**
- **2 études contrôlées randomisées non spécifiques : l'étude DEFUSE-3 incluant des patients traités entre 6 à 16h après la dernière fois où le patient était asymptomatique et l'étude DAWN incluant des patients traités entre 6 à 24 h après la dernière fois où le patient était asymptomatique ;**
- **1 étude spécifique française monocentrique sur une cohorte de 225 patients dont 54 traités entre 6 et 24h après la dernière fois où le patient était asymptomatique ;**
- **1 étude spécifique américaine multicentrique avec collecte prospective des données portant sur 70 patients.**

La Commission accepte l'extrapolation des résultats des études DEFUSE 3 et DAWN au stent retriever EMBOTRAP II, qui a démontré son efficacité avec l'amélioration des scores cliniques.

4.1.2 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 administré¹⁷.
- 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)¹⁸.
- La thrombectomie mécanique.

¹⁷ 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/>

¹⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) – Recommandations de bonne pratique. Mai2009.

Stratégie thérapeutique pour un délai de survenue de l'AVC jusqu'à 6h

En 2015, la société Française de Neuroradiologie a publié des recommandations correspondant à l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus¹⁹ ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes, l'European Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

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

Les recommandations françaises sont les suivantes :

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

Sélection des patients

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

¹⁹ Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):134-47.

- Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique. (*Grade B, Niveau 1b*)
- Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique. (*Grade B, Niveau 2a*)
- L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique. (*Grade A, Niveau 1a*) »

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 DAWN⁸ et DEFUSE 3⁷ a conduit à une actualisation des recommandations de l'American Heart Association / American Stroke Association²⁰. 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'ESMINT²¹ 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 DAWN et DEFUSE-3 (*qualité des données modérée, et force des recommandations : forte*).

Au vu des données, la Commission estime que les stents retrievers ont une place dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent retriever EMBOTRAP II dans la prise en charge de 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 24h après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique.

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

²⁰ 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>

²¹ 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..

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

Le stent retriever EMBOTRAP II doit être utilisé en association avec la thrombolyse IV. Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Principaux critères d'inclusion des études DEFUSE 3 et DAWN

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 lourdes²².

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an²². 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).

²² 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/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_avc_2017.pdf

4.2.3 Impact

Les stents retrieveurs 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)).

Les stents retrieveurs de la gamme EMBOTRAP répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert dans la mesure où d'autres stents sont actuellement inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des AVC ischémiques dans la population française, EMBOTRAP II a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription du stent retriever EMBOTRAP II sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après le début des symptômes.

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

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

Le stent retriever EMBOTRAP II 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 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 $> 1,8$.

**Occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M1) ; mismatch radio-clinique : âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose 0–30 ml ou âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose 31–51 ml ou âge ≥ 80 ans and NIHSS score ≥ 10 and volume de nécrose 0–20 ml.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 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 de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique ».

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.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Comparateur : autres stents retrievers inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques disponibles ne comparent pas EMBOTRAP II aux autres stents retrievers. Néanmoins, les données cliniques rapportent une amélioration des résultats fonctionnels sur l'échelle de Rankin à 90 jours dans le groupe thrombectomie associé au traitement médical seul par rapport au traitement médical seul :

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

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de EMBOTRAP II par rapport aux autres stents retrievers inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Pour rappel, la CNEDiMETS, dans son avis du 04/12/2018³, avait subordonné le renouvellement d'inscription du stent retriever EMBOTRAP II dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retrievers en pratique courante française.

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

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude post-inscription EFFECT-FR.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge d'EMBOTRAP II (01/08/2023)

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier du stent retriever EMBOTRAP II.

La population cible est celle des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après le début des symptômes et répondant aux critères d'inclusion des études DAWN et DEFUSE-3.

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 113/100 000 personnes tout âge confondu, 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 14,2% des patients bénéficient d'une thrombolyse²², soit un nombre de 15 691 patients.

Selon les experts 50% des patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre²³, soit environ 7 900 patients, ce qui représente la population cible des stents retrievers dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai.

Parmi ces 7 900 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.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. Le nombre d'actes correspondant à l'évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée (EAJF341), réalisé dans les établissements publics et privés, était de 6 680 en 2021.

²³ 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.

Code	Libellé	2017	2018	2019	2020	2021
EAJF341	Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée	1 460	5 886	6 647	6 195	6 680

La population cible d'EMBOTRAP II ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, le nombre d'actes correspondant à la thrombolyse mécanique (stent retriever et/ou thrombo-aspiration) était de 6 680 en 2021.