

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****NEVA****Stent retriever**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 mai 2024

Faisant suite à l'examen du 23 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 mai 2024.

Demandeur / Fabricant : VESALIO LLC (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Au vu du marquage CE de ce dispositif, les indications retenues sont : 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 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. Patients présentant un AVC ischémique aigu dans la circulation postérieure dans les 12 heures suivant le début des symptômes, avec occlusion confirmée de l'artère vertébrale ou basilaire intracrânienne et que leur score NIHSS est de 10 ou plus, selon les recommandations de bonnes pratiques en vigueur. Le stent retriever NEVA est prévu pour être utilisé 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
Comparateurs retenus	Les 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	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 (Bajrami et al.) évaluant l'efficacité et la sécurité du stent NEVA chez 145 patients pris en charge pour un AVC ischémique aigu ; – Une étude observationnelle bicentrique (Akpinar et al.) évaluant l'efficacité et la sécurité de 3 références du stent NEVA chez 118 patients avec une occlusion de vaisseaux de gros calibre ; – L'étude multicentrique simple bras CLEAR, évaluant la non-infériorité du stent NEVA par rapport aux stents retrievers TIGERTRIEVER et EMBOTRAP chez 139 patients avec un AVC ischémique aigu dû à une occlusion de vaisseaux de gros calibre avec 2 publications : • Le rapport d'étude clinique et le protocole de l'étude CLEAR, • La publication de Yoo et al. présentant les résultats publiés du rapport d'étude clinique de l'étude CLEAR.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation	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 NEVA 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 NEVA, au vu des données épidémiologiques, des avis d'experts et des plans AVC, serait d'au maximum 7 900 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	7
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	7
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	28
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	29
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	29
5.1 Spécifications techniques minimales	29
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	29
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	30
6.1 Comparateurs retenus	30
6.2 Niveau d'ASA	30
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	31
8. Durée d'inscription proposée	31
9. Population cible	31

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 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

Libellé	Références	Diamètre indiqué du stent (mm)	Longueur indiquée du stent (mm)	Diamètre du stent après auto-expansion (mm)	Diamètre de vaisseau recommandé (mm)	Longueur du fil de poussée (cm)	Diamètre intérieur minimum du microcathéter d'introduction
NEVA T	30040V-T	4,5	37	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	180	0,021"
NEVA Tx	30041V-TL	4,5	37	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	300	0,021"
NEVA M1	30010V-M1	4,0	30	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	180	0,021"
NEVA M1x	30011V-M1L	4,0	30	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	300	0,021"
NEVA M1-S	30020V-MS	4,0	22	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	180	0,021"
NEVA M1-Sx	30021V-MSL	4,0	22	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	300	0,021"
NEVA T-3	VN-4546-F3RR	4,5	46	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	180	0,021"
NEVA T-3x	VN-4546-F3RX	4,5	46	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	300	0,021"
NEVA M1-3	VN-4038-F3RR	4,0	38	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	180	0,021"
NEVA M1-3x	VN-4038-F3RX	4,0	38	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	300	0,021"
NEVA T-5	VN-4544-05RR	4,5	44	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	180	0,021"
NEVA T-3S	VN-4529-03RR	4,5	29	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	180	0,021"
NEVA T-3Sx	VN-4529-03RX	4,5	29	4,5	≥ 2,0 et ≤ 4,5	300	0,021"
NEVA IC	VN-6035-F2RR	6,0	35	6,0	≥ 3,5 et ≤ 6,0	180	0,027"
NEVA IC-3	VN-6044-F3RR	6,0	44	6,0	≥ 3,5 et ≤ 6,0	180	0,027"
NEVA (5,5 x 37 mm)	VN-5537-03RR	5,5	37	5,5	≥ 3,5 et ≤ 5,5	180	0,027"
NEVA (4,0 x 30 mm)	VN-4030-03RR	4,0	30	4,0	≥ 2,0 et ≤ 3,5	180	0,021"

Les références codifiées VN-aabb-cdef sont décrites de la manière suivante : aa=diamètre en millimètres ; bb=longueur en millimètres ; c=zone de restauration de la circulation ("F" s'il y en a un, "0" s'il y a aucun); d=nombre de "Drop Zone"s ; e-modèle standard (R) ou modèle Net (N) ; f= longueur du poussoir (R=régulier / X=extra longue).

IUD-ID de base : 0851279008NEVA2J

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le stent NEVA est fourni chargé au préalable dans la gaine d'introduction.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Patients présentant 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 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 NEVA peut être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse intraveineuse, ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse intraveineuse. »

Indications du marquage CE :

« Le dispositif de thrombectomie mécanique NEVA est indiqué pour une utilisation temporaire, afin de rétablir la circulation sanguine dans le système vasculaire cérébral des patients souffrant d'un AVC ischémique aigu.

Le système NEVA peut également être utilisé pour retirer les caillots du système vasculaire coronaire. Le dispositif de thrombectomie mécanique NEVA est positionné de manière à traverser l'embolie ou le caillot de sang et sert à faciliter le rétablissement de la circulation sanguine et l'extraction du caillot créant l'obstruction.

Le dispositif de thrombectomie mécanique NEVA est indiqué pour :

- Une utilisation endovasculaire temporaire chez les patients atteints d'un AVC ischémique aigu.
- Une utilisation endovasculaire temporaire, afin de rétablir la circulation sanguine chez les patients présentant les symptômes d'un AVC ischémique aigu provoqué par un embolie dans un vaisseau cérébral.
- Une utilisation endovasculaire temporaire, afin de rétablir la circulation sanguine chez les patients présentant les symptômes d'une thrombose dans le système vasculaire coronaire.
- Le dispositif de thrombectomie mécanique NEVA est amené jusqu'à l'embolie et est positionné de façon à traverser ce dernier, avant que la gaine ne soit enlevée. Des canaux permettant au sang de circuler sont ainsi créés dans le caillot. Dans l'éventualité d'un arrêt de la circulation sanguine, l'appareil peut être récupéré et déployé à nouveau. Si le caillot ne disparaît pas après trois (3) récupérations et déploiements consécutifs de l'appareil, alors l'appareil et le caillot pourront être lentement extraits du vaisseau jusque dans le cathéter-guide tout en aspirant à l'aide d'une seringue. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les « *autres stents retrievers inscrits sur la LPPR* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une amélioration du service attendu mineure (ASA de niveau IV) par rapport aux « *autres stents retrievers déjà inscrits sur la LPPR* ».

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stent retriever NEVA.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le système NEVA se compose d'un stent en nitinol auto-expansible, sur lequel sont disposés des marqueurs radio-opaques (92% Platine / 8% Tungstène).

Le système NEVA possède une technologie « *Drop Zone* », correspondant à des « zones de largage ». Ces « *Drop Zones* », au nombre de 2 ou 3 selon les modèles de stents, sont des ouvertures dans la structure en cages du stent qui sont décalées de 90° les unes par rapport aux autres pour fournir une zone d'entrée à 360° le long du dispositif.

3.3 Fonctions assurées

Extraction et évacuation d'un caillot afin de recanaliser une artère cérébrale occluse à la phase aigüe 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 NEVA 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 ;
- 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.

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.

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.

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 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).

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.

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.

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 ;

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

¹⁰ Score NIHSS (Nationale 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)

- 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).

– Événements indésirables

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

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

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.

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

Tableau : Résultats 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
Reperfusion complète à 24 h (interquartile)	65/83 (78)	14/77 (18)	4,31 (2,65–7,01)	<0,001
Score TICl 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 posteriori
Critère de jugement principal					
Score d'utilité pondérée du score de Rankin (mRS) à 90 jours	5.5±3.8 [4,8 – 6,2]	3.4±3.1 [2,7 – 4,0]	2,1 (1.2–3.1)	2,0 (1,1–3,0)	> 0,999
Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	52 (49)	13 (13)	36 (24–47)	33 (21–44)	>0,999

\$IC intervalle de crédibilité. α 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'évènements 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 évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure étaient rapportés, parmi ceux-ci 5 évènements 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 : Évènements indésirables de l'étude DAWN

	Thrombectomie méca- nique + traitement mé- dical (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 à 8)	1 (1 à 2)
Décès toutes causes à 90 jours, n (%)	20 (19)	18 (18)	1 (-10 à 11)	1 (1 à 2)
Hémorragie intracrânienne symptomatique à 24 heures, n (%)	6 (6)	3 (3)	3 (-3 à 8)	2 (1 à 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 preuve fournis par le demandeur sont les suivants :

- L'étude observationnelle monocentrique de Bajrami et al.¹⁴ (2022) évaluant l'efficacité et la sécurité du stent NEVA chez 145 patients pris en charge pour un AVC ischémique aigu ;
- L'étude observationnelle monocentrique de Borggrefe et al.¹⁵ (2021) évaluant l'efficacité et la sécurité du stent NEVA, en vie réelle, chez 29 patients avec une occlusion de vaisseaux de gros calibre de l'artère M1. Étant donné les nombreuses limites de l'étude (aspect monocentrique, recueil rétrospectif des données analysées, absence de hiérarchisation des critères de jugement et faible nombre de patients inclus) ne permettant pas de conclure sur l'intérêt clinique du stent retriever NEVA, cette étude ne sera pas retenue. Seuls les événements indésirables seront rapportés dans le chapitre dédié ;
- L'étude observationnelle bicentrique de Akpinar et al.¹⁶ (2021) évaluant l'efficacité et la sécurité de 3 références du stent NEVA chez 118 patients avec une occlusion de vaisseaux de gros calibre ;
- L'étude observationnelle multicentrique de Ribo et al.¹⁷ (2020) évaluant l'efficacité et la sécurité de 3 références du stent NEVA chez 30 patients avec une occlusion de vaisseaux de gros calibre. Étant donné les nombreuses limites de l'étude (recueil rétrospectif des données analysées, absence de hiérarchisation des critères de jugement et faible nombre de patients inclus) ne permettant pas de conclure sur l'intérêt clinique du stent retriever NEVA, cette étude ne sera pas retenue. Seuls les événements indésirables seront rapportés dans le chapitre dédié ;
- L'étude multicentrique simple bras CLEAR¹⁸ évaluant la non-infériorité du stent NEVA par rapport aux stents retrieveurs TIGERTRIEVER et EMBOTRAP chez 139 patients avec un AVC ischémique aigu dû à une occlusion de vaisseaux de gros calibre, avec 2 publications :
 - Le rapport d'étude clinique et le protocole de l'étude CLEAR,
 - La publication de Yoo et al.¹⁹ présentant les résultats publiés du rapport d'étude clinique de l'étude CLEAR.

Bajrami et al. (14)

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (Turquie) avec un recueil rétrospectif des données à partir d'une base de données. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent NEVA chez des patients ayant eu un AVC ischémique aigu dû à une occlusion de vaisseaux de gros calibre. Concernant les stents utilisés, il s'agit des stents NEVA avec 2 « drop zones ».

Les patients étaient inclus dans l'étude selon les critères suivants :

- Un score NIHSS ≥ 4 ;
- Un score ASPECT ≥ 5 ;
- Une occlusion d'un gros vaisseau confirmée par imagerie ;

¹⁴ Bajrami A, Ertugrul O, Senadim S, Erdem E, Baltacioglu F, Geyik S. First pass results of mechanical thrombectomy with two-drop zone NeVa™ device. Interv Neuroradiol. Published online October 30, 2022.

¹⁵ Borggrefe J, Goertz L, Abdullayev N, et al. Mechanical Thrombectomy with the Novel NeVa M1 Stent Retriever: Do the Drop Zones Represent a Risk or a Benefit?. World Neurosurg. 2021;148:e121-e129.

¹⁶ Akpinar CK, Ozdemir AO, Gurkas E, et al. Favorable first-pass recanalization rates with NeVa™ thrombectomy device in acute stroke patients: Initial clinical experience. Interv Neuroradiol. 2021;27(1):107-113.

¹⁷ Ribo M, Requena M, Macho J, et al. Mechanical thrombectomy with a novel stent retriever with multifunctional zones: Initial clinical experience with the NeVa™ thrombectomy device. J Neuroradiol. 2020;47(4):301-305.

¹⁸ Vesalio Ilc. - A prospective, open-label, multi-center, single-arm trial designed to assess the safety, performance and efficacy of the neva stent retriever in the treatment of large vessel occlusion strokes (protocol vs-001/vs-006) the clear study. 2022.

¹⁹ Yoo AJ, Geyik S, Froehler MT, et al. Primary results from the CLEAR study of a novel stent retriever with drop zone technology. J Neurointerv Surg. Published online December 2, 2023.

- L'utilisation du stent NEVA en traitement de première intention.

Ces patients ont été évalués au travers de plusieurs critères de jugement, à 90 jours de suivi, avec :

- L'évaluation de la reperfusion via le score mTICI²⁰ (au premier passage ou à la fin de l'intervention) ;
- L'autonomie fonctionnelle des patients avec le score mRS ;
- Les complications à l'issue de la procédure (hémorragies sous-arachnoïdiennes, mortalité)

Résultats

Entre octobre 2018 et octobre 2021, 145 patients ont été inclus et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Principales caractéristiques des patients	N = 145
Age (années), $m \pm \sigma$	67,01 $\pm$ 13,27
Hommes, n (%)	66 (44,5%)
Administration de tPA par voie intraveineuse	21 (14,5%)
Site de l'occlusion intracrânienne	
– Artère cérébrale moyenne-M1	88 (60,6%)
– Extrémité de l'artère carotide interne terminus	43 (29,6%)
– Artère cérébrale moyenne-M2	11 (7,5%)
– Artère cérébrale antérieure	2 (1,4%)
– Artère basilaire	1 (0,7%)
Temps écoulé entre l'AVC et l'admission à l'hôpital (minutes), médiane (IQR)	180 (5-10,730)
Temps écoulé entre l'admission à l'hôpital et le début de l'intervention (minutes), médiane (IQR)	44 (5-180)

Concernant les critères de jugement liés à l'efficacité et à la sécurité du stent NEVA, les résultats à 90 jours sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	N = 145
Score mTICI au premier passage, n (%) :	
– Taux de patients avec score TICI 0–2a	33 (22,8%)
– Taux de patients avec score TICI 2b	34 (23,4%)
– Taux de patients avec score TICI 2c	26 (17,9%)
– Taux de patients avec score TICI 3	52 (35,9%)
Score mTICI au dernier passage, n (%) :	
– Taux de patients avec score TICI 0–2a	3 (2,1%)
– Taux de patients avec score TICI 2b	16 (11%)
– Taux de patients avec score TICI 2c	38 (26,2%)
– Taux de patients avec score TICI 3	88 (60,7%)
Score NIHSS à 24h, médiane (IQR)	6 (0-33)
Taux de patients avec score mRS 0-2, n (%) :	

²⁰ Score de traitement modifié de l'infarctus cérébral (mTICI) : score permettant de déterminer la réponse à un traitement thrombolitique pour un AVC ischémique : varie de grade 0 (perfusion nulle), 1, 2a, 2b à 3 (perfusion complète).

– à 30 jours	88 (60,7%)
– à 90 jours	97 (66,9%)
Transformation hémorragique, n (%)	65 (44,9%)

Commentaires

Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique rapportant des résultats d'efficacité et de sécurité concernant l'utilisation du stent retriever NEVA chez des patients avec un AVC ischémique aigu. Étant donné son aspect monocentrique, 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 NEVA.

Akpinar et al. (16)

Il s'agit d'une étude observationnelle, bicentrique (Turquie) avec un recueil rétrospectif des données à partir d'une base de données (*Interventional Neurology Database*). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent NEVA en termes de premier passage et de reperfusion globale chez des patients avec une occlusion de vaisseaux de gros calibre.

Dans le cadre de l'étude, 3 références du stent NEVA ont été utilisées : M1-S (4 x 22 mm), M1 (4 x 30 mm) et T (4,5 x 37 mm).

Les patients ont été inclus dans l'étude lorsqu'ils présentaient les critères suivants :

- Un score $6 \leq \text{NIHSS} \leq 25$;
- Un score mRS 0 à 1 avant l'AVC ;
- Un score ASPECT > 5 ;
- Une occlusion de l'artère carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (M1/M2), de l'artère cérébrale postérieure ou de l'artère basilaire.

Plusieurs critères de jugement ont été identifiés pour évaluer :

- L'efficacité liée à la reperfusion via le score mTICI (au premier passage ou à la fin de l'intervention), notamment sans recours à une thérapie de sauvetage ;
- L'autonomie fonctionnelle des patients avec le score mRs, à 90 jours ;
- Le taux de complications (hémorragie intracérébrale, embolisation distale dans un territoire précédemment non affecté, perforation de vaisseau, dissection, vasospasme) et particulièrement les transformations hémorragiques.

Résultats

Un total de 118 patients consécutifs a été inclus, entre janvier 2019 et janvier 2020, et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Principales caractéristiques des patients	N = 118
Age (année), $m \pm \sigma$	69 $\pm$ 14
Femme, n (%)	60 (50,8%)
Score NIHSS, médiane (IQR)	14 (12-18)
rtPA intraveineuse, n (%)	56 (47,4%)

Site de l'occlusion, n (%)	
– Carotide T	22 (18,6%)
– Artère carotide interne / artère cérébrale moyenne	10 (8,5%)
– Artère cérébrale moyenne M1	44 (37,3%)
– Artère cérébrale moyenne M2	32 (27,1%)
– Artère cérébrale antérieure A1	2 (1,7%)
– Artère basilaire	7 (5,9%)
– Artère cérébrale postérieure P1	1 (0,8%)
Délai entre le début des symptômes et le début de l'intervention (minutes), médiane (IQR)	205 (180–251)

Concernant les critères de jugement relatifs à l'efficacité et à la sécurité du stent NEVA, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	N = 118
EFFICACITE	
Patients avec score mTICI 2b-3, n (%)	
– au premier passage	67 (56,8%)
– à la fin de l'intervention	113 (95,8%)
Patients avec score mTICI 2c-3, n (%)	
– au premier passage	53 (44,9%)
– en deux passages	71 (60,2%)
– en trois passages	84 (71,2%)
– à la fin de l'intervention	86 (72,9%)
Traitement de recours, n (%)	9 (7,6%)
Nombre de passages, médiane (IQR)	1 (1–2)
Score mRS, n (%)	
– 0-2	50 (42,4%)
– 3-6	68 (57,6%)
SÉCURITÉ	
Embolisation d'un nouveau territoire, n (%)	2 (1,7%)
Infarctus hémorragique 1, n (%)	4 (3,4%)
Infarctus hémorragique 2, n (%)	5 (4,2%)
Hématome parenchymateux 1, n (%)	7 (5,9%)
Hématome parenchymateux 2, n (%)	4 (3,3%)
Hémorragie sous-arachnoïdienne, n (%)	2 (1,7%)
Dissection liée à l'intervention, n (%)	2 (1,7%)
Mortalité toutes causes confondues à 90 jours, n (%)	17 (14,4%)

Commentaires

Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique rapportant des résultats d'efficacité et de sécurité concernant l'utilisation de 3 références du stent retriever NEVA chez des patients ayant un AVC ischémique aigu. Étant donné le recueil rétrospectif des données analysées ainsi que l'absence de hiérarchisation des critères de jugement, il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt clinique du stent retriever NEVA.

Étude CLEAR (18)(19)

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, simple bras, multicentrique, en ouvert, avec un recueil prospectif des données dont l'objectif était d'évaluer la sécurité, la performance et l'efficacité du stent NEVA chez des patients avec un AVC ischémique à la phase aiguë, jusqu'à 90 jours de suivi. Dans le cadre de l'étude, 3 références du stent NEVA ont été utilisées : M1-S (4 x 22 mm), T-3S (4,5 x 30 mm) et NEVA 5,5 x 37 mm (5,5 x 37 mm).

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

- Signes cliniques et symptômes compatibles avec le diagnostic d'AVC ischémique aigu associés à une situation d'échec ou de contre-indication au traitement par t-PA IV ou une administration de t-PA IV dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes ;
- un âge ≥ 18 ans et < 85 ans ;
- un score NIHSS ≥ 8 et ≤ 25 ;
- un score mRS ≤ 1 avant l'AVC ;
- une occlusion artérielle intracrânienne de l'artère carotide, de l'artère cérébrale moyenne (M1/M2), de l'artère cérébrale antérieure (ACA), de l'artère cérébrale postérieure (ACP), de l'artère basilaire ou de l'artère vertébrale démontrée par l'ASD ;
- un acte de thrombectomie mécanique initié dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes avec au moins 1 passage avec le stent NEVA survenu avant 8 heures.

Le critère de jugement principal de l'étude reposait sur l'évaluation du taux de patients avec un score de reperfusion eTICI²¹ $\geq 2b$ après 3 passages ou moins avec le stent NEVA.

Des critères de jugement secondaires ont été définis tels que :

- Taux de patients avec un score de reperfusion eTICI $\geq 2b$ après le premier passage du stent NEVA,
- Taux de patients avec un score de reperfusion eTICI $\geq 2b$ après tous les passages nécessaires du stent NEVA,
- Taux de patients avec un score de reperfusion eTICI $\geq 2c$ ou 3 après tous les passages nécessaires du stent NEVA,
- Nombre de patients avec un score mRS ≤ 2 , à 90 jours de suivi,
- Un critère composite de sécurité avec la mortalité toutes causes confondues à 90 jours, et/ou la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne symptomatique 24 heures après l'intervention, selon la classification de l'ECASS III,
- Incidence de l'altération de l'état neurologique à 5 et 10 jours ou à la sortie de l'hôpital (selon le premier qui survient) après l'intervention définie par une augmentation ≥ 4 points du score NIHSS par rapport au score initial,
- Incidence des événements indésirables graves liés à la procédure et au dispositif jusqu'à 24 heures après l'intervention.

²¹ eTICI (*extended Thrombolysis in Cerebral Infarction*) : échelle utilisée pour définir la revascularisation après un traitement endovasculaire de l'AVC. Le score de revascularisation eTICI varie de 0 (aucune perfusion) à 3 (perfusion antérograde complète du territoire en aval).

Un critère de jugement additionnel a été ajouté au protocole initial avec l'analyse du taux de patients avec un score de reperfusion eTICI = 3 dès le premier passage du stent NEVA.

Méthodologie

L'analyse statistique reposait sur l'hypothèse que le dispositif NEVA permettrait d'obtenir un score de reperfusion (eTICI ≥ 2b ; en 3 tentatives) non inférieur à un objectif de performance de référence de 77,5% établi à partir de 4 publications^{22,23,24,25}. Initialement, un test unilatéral de non-infériorité de la borne basse de l'intervalle de confiance par rapport à l'objectif de performance de 67,5% (taux de revascularisation de référence : 77,5% - marge statistique de non-infériorité de 10%) était prévu, avec un risque de première espèce de 0,025.

Un nouvel objectif de performance de référence de 72%, en maintenant une marge de non-infériorité de 10%, a été établi à partir de nouveaux résultats issus des études ARISE II (EMBOTRAP) et TIGER (TIGERTRIEVER). Les tests statistiques ont été réalisés sur la population mITT (intention de traiter modifiée) définie par l'utilisation d'un stent NEVA et une absence d'écart par rapport au protocole.

Le calcul de la taille d'échantillon de patients pour obtenir une puissance de 90%, avec un risque alpha unilatéral de 0,025 impliquait l'inclusion d'au minimum 82 patients. Il a été considéré qu'environ 30% des patients pouvaient ne pas répondre aux critères d'inclusion angiographiques, induisant une taille d'échantillon total de 120 patients.

En cas de démonstration de la non-infériorité sur le critère de jugement principal il était prévu une analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires liés à l'efficacité (eTICI et mRs) par rapport à des objectifs de performance identifiés avec toujours la même marge de non-infériorité de 10%, en gardant une puissance de 80% avec un risque alpha unilatéral de 0,025.

Résultats

Entre avril 2021 et avril 2022, 139 patients ont été inclus parmi 25 sites dans le monde dont 3 en France. Les patients constituant la population mITT étaient 107/139 (77,0%).

Les principales caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Principales caractéristiques des patients	Population ITT (n= 139)	Population mITT (n=107)
Age (années), m±σ	66,7 ± 12,75	65,1 ± 13,16
Femmes, n (%)	65 (46,8%)	45 (42,1%)
Score NIHSS, m±σ	16,0 ± 5,38	16,1 ± 5,00
Score mRS pré-AVC, m±σ	0,3 ± 0,46	0.2 ± 0,42

²² Lapergue B BR, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H, Mazighi M, Consoli A, Piotin M. ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318(5):443-52.

²³ Zaidat OO BH, Ribó M, Saver JL, Mattle HP, Chapot R, Narata AP, Francois O, Jadhav AP, Grossberg JA, Riedel CH, Tomasello A, Clark WM, Nordmeyer H, Lin E, Nogueira RG, Yoo AJ, Jovin TG, Siddiqui AH, Bernard T, Claffey M, Andersson T. Primary Results of the Multicenter ARISE II Study (Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke With EmboTrap). Stroke 2018;49(5):1107-15.

²⁴ Ducroux C PM, Gory B, Labreuche J, Blanc R, Maacha MB, Lapergue B, Fahed R. First pass effect with contact aspiration and stent retrievers in the Aspiration versus Stent Retriever (ASTER) trial. J NeuroIntervent Surg 2019.

²⁵ Turk AS 3rd SA, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, Levy EI, Snyder KV, Hanel RA, Aghaebrahim A, Woodward BK, Hixson HR, Chaudry MI, Spiotta AM, Rai AT, Frei D, Almandoz JED, Kelly M, Arthur A, Baxter B, English J, Linfante I, Fargen KM, Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, noninferiority trial. Lancet 2019;393:9

Administration d'altéplase, n (%)	71 (51,1%)	59 (55,1%)
Score eTICI, n (%) :		
– 0	126 (90,6%)	100 (93,5%)
– 1	4 (2,9%)	3 (2,8%)
– 2a	7 (5,0%)	4 (3,7%)
– 2b50	2 (1,4%)	ND
Lésion occlusive primaire, n (%) :		
– Artère carotide interne	14 (10,1%)	10 (9,3%)
– Artère cérébrale moyenne – M1	86 (61,9%)	66 (61,7%)
– Artère cérébrale moyenne – M2	37 (26,6%)	30 (28,0%)
– Artère basilaire	1 (0,7%)	1 (0,9%)
– Artère cérébrale postérieure	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Durée de la procédure (minutes), m±σ	41,8 ± 28,7	41,6 ± 29,2
Complications (quel que soit le passage), n (%)	16 (11,5%)	14 (13,1%)
Utilisation d'une technique de recours, n (%)	5 (3,6%)	4 (3,7%)
Nombre de passages effectués, n (%)		
– 1	139 (100,0%)	107 (100,0%)
– 2	59 (42,4%)	41 (38,3%)
– 3	33 (23,7%)	25 (23,4%)
– 4	18 (12,9%)	15 (14,0%)
– 5	9 (6,5%)	7 (6,5%)
– 6	4 (2,9%)	2 (1,9%)

➔ Taux de patients avec un score de reperfusion eTICI ≥ 2b après 3 passages ou moins

Critère de jugement principal	Population	
	ITT (n=139)	mITT (n=120)
Score eTICI ≥ 2b après 3 passages de NEVA ou moins, n (%) [IC ₉₅]	125 (89,9%) IC ₉₅ [83,8 ; 93,9%]	97 (90,7%) IC ₉₅ [83,6 ; 94,8%]

Les taux de patients avec un score de reperfusion eTICI ≥ 2b après 3 passages ou moins sont de 89,9% (IC₉₅ [83,8 ; 93,9%]) et 90,7% (IC₉₅ [83,6 ; 94,8%]) dans la population ITT et mITT respectivement. Par rapport à l'objectif de performance calculé de 62%, une non-infériorité est observée (p < 0,0001) par rapport à la borne basse de l'IC₉₅ dans la population ITT ou mITT.

➔ Critères de jugement secondaires liés à l'efficacité

	Population		Objectifs de performance	p
	ITT (n=139)	mITT (n=107)		
Score eTICI ≥ 2b dès le premier passage avec NEVA, n (%)	95 (68,3%) IC ₉₅ [60,2 ; 75,5%]	79 (73,8%) IC ₉₅ [64,8 ; 81,2%]	57,8%	p = 0,0008
Score eTICI ≥ 2b après tous les passages, n (%)	132 (95,0%) IC ₉₅ [90,0 ; 97,5%]	102 (95,3%) IC ₉₅ [89,5 ; 98,0%]	95,7%	p = 0,85
Score eTICI ≥ 2c après tous les passages, n (%)	104 (74,8%) IC ₉₅ [67,0 ; 81,3%]	76 (71,0%) IC ₉₅ [61,8 ; 78,8%]	71,8%	p = 0,86

	Population		Objectifs de performance	p
	ITT (n=139)	mITT (n=107)		
Score eTICI = 3 dès le premier passage, n (%)	33 (30,8%)	42 (30,2%)	NA	NA
Patients avec un score mRS ≤ 2 à 90 jours, n (%)	87 (63,0%) IC ₉₅ [54 ; 71%]	69 (65,1%) IC ₉₅ [55 ; 74%]	54,7%	p = 0,0316

➔ Critères de jugement secondaires liés à la sécurité

	Population ITT (n=139)
Décès à 90 jours et/ou hémorragie sous-arachnoïdienne symptomatique dans les 24 heures, n (%)	17 (12,2%)
Décès à 90 jours, n (%)	13 (9,4%)
Hémorragie sous-arachnoïdienne symptomatique dans les 24 heures, n (%)	7 (5,0%)
Altération de l'état neurologique à 5 et 10 jours ou à la sortie de l'hôpital (selon le premier qui survient) après l'intervention, n (%)	4 (2,9%)
Patients ayant eu au moins un effet indésirable grave lié à la procédure, n (%)	6 (4,3%) Nombre d'événements : 8
Patients ayant eu au moins un effet indésirable grave lié au stent NEVA, n (%)	5 (3,6%) Nombre d'événements : 6

➔ Analyse post-hoc non prévue au protocole initial

Une analyse *post-hoc* de supériorité a été réalisée sur le taux de patients avec un score de reperfusion eTICI ≥ 2b après 3 passages ou moins, sans préciser les modalités de réalisation du test statistique. Le test réalisé rapporte un résultat significatif sans pouvoir être interprété statistiquement à défaut de méthodologie définie *a priori*.

Commentaires

L'analyse du taux de patients avec un score de reperfusion eTICI ≥ 2b après 3 passages ou moins montre une non-infériorité du stent retriever NEVA par rapport à un objectif de performance établi à partir d'études antérieures concernant les stents TIGERTRIEVER et EMBOTRAP.

Ces résultats sont cependant à mettre en regard avec la principale limite de cette étude qui est l'absence d'un bras contrôle et d'une randomisation limitant la précision des comparaisons entre les différents dispositifs.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études de **Bajrami et al.**¹⁴ et **Akpınar et al.**¹⁶ et, relevant des critères de jugement multiples sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Les événements indésirables survenus dans l'étude **Borggreve et al.**¹⁵ sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Évènements indésirables	N = 29
Hémorragie cérébrale intracrânienne, n (%)	
– Infarctus hémorragique 1	11 (37,9)
– Infarctus hémorragique 2	3 (10,3)
– Hématome parenchymateux 1	2 (6,9)
– Hématome parenchymateux 2	1 (3,4)
Hémorragie sous-arachnoïdienne, n (%)	1 (3,4)
Vasospasme, n (%)	14 (48,3)
Dissection durant la procédure, n (%)	1 (3,4)
Mortalité intra-hospitalière, n (%)	6 (20,7%)
Mortalité toutes causes à 90 jours, n (%)	7 (24,1%)

Les événements indésirables survenus dans l'étude **Ribo et al.**¹⁷ sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Hémorragies cérébrales intracrâniennes	N = 30
Taux d'hémorragies cérébrales intracrâniennes symptomatiques, n (%)	0
Taux d'hémorragies sous-arachnoïdiennes totales, n (%)	7 (23%)
Taux de mortalité toutes causes confondues à 90 jours, n (%)	5 (17%)
Taux de mortalité intra-hospitalière, n	2
Événements indésirables graves liés au dispositif, n	0
Événements indésirables liés à la procédure, n	3

Les événements indésirables survenus dans l'étude **CLEAR**^{18,19} sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nombre de patients ayant présenté au moins un évènement indésirable lié au dispositif NEVA	Nombre d'évènements indésirables, n	Nombre de patients (ITT, n=139), n (%)
Hémorragie sous-arachnoïdienne asymptomatique ≤ 24 heures	9	9 (6,5%)
Vasospasme	6	6 (4,3%)
Hémorragie intraparenchymateuse asymptomatique ≤ 24 heures	5	5 (3,6%)
Céphalées	3	3 (2,2%)
Perforation d'un vaisseau	2	2 (1,4%)
Hémorragie sous-arachnoïdienne symptomatique ≤ 24 heures	2	2 (1,4%)
Hémorragie intraparenchymateuse symptomatique ≤ 24 heures	1	1 (0,7%)
Ré-occlusion de la lésion cible	1	1 (0,7%)

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériοvigilance transmises par le demandeur pour le stent retriever NEVA concernent la période s'étalant de 2019 à 2023 :

- En France, aucun événement n'a été rapporté sur cette période ;
- En Europe (hors France), une incidence de 0,0006% correspondant à 4 dispositifs pour lesquels au moins un événement indésirable a été rapporté avec des cas de détachement de l'embout, d'endommagement du dispositif ou des cas de décès ;
- Dans le Monde (hors Europe), 1 cas de détachement de l'embout ayant entraîné un décès 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, les données disponibles et analysées sont les suivantes :

- 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 l'EUnetHTA, les méta-analyses les plus récentes et la consultation des organismes professionnels de santé concernés. Il est à noter que le stent retriever NEVA n'était pas utilisé dans ces études.
- Six recommandations de sociétés savantes américaines, européennes, japonaises, indiennes et britanniques, 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 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 ;
- Deux études spécifiques observationnelles (Bajrami et Akpınar) rapportant des résultats cliniques (mTICI, NIHSS) et procéduraux (nombre de passages) concernant l'utilisation du stent retriever NEVA dont l'impact reste très limité au regard des nombreuses limites méthodologiques présentes (recueil rétrospectif des données, absence de hiérarchisation des critères de jugement) et ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de NEVA ;
- Une étude multicentrique spécifique (CLEAR), simple bras, montrant la non-infériorité du stent NEVA en termes de reperfusion (eTICI ≥ 2b), après 3 passages ou moins, par rapport à un objectif de performance établi à partir d'études antérieures concernant les stents TIGERTRIEVER et EMBOTRAP ;
- Ces résultats sont en cohérence avec ceux relevant de la matériοvigilance.

En conclusion, les données fournies relatives à l'utilisation du stent NEVA concernent plus de 450 patients, dont plus de la moitié sont issues d'analyses rétrospectives. Seule l'étude CLEAR rapporte des données comparatives indirectes par rapport à un objectif de performance issu de la littérature démontrant la non-infériorité de NEVA par rapport aux stents retrievers TIGERTRIEVER et EMBOTRAP en lien avec la reperfusion après une occlusion d'un vaisseau de gros calibre. L'absence d'un bras comparatif randomisé représente la principale limite quant à l'intérêt clinique du stent NEVA.

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 administré²⁶.
- 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)²⁷.
- 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 consensus²⁸ 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)

²⁶ 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]

²⁷ 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.

²⁸ 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*²⁹. 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). »

²⁹ 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'ESMINT³⁰ 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 à 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 NEVA dans :

La prise en charge de 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 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.
- 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.

La prise en charge de patients présentant un AVC ischémique aigu dans la circulation postérieure dans les 12 heures suivant le début des symptômes, avec occlusion confirmée de l'artère vertébrale ou basilaire intracrânienne et que leur score NIHSS est de 10 ou plus, selon les recommandations de bonnes pratiques en vigueur.

Le stent retriever NEVA est prévu pour être utilisé en association avec la thrombolyse intraveineuse 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.

Tableau : 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

³⁰ 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..

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/né-crose) >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.

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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, l'incidence des AVC est estimée à 140 000 nouveaux cas chaque année³¹, dont 80% d'AVC sont ischémiques³². 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 NEVA répond à un besoin thérapeutique déjà couvert dans la mesure où d'autres stents sont actuellement inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

³¹ 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]

³² 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.

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 NEVA 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, au vu du marquage CE, retient les indications suivantes :

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**.

Patients présentant un AVC ischémique aigu dans la circulation postérieure dans les 12 heures suivant le début des symptômes, avec occlusion confirmée de l'artère vertébrale ou basilaire intracrânienne et que leur score NIHSS est de 10 ou plus, selon les recommandations de bonnes pratiques en vigueur.

Le stent retriever NEVA est prévu pour être utilisé 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.

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

**Occlusion de l'artère carotide interne intracrânienne et de l'artère cérébrale moyenne (segment M 1) ; mismatch radio-clinique : âge < 80 ans et NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose 0–30 ml ou âge < 80 ans et NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose 31–51 ml ou âge ≥ 80 ans et NIHSS score ≥ 10 et 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

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 via 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 an³³.

L'arrêté du 10 janvier 2022³⁴ 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 d'autres stents retrievers déjà inscrits sur la LPPR, destinés à prendre en charge un AVC ischémique à la phase aiguë.

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

6.2 Niveau d'ASA

- Dans un délai de 6 heures après le début des symptômes :

Les résultats de l'étude CLEAR montrent la non-infériorité de NEVA par rapport aux objectifs de performance établis pour les stents retrievers EMBOTRAP et TIGERTRIEVER (à partir des études ARISE II et TIGER), en termes de taux de reperfusion (eTICI $\geq$ 2b).

- Dans un délai entre 6 et 24 heures après le début des symptômes :

En l'absence de données spécifiques au stent retriever NEVA, la Commission accepte l'extrapolation des études DAWN et DEFUSE 3 au stent retriever NEVA. Ces deux essais contrôlés randomisés de DEFUSE 3 et DAWN rapportaient chez respectivement 182 patients et 206 patients : 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% ($p > 0,999$) dans l'étude DAWN. Dans ces indications, aucune donnée ne compare NEVA aux stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR.

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

³³ 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]

³⁴ 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]

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

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever NEVA 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 NEVA.

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, visible à l'imagerie dans les délais des indications retenues.

En France, l'incidence annuelle des AVC a été estimée à 140 000 nouveaux cas chaque année, dont 80% d'AVC sont ischémiques³².

Dès 2010, le Plan national d'actions AVC 2010-2014 fixait pour objectif d'augmenter le taux de thrombolyse IV chez les patients éligibles³⁵. En 2016, environ 14,2% des patients bénéficient d'une thrombolyse³⁶, 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)³⁷, 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) supérieurs à 5%. Selon les experts, 50% des patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre³⁸, soit environ 7 900 patients, 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, la proportion de patients dont l'AVC ischémique est pris en charge dans les délais des indications retenues ne peut être estimée.

À titre d'information, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)³⁹ ont été utilisées pour estimer le nombre d'actes correspondant à l'évacuation de thrombus

³⁵ 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

³⁶ 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.

³⁷ 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]

³⁸ 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.

³⁹ MCO par acte ou diagnostic <https://www.scansante.fr/>

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 NEVA, au vu des données épidémiologiques, des avis d'experts et des plans AVC, serait d'au maximum 7 900 patients par an.