

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

19 novembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 19/11/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19/11/2019***CONCLUSIONS****PENUMBRA SYSTEM incluant le cathéter de reperfusion PENUMBRA JET 7, système de thrombo-aspiration****PENUMBRA SYSTEM incluant le cathéter de reperfusion PENUMBRA JET D, système de thrombo-aspiration**

Demandeur : PENUMBRA France SAS (France)

Fabricant : PENUMBRA Inc (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le système de thromboaspiration, PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	système de thromboaspiration, PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60
Amélioration du SA:	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des références du système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60 inscrites sur la LPPR (15 décembre 2020).
Données analysées :	Aucune étude spécifique aux cathéters de reperfusion JET 7 et JET D n'est disponible. Les données disponibles concernent les cathéters de reperfusion ACE68, ACE60.

	La Commission a recommandé de prendre en charge du dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE60 et ACE68 dans les indications retenues. Aussi, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE60 et ACE68 en faveur de dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D.
Éléments conditionnant le SA/SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. La dimension organisationnelle de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu doit être conforme à celle définie dans le rapport «Organisation avec thrombectomie mécanique de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu » Conformément au décret n°2007-366 la thrombectomie doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Dans son avis du 02 mai 2017, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du système de thromboaspiration seul PENUMBRA SYSTEM à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation du système de thromboaspiration seul, PENUMBRA SYSTEM en pratique courante française. La Commission souhaitait que soit évalué en particulier les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications dans lesquelles ce dispositif est utilisé ainsi que les modalités d'utilisation. Pour cette évolution de gamme, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi spécifique.
Population cible :	La population cible du système de thrombo-aspiration PENUMBRA est estimée à environ 8 000 patients.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). Cette demande correspond à l'inscription de nouveaux packs incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D.

01.1. MODELES ET REFERENCES

- Packs utilisés avec la pompe PENUMBRA pump MAX
 - Packs incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D et utilisés avec la pompe PENUMBRA pump MAX

Référence du Package	Nom	N	Description	Numéro catalogue
Packages JET7 et JETD avec le MAX canister				
JET7ADAPTPK	Penumbra JET 7 ADAPT MAX Pack	1	Penumbra JET 7 and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing	5MAXJET7KIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC (160 cm)
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 Straight	PNML6F088904
		1	MAX Canister	PAPS2
JET7ADAPTPK80	Penumbra JET 7 ADAPT MAX Pack – 80cm	1	Penumbra JET 7 and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing	5MAXJET7KIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 80/4 Straight	PNML6F088804
		1	MAX Canister	PAPS2
JET7ADAPTPKMP	Penumbra JET 7 ADAPT MAX Pack - MP	1	Penumbra JET 7 and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing	5MAXJET7KIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 MP	PNML6F088904M
		1	MAX Canister	PAPS2
JET7ADAPTPK80MP	Penumbra JET 7 ADAPT MAX Pack – 80cm MP	1	Penumbra JET 7 and Penumbra Hi-Flow Aspiration Tubing	5MAXJET7KIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 80/4 MP	PNML6F088804M
		1	MAX Canister	PAPS2
JETDADAPTPK	Penumbra JET D ADAPT MAX Pack	1	Penumbra JET D et Penumbra Hi-flow Aspiration Tubing	5MAXJETDKIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 Straight	PNML6F088904
		1	MAX Canister	PAPS2
JETDADAPTPK80	Penumbra JET D ADAPT MAX Pack – 80cm	1	Penumbra JET D and Penumbra Hi-flow Aspiration Tubing (tubulure Haut Débit)	5MAXJETDKIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 80/4 Straight	PNML6F088804
		1	MAX Canister	PAPS2
JETDADAPTPKMP	Penumbra JET D ADAPT MAX Pack - MP	1	Penumbra JET D et Penumbra Hi-flow Aspiration Tubing	5MAXJETDKIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 90/4 MP	PNML6F088904M
		1	MAX Canister	PAPS2
JETDADAPTPK80MP	Penumbra JET D ADAPT MAX Pack – 80cm MP	1	Penumbra JET D et Penumbra Hi-flow Aspiration Tubing	5MAXJETDKIT
		1	3MAX cathéter de reperfusion	3MAXC
		1	6F 088 NeuronMAX Long Sheath 80/4 MP	PNML6F088904M
		1	MAX Canister	PAPS2

01.2. CONDITIONNEMENT

Individuel et stérile

Les dispositifs sont disponibles sous forme de kit (cf paragraphe 01.1).

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les demandes d'inscription et de modification des conditions d'inscription concernent 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 système de thromboaspiration, PENUMBRA SYSTEM doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont les stents retrieveur.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters d'accès distal JET 7 et JET D.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Les packages sont composés de plusieurs dispositifs. Les certificats de marquage CE notifiés par le National Standards Authority of Ireland (NSAI, n°0050), Irlande sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Marquages CE des composants des différents packages

Numéro de référence	Description	Classe du dispositif
Cathéters et KITS d'aspiration		
5MAXJETDKIT	JETD Reperfusion catheter + Penumbra Hi-Flow Tubing	Classe III
5MAXJET7KIT	JET7 Reperfusion catheter + Penumbra Hi-Flow Tubing	Classe III
3MAXC	3MAX catheter de reperfusion	Classe III
Accessoires aspiration		
PAPS2	MAX Canister	Class I
PNML6F088804	6F 088 Neuron MAX Long Sheath, 80/4 Straight	Class III
PNML6F088804M	6F 088 Neuron MAX Long Sheath, 80/4 MP	Class III
PNML6F088904	6F 088 Neuron MAX Long Sheath, 90/4 Straight	Class III
PNML6F088904M	6F 088 Neuron MAX Long Sheath, 90/4 MP	Class III

03.2. DESCRIPTION

Le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM, est composé de plusieurs dispositifs :

- un cathéter de reperfusion PENUMBRA
- une pompe d'aspiration PENUMBRA
- un tube pompe/boîtier PENUMBRA
- un tube d'aspiration PENUMBRA

- un cathéter de reperfusion PENUMBRA

Le cathéter de reperfusion est introduit par un cathéter guide ou une gaine fémorale longue dans le réseau vasculaire intracrânien et guidé sur un guide neuro-vasculaire vers le site de l'occlusion principale.

Le cathéter de reperfusion PENUMBRA est fourni avec un mandrin de modelage à la vapeur, une valve hémostatique rotative et une gaine pelable.

Le choix du modèle de cathéter de reperfusion PENUMBRA doit être adapté à la taille du vaisseau.

- une pompe d'aspiration PENUMBRA / Tube d'aspiration / un tube pompe/boîtier PENUMBRA

La source d'aspiration est assurée par le cathéter de reperfusion PENUMBRA, en conjonction avec la pompe d'aspiration raccordée au moyen du tube d'aspiration PENUMBRA et du tube pompe/boîtier PENUMBRA. La pompe d'aspiration ne fait pas l'objet de cette demande d'inscription.

Les dispositifs sont visibles sous radioscopie.

Les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D sont des extensions de la gamme de cathéter ACE 68 et ACE 60. Les modifications portent sur le diamètre interne et externe du cathéter.

Les caractéristiques des cathéters de reperfusion sont synthétisées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des cathéters ACE68, ACE 60, 3MAX, JET 7 et JET D

Produits	Diamètre ext. Proximal (Fr)	Diamètre ext. Distal (Fr)	Diamètre int. proximal (in)	Diamètre int. Distal (in)	Longueur effective (cm)
ACE68 Cathéter de reperfusion	6F (0,080")	6,0F	0,068"	0,068"	132cm
ACE60 Cathéter de reperfusion	6F (0,080")	5,40F	0,068"	0,060"	132cm
3MAX Cathéter de reperfusion	4,7F (0,062")	3,8F	0,043"	0,035"	160cm
JET 7 Cathéter de reperfusion	6F (0,085"/2,16 mm)	6F (2,16 mm)	0,072" (1,83 mm)	0,072" (1,83 mm)	132cm
JET D Cathéter de reperfusion	6F (0,080"/2,03 mm)	1,65 mm	0,064" (1,63 mm)	0,054" (1,37 mm)	138cm

L'introducteur Long NeuronMAX est un accessoire utilisé pour l'introduction des cathéters de reperfusion. Le Long NeuronMAX est disponible en deux longueurs : 80 cm et 90 cm, soit avec un embout droit (STR) ou courbé (multipurpose - MP).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 60, 18/10/2019), l'acte associé à l'utilisation d'un dispositif de thrombo-aspiration est référencé sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

EAJF341	Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée
---------	---

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données fournies dans le dossier sont :

- L'étude de Nogueira¹ et al, prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique (25 centres aux États-Unis) en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du stent retriever PENUMBRA 3 D associé au système de thromboaspiration PENUMBRA au système de thromboaspiration PENUMBRA² seul chez des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë associé à l'occlusion d'un gros vaisseau ($\geq 2,5$ mm de diamètre). Cette étude ayant été décrite dans l'avis de la CNEDiMTS du 7 mai 2017, cette étude ne sera pas décrite dans cet avis.
- L'étude de non-infériorité randomisée comparative multicentrique COMPASS comparant la thromboaspiration aux stents retriever,
- L'étude ASTER³ prospective multicentrique, randomisée comparant la thromboaspiration aux stents retriever

❶ L'étude de non infériorité, randomisée, comparative, multicentrique (15 centres aux Etats-Unis et au Canada), COMPASS⁴ avait pour objectif de comparer les patients traités avec une approche ADAPT (premier passage par aspiration directe) ont des résultats fonctionnels non inférieurs à ceux traités avec un stent retriever en première ligne (SRFL).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

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

Les dispositifs utilisés étaient PENUMBRA SYSTEM (cathéter 5MAXACE60 (n = 8), cathéter ACE68 (n = 10), ACE68 kit (n = 55), ACE 64 (n = 34), ACE 64 kit (n = 10)) et les stents retriever SOLITAIRE, TREVO et FREEMONT.

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

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

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

Entre juin 2015 et juillet 2017, 270 patients étaient inclus : 135 patients dans le groupe ADAPT (aspiration au premier passage) et 136 patients dans le groupe stent retriever. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement.

- Critère de jugement principal

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

- Critères de jugement secondaires d'efficacité

¹ Nogueira et al., Safety and Efficacy of a 3-Dimensional Stent Retriever With Aspiration-Based Thrombectomy vs Aspiration-Based Thrombectomy Alone in Acute Ischemic Stroke Intervention. *JAMA Neurol.* 2018 Mar 1;75(3):304-311.

² Le système Penumbra se compose de plusieurs dispositifs : le cathéter de reperfusion (5 tailles : 026, 032, 041, 054, ACE60, 5 Max, 4 Max et 3 Max), le séparateur (4 tailles : 026, 032, 041, et 054), la pompe d'aspiration, la tubulure de la pompe d'aspiration, le tube d'aspiration

³ Lapergue et al ; Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion (**ASTER trial**) ; *Jama*, 318(5), 443.

⁴ Turk et al., Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a randomized, open label, blinded outcome, non-inferiority trial; *Lancet* 2019 ; 393 :998-1008

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

Résultat, n (%)	STENT RETRIEVER (n = 136)	ADAPT (n = 134)	OR IC [95%]	p
TICI 2b-3 après utilisation de la première modalité de traitement	81% (109/134)†	83% (109/131)	1.14 (0.60–2.14) 0.75	NS
Amélioration du score NIHSS en 24h (médiane) [intervalle interquartile]	7,5 (8,9 ; n = 132)	7,5 (9,0 ; n = 133)	NR	NS

– Critères de jugement secondaires de sécurité

Les critères de jugement de sécurité sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Evènements indésirables

Résultat, n (%)	STENT RETRIEVER (n = 136)	ADAPT (n = 134)	OR IC [95%]
Mortalité toute cause à 3 mois	22% (30/136)	22% (30/134)	1.02 (0.57–1.81)
Hémorragie intracrânienne	34% (46/135)	36% (48/134)	1.08 (0.65–1.78)
Hémorragie intracrânienne symptomatique (NIHSS ≥ 4)	6% (8/135)‡	6% (8/134)	1.01 (0.37–2.77)
Evènements indésirables graves liés à la procédure	14% (19/136)	13% (17/134)	0.89 (0.44–1.814)

❷ **L'étude ASTER** prospective, randomisée, multicentrique (8 centres français), avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la thrombectomie à l'aide d'un système de thrombo-aspiration à la thrombectomie avec un stent retriever.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë secondaire à une occlusion des gros vaisseaux se situant au niveau de la circulation antérieure
- Occlusion de l'artère carotide interne et/ou des segments M1/M2 de l'artère cérébrale moyenne
- Patients traités ou non par thrombolyse IV
- La recanalisation devait avoir débutée dans les 6 heures après le début des symptômes.

Le critère de jugement principal était le succès de la revascularisation (score TICI 2b ou 3) à la fin de l'angiographie après toutes les procédures endovasculaires.

L'évaluation des données d'imagerie était réalisée par 2 évaluateurs indépendants d'un laboratoire central. En cas de désaccord, l'angiographie était revue par un neuroradiologue.

Les évènements indésirables étaient adjudiqués par un comité indépendant en aveugle des groupes de traitement.

L'analyse du critère de jugement principal visait à démontrer la supériorité de la thrombo-aspiration par rapport à la thrombectomie avec un stent retriever. Avec un taux de succès attendu de la revascularisation de 70 % chez les patients traités par stent retriever^{5, 6} et considérant une augmentation de 15 % du taux de succès de la revascularisation avec la thrombo-aspiration^{7, 8, 9, 11}, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test

⁵ Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al.. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016. [Lancet](#). 2016 Apr 23;387(10029):1723-31

⁶ Lapergue B, Blanc R, Guedin P et al. A Direct Aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus Stent Retrievers for Acute Stroke Therapy: An Observational Comparative Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jun 2. [Epub ahead of print]

⁷ Kowoll A, Weber A, Mpotsaris A et al. Direct aspiration first pass technique for the treatment of acute ischemic stroke: initial experience at a European stroke center. *J Neurointerv Surg*. 2016 Mar;8(3):230-4.

⁸ Turk AS et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 May;6(4):260-4.

⁹ Delgado Almandoz JE, Kavan Y, Young ML et al. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg*. 2016 Nov;8(11):1123-1128.

bilatéral et considérant un taux de de revascularisation spontanée et d'échecs de cathétérisme sur 15%, une puissance de 90 est atteinte dès lors que 370 patients ont été traités.

Entre octobre 2015 et octobre 2016, 381 patients étaient randomisés (âge moyen $69,9 \pm 14,3$ ans, 207 hommes (54,3 %)) : 192 dans le groupe thrombo-aspiration et 189 dans le groupe stent retriever.

– Efficacité

Le critère de jugement principal était évalué par le core laboratory chez 357 patients. Les résultats sur le critère de jugement principal sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Taux de revascularisation (Score mTICI 2b/3 (étude ASTER))

	Thrombo-aspiration (n = 192)	Stent Retriever (n = 189)	Différence de risque (95% IC)	OR (95% IC)	p-value
Analyse en ITT	164/192 (85,4%)	157/189 (83,1%)	2,4 (-5,4 à 9,7)	1,20 (0,68 – 2,10)	NS
Analyse en PP	140/153 (91,5%)	140/165 (84,9%)	6,8 (-0,6 à 14,11)	1,91 (0,93 – 3,91)	NS
Score mTICI 2b/3 évalué par le centre praticien	163/192 (84,9%)	163/189 (86,2%)	-1,4 (-8,3 à 5,5)	0,90 (0,50 – 1,59)	NS

A 3 mois, aucune différence significative n'était rapportée sur le taux d'indépendance fonctionnelle entre les 2 groupes de traitement.

Tableau 5 : Taux d'indépendance fonctionnelle à 90 jours.

	Thrombo- aspiration (n = 192)	Stent Retriever (n = 189)	Différence de risque (95% IC)	OR (95% IC)	p-value
mRS à 90 jours – médiane (IQR)	3 (1 – 5)	2,5 (1 – 5)	NA	0,76 (0,53 – 1,10)	0,15

Le nombre de patients avec un score mRS était de 82/181 (45,3 %) dans le groupe thromboaspiration et de 91/182 (50 %) dans le groupe stent retriever

– Tolérance

A 3 mois, le taux de mortalité toute cause était de 35/181 (19,3 %) dans le groupe thrombo-aspiration et de 35/182 dans le groupe stent retriever.

Un évènement indésirable lié à la procédure était rapporté chez 31 patients dans le groupe thromboaspiration et chez 30 patients (16,2 %) dans le groupe stent retriever (15,9 %).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique aux cathéters d'accès distal PENUMBRA JET 7 et JET D n'est fournie dans le dossier.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

En l'absence d'étude clinique spécifique à PENUMBRA JET 7 et JET D, seules les données de matériovigilance sont décrites.

Dans le monde entre 2016 et octobre 2019, 631 évènements de matériovigilance ont été rapportés, dont 5 évènements en France. Les évènements rapportés avec les cathéters de reperfusion dans le monde sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Evènements rapportés avec les cathéters de reperfusion ACE60, ACE68, 3MAX, Jet 7 et Jet D

Zone géographique (Monde, EU et France exclus)	2016	2017	2018	01Jan19 31Jul19	- Total
Type d'événements rapportés avec les cathéters de reperfusion (ACE60, ACE68, 3MAX, JET7, JETD)					
Autre	6	5	5	3	19
Clinique–Embolies distales / Ré-occlusion	1	-	-	2	3
Clinique– Vasospasme	4	-	1	8	13
Clinique – Extravasation/hémorragie	12	4	-	8	24
Clinique – Vaisseau perforation/Dissection	2	-	1	-	3
Clinique – autre événement Clinique	8	-	-	-	8
Clinique – IFU pas suivi/Training	-	1	-	-	1
Kink – hors de la boîte	34	21	28	14	97
Kink – durant utilisation	14	26	26	37	103
Ovalisation – hors de la boîte	-	2	1	-	3
Ovalisation – durant utilisation	3	7	6	7	23
Etiré – hors de la boîte	3	-	2	-	5
Etiré – durant utilisation	5	7	13	14	39
Fracture – hors de la boîte	19	24	25	4	72
Fracture – durant utilisation	24	27	50	44	145
Domage au hub– hors de la boîte	-	1	-	-	1
Domage au hub– durant utilisation	1	-	-	-	1
Ponction, déchirure de la lumière du cathéter	-	-	-	1	1
Vacuum	-	-	-	1	1
Brèche de la barrière stérile	-	1	-	1	2
Composant manquant	-	-	-	1	1
Difficulté pour avancer	6	18	17	24	65
Difficulté pour avancer dans le cathéter parent	-	-	-	1	1

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La Commission souligne l'absence de données spécifiques aux cathéters de reperfusion JET 7 et JET D.

Aucune étude spécifique aux cathéters de reperfusion JET 7 et JET D n'est disponible. Les données disponibles concernent les cathéters de reperfusion ACE68, ACE60. La Commission a recommandé de prendre en charge du dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE60 et ACE68 dans la « Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes.

Le système de thromboaspiration, PENUMBRA SYSTEM doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. » Aussi, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE60 et ACE68 en faveur de dispositif PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 administré¹⁰.
- 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)¹¹.
- La thrombectomie mécanique.

❶ Stratégie thérapeutique actuelle (délais de survenu de l'AVC jusqu'à 6 heures)

En 2015 la société Française de Neuroradiologie a publié des recommandations correspondant à l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus¹² ESO-Karolinska Stroke Update 2014 des trois sociétés savantes l'European Stroke Organisation (ESO), l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) et l'European Society of Neuroradiology (ESNR), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME et THRACE.

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

Les recommandations françaises sont les suivantes :

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

¹⁰ 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/>

¹¹ 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.

¹² Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F19, Lees KR20; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke. 2016 Jan;11(1):134-47.

- 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) »

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 administré¹³.
- 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)¹⁴.
- La thrombectomie mécanique.

❷ 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 Association¹⁵. 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)

¹³ 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/>

¹⁴ 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.

¹⁵ Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110.

La Commission estime que le système de thrombo-aspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D a une place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë 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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'absence de données spécifiques au système de thromboaspiration incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D. Cependant, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur le système de thromboaspiration incluant les cathéters de reperfusion ACE68 et ACE 60 en faveur du système de thromboaspiration incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D et souligne l'intérêt du système de thromboaspiration incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D dans des indications identiques à celles retenues pour au système de thromboaspiration incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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 lourdes¹⁶.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an¹⁷. L'AVC a un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans ; 25 % des AVC surviennent chez les moins de 65 ans, et plus de 50 % chez les personnes de 75 ans et plus. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes).

04.2.3. IMPACT

Le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM répond à un besoin couvert y compris dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre (contre-indication ou inéligibilité de la thrombolyse IV (délai > 4h 30)) chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë jusqu'à 6 h après le début des symptômes et suite à une occlusion proximale des artères cérébrales.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu notamment du caractère de gravité des accidents vasculaires cérébraux et de leur fréquence, le système de thromboaspiration PENUMBRA incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D a un intérêt pour la santé publique,

¹⁶ 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

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. Campagne 2017 – Données 2016 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/plaquette_avc_2017.pdf

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

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

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

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR(S) RETENU(S)

Le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D est une évolution du système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60, qui sont par conséquent les comparateurs choisis par la CNEDiMTS.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune donnée ne compare le système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D au système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60.

Compte tenu des données disponibles, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion JET 7 et JET D par rapport au système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60 inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Dans son avis du 02 mai 2017, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du système de thromboaspiration seul PENUMBRA SYSTEM à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation du système de thromboaspiration seul, PENUMBRA SYSTEM en pratique courante française.

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

Pour cette évolution de gamme, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi spécifique.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des références du système de thromboaspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60 inscrites sur la LPPR (15 décembre 2020).

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant un accident vasculaire 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.

L'effectif de la population cible sera calculé à partir de la population générale et des données d'incidence des AVC.

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

Selon le plan national « accidents vasculaires cérébraux », environ 1 % des patients bénéficiaient d'une thrombolyse^{18,19}, **soit 1 105 patients.**

Le plan AVC se fixe pour objectif d'augmenter le nombre de patients thrombolysés à environ 15 %, soit un nombre estimé de **16 575 patients éligibles à la thrombolyse.**

¹⁸ Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

¹⁹ Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

Selon les experts 50 %²⁰ des patients éligibles à la thrombolyse IV ont une occlusion d'une artère de gros calibre soit environ **550 patients** qui bénéficieraient d'une thrombolyse et **environ 8 000 patients** qui pourraient en bénéficier.

Le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par stent retriever dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, quel que soit le délai est au minimum de 550 patients et devraient augmenter pour atteindre au maximum 8 000 patients.

La population cible du système de thrombo-aspiration PENUMBRA est estimée à environ 8 000 patients.

²⁰ 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.