

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****TIGERTRIEVER****Stent retriever****Inscription**

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 4 octobre 2022

Faisant suite à l'examen du 20 septembre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 octobre 2022.

Demandeur : AB MEDICA SAS (France)

Fabricant : RAPID MEDCAL LTD (Israël)

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

L'essentiel

Indications retenues	Au vu du marquage CE de ce dispositif, l'indication retenue est : 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 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 TIGERTRIEVER 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.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres stents retrieveurs 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	3 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 l'EUNEHTA, des méta-analyses et la consultation des organismes professionnels de santé concernés ;
- Cinq recommandations de sociétés savantes américaines, européennes, japonaises et indiennes, sur la prise en charge des patients ayant un AVC dans les 6 à 24h après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique ;
- 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.

Données spécifiques :

- L'étude prospective, multicentrique simple bras, (Gupta et al., TIGERTRIEVER) évaluant la non-infériorité de TIGERTRIEVER par rapport aux stents retrievers SOLITAIRE et TREVO, en termes d'efficacité et de sécurité. Un total de 160 patients, présentant un AVC ischémique en phase aiguë, a été inclus et suivis 90 ± 14 jours ;
- Un registre suisse (Gruber et al.) évaluant la sécurité et l'efficacité liées à l'utilisation des stents TIGERTRIEVER chez 30 patients présentant un AVC ischémique à la phase aiguë au cours d'un suivi de 90 jours.

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 TIGERTRIEVER à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive évaluant l'utilisation des stents retriever en pratique courante française.

La Commission souhaite que 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.

Population cible

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

Avis 1 définitif

Sommaire

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

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – octobre 2022

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

Modèles	Références	Longueur du stent (forme non expansé)	Dia-mètre initial	Diamètre maximum	Nombre de fils du stent	Dia-mètre des fils	Taille de microcatéter compatible
TIGERTRIEVER	TRPP3155	32mm	1,5mm	6mm	12	0.075mm	0,021 pouces
TIGERTRIEVER 17	TRPP3166	23mm	0,5mm	3mm	8	0.075mm	0,017 pouces

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Sous blister, scellé dans un sachet puis disposé dans une boîte.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« *Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le dispositif TIGERTRIEVER doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut être aussi utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.* »

Indications du marquage CE :

« *Le TIGERTRIEVER est destiné à rétablir la circulation sanguine chez les patients atteints d'AVC ischémique en raison d'une occlusion de large vaisseau intracrânien. Les patients candidats pour ce traitement sont ceux qui ne sont pas admissibles à une thérapie d'administration intraveineuse d'un activateur tissulaire du plasminogène (IV t-PA) ou dont le traitement IV-t-PA a échoué. L'utilisation du dispositif TIGERTRIEVER est réservée uniquement aux médecins formés en neuroradiologie d'intervention, et au traitement de l'AVC ischémique. Le TIGERTRIEVER 13 est également conçu pour rétablir le flux de patients ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral ischémique dû à des occlusions vasculaires distales d'un diamètre de 1 à 2 mm.* »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont « *les autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres stents retrievers actuellement pris en charge sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le stent retriever TIGERTRIEVER se compose :

- d'un stent tressé avec des fils en nitinol radio-opaque qui s'expand lorsque le curseur est enclenché,
- d'une pointe « fil guide » de 7 mm composé des même fils que le stent connecté à l'extrémité distal du fil central,
- d'un fil central en nitinol qui relie le stent à la poignée et permet l'activation du mécanisme de gonflage/dégonflage du stent,
- d'un tube en acier inoxydable qui contient le fil central de l'extrémité distale du stent jusqu'à l'élément d'activation du curseur,
- d'une poignée avec un curseur.

Il est fourni avec trois gaines de chargement pelables de 3,5 Fr.

Le maillage du stent s'expand lorsque le curseur est enclenché.

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 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70, 30/06/2022), l'acte associé à l'utilisation des stent retriever TIGERTRIEVER est référencé sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

Code	Libellé
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

Les données non spécifiques fournies par le demandeur sont les suivantes :

- Le rapport de la HAS « Évaluation de thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire »¹, publié en 2016. Dans le cadre de ce rapport, 6 études cliniques (SWIFT PRIME, REVASCAT, MR CLEAN, ESCAPE et les résultats français de l'étude THRACE), fournies par le demandeur, ont déjà été analysées et ne seront donc pas redétaillées individuellement ;
- Les études randomisées contrôlées TREVO 2 et SWIFT ont également été prises en compte dans le rapport HAS de 2016 dans le cadre de l'analyse des résultats sur la sécurité des stents retrievers. De ce fait, ces études ne seront donc pas décrites de nouveau ;
- En parallèle, 5 recommandations émanant de sociétés savantes américaines, européennes, indiennes et japonaises sur la prise en charge des patients ayant un AVC ont été publiées depuis le rapport d'évaluation technologique de la HAS en 2016 et seront présentées ci-après. Ces recommandations se basent sur les études DEFUSE-3² et DAWN³.

Rapport d'évaluation HAS

La HAS a réalisé, en 2016, un rapport évaluant « la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire »¹ fondé notamment sur le rapport d'évaluation technologique réalisé par

¹ Rapport d'évaluation technologique - Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. Novembre 2016.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/rapport_thrombectomie.pdf

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.

l'EUNEHTA^{4, 5}, les méta-analyses les plus récentes (Touma⁶ et al, Goyal⁷ et al, Emprechtinger⁸ et al) et la consultation des organismes professionnels de santé concernés.

Considérant l'ensemble des données disponibles et notamment le bénéfice sur la morbidité, l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance) et la qualité de vie à 90 jours, la HAS avait considéré que la technique de thrombectomie mécanique présentait un intérêt dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours : après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. Elle préconise, de plus, la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par cette technique.

Il est à noter que le stent retriever TIGERTRIEVER n'était pas utilisé dans ces études.

Recommandations

Tableau 1 : Synthèse des recommandations

Sociétés savantes	Recommandations
American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) de 2018⁹	Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui présentent d'autres critères d'admissibilité de DAWN³ ou de DEFUSE-3², 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 DAWN³, 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 2019¹⁰	Chez les patients avec un AVC ischémique aigu lié à une occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure, survenant entre 6 et 24 heures depuis la dernière fois que le patient a été vu asymptomatique et répondant aux critères de sélection de l'étude DEFUSE-3 ² ou DAWN ³ , 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).

⁴ L'évaluation de l'efficacité reposait sur deux méta-analyses réalisées à partir de 8 études prospectives contrôlées randomisées comparant un traitement standard, incluant l'utilisation d'activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (tPA IV) à un traitement endovasculaire associé à un traitement standard ainsi que sur l'avis d'experts.

⁵ European Network for Health Technology Assessment. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment. Copenhagen: Eunetha; 2015. https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SB16_Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke.pdf

⁶ Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent Retrievers for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol 2016;73(3):275-281.

⁷ Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al.. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016.

⁸ Emprechtinger R, Piso B, Ringleb PA. Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. J Neurol. 2016 Jun 20. [Epub ahead of print].

⁹ Campbell BC V, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. Stroke [Internet]. 2016;47(3):798–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888532%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4760381>

¹⁰ European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. J Neurointerv Surg. 2019 Feb 26. pii: neurintsurg-2018-014569. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569.

Indian College of Radiology and Imaging (ICRI) de 2021¹¹	Dans un délai de 6 à 24h, la thrombectomie mécanique est recommandée chez les patients ayant un AVC ischémique de la circulation antérieure lié à une occlusion d'une artère de gros calibre remplissant les critères de sélection des études DEFUSE-3 ² (6 à 16 heures) ou DAWN ³ (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 2021¹²	Pour les AVC ischémiques qui semblent être causés par une occlusion aiguë de l'artère carotide interne ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, de plus de 6 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, la thrombectomie mécanique : Dans les 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique est recommandée, chez les patients ayant un score mRS pré-morbide de 0 ou 1, un score NIHSS ≥ 10 et un ASPECTS ≥ 7 sur l'IRM de diffusion (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 (États-Unis) de 2021¹³	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 ³ et DEFUSE-3 ² ont permis d'étendre la fenêtre de traitement jusqu'à 24 heures (recommandation forte, de classe 1A).

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 NIHSS (NIH *Stroke Scale Score*) initial ≥ 6 et restant ≥ 6 juste avant la randomisation,
- Traitement endovasculaire pouvant être initié dans un délai de 6 à 16h après la dernière fois où le patient était asymptomatique,
- Score mRS ≤ 2 avant l'AVC,
- Imagerie par scanner ou IRM par le logiciel RAPID : volume d'infarctus < 70 ml, volume d'ischémie réversible ≥ 15 ml, ratio du mismatch > 1,8,

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

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

¹³ Jadhav A.P. et al. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. Neurology. 2021 ; 97(20 Suppl 2) : S126-36.

- 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'hémorragie¹⁴ 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 thrombectomie¹⁵).

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-3² avaient des caractéristiques identiques à DAWN³). Les caractéristiques des patients sont décrites dans le résumé tabulé en annexe.

– Efficacité

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

– 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

Tableau 2 : Résultat de l'étude DEFUSE-3

	Traitement médical + thrombectomie mécanique (N = 90)	Traitement médical (N = 92)	OR (95 % IC)	P
EFFICACITE				
Critère de jugement principal				
Score de Rankin médian à 90 jours (interquartile)	3 (1–4)	4 (3–6)	2,77 (1.63–4.70)§	<0.001
Critère de jugement secondaire				
Indépendance fonctionnelle (mRS 0- 2) n (%)	41 (45)	15 (17)	2.67 (1.60–4.48)	<0.001
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 symptomatique	6 (7)*	4 (4)**	1.47 (0.40–6.55)	NS
Dégradation neurologique précoce	8 (9)	11 (12)	0.71 (0.30–1.69)	NS
Hématome intraparenchymateux type 2	8 (9)	3 (3)	2.61 (0.73–14.69)	NS
IMAGERIE				
Augmentation du volume médian de la zone d'ischémie entre l'inclusion et 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 et patients appartenant à l'un des groupes suivants :
- Échec de la thrombolyse IV (occlusion persistante après 60 minutes),
- Contre-indications à la thrombolyse IV,
- Occlusion de l'artère carotide interne et/ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, moins de 1/3 de l'artère cérébrale moyenne impliquée ;
- Traitement dans les 6 à 24 heures après le dernier moment où le patient était asymptomatique ;
- NIHSS ≥ 10 à l'inclusion (mesuré dans l'heure pendant laquelle était évaluée la zone nécrosée) ;
- Age ≥ 18 ans ;
- Espérance de vie d'au moins 6 mois ;
- Score de Rankin avant l'inclusion 0 ou 1 ;
- Mismatch (décalage entre les symptômes et la taille de la lésion) radio-clinique défini en fonction de l'âge, du score NIHSS et du volume d'ischémie évalué sur un scanner de perfusion ou IRM (logiciel RAPID) :
- Groupe A : Patients ≥ 80 ans ; avec un score NIHSS ≥ 10 et un volume d'ischémie < 21 ml,
- Groupe B : âge < 80 ans avec un score NIHSS ≥ 10 et volume d'ischémie < 31 ml,
- Groupe C : âge < 80 ans, NIHSS ≥ 20 et volume d'ischémie entre 31 et 51 ml.

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

Résultats

Entre septembre 2014 et février 2017, 206 patients étaient inclus : 107 patients dans le groupe thrombectomie associé à un traitement médical et 99 patients dans le groupe traitement médical.

Les 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 3 : 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 postériori à
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 4 : 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 DAWN³ et DEFUSE-3² 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 s'appuient sur :

- L'étude prospective multicentrique simple bras TIGERTRIEVER¹⁶ ;
- Le registre prospectif multicentrique TRIGERTRIEVER Suisse¹⁷.

Étude TIGERTRIEVER (Gupta et al.)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, simple bras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des stents retrieveurs TIGERTRIEVER chez des patients présentant un AVC ischémique en phase aiguë.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants :

- un âge compris entre 18 et 85 ans ;
- les patients avec un AVC ischémique associé à des déficits neurologiques modérés à sévères ;
- la présence d'une occlusion dans la carotide interne intracrânienne, l'artère cérébrale moyenne (segment M1 ou M2), l'artère basilaire ou l'artère vertébrale, confirmée par angiographie ;
- la possibilité de réaliser un traitement endovasculaire (déploiement de TIGERTRIEVER dans l'artère cible) dans les 8 heures suivant le dernier soin connu ;
- un mRS ≤ 1 avant l'accident ;
- un score initial de 8 à 29 sur l'échelle NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) ;
- être éligible à l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) par voie intraveineuse et l'avoir reçu dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes OU inéligible au traitement par tPA IV.

Deux co-critères de jugement principaux ont été définis pour évaluer l'utilisation des stents retrieveurs TIGERTRIEVER chez les patients inclus :

- un critère d'efficacité correspondant au taux de succès de la revascularisation, définie par un score mTICI 2b ou 3, en 3 passages avec le stent TIGERTRIEVER, sans recours à un traitement de secours ;
- un critère de sécurité composite associant la mortalité toutes causes confondues à 90 $\pm$ 14 jours et le nombre d'hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 24h [18 ; 36] h qui suivent l'intervention.

L'analyse statistique reposait sur l'hypothèse que le dispositif TIGERTRIEVER permettrait d'obtenir un objectif de performance (mTICI $\geq 2b$; en 3 tentatives) supérieur à l'objectif de performance référence établi pour les stents retrieveurs SOLITAIRE et TREVO dont les données sont issues de 6 études pivots (TREVO 2, SWIFT, MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME). Pour cela, un test bilatéral de non-infériorité de la borne basse de l'intervalle de confiance par rapport à l'objectif de performance référence de 63,4% (taux de revascularisation des 6 études pivots : 73,4% - marge statistique de non-infériorité de 10%) a été réalisé, avec un risque de première espèce de 0,05. Une fois la non-infériorité démontrée, un test de supériorité *post-hoc* a été réalisé.

¹⁶ Gupta R, Saver JL, Levy E, et al. New Class of Radially Adjustable Stentriever for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the Multicenter TIGER Trial [published correction appears in Stroke. 2021 Jun;52(6):e310]. Stroke. 2021;52(5):1534-1544.

¹⁷ Gruber P, Diepers M, von Hessling A, et al. Mechanical thrombectomy using the new Tigertriever in acute ischemic stroke patients - A Swiss prospective multicenter study. Interv Neuroradiol. 2020;26(5):598-601.

Dans le cadre de l'analyse de sécurité, un test bilatéral a été réalisé pour comparer la borne haute de l'incidence observée par rapport à l'objectif de performance de référence de 30,4% (taux de mortalité : 18,2% + taux d'hémorragie intracrânienne : 2,2% + marge statistique de non-infériorité de 10%).

Résultats

Entre mai 2018 et mars 2020, 160 patients ont été inclus dans 17 centres avec 43 évalués en phase initiale (correspondant à la courbe d'apprentissage des médecins) et 117 en phase d'étude principale. Les caractéristiques des patients sont fournies. L'âge moyen des patients de la cohorte globale était de 66 ±15 ans, 58% étaient des hommes et le score NIHSS moyen de 17,6±5,6.

— Efficacité

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude TIGERTRIEVER

Critère de jugement principal	Phase d'étude principale (n=117)		Cohorte globale = phase d'étude principale + phase initiale (n = 160)	
Taux de succès de la revascularisation (mTICI 2b ou 3)	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)
	99 (84,6%)	[78,1 ; 91,2] %	130 (81,3%)	[75,2 ; 87,3] %

Chez les patients de la phase d'étude principale (n=117), le taux de succès de la revascularisation était de 84,6% (IC_{95%} [78,1 ; 91,2] %). Par rapport à l'objectif de performance référence de 63,4%, une non-infériorité était observée (p < 0,0001). Le calcul de non-infériorité n'a pas été réalisé pour la cohorte globale (n=160).

— Sécurité

Les résultats de sécurité sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Résultats de sécurité de l'étude TIGERTRIEVER

Critère de jugement principal	Phase d'étude principale (n=117)		Cohorte globale = phase d'étude principale + phase initiale (n = 159*)	
Mortalité toutes causes confondues à 90±14 jours +hémorragie intracrânienne symptomatique	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)
	21 (18,1%)	[11,1 ; 25,1] %	31 (19,5%)	[13,3 ; 25,7] %

* Un patient a retiré son consentement lors de la visite du quatrième jour et n'a donc pas contribué pleinement à l'évaluation de la mortalité à 90 jours.

Chez les patients de la phase d'étude principale, le taux du critère composite de sécurité était de 18,1% (IC_{95%} [11,1 ; 25,1] %). Par rapport à l'objectif de performance référence de 30,4%, une non-infériorité était observée (p = 0,004). Le calcul de non-infériorité n'a pas été réalisé pour la cohorte globale (n=160).

Les résultats détaillés des critères de sécurité sont présentés dans le paragraphe Les résultats inhérents aux critères de sécurité sont présentés dans le paragraphe « **4.1.1.1 Événements indésirables** ».

L'analyse des 2 co-critères de jugement principaux rapportent une non-infériorité de TIGERTRIEVER par rapport à un objectif de performance référence en termes d'efficacité et de sécurité. Néanmoins,

cette analyse statistique n'est réalisée que sur la cohorte principale de patients (n=117) et ne prend donc pas en compte les patients traités lors de phase d'apprentissage. De plus, l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires au préalable ainsi que l'absence de description de puissance de l'analyse de non-infériorité limitent l'interprétation des résultats obtenus pour la cohorte principale.

Enfin, une analyse de supériorité pour les 2 co-critères de jugement a été réalisée mais cette dernière n'étant pas initialement prévue au protocole, les résultats présentés sont ininterprétables.

Registre TIGERTRIEVER Suisse (Gruber et al.)

Il s'agit d'un registre mis en place dans 3 centres, en Suisse. Son objectif est d'évaluer faisabilité, la sécurité et l'efficacité liées à l'utilisation d'un stent TIGERTRIEVER chez des patients présentant un AVC ischémique à la phase aiguë.

Les caractéristiques des patients inclus dans cette étude étaient les suivantes :

- des signes cliniques et symptômes d'AVC ischémique à la phase aiguë dû à une occlusion de vaisseau de gros calibre de la circulation antérieure ou postérieure,
- un âge > 18 ans,
- un mRS ≤ 1 avant l'accident,
- un NIHSS ≥ 2 à l'inclusion.

Les critères d'évaluation cliniques et de sécurité étaient :

- le taux de succès de revascularisation évalué avec l'échelle eTICI (*extended Thrombolysis in Cerebral Infarction*¹⁸) ;
- le taux de succès de la revascularisation après un premier passage évalué par l'échelle eTICI (défini par un score de 3) ;
- l'état fonctionnel à 90 jours de suivi évaluée par l'échelle mRS ;
- le taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique à 90 jours de suivi ;
- le taux de mortalité à 90 jours de suivi.

Deux références de stents retrievers TIGERTRIEVER ont été utilisées pour cette étude : TIGERTRIEVER standard et TIGERTRIEVER 17.

Résultats

Entre 2017 et 2019, 30 patients ont été inclus dans le registre. L'âge médian était de 72,5 ans et le sexe ratio était de 15 femmes pour 15 hommes. Le score NIHSS médian à l'admission était de 11 (IQR : 6-13) et le score médian ASPECTS de 9 (IQR : 7-10). La plupart des occlusions étaient situées au niveau de l'artère cérébrale moyenne (83%). De plus, la moitié des patients ont reçu une thrombolyse IV avant l'intervention.

Concernant l'analyse des critères de jugement, le taux de succès après un premier passage (eTICI = 3) était de 24% (n=7).

Un taux de revascularisation eTICI 2b/2c/3 a été obtenu pour 94 % des patients (n=28) avec 13 patients présentant un taux de revascularisation eTICI 3. L'utilisation d'un dispositif de sauvetage a été

¹⁸ eTICI : cette échelle reflète tous les seuils précédemment rapportés utilisés 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).

nécessaire dans 20 % (n=6) des cas (4 cas de récupération avec un stent ERIC, 1 cas de récupération avec un stent TREVO et 1 cas de récupération avec un stent SOFIA 5 PLUS).

Enfin, 83% des patients (n=25) présentaient un score mRS ≤ 2 à 90 jours de suivi.

Les résultats inhérents aux critères de sécurité sont présentés dans le paragraphe « **4.1.1.1 Événements indésirables** ».

Les résultats montrent un taux de revascularisation supérieur à 90% (eTICI 2b/2c/3) chez les patients ayant complété le suivi, avec score modifié de Rankin ≤ 2 , ne remettant ainsi pas en cause l'efficacité et la sécurité des stents TIGERTRIEVER.

Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution étant donné qu'il s'agit d'une population de petite taille (n ≤ 30). De plus, les résultats restent difficilement extrapolables étant donné l'absence de bras contrôle.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude TIGERTRIEVER¹⁶ : l'ensemble des événements indésirables rapportés dans l'étude TIGERTRIEVER sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Événements indésirables	Patients (n=160)
Troubles du système nerveux	64 (40,0%)
Troubles cardiaques	31 (19,4%)
Troubles du métabolisme et nutritionnels	28 (17,5%)
Troubles gastrointestinaux	24 (15,0%)
Infections	21 (13,1%)
Blessure, intoxication et complications procédurales	20 (12,5%)
Troubles du système sanguin et lymphatique	17 (10,6%)
Troubles généraux et au site d'administration	12 (7,5%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	11 (6,9%)
Investigations	10 (6,3%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	2 (1,3%)
Troubles endocriniens	2 (1,3%)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	2 (1,3%)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	1 (0,6%)
Troubles vasculaires	1 (0,6%)
Troubles du métabolisme et nutritionnels / Troubles généraux et au site d'administration	1 (0,6%)
Troubles psychiatriques	1 (0,6%)

Registre TIGERTRIEVER¹⁷ : un cas d'hémorragie intracrânienne symptomatique lors d'une manœuvre de sauvetage effectuée avec un autre dispositif de récupération a été rapporté durant les 90 jours.

En parallèle, 3 patients (10%) sont décédés sans lien avec l'utilisation de TIGERTRIEVER, durant les 90 jours de suivi, avec un cas de pneumonie par aspiration, un cas dû à une complication après une intervention cardiaque, et un cas dû à des séquelles d'une leucémie.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance entre janvier 2017 et octobre 2021 transmises par le demandeur rapportent que, le pourcentage d'événements ayant fait l'objet de cas de matéiovigilance rapportés au nombre d'unités distribuées est de 1,09% dans le monde. Les types d'événements rapportés sont les suivants : en rapport avec la procédure ; liés à des causes non déterminées ; liés à un mésusage et peut être en rapport avec le dispositif.

En France, aucun événement n'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'EUNEHTA, les méta-analyses les plus récentes et la consultation des organismes professionnels de santé concernés. Il est à noter que le stent retriever TIGERTRIEVER n'était pas utilisé dans ces études.
- Cinq recommandations de sociétés savantes américaines, européennes, japonaises et indiennes, sur la prise en charge des patients ayant un AVC dans les 6 à 24h après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique ;
- 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 ;
- De l'étude prospective multicentrique simple bras TIGERTRIEVER comparant les performances (efficacité et sécurité) des stents retrievers TIGERTRIEVER à ceux des stents retrievers SOLITAIRE et TREVO dont les données sont issues d'une méta-analyse Bayésienne de 6 études pivots ;
- D'un registre de suivi évaluant la sécurité et l'efficacité liées à l'utilisation des stents TIGERTRIEVER chez des patients présentant un AVC ischémique à la phase aigüe sur un suivi de 90 jours.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA : le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 min après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'altéplase est

précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4h30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administré¹⁹,

- La thrombolyse intraartérielle : des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà de 6 heures pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors AMM) (accord professionnel)²⁰.
- 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 consensus²¹ ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

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

Les recommandations françaises sont les suivantes :

« La Thrombectomie Mécanique (TM) est recommandée à la phase aiguë dans le traitement de l'AVC jusqu'à 6 heures après le début des symptômes chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères cérébrales (OPAC) (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire). (Grade A, Niveau 1a)

La TM est réalisée en complément de la thrombolyse intraveineuse (TIV) lorsqu'elle est indiquée (4h30) ou d'emblée en cas de contre-indications à la TIV. (Grade A, Niveau 1a)

La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de la TIV. De même, la réalisation de la TIV ne doit pas retarder la TM (Grade A, Niveau 1a).

La TM doit être réalisée le plus rapidement possible dès que son indication a été posée. (Grade A, Niveau 1a)

La décision d'entreprendre une thrombectomie mécanique doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins : 1°) un neurologue et/ou médecin compétent en pathologie neurovasculaire ; 2° un neuroradiologue interventionnel qualifié. (Grade C, Niveau 5)

La TM doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS en cours et d'une unité neurovasculaire. (Grade C, Niveau 5)

La TM doit être réalisée par un neuroradiologue interventionnel entraîné et expérimenté, répondant aux conditions d'autorisation définies par l'arrêté du 15 mars 2010 (art. D.6124149 du code de Santé Publique). (Grade B, Niveau 2b)

¹⁹ 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/>

²⁰ 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.

²¹ 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.

Le choix de la technique d'anesthésie est décidé pour chaque patient, conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel, avec comme objectif de réduire le délai de mise en route de la TM. (Grade C, Niveau 2b)

La TM doit être réalisée avec des stents retrievers approuvés par les autorités de santé. (Grade A, Niveau 1a)

D'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé peuvent être utilisés sous la responsabilité du neuroradiologue interventionnel si une recanalisation artérielle peut être obtenue de façon rapide, complète et sûre. (Grade C, Niveau 2a)

Sélection des patients

L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)

Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux. (Grade B, Niveau 2a)

Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 1b)

Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 2a)

L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a) »

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 Association²². Ces recommandations préconisent :

Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui présentent d'autres critères d'admissibilité de DAWN ou de DEFUSE-3, une thrombectomie mécanique est recommandée. (Classe I (forte) niveau de preuve A)

Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 16 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui répondent à d'autres critères d'admissibilité de l'étude DAWN, la thrombectomie mécanique est raisonnable. (Classe IIa (modérée), niveau de preuve B)

Les recommandations de l'ESMINT²³ 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

²² 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>

²³ 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.

asymptomatique et répondant aux critères d'inclusion des études DAWN et DEFUSE-3 (qualité des données modérée, et force des recommandations : forte).

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent retriever TIGERTRIEVER dans la prise en charge de patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne e 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 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.

Le stent retriever TIGERTRIEVER 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.

Tableau 7 : Principaux critères d'inclusion des études DEFUSE-3 et DAWN

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de décès chez la femme, la troisième chez l'homme, et la première cause de handicap acquis non traumatique en France. C'est également la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Chaque année, environ 130 000

personnes sont victimes d'un AVC dont 40 000 décèdent de ses suites ; 30 000 gardent des séquelles lourdes²⁴.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an²⁴. 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)).

Les stents retrievers TIGERTRIEVER répondent 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, TIGERTRIEVER a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription du stent retriever TIGERTRIEVER 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 de ce dispositif, l'indication retenue est :

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 TIGERTRIEVER 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.

²⁴ Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. Campagne 2017 – Données 2016 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/plaquette_avc_2017.pdf

* 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 and NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose $0-30$ ml ou âge < 80 ans and NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose $31-51$ ml ou âge ≥ 80 ans and NIHSS score ≥ 10 and volume de nécrose $0-20$ ml.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie » ou, à compter du 1er juin 2023, « activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie », les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation sont précisées respectivement aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 et aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 du code de la santé publique.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale en neuroradiologie sont précisées dans les décrets²⁵ 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 au décret n° 2022-21 du 10 janvier 2022, 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 certifié.

L'arrêté du 10 janvier 2022 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, à savoir 60 actes de thrombectomie mécanique de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (45 actes pour les centres assurant une permanence des soins dérogatoire).

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 :

²⁵ Les décrets n°2022-21, n°2022-22 et arrêté du 10 janvier 2022 entrent en vigueur à compter du 1er juin 2023. Les décrets n°2007-366, n°2007-367 et arrêté du 19 mars 2007 seront abrogés à la même date.

Les résultats de l'étude Gupta et *al.* montrent la non-infériorité de TIGERTRIEVER par rapport aux objectifs de performance établis pour les stents retrievers SOLITAIRE et TREVO (à partir des études TREVO 2, SWIFT, MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME), en termes de taux de reperfusion (mTICI 2b-3) et en termes de taux de mortalité et de taux d'hémorragie intracrânienne.

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

En l'absence de données spécifiques au stent retriever TIGERTRIEVER, la Commission accepte l'extrapolation des études DAWN et DEFUSE-3 au stent retriever TIGERTRIEVER. 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%, $p < 0,001$, dans l'étude DEFUSE-3 ;
- Et un pourcentage de patients significativement plus élevé de patients fonctionnellement indépendants (score sur l'échelle de Rankin modifiée entre 0 et 2) de 49 % vs 13%, $p > 0,999$) dans l'étude DAWN ;

Dans ces indications, aucune donnée ne compare TIGERTRIEVER 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 TIGERTRIEVER par rapport aux autres stents retrievers inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

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

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du stent retriever TIGERTRIEVER à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation des stents 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

3 ans

9. Population cible

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

La population cible est celle des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai

de 24 heures après le début des symptômes et répondant aux critères d'inclusion des études DAWN et DEFUSE-3.

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

Environ 14,2% des patients bénéficient d'une thrombolyse²⁴, soit un nombre de 15 691 patients.

Selon les experts 50% patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre²⁶, soit environ 7 900 patients, ce qui représente la population cible des stents retrievers dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai.

Parmi ces 7 900 patients, la proportion de patients dont l'AVC ischémique est pris en charge dans un délai de 24 heures après le début des symptômes ne peut pas être estimée.

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

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

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

²⁶ 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.