

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****CERENOVUS NIMBUS****Stent retriever****Inscription**

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 23 avril 2024

Faisant suite à l'examen du 27 février 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 12 mars 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 9 avril 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 23 avril 2024.

Demandeur : JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS (France)

Fabricant : NEURAVI Limited (Irlande)

Stent retriever CERENOVUS NIMBUS, référence GCE4528 (IUD-ID : 10886704081791)

L'essentiel

Indications retenues	Patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie, après échec de reperfusion (défini par un score mTICI < 2b) à la suite d'un ou plusieurs passage(s) avec une première technique de thrombectomie mécanique. Après une première technique de thrombectomie mécanique, le stent retriever CERENOVUS NIMBUS peut être utilisé en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV) initiée. Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Les autres techniques de thrombectomie mécanique (cathéter de thrombo-aspiration et/ou stent retriever)
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données non spécifiques – Le rapport de la HAS de 2016 évaluant « la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire », fondé notamment sur

- le rapport d'évaluation technologique réalisé par EUnetHTA, des méta-analyses et la consultation des organismes professionnels de santé concernés ;
- Six recommandations de sociétés savantes américaines, européennes, japonaises, britanniques 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 ;
- Deux études contrôlées randomisées non spécifiques : l'étude DEFUSE-3 incluant des patients traités entre 6 et 16h après la dernière fois où le patient était asymptomatique et l'étude DAWN incluant des patients traités entre 6 et 24 h après la dernière fois où le patient était asymptomatique.

Données spécifiques

- Une étude observationnelle monocentrique (Lehnen et al.) évaluant l'efficacité et la sécurité du stent CERENOVUS NIMBUS utilisé en seconde intention dans la prise en charge d'occlusions de vaisseaux de gros calibre chez 21 patients ;
- Une étude observationnelle bicentrique (Nordmeyer et al.) évaluant les résultats en vie réelle du stent CERENOVUS NIMBUS chez 37 patients, avec un suivi moyen de 51,12 ± 65,94 jours, et la composition des caillots extraits ;
- Un rapport d'étude clinique et son protocole de l'étude post-commercialisation SPERO évaluant l'efficacité du stent CERENOVUS NIMBUS, utilisé en seconde intention, avec des résultats cliniques chez 54 patients suivis pendant 3 mois ainsi que les caractéristiques des caillots.

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	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever CERENOVUS NIMBUS à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation de ce stent retriever en pratique courante française. La Commission souhaite que soient évalués en particulier les évènements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation.
Population cible	La population cible du stent retriever CERENOVUS NIMBUS, au vu des données épidémiologiques, des avis d'experts et des plans AVC, serait d'au maximum 1 580 patients par an.

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	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte associé	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	26
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	27
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	28
5.1 Spécifications techniques minimales	28
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	28
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	28
6.1 Comparateurs retenus	28
6.2 Niveau d'ASA	28
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	29
8. Durée d'inscription proposée	29
9. Population cible	29

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 – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Description	Référence	Diamètre de la cage externe distale	Longueur utile	Diamètre de la cage externe proximale	Longueur du coil proximal	Longueur totale
CERENOVUS NIMBUS	GCE4528	4,5 mm	28 mm	2,25 mm	20 mm	1 927 mm

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le stent CERENOVUS NIMBUS est fourni chargé au préalable dans l'outil d'insertion.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande 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, en seconde intention après échec de recanalisation (défini par un score mTICI < 2b) à la suite d'un ou plusieurs passage(s) avec une première technique de thrombectomie mécanique.

Après une première technique de thrombectomie mécanique, le stent retriever CERENOVUS NIMBUS peut être utilisé en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV) initiée. 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. »

Marquage CE :

« Le dispositif CERENOVUS NIMBUS (le dispositif) est destiné à être utilisé afin de restaurer le flux sanguin chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral aigu dû à l'occlusion neurovasculaire d'un grand vaisseau. Le dispositif est destiné à être utilisé dans le système neurovasculaire antérieur et postérieur dans des vaisseaux d'un diamètre compris entre 1,5 mm et 5,0 mm, tels que l'artère carotide interne, les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne, les segments A1 et A2 de l'artère cérébrale antérieure, les artères basilaires, cérébrales postérieures et vertébrales. Le dispositif ne doit être utilisé que par des médecins formés au cathétérisme par neuroradiologie interventionnelle et au traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont « les autres stents retrievers inscrits sur la LPPR ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une Amélioration du Service Attendu de niveau IV (mineure) par rapport autres stents retrievers inscrits sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour le stent retriever CERENOVUS NIMBUS.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le stent CERENOVUS NIMBUS est composé de l'assemblage en 3D d'une tige conique en nitinol avec une cage en nitinol à l'extrémité distale. La cage est composée de deux parties différentes :

- la partie distale (en forme de cylindre),
- la partie proximale (en forme de spirale) avec plusieurs points de pincement.

Le stent CERENOVUS NIMBUS est compatible avec :

- un microcathéter : le stent retriever doit être introduit et mis en place via un cathéter de taille « 18 » dont le diamètre interne est de 0,021 po. Le stent retriever est compatible avec un microcathéter PROWLER SELECT PLUS. L'utilisation d'un autre microcathéter peut avoir une incidence sur les performances du stent retriever ;
- un cathéter guide/cathéter intermédiaire : le stent retriever doit être utilisé conjointement avec une gaine ou un guide neurovasculaire d'un diamètre interne de 0,075 po ou plus. Un cathéter guide à ballonnet peut être utilisé. Un cathéter intermédiaire peut également être utilisé.

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 75), l'acte associé à l'utilisation du stent retriever CERENOVUS NIMBUS 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 Données non spécifiques

Il a été identifié par la Commission les données suivantes :

- Le rapport de la HAS de 2016¹ évaluant « la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire », fondé notamment sur le rapport d'évaluation technologique réalisé par EUnetHTA, des méta-analyses et la consultation des organismes professionnels de santé concernés ;
- Six recommandations émanant de sociétés savantes américaines, européennes, indiennes, japonaises et britanniques sur la prise en charge des patients ayant un AVC ont été publiées depuis le rapport d'évaluation technologique de la HAS en 2016¹. Ces recommandations se basent notamment sur les études DEFUSE 3 et DAWN ;
- L'étude randomisée contrôlée DEFUSE 3², avec collecte prospective des données, multicentrique, en insu et en ouvert, incluant des patients traités entre 6 à 16h après la dernière fois où le patient était asymptomatique ;

¹ HAS. Rapport d'évaluation technologique : Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/rapport_thrombectomie.pdf [consulté le 31/01/2024]

² 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.

- L'étude randomisée contrôlée DAWN³ avec collecte prospective des données, multicentrique, randomisée, en ouvert (design adaptatif avec une approche bayésienne), avec une évaluation en aveugle, incluant des patients traités entre 6 à 24 h après la dernière fois où le patient était asymptomatique.

Recommandations

Tableau : synthèse des recommandations

Sociétés savantes	Recommandations
American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) de 2018⁴	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)
European Stroke Organization (ESO / European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) de 2019⁵	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 2021⁶	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 (recommandation de grade I, niveau de preuve A).
Japan Stroke Society (JSS) / Japan Neurosurgical Society (JNS) / Japanese Society Neuroendovascular Therapy (JSNET) de 2021⁷	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 (fortement recommandé, grade A) 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 (recommandé, grade B).
American Academy of Neurology (AAN) de 2021⁸	En 2015, plusieurs essais marquants (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT et EXTEND IA) ont démontré la supériorité clinique de la thrombectomie

³ 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.

⁴ 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>

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Jadhav A.P. et al. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. Neurol-ogy. 2021 ; 97(20 Suppl 2) : S126-36.

	sur la prise en charge médicale optimale pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux (AVC) à occlusion de gros vaisseaux dans la circulation antérieure. Ces essais ont sélectionné les patients notamment selon la localisation de l'occlusion (occlusion antérieure proximale : carotide interne ou artère cérébrale moyenne) et le délai d'apparition de l'AVC (fenêtre précoce : jusqu'à 6-12 heures). En 2017, les essais DAWN et DEFUSE-3 ont permis d'étendre la fenêtre de traitement jusqu'à 24 heures (recommandation forte, de classe 1A).
National Clinical Guidelines for stroke for the UK and Ireland de 2023⁹	Les patients présentant un AVC ischémique aigu de la circulation antérieure, qui étaient auparavant indépendants (mRS 0-2), doivent être pris en considération pour une combinaison de thrombolyse intraveineuse et d'extraction intra-artérielle du caillot (en utilisant un stent retriever et/ou des techniques d'aspiration) s'ils ont une occlusion intracrânienne proximale d'une grande artère causant un déficit neurologique invalidant (score NIHSS de 6 ou plus) et que la procédure peut commencer dans les 6 heures suivant le début des symptômes. Les patients présentant un AVC ischémique aigu de la circulation antérieure et une contre-indication à la thrombolyse intraveineuse mais pas à la thrombectomie, qui étaient auparavant indépendants (mRS 0-2), doivent être considérés pour une extraction intra-artérielle du caillot (en utilisant un stent retriever et/ou des techniques d'aspiration) s'ils ont une occlusion proximale d'une artère intracrânienne large causant un déficit neurologique invalidant (score NIHSS de 6 ou plus) et que la procédure peut commencer dans les 6 heures suivant le début des symptômes. Les patients présentant un AVC ischémique aigu de la circulation antérieure et une occlusion proximale d'une grosse artère intracrânienne (ICA et/ou M1) causant un déficit neurologique invalidant (score NIHSS de 6 ou plus) pris en charge entre 6 et 24 heures après le début de symptômes, y compris l'AVC au réveil, et sans handicap antérieur (mRS 0 ou 1) doivent être considérés pour une extraction intra-artérielle du caillot (en utilisant un stent retriever et/ou des techniques d'aspiration, combinées à une thrombolyse si éligibles) à condition que les critères d'imagerie suivants soient remplis : – Entre 6 et 12 heures : un score ASPECTS de 3 ou plus, quelle que soit la taille de l'infarctus ; – Entre 12 et 24 heures : un score ASPECTS de 3 ou plus et un mismatch visible au scanner ou à l'IRM de plus de 15 ml, quelle que soit la taille de l'infarctus. Les patients présentant un AVC ischémique aigu dans la circulation postérieure dans les 12 heures suivant le début des symptômes doivent être considérés pour une thrombectomie mécanique (combinée à une thrombolyse si elle est éligible) s'ils ont une occlusion confirmée de l'artère vertébrale ou basilaire intracrânienne et que leur score NIHSS est de 10 ou plus, combiné à un score PC-ASPECTS et à un indice Pont-Mésencéphale favorables. La prudence est de mise lorsqu'il s'agit d'envisager une thrombectomie mécanique chez des patients se présentant entre 12 et 24 heures après l'apparition de l'occlusion et/ou âgés de plus de 80 ans, en raison du peu de données dans ces groupes.

Étude DEFUSE 3 (*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 ($T_{max} \geq 6s$) / 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.

⁹ National Clinical Guideline for Stroke for the UK and Ireland. London: Intercollegiate Stroke Working Party; 2023 May 4.

Les principaux critères d'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 NIHSS¹⁰ 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 mRS¹¹ ≤ 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'hémorragie¹² 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 thrombectomie¹³).

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).

– 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).

¹⁰ Score NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) : évaluation clinique des AVC permettant un suivi évolutif (1 à 4 : AVC mineur, 5 à 15 : AVC modéré, 16 à 20 : AVC sévère, > 20 : AVC grave)

¹¹ Score de Rankin modifié ou mRs (Modified Rankin scale) : échelle d'évaluation globale du handicap utilisée en post-AVC, de 0 à 5 (5 correspondant à un handicap majeur)

¹² 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.

¹³ 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.

– 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 : 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 DAWN (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 ;
- 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 ;
- NIHSS¹⁰ ≥ 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 Rankin¹¹ 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 au 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 : 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 : 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.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuves fournis par le demandeur sont les suivants :

- L'étude observationnelle monocentrique de Lehnen et al.¹⁴ (2022) évaluant l'efficacité et la sécurité du stent CERENOVUS NIMBUS en tant que dispositif de thrombectomie mécanique de seconde intention dans la prise en charge d'occlusions de vaisseaux de gros calibre chez 21 patients ;
- L'étude observationnelle bicentrique de Nordmeyer et al.¹⁵ (2023) évaluant les résultats en vie réelle du stent CERENOVUS NIMBUS chez 37 patients, avec un suivi moyen de 51,12 ± 65,94 jours, et la composition des caillots extraits ;
- Le rapport d'étude clinique et le protocole de l'étude post-commercialisation SPERO¹⁶ (non publiée) évaluant l'efficacité du stent CERENOVUS NIMBUS, en seconde intention, avec des résultats cliniques chez 54 patients suivis pendant 3 mois ainsi que les caractéristiques des caillots.

Lehnen et al. (14)

Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle avec une collecte rétrospective des données de patients inclus consécutivement et traités avec un stent CERENOVUS NIMBUS à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique d'un vaisseau de gros calibre.

Les patients ont été inclus à partir de la base de données d'un établissement de santé (Hôpital universitaire de Bonn, Allemagne) avec un haut volume d'activité dans la prise en charge de l'AVC.

Les critères de jugement de l'étude reposaient sur les résultats cliniques à l'issue de la procédure, les paramètres procéduraux et la survenue de complications.

Résultats

Entre juin 2021 et mai 2022, avant l'utilisation de CERENOVUS NIMBUS, 170 actes de thrombectomie ont été réalisés avec l'un des stents retrievers suivants : SOLITAIRE X, APERIO, EMBOTRAP, ou TREVO NXT. Pour 28 patients, une reperfusion suffisante n'a pas été obtenue.

Parmi ces 28 patients, 21 ont eu un acte de thrombectomie mécanique avec le stent CERENOVUS NIMBUS en seconde intention. Les principales caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques des patients	N = 21 patients
Hommes, n (%)	8 (38,1%)
Femmes, n (%)	13 (61,9%)
Age (années), m (intervalle)	76,9 (50–93)
Thrombolyse intra-veineuse, n (%)	3 (14,3%)
Site de l'occlusion	
- M1, n (%)	15 (71,4%)
- M2, n (%)	6 (28,6%)

¹⁴ Lehnen NC, Paech D, Zülow S, et al. First Experience with the Nimbus Stent retriever : A Novel Device to Handle Fibrin-rich Clots. Clin Neuroradiol. 2023;33(2):491-497.

¹⁵ Nordmeyer H, Belachew NF, Phung TH, et al. NIMBUS geometric clot extractor for challenging clots: Real-world clinical experience and clot composition. Interv Neuroradiol. Published online April 3, 2023.

¹⁶ NCT03898960 - Post Marketing Study of Patients to Evaluate NIMBUS Revascularization Effectiveness with Challenging Occlusions

Score NIHSS à l'admission, n (%)	
- 0	0 (0,0%)
- 1–4	1 (4,8%)
- 5–15	10 (47,6%)
- ≥ 16	10 (47,6%)
- Non connu	1 (4,8%)
Score mRS avant l'AVC, n (%)	
- 0–2	14 (66,7%)
- 3–5	6 (28,6%)
- Non connu	1 (4,8%)

Pour 10 patients, le moment du début de l'AVC n'était pas connu. Pour les 11 autres patients, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la reperfusion finale était de 318 minutes (intervalle 222-508 minutes).

Concernant les critères de jugement, les résultats cliniques à l'issue de la procédure et les paramètres procéduraux sont présentés dans le tableau suivant :

Critères de jugement	N = 21 patients
Nombre moyen de passages, moyenne (intervalle)	
- Avant CERENOVUS NIMBUS	3,4 (1–7)
- Avec CERENOVUS NIMBUS	2,2 (1–5)
- Nombre total tout stent confondu	5,9 (3–10)
Patients avec score mTICI 2b/3, n (%)	
- Avant CERENOVUS NIMBUS	3 (14,3%)
- Après le 1er passage de CERENOVUS NIMBUS	8 (38,1%)
- Après le dernier passage de CERENOVUS NIMBUS	12 (57,1%)
- A l'issue de la procédure	16 (76,2%)
Patients avec score mTICI 2c/3, n (%)	
- Avant CERENOVUS NIMBUS	0 (0,0%)
- Après le 1er passage de CERENOVUS NIMBUS	4 (19,0%)
- Après le dernier passage de CERENOVUS NIMBUS	8 (38,1%)
- A l'issue de la procédure	12 (57,1%)
Score mRS à la sortie, n (%)	
- 0–2	4 (19,0%)
- 3–5	11 (52,4%)
- 6	6 (28,6%)
Score NIHSS à la sortie, n (%)	
- 0	1 (4,8%)
- 1–4	4 (19,0%)
- 5–15	4 (19,0%)
- ≥ 16	6 (28,6%)
- Non disponible	6 (28,6%)
Amélioration du score NIHSS, moyenne (intervalle)	3,1 (-10 – 21)

En termes de complications, une hémorragie sous-arachnoïdienne circonscrite a été constatée chez 7 patients (33,3%), dont une a été identifiée comme étant symptomatique. Un patient a subi une hémicraniectomie en raison d'un œdème malin. Un vasospasme ne nécessitant pas d'intervention supplémentaire a été observé chez 2 patients immédiatement après l'utilisation de CERENOVUS NIMBUS (9,5%).

Commentaires

Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique rapportant des résultats cliniques et procéduraux concernant l'utilisation du stent retriever CERENOVUS NIMBUS en seconde intention chez des patients avec un AVC et traités en première intention par un autre stent retriever. Étant donné son aspect monocentrique, le faible nombre de patients inclus ainsi que le recueil rétrospectif des données analysées avec une absence de hiérarchisation des critères de jugement, il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt clinique du stent retriever CERENOVUS NIMBUS.

Nordmeyer et al. (15)

Il s'agit d'une étude bicentrique observationnelle avec une collecte rétrospective des données de patients inclus consécutivement et traités avec un stent CERENOVUS NIMBUS (en première ou deuxième intention) à la suite d'un AVC dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du stent CERENOVUS NIMBUS et la composition des caillots extraits.

Les patients ont été inclus à partir de la base de données de 2 établissements de santé (Suisse et Allemagne) avec un haut volume d'activité dans la prise en charge de l'AVC.

Les critères de jugement de l'étude comprenaient les résultats d'efficacité du stent (nombre de passages, taux de reperfusion, score mTICI et taux de récupération du matériel de caillot), les résultats cliniques (score NIHSS à 48h, score mRS) et la mortalité toutes causes confondues.

Des critères de sécurité ont également été évalués tels que les complications, la dissection/perforation d'un vaisseau, l'hématome, l'embolie dans un nouveau territoire, l'infarctus dans un nouveau territoire et les hémorragies.

Résultats

Entre décembre 2019 et mai 2021, 37 patients ont été inclus avec un suivi moyen de $51,12 \pm 65,94$ jours. Le stent CERENOVUS NIMBUS a été utilisé en première intention chez 5/37 (13,5%) patients et en seconde intention chez 32/37 (86,5%) patients. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Cohorte totale (N = 37)	CERENOVUS NIMBUS en 1 ^{ère} intention (N = 5)	CERENOVUS NIMBUS en 2 ^{nde} intention (N = 32)
Age (années), $m \pm \sigma$	76,87 $\pm$ 11,73	79,40 $\pm$ 15,39	76,48 $\pm$ 11,32
Femmes, n (%)	18/37 (48,6%)	3/5 (60,0%)	15/32 (46,9%)
Score mRS 0-2 avant l'AVC, n (%)	32/37 (86,5%)	5/5 (100,0%)	27/32 (84,4%)
NIHSS à l'inclusion, $m \pm \sigma$	12,86 $\pm$ 6,39	13,20 $\pm$ 8,23	12,81 $\pm$ 6,22
Délai AVC - dernier « bon » état de santé connu et l'imagerie (heures), $m \pm \sigma$	11,70 $\pm$ 6,41	10,10 $\pm$ 6,34	12,01 $\pm$ 6,50

Localisation de l'occlusion, n (%)			
- Antérieure	33/37 (89,2%)	5/5 (100,0%)	28/32 (87,5%)
T carotidien	5/37 (13,5%)	1/5 (20,0%)	4/32 (12,5%)
Artère carotide interne (occlusion tandem)	4/37 (10,8%)	1/5 (20,0%)	3/32 (9,4%)
Segment M1 de l'artère cérébrale moyenne	17/37 (45,9%)	3/5 (60,0%)	14/32 (43,8%)
Segment M2 de l'artère cérébrale moyenne	7/37 (18,9%)	0/5 (0,0%)	7/32 (21,9%)
- Postérieure	4/37 (10,8%)	0/5 (0,0%)	4/32 (12,5%)
Artère basilaire	1/37 (2,7%)	0/5 (0,0%)	1/32 (3,1%)
Artère cérébrale postérieure	1/37 (2,7%)	0/5 (0,0%)	1/32 (3,1%)
Artère vertébrale	2/37 (5,4%)	0/5 (0,0%)	2/32 (6,3%)

En première intention (5/37), les raisons de l'utilisation de CERENOVUS NIMBUS comprenaient une suspicion de lésion calcifiée (3/37), une sténose M1 connue (1/37) et une sténose de l'artère carotide interne intracrânienne (1/37). En seconde intention (32/37), la raison la plus fréquente était l'échec d'utilisation avec un premier dispositif de thrombectomie autre que CERENOVUS NIMBUS.

Efficacité du stent CERENOVUS NIMBUS

Avant l'utilisation de CERENOVUS NIMBUS, une moyenne de $1,20 \pm 0,59$ dispositifs de thrombectomie a été utilisée avec un nombre moyen de $2,86 \pm 1,48$ passages. Dans le cadre de l'utilisation du stent CERENOVUS NIMBUS, le nombre moyen de passages était de $1,8 \pm 1,0$ ($m = 2,4 \pm 1,14$ passages en première intention et $m = 1,7 \pm 0,96$ passages en seconde intention). La moyenne tout dispositif confondu était de $4,68 \pm 1,68$ passages.

En termes de reperfusion, aucun patient avait un score mTICI $\geq 2b$ avant la première utilisation de CERENOVUS NIMBUS. Après le dernier passage avec CERENOVUS NIMBUS, 4/5 (80%) patients avaient un score mTICI $\geq 2b$ lors d'une utilisation en première intention et 22/32 (68,8%) patients avaient un score mTICI $\geq 2b$ lors d'une utilisation en seconde intention. À la fin de la procédure, un score mTICI $\geq 2b$ a été obtenu chez 29/37 (78,4%) patients.

Analyse de la composition du caillot

Les échantillons de caillots de 18/37 (48,6%) cas ont fait l'objet d'une analyse de composition dont les principales caractéristiques sont présentées ci-dessous :

Caractéristiques du caillot	Cohorte totale	CERENOVUS NIMBUS en 1 ^{ère} intention	CERENOVUS NIMBUS en 2 ^{de} intention
Globules rouges (%), $m \pm \sigma$	$31,09 \pm 19,15$	$29,04 \pm 14,56$	$35,23 \pm 23,94$
Fibrine (%), $m \pm \sigma^2$	$34,50 \pm 14,59$	$35,26 \pm 10,80$	$33,59 \pm 18,56$
Plaquettes et autres (%), $m \pm \sigma$	$29,06 \pm 17,55$	$31,13 \pm 13,74$	$28,47 \pm 18,90$
Collagène (%), $m \pm \sigma$	$0,68 \pm 1,92$	$2,37 \pm 3,94$	$0,20 \pm 0,35$
Surface extraite du caillot (mm ²), $m \pm \sigma$	$44,58 \pm 32,17$	$49,70 \pm 38,43$	$28,96 \pm 23,11$
Masse extraite (mg), $m \pm \sigma$	$44,81 \pm 40,90$	$50,40 \pm 44,58$	$32,03 \pm 37,79$

Résultats cliniques

Les principaux résultats cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Résultats cliniques	Cohorte totale (N = 37)	CERENOVUS NIMBUS en 1 ^{ère} intention (N = 5)	CERENOVUS NIMBUS en 2 ^{nde} intention (N = 32)
Score NIHSS 48h après la procédure, $m \pm \sigma$	9,40 $\pm$ 8,68	6,60 $\pm$ 5,37	9,87 $\pm$ 9,10
Mortalité toutes causes confondues pendant l'hospitalisation initiale, n (%)	12/37 (32,4%)	1/5 (20,0%)	11/32 (34,4%)
Score mRS final, n (%)			
- 0-2	9/34 (26,5%)	2/5 (40,0%)	7/29 (24,1%)
- 0-3	15/34 (44,1%)	2/5 (40,0%)	13/29 (44,8%)

Complications

Aucun patient traité avec CERENOVUS NIMBUS en première intention n'a présenté de complication cliniquement significative.

Concernant les patients traités avec CERENOVUS NIMBUS en seconde intention, les complications rapportées sont les suivantes :

- 2/32 (6,3%) dissections/perforations du vaisseau,
- 6/30 (20,0%) embolies dans un nouveau territoire,
- 5/29 (17,2%) infarctus dans un nouveau territoire,
- 9/29 (31,0%) transformations hémorragiques (classification de Heidelberg),
- 8/32 (25,0%) hémorragies intracérébrales,
- 11/32 (34,4%) hémorragies sous-arachnoïdiennes,
- 3/19 (15,8%) AVC ischémiques.

Commentaires

Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique rapportant des résultats cliniques et procéduraux concernant l'utilisation du stent retriever CERENOVUS NIMBUS en première ou en seconde intention chez des patients avec un AVC ischémique. Étant donné le faible nombre de patients inclus ainsi que le recueil rétrospectif des données analysées avec une absence de hiérarchisation des critères de jugement, il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt clinique du stent retriever CERENOVUS NIMBUS.

Étude post-commercialisation SPERO

Il s'agit d'une étude post-commercialisation multicentrique (11 centres en Europe dont 6 en France), avec un recueil prospectif des données, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du stent CERENOVUS NIMBUS en vie réelle chez des patients suivis pendant 3 mois pour lesquels un score mTICI < 2b a été obtenu après un premier ou un deuxième passage avec un autre traitement par thrombectomie mécanique. Cette étude a également décrit les caractéristiques des caillots et les résultats cliniques.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Un âge ≥ 18 ans ;
- Avoir une occlusion d'un vaisseau de gros calibre confirmée par angiographie dans lequel a été réalisé eu au préalable un ou deux passages avec un autre dispositif de thrombectomie mécanique sans obtenir un score mTICI $\geq 2b$;
- Un score mRS 0-1 avant l'AVC en cours ;
- L'utilisation du stent CERENOVUS NIMBUS lors du deuxième ou troisième passage de la procédure pour tenter d'obtenir la reperfusion.

Parmi les patients inclus, une sous population a été définie (mRS) afin de pouvoir réaliser une comparaison sur les résultats du score mRS à 90 jours dans la littérature. Ces patients devaient répondre aux critères suivants :

- Critère IRM : volume de restriction de la diffusion évalué visuellement ≤ 50 mL
ou
- Critère TDM : score ASPECT de 6 à 10 sur les images à l'inclusion de la tomodensitométrie ou de l'angiographie par tomodensitométrie, ou volume sanguin cérébral significativement abaissé ≤ 50 mL,
- NIHSS ≥ 8 et < 30 ,
- Patients traités dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes de l'AVC (début du traitement défini par la ponction artérielle).

Le critère de jugement principal reposait sur la réussite de la reperfusion après le dernier passage de CERENOVUS NIMBUS, définie par le taux de patients avec un score mTICI $\geq 2b$ (un seuil minimal de mTICI 2b considéré comme égal à eTICI 2b50).

Plusieurs critères de jugement secondaires ont été définis :

- Taux d'obtention d'un score mTICI $\geq 2b$ à la fin de la procédure ;
- Taux d'obtention d'un score mTICI $\geq 2c$ à la fin de la procédure ;
- Taux d'obtention d'un score mTICI $\geq 2b$ après la 1^{ère} utilisation de CERENOVUS NIMBUS (que ce soit au 2^{ème} ou au 3^{ème} passage) ;
- Taux d'embolisation dans un territoire précédemment non affecté, après le dernier passage de CERENOVUS NIMBUS ;
- Taux d'hémorragie intracérébrale symptomatique (sICH) à 24 heures après la procédure ;
- Taux de mortalité toutes causes confondues à 90 jours après l'intervention ;
- Taux de score mRS ≤ 2 à 90 jours.

Des critères de jugement annexes ont été définis dans le cadre de l'étude avec :

- Le taux de globules rouges, globules blancs, plaquettes, fibrine et autres protéines des caillots prélevés ;
- Le pourcentage de passages au cours desquels un caillot ou une partie du caillot a été extrait(e) ;
- Le score NIHSS à l'inclusion par rapport à 24 heures et à 90 jours.

Résultats

Entre octobre 2019 et avril 2022, 59 patients ont été sélectionnés et 54 d'entre eux ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 15 (27,8%) d'entre eux ont constitué la sous-population mRS. Les principales caractéristiques de l'ensemble des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Principales caractéristiques à l'inclusion	Population totale (N=54)	Population mRS (N=15)
Âge (années), $m \pm \sigma$ (min ; max)	71,9 $\pm$ 14,09 (30 ; 96)	69,1 $\pm$ 16,51 (30 ; 96)
Femmes / Hommes, n/N (%)	27/54 (50,0%) / 27/54 (50,0%)	4/15 (26,7%) / 11/15 (73,3%)
Score mRS avant l'AVC, n/N (%)		
- 0	36/54 (66,7%)	13/15 (86,7%)
- 1	15/54 (27,8%)	2/15 (13,3%)
- 2	2/54 (3,7%)	0/15 (0%)
- 3	1/54 (1,9%)	-
Score NIHSS total, $m \pm \sigma$ (min ; max)	13,9 $\pm$ 6,89 (1 ; 28)	16,4 $\pm$ 6,66 (9 ; 28)
Score total NIHSS par sous-groupe, n/N (%)		
- < 8	11/54 (20,4%)	0/15 (0%)
- ≥ 8 et < 30	43/54 (79,6%)	15/15 (100,0%)
≥ 30	0/54 (0%)	0/15 (0%)
AVC, n/N (%)		
- AVC dont date / heure connues	26/54 (48,1%)	13/15 (86,7%)
- AVC dont date / heure inconnues	1/54 (1,9%)	0/15 (0%)
- AVC réveillé	16/54 (29,6%)	0/15 (0%)
- AVC non réveillé	11/54 (20,4%)	2/15 (13,3%)
Utilisation de l'IV-tPA pour l'AVC, n/N (%)		
- Oui	13/54 (24,1%)	4/15 (26,7%)
- Non	41/54 (75,9%)	11/15 (73,3%)
Score ASPECT, n/N (%)		
- 0 – 2	0/52 (0%)	0/15 (0%)
- 3	1/52 (1,9%)	0/15 (0%)
- 4	0/52 (0%)	0/15 (0%)
- 5	8/52 (15,4%)	0/15 (0%)
- 6	10/52 (19,2%)	5/15 (33,3%)
- 7	11/52 (21,2%)	3/15 (20,0%)
- 8	14/52 (26,9%)	4/15 (26,7%)
- 9	8/52 (15,4%)	3/15 (20,0%)
- 10	0/52 (0%)	0/15 (0%)
- Manquant	2/54 (3,7%)	0/15 (0%)
Localisation antérieure de l'occlusion, n/N (%)		
- Artère carotide interne et T carotidien	7/54 (13,0%)	3/15 (20,0%)
• Artère carotide interne cervicale	1/54 (1,9%)	0/15 (0%)
• Artère carotide interne distale	6/54 (11,1%)	3/15 (20,0%)
• T carotidien	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- Artère cérébrale moyenne	47/54 (87,0%)	12/15 (80,0%)
• M1	34/54 (63,0%)	10/15 (66,7%)
- M1 proximal	11/54 (20,4%)	4/15 (26,7%)

- M1 distal	23/54 (42,6%)	6/15 (40,0%)
• M2	13/54 (24,1%)	2/15 (13,3%)
- M2 proximal	10/54 (18,5%)	1/15 (6,7%)
- M2 distal	3/54 (5,6%)	1/15 (6,7%)
- M3	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- M4	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- Artère cérébrale antérieure	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- A1	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- A2	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- A3	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- Artère communicante antérieure	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- Artère communicante postérieure	0/54 (0%)	0/15 (0%)
- Antérieure, autre	0/54 (0%)	0/15 (0%)
Localisation postérieure de l'occlusion, n/N (%)	0/54 (0%)	0/14 (0%)
Score mTICI (avant 1er passage de CERENOVUS NIMBUS), n/N (%)		
- 0	31/54 (57,4%)	11/15 (73,3%)
- 1	5/54 (9,3%)	0/15 (0%)
- 2a	18/54 (33,3%)	4/15 (26,7%)
- Manquant	0	0

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Critère de jugement principal	Population totale (N=54)
Taux de patients avec un score mTICI $\geq$ 2b après dernier passage de CERENOVUS NIMBUS, n/N (%)	35/51 (68,6%)

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires	Population totale (N=54)
Taux de patients avec un score mTICI $\geq$ 2b à la fin de la procédure, n/N (%)	42/53 (79,2%)
Taux de patients avec un score mTICI $\geq$ 2c à la fin de la procédure, n/N (%)	20/53 (37,7%)
Taux de patients avec un score mTICI $\geq$ 2b après 1 ^{ère} utilisation de CERENOVUS NIMBUS, n/N (%)	27/51 (52,9%)
Taux d'embolisation dans un nouveau territoire après dernier passage de CERENOVUS NIMBUS, n/N (%)	0/54 (0,0%)
Taux de sICH à 24h, n/N (%)	2/54 (3,7%)
Taux de patients avec score mRS $\leq$ 2 à 90 jours, n/N (%)	
- Population totale (n=54)	21/54 (38,9%)
- Population mRS (n=15)	7/15 (46,7%)

Un total de 10 patients (18,5%) est décédé avant la fin de l'étude dont 4 (26,7%) appartenaient à la sous-population mRS.

Résultats inhérents aux critères de jugement annexes

➔ Analyse du caillot

Sur les 84 caillots extraits au cours de l'étude, 48 caillots provenant de 27 patients ont été analysés. La surface totale moyenne du caillot était de $35,29 \pm 38,97 \text{ mm}^2$, avec un poids total moyen de $42,79 \pm 63,0 \text{ mg}$. Les composants du caillot les plus courants en termes de surface étaient la fibrine avec une valeur moyenne de $38,64 \pm 16,49\%$, suivie des plaquettes (et autres) à $29,30 \pm 17,56\%$ et des globules rouges à $26,27 \pm 21,93\%$.

➔ Nombre de passages

Au total, 251 passages ont été réalisés chez les 54 patients dont 131 avec un dispositif de thrombectomie mécanique autre CERENOVUS NIMBUS dans un premier temps et 120 passages avec CERENOVUS NIMBUS dans un second temps :

Concernant le détail des passages effectués :

- Le taux global de passages au cours desquels un caillot ou une partie du caillot a été extrait(e) était de 33,5% (84/251) avec :
 - un taux de passages avec un autre dispositif de thrombectomie mécanique de 29,8% (39/131),
 - un taux de passages avec CERENOVUS NIMBUS de 37,5% (45/120) ;
- Le taux de premiers passages au cours desquels un caillot ou une partie du caillot a été extrait(e) était :
 - de 51,9% (28/54) avec CERENOVUS NIMBUS,
 - de 27,8% (15/54) avec un autre dispositif de thrombectomie mécanique et avant CERENOVUS NIMBUS.

➔ Score NIHSS

Concernant l'évolution du score NIHSS sur 90 jours, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Score NIHSS	Δ par rapport à l'inclusion
À l'inclusion (n=54)	$13,9 \pm 6,89$ (1 ; 28)	N/A
À 24 heures (n=53)	$12,0 \pm 8,43$ (0 ; 40)	$-2,0 \pm 7,50$ (-25 ; 19)
A 90 jours (n13)	$11,1 \pm 6,55$ (0 ; 20)	$-4,0 \pm 7,25$ (-14 ; 5)

Les principales caractéristiques de la procédure sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Principales caractéristiques de la procédure	Population totale (N=54)	Population mRS (N=15)
Durée entre le début de l'AVC et la ponction artérielle (minutes), $m \pm \sigma$ (min ; max)	$501,3 \pm 319,26$ (102 ; 1330) N=48	$230,5 \pm 82,80$ (102 ; 355)
Durée entre le début de l'AVC et la ponction artérielle par sous-groupe, n/N (%) :		
- ≤ 6 heures	23/48 (47,9%)	15/15 (100,0%)
- > 6 heures	25/48 (52,1%)	0/15(0%)
Durée entre le début de l'AVC et le premier déploiement du CERENOVUS NIMBUS (minutes), $m \pm \sigma$ (min ; max)	$549,1 \pm 319,75$ (136 ; 1408) N=48	$274,5 \pm 83,57$ (136 ; 415)

Les autres dispositifs de thrombectomie mécanique utilisés étaient des stents retrievers ou des cathéters de thromboaspiration : ACE (Penumbra), APERIO (Acandis), CATCH (Balt), EMBOTRAP et EMBOVAC (Cerenovus), SOFIA/SOFIA Plus (Microvention Terumo), REACT et SOLITAIRE (Medtronic), CATALYST et TREVO (Stryker), PRESET/PRESET LITE (Phenox).

En moyenne 4,6 passages par patient ont été réalisés dont :

- 2,4 passages avec d'autres dispositifs de thrombectomie mécanique,
- 2,2 passages avec CERENOVUS NIMBUS.

Commentaires

Il s'agit d'une étude observationnelle rapportant des résultats concernant la reperfusion (score mTICI $\geq 2b$) obtenue à la suite de l'utilisation de CERENOVUS NIMBUS après un ou deux premiers passages avec un autre dispositif de thrombectomie mécanique chez des patients ayant un AVC ischémique aigu.

Ces résultats sont à mettre en contraste avec les nombreuses limites de l'étude telles que l'absence de bras comparateur pour pouvoir évaluer la taille d'effet observé avec CERENOVUS NIMBUS. De plus, le faible nombre de patients inclus et l'absence d'hypothèse statistique définie à priori ne permettent pas, au regard de la littérature scientifique actuelle, de conclure avec certitude quant à l'efficacité de CERENOVUS NIMBUS sur la reperfusion en seconde intention.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études de Lehnen et al.¹⁴ et Nordmeyer et al.¹⁵ sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Concernant l'étude SPERO¹⁶, les événements indésirables sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Classe de système d'organe/termes préférés	Nombre d'événements (n)	Nombre de patients n/N (%)
Troubles du système nerveux	11	11/54 (20,4%)
- AVC en évolution	4	4/54 (7,4%)
- Transformation hémorragique de l'AVC	3	3/54 (5,6%)
- Œdème cérébral	1	1/54 (1,9%)
- Hémorragie cérébrale	1	1/54 (1,9%)
- AVC ischémique	1	1/54 (1,9%)
- Hémorragie sous-arachnoïdienne	1	1/54 (1,9%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	11	10/54 (18,5%)
- Pneumonie d'aspiration	8	8/54 (14,8%)
- Embolisme pulmonaire	2	2/54 (3,7%)
- Insuffisance respiratoire aiguë	1	1/54 (1,9%)
Infections et infestations	3	3/54 (5,6%)
- Bactériurie	1	1/54 (1,9%)
- Bronchite à Haemophilus	1	1/54 (1,9%)

- Endocardite	1	1/54 (1,9%)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)	1	1/54 (1,9%)
- Progression d'un néoplasme malin	1	1/54 (1,9%)
Troubles vasculaires	1	1/54 (1,9%)
- Thrombose veineuse profonde	1	1/54 (1,9%)
Total	27	21/54 (38,9%)

Matériorivigilance

Les données issues de la matériorivigilance transmises par le demandeur pour le stent retrieveur CERENOVUS NIMBUS concernent la période s'étalant de 2019 à juin 2023 :

- En France, 1 cas lié à un problème de déploiement du dispositif à travers le microcathéter a été rapporté ;
- En Europe (hors France), 8 cas liés à un problème de déploiement du dispositif à travers le microcathéter, 4 cas liés à un problème de recapture du dispositif, 1 cas de dissection du vaisseau au cours de la procédure résultant en une occlusion artérielle et 1 cas de cassure du dispositif au niveau de la section spiralée ;
- Dans le monde (hors Europe), 1 cas de problème de recapture du dispositif a été rapporté.

4.1.1.4 Données manquantes

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

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, 3 études sont fournies pour soutenir la demande de prise en charge de CERENOVUS NIMBUS chez des patients avec un AVC ischémique à la phase aiguë :

- Deux études rétrospectives rapportent des résultats cliniques (mTICI, NIHSS) et procéduraux (nombre de passages) concernant l'utilisation du stent retrieveur CERENOVUS NIMBUS. L'intérêt de ces 2 études est très limité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques respectivement soulevées (faible nombre de patients et de centres utilisateurs) et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de CERENOVUS NIMBUS ;
- Une étude post commercialisation multicentrique rapportant des données concernant la réussite de la reperfusion (mTICI $\geq$ 2b = 68,6%) à la suite de l'utilisation de CERENOVUS NIMBUS en deuxième intention après une première technique de thrombectomie mécanique. Néanmoins, cette étude ne permet pas de comparer les résultats relatifs à l'efficacité du stent CERENOVUS NIMBUS par rapport aux résultats d'autres stents retrievers existants.

En conclusion, les données fournies relatives à l'utilisation du stent CERENOVUS NIMBUS concernent 112 patients au total, dont près de la moitié sont issues de données recueillies de manière rétrospective. De plus, les données cliniques fournies ne permettent pas de comparer directement les résultats aux données de la littérature actuelle et ne permettent donc pas de quantifier la taille d'effet propre obtenue avec CERENOVUS NIMBUS.

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 (*recombinant tissue plasminogen activator*) : 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 intra-artérielle : 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.

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)

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/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 16/01/2024]

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. Mai 2009.

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.

- 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 reperfusion 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*) »

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 Association*²⁰. 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). »

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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888532%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4760381>

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).

Stratégie thérapeutique de l'AVC ischémique dans la circulation postérieure

Les recommandations britanniques de l'*Intercollegiate Stroke Working Party* publiées en 2023⁹ considèrent que les patients présentant un AVC ischémique aigu dans la circulation postérieure dans les 12 heures suivant le début des symptômes sont éligibles d'une thrombectomie mécanique (combinée à une thrombolyse si elle est éligible) en cas d'occlusion confirmée de l'artère vertébrale ou basilaire intracrânienne et d'un score NIHSS de 10 ou plus.

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 aigüe.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent retriever CERENOVUS NIMBUS dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie, après échec de reperfusion (défini par un score mTICI < 2b) à la suite d'un ou plusieurs passage(s) avec une première technique de thrombectomie mécanique.

Après une première technique de thrombectomie mécanique, le stent retriever CERENOVUS NIMBUS peut être utilisé en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV) initiée. 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.

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.

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.

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..

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, l'incidence des AVC est estimée à 140 000 nouveaux cas chaque année²², dont 80% d'AVC sont ischémiques²³. 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).

4.2.3 Impact

Les stents retrievers 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)).

Le stent retriever CERENOVUS NIMBUS répond à un besoin thérapeutique déjà couvert dans la mesure où d'autres stents sont actuellement inscrits sur la LPPR. Néanmoins, en seconde intention, après échec de reperfusion avec un premier dispositif de thrombectomie mécanique, le besoin reste insuffisamment couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des AVC ischémiques dans la population française, les stents retrievers tels que CERENOVUS NIMBUS ont 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 l'inscription de CERENOVUS NIMBUS sur la liste des Produits et Prestations et 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 avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie, après échec de reperfusion (défini par un score mTICI < 2b) à la suite d'un ou plusieurs passage(s) avec une première technique de thrombectomie mécanique.

Après une première technique de thrombectomie mécanique, le stent retriever CERENOVUS NIMBUS peut être utilisé en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV) initiée. 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.

²² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) | Accident vasculaire cérébral (AVC) – 2019. <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/> [consulté le 16/01/2024]

²³ Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. Soins. 2018 Sep;63(828):24-27.

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

Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 et aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 du code de la santé publique.

Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations vi les décrets suivants :

- [décret n°2022-21 du 10 janvier 2022](#) relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie modifiant le code de la santé publique,
- [décret n°2022-22 du 10 janvier 2022](#) relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie.

Conformément à l'article D. 6124-149, la thrombectomie mécanique doit être entreprise par un spécialiste justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels en neuroradiologie dans un centre réalisant plus de 80 actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie par an²⁴.

L'arrêté du 10 janvier 2022²⁵ fixe le nombre minimal annuel d'actes pour l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie prévu à l'article R. 6123-110 du code de la santé publique, notamment 60 actes de thrombectomie mécanique de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (45 actes pour les centres assurant une permanence des soins dérogatoire) pour les centres de mention A.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Il existe plusieurs dispositifs de thrombectomie mécanique (stents retrievers ou cathéters de thromboaspiration) qui sont déjà inscrits sur la LPPR ou sur la liste- intra-GHS, destinés à prendre en charge un AVC ischémique à la phase aiguë.

Comparateurs : Les autres techniques de thrombectomie mécanique (cathéter de thrombo-aspiration et/ou stent retriever).

6.2 Niveau d'ASA

Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations concernant l'utilisation préférentielle d'une technique de thrombectomie mécanique, par rapport à une autre, après échec de reperfusion avec un premier dispositif de thrombectomie mécanique dans la stratégie thérapeutique de prise en charge un AVC ischémique à la phase aiguë.

²⁴ Arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie prévues à l'article D. 6124-149 du code de la santé publique, publié au Journal Officiel de la République Française le 01/04/2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 16/01/2024]

²⁵ Arrêté du 10 janvier 2022 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie prévu à l'article R. 6123-110 du code de la santé publique, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/01/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 16/01/2024]

De plus, les données cliniques fournies concernant le stent retriever CERENOVUS NIMBUS comportent plusieurs limites méthodologiques et ne permettent pas d'appuyer la revendication de supériorité de ce stent par rapport autres techniques de thrombectomie mécanique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de CERENOVUS NIMBUS par rapport autres techniques de thrombectomie mécanique (cathéter de thrombo-aspiration et/ou stent retriever).

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

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever CERENOVUS NIMBUS à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation de ce stent retriever en pratique courante française.

La Commission souhaite que soient évalués 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier du stent retriever CERENOVUS NIMBUS. La population cible est celle des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre, après échec de reperfusion (défini par un score mTICI < 2b) à la suite d'un ou plusieurs passage(s) avec une première technique de thrombectomie mécanique.

En France, l'incidence annuelle des AVC a été estimée à 140 000 nouveaux cas chaque année, dont 80% d'AVC sont ischémiques²³.

Dès 2010, le Plan national d'actions AVC 2010-2014 fixait pour objectif d'augmenter le taux de thrombolyse IV chez les patients éligibles²⁶. En 2016, Environ 14,2% des patients bénéficient d'une thrombolyse²⁷, soit un nombre de 15 691 patients. D'après le plan d'actions AVC pour l'Europe 2018-2030 de l'*European Stroke Organisation* (ESO)²⁸, les pays européens devraient viser à atteindre des taux de thrombolyse IV supérieurs à 15% et des taux de traitement endovasculaire (avec extraction mécanique du caillot) supérieur à 5%. Selon les experts, 50% des patients éligibles à la thrombolyse IV ont

²⁶ Ministère de la santé et des sports, ministère du travail de la solidarité et de la fonction publique, ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux 2010-2014 ». 2010

²⁷ 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.

²⁸ European Stroke Organisation (ESO). Plan d'action AVC pour l'Europe. <https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2019/05/sap-french-s.pdf> [consulté le 16/01/2024]

une occlusion d’une artère de gros calibre²⁹, soit environ 7 900 patients par an, ce qui représente la population cible des stents retrieveurs dans le traitement de l’AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai.

Parmi ces 7 900 patients, entre 15 et 20% d’entre eux sont susceptibles de présenter une occlusion de l’artère associée à caillot résistant à une première technique de thrombectomie mécanique^{5,30,31}.

Ainsi la population cible de CERENOVUS NIMBUS est estimée au maximum à 1 580 patients par an.

À titre d’information, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI)³² ont été utilisées pour estimer le nombre d’actes correspondant à l’évacuation de thrombus d’artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée (EAJF341), réalisés dans les établissements publics et privés, qui était de 6 813 en 2022 :

Code	Libellé	2018	2019	2020	2021	2022
EAJF341	Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée	5 886	6 647	6 195	6 680	6 813

La population cible du stent retriever CERENOVUS NIMBUS, au vu des données épidémiologiques, des avis d’experts et des plans AVC, serait d’au maximum 1 580 patients par an.

²⁹ 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

³⁰ Yoo AJ, Andersson T. Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Challenges to Procedural Success. J Stroke. 2017 May;19(2):121-130.

³¹ Staessens S, Denorme F, Francois O, Desender L, Dewaele T, Vanacker P, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, Andersson T, De Meyer SF. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):498-507.