

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PENUMBRA RED**

Cathéter de reperfusion utilisé dans un système de thrombo-aspiration

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 8 novembre 2022

Faisant suite à l'examen du 8 novembre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 novembre 2022.

Demandeur : PENUMBRA France SAS (France)

Fabricant : PENUMBRA Inc (Etats-Unis)

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

L'essentiel

Indications retenues	Prise en charge des patients ayant un accident vasculaire cérébral 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. Les cathéters de reperfusion PENUMBRA RED peuvent être utilisés en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse intra-veineuse ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse intra-veineuse.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres cathéters de reperfusion utilisés dans un système de thrombo-aspiration de la gamme PENUMBRA inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge des autres cathéters de reperfusion de la gamme PENUMBRA.

Données analysées

Données non spécifiques :

Quatre études non spécifiques ont été retenues :

- Trois études contrôlées randomisées :
 - La première (étude 3D) portant sur la démonstration de la non infériorité de la thrombo-aspiration *versus* la thrombo-aspiration associée à l'utilisation d'un stent retriever sur un critère angiographique (mTICI 2-3) chez 198 patients avec symptômes d'AVCi à la phase aiguë avec une durée de suivi jusqu'à 3 mois.
 - La deuxième (étude COMPASS) portant sur la démonstration de la non infériorité de la thrombo-aspiration *versus* les stents retrievers sur le statut fonctionnel (mRS) chez 270 patients avec symptômes d'AVCi à la phase aiguë avec une durée de suivi jusqu'à 3 mois.
 - La troisième (étude ASTER) portant sur la démonstration de la supériorité de la thrombo-aspiration *versus* les stents retrievers sur un critère angiographique (mTICI 2b-3) chez 381 patients avec symptômes d'AVCi à la phase aiguë avec une durée de suivi jusqu'à 3 mois.
- Un registre mondial post-commercialisation (étude COMPLETE) visant à décrire les données d'efficacité et de sécurité de la thrombo-aspiration en pratique courante chez 650 patients suivis jusqu'à 3 mois.

Données spécifiques :

L'étude observationnelle, prospective, multicentrique INSIGHT a été retenue. Il a été fourni un rapport d'étude intermédiaire spécifique au sous-groupe de patients traités pour un AVC ischémique à la phase aiguë par le cathéter PENUMBRA RED (n=163) et suivi jusqu'à 90 jours.

Éléments

conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

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

Dans son avis du 2 mai 2017, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du système de thrombo-aspiration PENUMBRA SYSTEM seul à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation du système de thrombo-aspiration seul, PENUMBRA SYSTEM en pratique courante française.

La Commission souhaitait 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 PENUMBRA RED, au vu des données épidémiologiques disponibles, des avis d'expert et des plans AVC, serait d'au maximum de 7 900 patients.

À titre informatif, la population rejointe calculée au regard du 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	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte associé	7
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	16
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	17
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	18
5.1 Spécifications techniques minimales	18
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	18
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	18
6.1 Comparateurs retenus	18
6.2 Niveau d'ASA	18
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8. Durée d'inscription proposée	19
9. Population cible	19

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 – novembre 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

Les références faisant l'objet de la demande sont les suivantes :

Référence	Libellé
RED72	PENUMBRA SYSTEM cathéter de reperfusion RED 72
RED68	PENUMBRA SYSTEM cathéter de reperfusion RED 68
RED62S	PENUMBRA SYSTEM cathéter de reperfusion RED 62S

L'IUD-ID de base est : 081454801PSSYSTEDS.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

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 système de thrombo-aspiration 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. »

La notice du marquage CE indique cependant que : *« les patients qui sont inéligibles pour le traitement intraveineux par activateur tissulaire du plasminogène (IV t-PA) ou qui échouent au traitement IV t-PA sont des candidats pour le traitement [par PENUMBRA]. »*

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est : *« le système de thrombo-aspiration PENUMBRA SYSTEM incluant les cathéters de reperfusion ACE 68 et ACE 60 ».*

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une absence d'amélioration du service attendu (ASA V).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du cathéter de reperfusion PENUMBRA RED.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°0086), Pays-Bas.

3.2 Description

Le cathéter PENUMBRA RED est un cathéter en polymère armé dont les caractéristiques techniques sont les suivantes :

Référence	Diamètre ext. proximal (In.) (mm)	Diamètre ext. distal (In.) (mm)	Diamètre int. proximal (In.) (mm)	Diamètres int. distal (In.) (mm)	Longueur effective (cm)	Longueur du revêtement hydrophile (mm)
RED72	(0,085) (2,159)	(0,085) (2,159)	(0,072) (1,829)	(0,072) (1,829)	132 ± 2	300 ± 100
RED68	(0,084) (2,134)	(0,084) (2,134)	(0,068) (1,727)	(0,068) (1,727)	132 ± 2	300 ± 100
RED62S	(0,076) (1,930)	(0,076) (1,930)	(0,062) (1,575)	(0,062) (1,575)	138 ± 2	300 ± 100

Ces trois cathéters sont une extension de la gamme des cathéters de reperfusion PENUMBRA. Par rapport aux cathéters de reperfusion PENUMBRA inscrits sur la LPPR :

- ils possèdent tous un revêtement hydrophile en polyvinyle-pyrrolidone / poly (éthylène glycol) diacrylamide visant à faciliter la navigation des cathéters dans les vaisseaux ;
- le cathéter RED62S possède une taille et un diamètre différent.

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70 applicable au 30/06/2022), l'acte associé à l'utilisation d'un dispositif de thrombo-aspiration est référencé sous le chapitre « désobstruction d'artère intracrânienne ».

EAJF341

Evacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée

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

Quatre études non spécifiques sont fournies. Trois d'entre elles sont des études de non infériorité, l'une comparant la thrombo-aspiration associée à l'utilisation d'un stent retriever *versus* la thrombo-aspiration seule et les deux autres visant à comparer la thrombo-aspiration à l'utilisation d'un stent retriever. La dernière étude est un registre mondial post-commercialisation du système de thrombo-aspiration PENUMBRA.

Les études sont décrites dans le tableau suivant :

Thrombo-aspiration *versus* stent retriever + thrombo-aspiration :

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																											
Etude 3D, Nogueira <i>et al.</i> 2018¹ (NCT01584609) Montrer la non infériorité de l'utilisation du stent retriever PENUMBRA 3D associé à la thrombo-aspiration par système PENUMBRA <i>versus</i> la thrombo-aspiration par système PENUMBRA seule chez des patients avec AVCi à la phase aiguë	Etude prospective, multicentrique (25 centres aux USA), contrôlée, randomisée (1:1), en simple aveugle, de non infériorité. Crit. Inclusion : Pts nécessitant une revascularisation suite à la présence de symptômes pour AVCi dans un délai de moins de 8h après le début des symptômes. Echec ou non éligibilité à la thrombolyse Occlusion documentée des gros vaisseaux Score NIHSS ≥ 8 CPJ efficacité : Revascularisation du vaisseau atteint (score mTICI 2 ou 3) → hypothèse NNT : mTICI 2 ou 3 de 80%, perte d'efficacité consentie : 15%, puissance 85%, risque de première espèce en unilatéral 5% → 206 patients (103 par bras)	198 patients randomisés → 98 dans le groupe 3D + thrombo-aspi vs 100 dans le groupe thrombo-aspi Population per protocole : 87 dans le groupe 3D + thrombo-aspi vs 86 dans le groupe thrombo-aspi <table><tr><th></th><th>3D + thrombo-aspi (n=98)</th><th>Thrombo-aspi (n=100)</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>67,3 ± 13,6</td><td>66,5 ± 12,5</td></tr><tr><td>Sexe féminin</td><td>58,2%</td><td>54%</td></tr><tr><td>NIHSS médian</td><td>18 [14 ; 21]</td><td>18 [14,5 ; 23,3]</td></tr><tr><td>Traitement par thrombolyse IV</td><td>65,3%</td><td>69%</td></tr></table>		3D + thrombo-aspi (n=98)	Thrombo-aspi (n=100)	Age (ans)	67,3 ± 13,6	66,5 ± 12,5	Sexe féminin	58,2%	54%	NIHSS médian	18 [14 ; 21]	18 [14,5 ; 23,3]	Traitement par thrombolyse IV	65,3%	69%	Seul le critère de jugement principal est présenté ainsi que les événements indésirables. mTICI 2-3 : <table><tr><th></th><th>3D + thrombo-aspi</th><th>Thrombo-aspi</th><th>Différence + IC_{90%}</th></tr><tr><td>PP</td><td>77/87 (88,5%)</td><td>74/86 (86%)</td><td>2,5 [-5,9 ; 10,8]</td></tr><tr><td>ITT</td><td>82/94 (87,2%)</td><td>79/96 (82,3%)</td><td>4,9 [-3,6 ; 13,5]</td></tr></table> Evénements indésirables : <table><tr><th></th><th>3D + thrombo-aspi</th><th>Thrombo-aspi</th><th>Différence + IC_{95%}</th></tr><tr><td>Liés au dispositif à 24h</td><td>4/98 (4,1%)</td><td>5/100 (5%)</td><td>-0,92 [-6,71 ; 4,88]</td></tr><tr><td>Liés à la procédure à 24h</td><td>10/98 (10,2%)</td><td>14/100 (14%)</td><td>-3,8 [-12,86 ; 5,27]</td></tr><tr><td>Décès à J90</td><td>19/98 (19,4%)</td><td>26/100 (26%)</td><td>-6,61 [-18,24 ; 5,01]</td></tr></table>		3D + thrombo-aspi	Thrombo-aspi	Différence + IC _{90%}	PP	77/87 (88,5%)	74/86 (86%)	2,5 [-5,9 ; 10,8]	ITT	82/94 (87,2%)	79/96 (82,3%)	4,9 [-3,6 ; 13,5]		3D + thrombo-aspi	Thrombo-aspi	Différence + IC _{95%}	Liés au dispositif à 24h	4/98 (4,1%)	5/100 (5%)	-0,92 [-6,71 ; 4,88]	Liés à la procédure à 24h	10/98 (10,2%)	14/100 (14%)	-3,8 [-12,86 ; 5,27]	Décès à J90	19/98 (19,4%)	26/100 (26%)	-6,61 [-18,24 ; 5,01]	Corelab indépendant. CPJ angiographique. Effectifs randomisés inférieurs au nombre de patients calculé a priori. Intervalles de confiance rapportés sur le CPJ d'efficacité à 90% (risque de première espèce de 5% en unilatéral) au lieu de 95% conventionnellement avec en conséquence un risque accru de conclure à tort. Impossibilité de conclure à la non infériorité. Borne de non infériorité non cliniquement documentée et questionnement de sa pertinence.
	3D + thrombo-aspi (n=98)	Thrombo-aspi (n=100)																																													
Age (ans)	67,3 ± 13,6	66,5 ± 12,5																																													
Sexe féminin	58,2%	54%																																													
NIHSS médian	18 [14 ; 21]	18 [14,5 ; 23,3]																																													
Traitement par thrombolyse IV	65,3%	69%																																													
	3D + thrombo-aspi	Thrombo-aspi	Différence + IC _{90%}																																												
PP	77/87 (88,5%)	74/86 (86%)	2,5 [-5,9 ; 10,8]																																												
ITT	82/94 (87,2%)	79/96 (82,3%)	4,9 [-3,6 ; 13,5]																																												
	3D + thrombo-aspi	Thrombo-aspi	Différence + IC _{95%}																																												
Liés au dispositif à 24h	4/98 (4,1%)	5/100 (5%)	-0,92 [-6,71 ; 4,88]																																												
Liés à la procédure à 24h	10/98 (10,2%)	14/100 (14%)	-3,8 [-12,86 ; 5,27]																																												
Décès à J90	19/98 (19,4%)	26/100 (26%)	-6,61 [-18,24 ; 5,01]																																												

¹ Nogueira R, Frei D, Kirmani J, Zaidat O, Lopes D, Turk A, *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: a randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2018; 75(3):304-311.

Thrombo-aspiration *versus* stent retriever :

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																				
Etude COMPASS, Turk <i>et al.</i> 2019² (NCT02466893) Evaluer si la thrombo-aspiration est non inférieure au stent retriever en première ligne de traitement en termes de résultats fonctionnels chez des patients ayant un AVCi en phase aiguë dans un délai de 6 heures. Il était en outre prévu de montrer la supériorité de la thrombo-aspiration en termes techniques, cliniques et de coût.	Etude prospective, multicentrique (15 centres aux USA) contrôlée, randomisée (1:1), évaluateur indépendant de non infériorité. Produit étudié : système de thrombo-aspiration PENUMBRA (ACE68 principalement) Crit. Inclusion : Pts nécessitant une revascularisation suite à la présence de symptômes pour AVCi dans un délai de moins de 6h après le début des symptômes. Score NIHSS ≥ 5 mRS pré-événement notifié de 0-1 CPJ : mRS 0-2 à J90 → hypothèse NNT : mRS 0-2 à J90 de 32,6% (étude MR CLEAN). Succès de 33% dans chacun des groupes de traitement. Perte d'efficacité consentie de 15%, puissance de 80%, risque de première espèce de 5%, attrition de 10% → 135 par groupe.	270 patients randomisés : 134 dans le groupe thrombo-aspiration et 136 dans le groupe stent retriever Population PP : 124 dans le groupe thrombo-aspiration et 122 dans le groupe stent retriever <table><thead><tr><th></th><th>Thrombo-aspi (n=134)</th><th>Stent retriever (n=136)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (ans)</td><td>71,8 ± 13,1</td><td>71,1 ± 12,9</td></tr><tr><td>Sexe féminin</td><td>58%</td><td>50%</td></tr><tr><td>NIHSS médian</td><td>17 [12 ; 21]</td><td>17 [12,5 ; 21]</td></tr><tr><td colspan="3">mRS pré-morbide</td></tr><tr><td>0</td><td>81%</td><td>77%</td></tr><tr><td>1</td><td>16%</td><td>21%</td></tr><tr><td>2</td><td>2%</td><td><1%</td></tr><tr><td>3</td><td>0</td><td>2%</td></tr><tr><td>4</td><td><1%</td><td>0</td></tr><tr><td>Traitement par thrombo-analyse IV</td><td>69%</td><td>71%</td></tr></tbody></table>		Thrombo-aspi (n=134)	Stent retriever (n=136)	Age (ans)	71,8 ± 13,1	71,1 ± 12,9	Sexe féminin	58%	50%	NIHSS médian	17 [12 ; 21]	17 [12,5 ; 21]	mRS pré-morbide			0	81%	77%	1	16%	21%	2	2%	<1%	3	0	2%	4	<1%	0	Traitement par thrombo-analyse IV	69%	71%	Seul le critère de jugement principal est présenté ainsi que les événements indésirables. mRS à J90 : <table><thead><tr><th></th><th>Thrombo-aspi</th><th>Stent retriever</th><th>P non inf</th><th>Différence</th></tr></thead><tbody><tr><td>ITT</td><td>52% IC_{95%} [43,8 ; 60,3]</td><td>50% IC_{95%} [41,6 ; 57,4]</td><td>0,0014</td><td>2,5% IC_{95%} [-7 ; 12]</td></tr><tr><td>PP</td><td>61% IC_{95%} [44,8 ; 63,9]</td><td>52% IC_{95%} [42,3 ; 61,1]</td><td>0,0028</td><td>-2,7% IC_{95%} [-13,3 ; 7,8]</td></tr></tbody></table> Résultats concordants avec comme analyse de sensibilité : données manquantes considérées comme étant des patients décédés et les données manquantes considérées comme étant exclues. Evénements indésirables : <table><thead><tr><th></th><th>Thrombo-aspi</th><th>Stent retriever</th><th>OR IC_{95%}</th></tr></thead><tbody><tr><td>Décès à J90</td><td>22%</td><td>22%</td><td>1,02 IC_{95%} [0,57 ; 1,81]</td></tr><tr><td>Hémorragie intracrânienne</td><td>36%</td><td>34%</td><td>1,08 IC_{95%} [0,65 ; 1,78]</td></tr><tr><td>EI graves liés à la procédure</td><td>13%</td><td>14%</td><td>0,89 IC_{95%} [0,44 ; 1,81]</td></tr><tr><td>EI graves liés au dispositif jusqu'à 48h post-randomisation</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr></tbody></table>		Thrombo-aspi	Stent retriever	P non inf	Différence	ITT	52% IC _{95%} [43,8 ; 60,3]	50% IC _{95%} [41,6 ; 57,4]	0,0014	2,5% IC _{95%} [-7 ; 12]	PP	61% IC _{95%} [44,8 ; 63,9]	52% IC _{95%} [42,3 ; 61,1]	0,0028	-2,7% IC _{95%} [-13,3 ; 7,8]		Thrombo-aspi	Stent retriever	OR IC _{95%}	Décès à J90	22%	22%	1,02 IC _{95%} [0,57 ; 1,81]	Hémorragie intracrânienne	36%	34%	1,08 IC _{95%} [0,65 ; 1,78]	EI graves liés à la procédure	13%	14%	0,89 IC _{95%} [0,44 ; 1,81]	EI graves liés au dispositif jusqu'à 48h post-randomisation	0	0	NA	Corelab indépendant. Aucune mention dans la partie méthode de la publication de la démonstration de la supériorité de la thrombo-aspiration par rapport aux stents retrievers.
	Thrombo-aspi (n=134)	Stent retriever (n=136)																																																																						
Age (ans)	71,8 ± 13,1	71,1 ± 12,9																																																																						
Sexe féminin	58%	50%																																																																						
NIHSS médian	17 [12 ; 21]	17 [12,5 ; 21]																																																																						
mRS pré-morbide																																																																								
0	81%	77%																																																																						
1	16%	21%																																																																						
2	2%	<1%																																																																						
3	0	2%																																																																						
4	<1%	0																																																																						
Traitement par thrombo-analyse IV	69%	71%																																																																						
	Thrombo-aspi	Stent retriever	P non inf	Différence																																																																				
ITT	52% IC _{95%} [43,8 ; 60,3]	50% IC _{95%} [41,6 ; 57,4]	0,0014	2,5% IC _{95%} [-7 ; 12]																																																																				
PP	61% IC _{95%} [44,8 ; 63,9]	52% IC _{95%} [42,3 ; 61,1]	0,0028	-2,7% IC _{95%} [-13,3 ; 7,8]																																																																				
	Thrombo-aspi	Stent retriever	OR IC _{95%}																																																																					
Décès à J90	22%	22%	1,02 IC _{95%} [0,57 ; 1,81]																																																																					
Hémorragie intracrânienne	36%	34%	1,08 IC _{95%} [0,65 ; 1,78]																																																																					
EI graves liés à la procédure	13%	14%	0,89 IC _{95%} [0,44 ; 1,81]																																																																					
EI graves liés au dispositif jusqu'à 48h post-randomisation	0	0	NA																																																																					

² Turk A, Siddiqui A, Fifi J, De Leacy R, Fiorella D, Gu E, *et al.* Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 393(10175):998-1008.

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																								
Etude ASTER, Lapergue <i>et al.</i> 2017³ (NCT02523261) Comparer l'efficacité et les événements indésirables de la thrombo-aspiration et des stents retriever en première ligne pour des patients avec AVCi touchant des artères de gros calibre	Etude prospective, multicentrique (8 centres en France) contrôlée, randomisée (1:1), évaluateur indépendant, de supériorité. Produits étudiés : PENUMBRA + SOFIA vs SOLITAIRE + TREVO Crit. Inclusion : Pts avec symptômes d'AVCi liés à une occlusion de la circulation antérieure dans un délai de moins de 6h après le début des symptômes pour une revascularisation CPJ : mTICI 2b – 3 → hypothèse NNT : revascularisation réussie de 70% pour les stents retriever et augmentation absolue de 15% avec la thrombo-aspiration (cliniquement justifié par 2 études). Echec de revascularisation spontanée et d'échecs de cathétérisation dans 15% des cas, Puissance 90% risque de première espèce en bilatéral de 5% → 380 pts à inclure soit 190 par groupe.	640 patients éligibles, 381 patients randomisés (192 dans le groupe thrombo-aspiration, 189 dans le groupe stent retriever) <table><tr><th></th><th>Thrombo-aspiration (n=192)</th><th>Stent retriever (n=189)</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>71,7 ± 13,8</td><td>68,1 ± 14,6</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>53,7%</td><td>55%</td></tr><tr><td colspan="3">mRS pré-morbide</td></tr><tr><td>0</td><td>83,2%</td><td>84,1%</td></tr><tr><td>1</td><td>8,9%</td><td>8,5%</td></tr><tr><td>2</td><td>2,6%</td><td>5,8%</td></tr><tr><td>3</td><td>4,2%</td><td>1,6</td></tr><tr><td>>3</td><td>1%</td><td>0</td></tr><tr><td>Score ASPECTS médian</td><td>7 [6 ;9]</td><td>7 [5 ;9]</td></tr></table>		Thrombo-aspiration (n=192)	Stent retriever (n=189)	Age (ans)	71,7 ± 13,8	68,1 ± 14,6	Sexe masculin	53,7%	55%	mRS pré-morbide			0	83,2%	84,1%	1	8,9%	8,5%	2	2,6%	5,8%	3	4,2%	1,6	>3	1%	0	Score ASPECTS médian	7 [6 ;9]	7 [5 ;9]	Seul le critère de jugement principal est présenté ainsi que les événements indésirables. mTICI 2b-3 population ITT : <table><tr><th>Thrombo-aspiration (n=192)</th><th>Stent retriever (n=189)</th><th>Différence IC_{95%}</th><th>OR IC_{95%}</th><th>p</th></tr><tr><td>85,4%</td><td>83,1%</td><td>2,4% [-5,4 ; 9,7]</td><td>1,2 [0,68 ; 2,1]</td><td>NS</td></tr></table> Evènements indésirables : A 3 mois, 70 patients (19,3%) avec événement indésirable : – Hémorragie intracrânienne chez 87 patients (46,3%) avec thrombo-aspiration et 85 patients (46,2%) avec stent retriever. – Hémorragie intracrânienne symptomatique chez 10 patients (5,3%) avec thrombo-aspiration et 12 patients (6,5%) avec stent retriever. – EI liés à la procédure chez 31 patients (16,2%) avec thrombo-aspiration et 30 patients (15,9%) avec stent retriever. – Nouvel AVCi dans un territoire vasculaire différent chez 10 patients (5,3%) avec thrombo-aspiration et 16 patients (8,5%) avec stent retriever.	Thrombo-aspiration (n=192)	Stent retriever (n=189)	Différence IC _{95%}	OR IC _{95%}	p	85,4%	83,1%	2,4% [-5,4 ; 9,7]	1,2 [0,68 ; 2,1]	NS	Corelab indépendant. CPJ angiographique. Echec de démonstration de la supériorité de la thrombo-aspiration sur les stents retrievers.
	Thrombo-aspiration (n=192)	Stent retriever (n=189)																																										
Age (ans)	71,7 ± 13,8	68,1 ± 14,6																																										
Sexe masculin	53,7%	55%																																										
mRS pré-morbide																																												
0	83,2%	84,1%																																										
1	8,9%	8,5%																																										
2	2,6%	5,8%																																										
3	4,2%	1,6																																										
>3	1%	0																																										
Score ASPECTS médian	7 [6 ;9]	7 [5 ;9]																																										
Thrombo-aspiration (n=192)	Stent retriever (n=189)	Différence IC _{95%}	OR IC _{95%}	p																																								
85,4%	83,1%	2,4% [-5,4 ; 9,7]	1,2 [0,68 ; 2,1]	NS																																								

³ Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, *et al.* Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318(5):443-452.

Registre post-commercialisation sur la thrombo-aspiration :

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																											
Etude COMPLETE, Zaidat <i>et al.</i> 2022⁴ Evaluer la transposabilité des données d'efficacité et de sécurité du système de thrombo-aspiration PENUMBRA à la pratique courante	Registre post-commercialisation, prospectif, multi-centrique (29 centres aux USA et 13 en Europe). Cathéters utilisés : MAX, ACE, JET Crit. inclusion : Score pré-AVCi de 0 à 1 sur mRS AVCi suite à l'occlusion d'une artère de gros calibre Eligible à une technique de thrombo-aspiration en première ligne. CPJ d'efficacité : 1. Revascularisation angiographique du vaisseau cible (mTICI ≥ 2b) 2. Résultat fonctionnel à J90 avec mRS compris entre 0 et 2	650 patients divisés en 3 cohortes : A : occlusion de la circulation antérieure ASPECTS ≥ 6 → n=525 B : occlusion de la circulation antérieure ASPECTS <6 → n=72 C : occlusion de la circulation postérieure → n=51 <table> <tr> <th></th><th>Tous les pts (n=650)</th><th>Cohorte A (n=525)</th><th>Cohorte B (n=72)</th><th>Cohorte C (n=51)</th></tr> <tr> <td>Age (ans)</td><td>70 [60 ; 79]</td><td>71 [61 ; 80]</td><td>66 [53 ; 73]</td><td>66 [57 ; 80]</td></tr> <tr> <td>Sexe féminin</td><td>54% (351/650)</td><td>56,8% (298/525)</td><td>44,4% (32/72)</td><td>39,2% (20/51)</td></tr> <tr> <td>Score mRS pré-AVCi > 1</td><td>0,6% (4/650)</td><td>0,8% (4/525)</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)	Age (ans)	70 [60 ; 79]	71 [61 ; 80]	66 [53 ; 73]	66 [57 ; 80]	Sexe féminin	54% (351/650)	56,8% (298/525)	44,4% (32/72)	39,2% (20/51)	Score mRS pré-AVCi > 1	0,6% (4/650)	0,8% (4/525)	0	0	Seuls les critères de jugement principal sont présentés ainsi que les événements indésirables. mTICI : <table> <tr> <th></th><th>Tous les pts (n=650)</th><th>Cohorte A (n=525)</th><th>Cohorte B (n=72)</th><th>Cohorte C (n=51)</th></tr> <tr> <td>2b-3 post procédure</td><td>87,8% [85,3 ; 90,4]</td><td>87,4% [84,6 ; 90,3]</td><td>87,5% [79,9 ; 95,1]</td><td>92,2% [84,8 ; 99,5]</td></tr> <tr> <td>2c-3 post procédure</td><td>66,2%</td><td>65,9%</td><td>61,1%</td><td>74,5%</td></tr> </table> mRS : <table> <tr> <th></th><th>Tous les pts (n=650)</th><th>Cohorte A (n=525)</th><th>Cohorte B (n=72)</th><th>Cohorte C (n=51)</th></tr> <tr> <td>J90</td><td>55,8% [51,9 ; 59,7]</td><td>59,6% [55,3 ; 63,9]</td><td>32,3% [20,9 ; 43,7]</td><td>49% [35,3 ; 62,7]</td></tr> </table> Evénements indésirables : <table> <tr> <th></th><th>Tous les pts (n=650)</th><th>Cohorte A (n=525)</th><th>Cohorte B (n=72)</th><th>Cohorte C (n=51)</th></tr> <tr> <td>Décès J90</td><td>15,5% [12,8 ; 18,3]</td><td>14,1% [11,1 ; 17,1]</td><td>25% [15 ; 35]</td><td>17,6% [7,2 ; 28,1]</td></tr> <tr> <td>Perforation vaisseau</td><td>0,3% [0 ; 0,7]</td><td>0,4% [0 ; 0,9]</td><td>0 [0 ; 0]</td><td>0 [0 ; 0]</td></tr> <tr> <td>Dissection vaisseau</td><td>0,9% [0,2 ; 1,7]</td><td>1% [0,1 ; 1,8]</td><td>0 [0 ; 0]</td><td>2% [0 ; 5,8]</td></tr> <tr> <td>Liés au dispositif</td><td>1,1% [0,3 ; 1,9]</td><td>0,8% [0 ; 1,5]</td><td>2,8% [0 ; 6,6]</td><td>2% [0 ; 5,8]</td></tr> <tr> <td>Liés à la procédure</td><td>7,7% [5,6 ; 9,7]</td><td>7% [4,9 ; 9,2]</td><td>11,1% [3,9 ; 18,4]</td><td>9,8% [1,6 ; 18]</td></tr> </table>		Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)	2b-3 post procédure	87,8% [85,3 ; 90,4]	87,4% [84,6 ; 90,3]	87,5% [79,9 ; 95,1]	92,2% [84,8 ; 99,5]	2c-3 post procédure	66,2%	65,9%	61,1%	74,5%		Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)	J90	55,8% [51,9 ; 59,7]	59,6% [55,3 ; 63,9]	32,3% [20,9 ; 43,7]	49% [35,3 ; 62,7]		Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)	Décès J90	15,5% [12,8 ; 18,3]	14,1% [11,1 ; 17,1]	25% [15 ; 35]	17,6% [7,2 ; 28,1]	Perforation vaisseau	0,3% [0 ; 0,7]	0,4% [0 ; 0,9]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	Dissection vaisseau	0,9% [0,2 ; 1,7]	1% [0,1 ; 1,8]	0 [0 ; 0]	2% [0 ; 5,8]	Liés au dispositif	1,1% [0,3 ; 1,9]	0,8% [0 ; 1,5]	2,8% [0 ; 6,6]	2% [0 ; 5,8]	Liés à la procédure	7,7% [5,6 ; 9,7]	7% [4,9 ; 9,2]	11,1% [3,9 ; 18,4]	9,8% [1,6 ; 18]	Etude observationnelle intéressante à titre exploratoire
	Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)																																																																											
Age (ans)	70 [60 ; 79]	71 [61 ; 80]	66 [53 ; 73]	66 [57 ; 80]																																																																											
Sexe féminin	54% (351/650)	56,8% (298/525)	44,4% (32/72)	39,2% (20/51)																																																																											
Score mRS pré-AVCi > 1	0,6% (4/650)	0,8% (4/525)	0	0																																																																											
	Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)																																																																											
2b-3 post procédure	87,8% [85,3 ; 90,4]	87,4% [84,6 ; 90,3]	87,5% [79,9 ; 95,1]	92,2% [84,8 ; 99,5]																																																																											
2c-3 post procédure	66,2%	65,9%	61,1%	74,5%																																																																											
	Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)																																																																											
J90	55,8% [51,9 ; 59,7]	59,6% [55,3 ; 63,9]	32,3% [20,9 ; 43,7]	49% [35,3 ; 62,7]																																																																											
	Tous les pts (n=650)	Cohorte A (n=525)	Cohorte B (n=72)	Cohorte C (n=51)																																																																											
Décès J90	15,5% [12,8 ; 18,3]	14,1% [11,1 ; 17,1]	25% [15 ; 35]	17,6% [7,2 ; 28,1]																																																																											
Perforation vaisseau	0,3% [0 ; 0,7]	0,4% [0 ; 0,9]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]																																																																											
Dissection vaisseau	0,9% [0,2 ; 1,7]	1% [0,1 ; 1,8]	0 [0 ; 0]	2% [0 ; 5,8]																																																																											
Liés au dispositif	1,1% [0,3 ; 1,9]	0,8% [0 ; 1,5]	2,8% [0 ; 6,6]	2% [0 ; 5,8]																																																																											
Liés à la procédure	7,7% [5,6 ; 9,7]	7% [4,9 ; 9,2]	11,1% [3,9 ; 18,4]	9,8% [1,6 ; 18]																																																																											

⁴ Zaidat O, Fifi J, Nanda A, Atchie B, Woodward K, Doerfler A, *et al.* Endovascular treatment of acute ischemic stroke with the PENUMBRA system in routine practice: COMPLETE registry results. Stroke. 2022; 53(3):769-778.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les résultats intermédiaires de l'étude observationnelle INSIGHT⁵ sur le sous-groupe de patients traités par PENUMBRA RED sont disponibles. Le protocole, le rapport d'étude et les tables d'analyses statistiques étant fournis, cette étude a été retenue et est décrite dans le tableau suivant :

⁵ Investigation of Clot in Ischemic Stroke and Hematoma Evacuation)

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																																																																																																						
INSIGHT Décrire les performances des systèmes de thrombo-aspiration PENUMBRA associés aux différents cathéters de la gamme ou du système ARTEMIS NEURO EVACUATION (chirurgie mini-invasive) chez des patients ayant un AVC ischémique. Rapport intermédiaire disponible pour le sous-groupe PENUMBRA RED (RED72, RED68, RED62)	Etude observationnelle, prospective, multicentrique (19 centres aux USA). Crit. Inclusion : Patient âgé d'au moins 18 ans Traitement de première ligne avec : 1. le système de thrombectomie mécanique PENUMBRA pour des patients avec AVC ischémique Ou 2. le dispositif ARTEMIS NEURO EVACUATION pour l'évacuation de l'hématome intracrânien chez les patients éligibles à une chirurgie mini-invasive. Embole / thrombus extrait Aucune hypothèse formulée a priori, aucune analyse statistique formelle prévue au protocole. Il était prévu d'inclure jusqu'à 400 patients au total dans l'étude dans 30 centres.	163 patients avec PENUMBRA RED (86 avec RED72, 45 avec RED68 et 32 avec RED62) <table> <tr> <th></th><th>RED (n=163)</th><th>RED72 (n=86)</th><th>RED68 (n=45)</th><th>RED62 (n=32)</th></tr> <tr> <td>Age</td><td>70,7 (14,4)</td><td>68,7 (15,1)</td><td>72,7 (14,1)</td><td>73,5 (12)</td></tr> <tr> <td>Sexe féminin</td><td>49,7% (81/163)</td><td>44,2% (38/86)</td><td>55,6% (25/45)</td><td>56,3% (18/32)</td></tr> <tr> <td>NIHSS basal médian</td><td>15 [9 ; 20]</td><td>16 [9 ; 21]</td><td>14 [9 ; 19]</td><td>11,5 [9 ; 18]</td></tr> <tr> <td colspan="5">mRS de base</td></tr> <tr> <td>0</td><td>72,5% (100/138)</td><td>75% (48/64)</td><td>72,7% (32/44)</td><td>66,7% (20/30)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>9,4% (13/138)</td><td>7,8% (5/64)</td><td>13,6% (6/44)</td><td>6,7% (2/30)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>3,6% (5/138)</td><td>4,7% (3/64)</td><td>4,5% (2/44)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>3</td><td>10,9% (15/138)</td><td>9,4% (6/64)</td><td>6,8% (3/44)</td><td>20% (6/30)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>3,6% (5/138)</td><td>3,1% (2/64)</td><td>2,3% (1/44)</td><td>6,7% (2/30)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		RED (n=163)	RED72 (n=86)	RED68 (n=45)	RED62 (n=32)	Age	70,7 (14,4)	68,7 (15,1)	72,7 (14,1)	73,5 (12)	Sexe féminin	49,7% (81/163)	44,2% (38/86)	55,6% (25/45)	56,3% (18/32)	NIHSS basal médian	15 [9 ; 20]	16 [9 ; 21]	14 [9 ; 19]	11,5 [9 ; 18]	mRS de base					0	72,5% (100/138)	75% (48/64)	72,7% (32/44)	66,7% (20/30)	1	9,4% (13/138)	7,8% (5/64)	13,6% (6/44)	6,7% (2/30)	2	3,6% (5/138)	4,7% (3/64)	4,5% (2/44)	0	3	10,9% (15/138)	9,4% (6/64)	6,8% (3/44)	20% (6/30)	4	3,6% (5/138)	3,1% (2/64)	2,3% (1/44)	6,7% (2/30)	5	0	0	0	0	Résultats interventionnels : <table> <tr> <th></th><th>RED (n=163)</th><th>RED72 (n=86)</th><th>RED68 (n=45)</th><th>RED62 (n=32)</th></tr> <tr> <td colspan="5">Délai entre l'apparition des symptômes de l'AVC et la recanalisation mTICI IIb ou plus (heures)</td></tr> <tr> <td>n</td><td>151</td><td>79</td><td>41</td><td>31</td></tr> <tr> <td>Médiane</td><td>5,2 [3,6 ; 11,5]</td><td>4,7 [3,3 ; 10,6]</td><td>5,6 [4,2 ; 14,2]</td><td>5,5 [3,3 ; 11,7]</td></tr> <tr> <td colspan="5">Délai entre la ponction artérielle et la recanalisation mTICI IIb ou plus (minutes)</td></tr> <tr> <td>n</td><td>161</td><td>85</td><td>44</td><td>32</td></tr> <tr> <td>Médiane</td><td>23 [16 ; 32]</td><td>22 [16 ; 30]</td><td>24 [17,5 ; 31,5]</td><td>23,5 [14,5 ; 33,5]</td></tr> <tr> <td colspan="5">Score mTICI après le premier passage</td></tr> <tr> <td>Grade 2b-3</td><td>70,1% (96/137)</td><td>68,8% (44/64)</td><td>74,4% (32/43)</td><td>66,7% (20/30)</td></tr> <tr> <td colspan="5">Score mTICI après l'angiogramme final</td></tr> <tr> <td>Grade 2b-3</td><td>98,2% (160/163)</td><td>97,7% (84/86)</td><td>97,8% (44/45)</td><td>100% (32/32)</td></tr> </table> Résultats fonctionnels (score mRS) à J90 : <table> <tr> <th></th><th>RED (n=113)</th><th>RED72 (n=53)</th><th>RED68 (n=38)</th><th>RED62 (n=22)</th></tr> <tr> <td>0</td><td>13,2% (12/91)</td><td>4,7% (2/43)</td><td>25% (7/28)</td><td>15% (3/20)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>18,7% (17/91)</td><td>14% (6/43)</td><td>25% (7/28)</td><td>20% (4/20)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>19,8% (18/91)</td><td>27,9% (12/43)</td><td>7,1% (2/28)</td><td>20% (4/20)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>12,1% (11/91)</td><td>18,6% (8/43)</td><td>7,1% (2/28)</td><td>5% (1/20)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>12,1% (11/91)</td><td>14% (6/43)</td><td>7,1% (2/28)</td><td>15% (3/20)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>1,1% (1/91)</td><td>2,3% (1/43)</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>6</td><td>23,1% (21/91)</td><td>18,6% (8/43)</td><td>28,6% (8/28)</td><td>25% (5/20)</td></tr> </table>		RED (n=163)	RED72 (n=86)	RED68 (n=45)	RED62 (n=32)	Délai entre l'apparition des symptômes de l'AVC et la recanalisation mTICI IIb ou plus (heures)					n	151	79	41	31	Médiane	5,2 [3,6 ; 11,5]	4,7 [3,3 ; 10,6]	5,6 [4,2 ; 14,2]	5,5 [3,3 ; 11,7]	Délai entre la ponction artérielle et la recanalisation mTICI IIb ou plus (minutes)					n	161	85	44	32	Médiane	23 [16 ; 32]	22 [16 ; 30]	24 [17,5 ; 31,5]	23,5 [14,5 ; 33,5]	Score mTICI après le premier passage					Grade 2b-3	70,1% (96/137)	68,8% (44/64)	74,4% (32/43)	66,7% (20/30)	Score mTICI après l'angiogramme final					Grade 2b-3	98,2% (160/163)	97,7% (84/86)	97,8% (44/45)	100% (32/32)		RED (n=113)	RED72 (n=53)	RED68 (n=38)	RED62 (n=22)	0	13,2% (12/91)	4,7% (2/43)	25% (7/28)	15% (3/20)	1	18,7% (17/91)	14% (6/43)	25% (7/28)	20% (4/20)	2	19,8% (18/91)	27,9% (12/43)	7,1% (2/28)	20% (4/20)	3	12,1% (11/91)	18,6% (8/43)	7,1% (2/28)	5% (1/20)	4	12,1% (11/91)	14% (6/43)	7,1% (2/28)	15% (3/20)	5	1,1% (1/91)	2,3% (1/43)	0	0	6	23,1% (21/91)	18,6% (8/43)	28,6% (8/28)	25% (5/20)	Etude descriptive intéressante à titre exploratoire. Données manquantes (valeurs basses et à 90 jours).
	RED (n=163)	RED72 (n=86)	RED68 (n=45)	RED62 (n=32)																																																																																																																																																						
Age	70,7 (14,4)	68,7 (15,1)	72,7 (14,1)	73,5 (12)																																																																																																																																																						
Sexe féminin	49,7% (81/163)	44,2% (38/86)	55,6% (25/45)	56,3% (18/32)																																																																																																																																																						
NIHSS basal médian	15 [9 ; 20]	16 [9 ; 21]	14 [9 ; 19]	11,5 [9 ; 18]																																																																																																																																																						
mRS de base																																																																																																																																																										
0	72,5% (100/138)	75% (48/64)	72,7% (32/44)	66,7% (20/30)																																																																																																																																																						
1	9,4% (13/138)	7,8% (5/64)	13,6% (6/44)	6,7% (2/30)																																																																																																																																																						
2	3,6% (5/138)	4,7% (3/64)	4,5% (2/44)	0																																																																																																																																																						
3	10,9% (15/138)	9,4% (6/64)	6,8% (3/44)	20% (6/30)																																																																																																																																																						
4	3,6% (5/138)	3,1% (2/64)	2,3% (1/44)	6,7% (2/30)																																																																																																																																																						
5	0	0	0	0																																																																																																																																																						
	RED (n=163)	RED72 (n=86)	RED68 (n=45)	RED62 (n=32)																																																																																																																																																						
Délai entre l'apparition des symptômes de l'AVC et la recanalisation mTICI IIb ou plus (heures)																																																																																																																																																										
n	151	79	41	31																																																																																																																																																						
Médiane	5,2 [3,6 ; 11,5]	4,7 [3,3 ; 10,6]	5,6 [4,2 ; 14,2]	5,5 [3,3 ; 11,7]																																																																																																																																																						
Délai entre la ponction artérielle et la recanalisation mTICI IIb ou plus (minutes)																																																																																																																																																										
n	161	85	44	32																																																																																																																																																						
Médiane	23 [16 ; 32]	22 [16 ; 30]	24 [17,5 ; 31,5]	23,5 [14,5 ; 33,5]																																																																																																																																																						
Score mTICI après le premier passage																																																																																																																																																										
Grade 2b-3	70,1% (96/137)	68,8% (44/64)	74,4% (32/43)	66,7% (20/30)																																																																																																																																																						
Score mTICI après l'angiogramme final																																																																																																																																																										
Grade 2b-3	98,2% (160/163)	97,7% (84/86)	97,8% (44/45)	100% (32/32)																																																																																																																																																						
	RED (n=113)	RED72 (n=53)	RED68 (n=38)	RED62 (n=22)																																																																																																																																																						
0	13,2% (12/91)	4,7% (2/43)	25% (7/28)	15% (3/20)																																																																																																																																																						
1	18,7% (17/91)	14% (6/43)	25% (7/28)	20% (4/20)																																																																																																																																																						
2	19,8% (18/91)	27,9% (12/43)	7,1% (2/28)	20% (4/20)																																																																																																																																																						
3	12,1% (11/91)	18,6% (8/43)	7,1% (2/28)	5% (1/20)																																																																																																																																																						
4	12,1% (11/91)	14% (6/43)	7,1% (2/28)	15% (3/20)																																																																																																																																																						
5	1,1% (1/91)	2,3% (1/43)	0	0																																																																																																																																																						
6	23,1% (21/91)	18,6% (8/43)	28,6% (8/28)	25% (5/20)																																																																																																																																																						

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables de l'étude INSIGHT n'ont pas été évalués dans le rapport intermédiaire.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur au niveau mondial concernent la période s'étalant de 2021 à 2022, soit à partir du début de la commercialisation de PENUMBRA RED. Le taux d'incidence rapporté est de 0,17%. Parmi les événements recensés, deux décès ont été rapportés et deux événements graves (nature des événements non décrite). Aucune unité n'ayant été vendue en Europe, aucune donnée de matéiovigilance n'est disponible pour cette zone géographique.

4.1.1.4 Bilan des données

Quatre études non spécifiques, une étude spécifique à valeur exploratoire et des données de matéiovigilance ont été fournies. L'intégralité de ces données ne remettent pas en cause l'intérêt de la thrombo-aspiration pour les patients avec AVCi à la phase aiguë dans un délai de 6 heures après le début des symptômes.

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 administré⁶.
- La thrombolyse intra-artérielle : des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà de 6 heures pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors AMM) (accord professionnel)⁷.
- La thrombectomie mécanique.

Stratégie thérapeutique actuelle pour un délai de survenue 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 consensus⁸ ESO-

⁶ 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/>

⁷ 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.

⁸ 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.

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-indication à la TIV. (Grade A, Niveau 1a)
- La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de la TIV. De même, la réalisation de la TIV ne doit pas retarder la TM (Grade A, Niveau 1a).
- La TM doit être réalisée le plus rapidement possible dès que son indication a été posée (Grade A, Niveau 1a).
- La décision d'entreprendre une thrombectomie mécanique doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins : 1°) un neurologue et/ou médecin compétent en pathologie neurovasculaire ; 2°) un neuroradiologue interventionnel qualifié (Grade C, Niveau 5).
- La TM doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS en cours et d'une unité neurovasculaire (Grade C, Niveau 5).
- La TM doit être réalisée par un neuroradiologue interventionnel entraîné et expérimenté, répondant aux conditions d'autorisation définies par l'arrêté du 15 mars 2010 (art. D.6124149 du code de Santé Publique) (Grade B, Niveau 2b).
- Le choix de la technique d'anesthésie est décidé pour chaque patient, conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel, avec comme objectif de réduire le délai de mise en route de la TM (Grade C, Niveau 2b).
- La TM doit être réalisée avec des stents retrievers approuvés par les autorités de santé (Grade A, Niveau 1a).
- D'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé peuvent être utilisés sous la responsabilité du neuroradiologue interventionnel si une recanalisation artérielle peut être obtenue de façon rapide, complète et sûre (Grade C, Niveau 2a).

En ce qui concerne la 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 3 heures et ≥ 7 points dans les 6 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). »

Les recommandations l'American Heart Association / American Stroke Association publiées en 2018 recommandent l'utilisation d'un dispositif de thrombectomie mécanique autre qu'un stent retriever peut être raisonnable en première intention dans certaines circonstances, cependant les stents retriever restent le traitement de choix (grade IIb, niveau de preuve B-R). Les recommandations de l'ESMINT⁹ et de l'ESO publiées en 2019, confirment ces recommandations : « nous proposons l'utilisation d'un stent retriever avant l'utilisation de la thrombo-aspiration seule chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë (force des recommandations faible et qualité des données « très faible »). Les experts considéraient que la thrombo-aspiration seule (utilisée selon la méthode ADAPT) pouvait être utilisée comme traitement de première ligne et un stent retriever pouvait être utilisé comme traitement de recours si nécessaire.

La Commission estime que les cathéters PENUMBRA RED ont une place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des AVC ischémiques 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Quatre études non spécifiques ont été retenues ainsi qu'une étude spécifique observationnelle de nature descriptive. Ces données ne remettent pas en cause l'intérêt des cathéters de reperfusion PENUMBRA RED 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.

Les cathéters de reperfusion PENUMBRA RED peuvent être utilisés en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse intra-veineuse ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse intra-veineuse.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'AVC 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 et 30 000 gardent des séquelles lourdes¹⁰.

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.

⁹ [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. [Epub ahead of print]

¹⁰ 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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, environ 400 000 personnes ont subi un AVC, soit 0,6 % de la population générale et l'incidence annuelle serait de 113/100 000 nouveaux cas par an soit approximativement 130 000 nouveaux AVC.^{11,12,13,14,15} 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

Le cathéter PENUMBRA RED 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 > 4 h 30)) chez les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë jusqu'à 6 heures après le début des symptômes et à la suite d'une occlusion proximale des artères cérébrales.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu notamment du caractère de gravité des AVC et de leur fréquence, les cathéters de reperfusion PENUMBRA RED utilisés dans un système de thrombo-aspiration ont un intérêt pour la 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 des cathéters de reperfusion PENUMBRA RED sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Prise en charge des patients ayant un accident vasculaire cérébral 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.

Les cathéters de reperfusion PENUMBRA RED peuvent être utilisés en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse intra-veineuse ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse intra-veineuse.

¹¹ Haute Autorité de Santé. Rééducation à la phase chronique de l'AVC de l'adulte : pertinence, indications et modalités. 2022.

¹² Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral. Pertinence des parcours de rééducation/réadaptation après la phase initiale de l'AVC. Note de problématique. 2019

¹³ Haute Autorité de Santé. Organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique. 2018

¹⁴ 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. 2017.

¹⁵ Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas JL. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. Méd Sci 2009;25(8-9):727-32

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 1^{er} 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 décrets¹⁶ 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

Le cathéter de reperfusion PENUMBRA RED est un complément de la gamme des cathéters de reperfusion PENUMBRA utilisés dans un système de thrombo-aspiration inscrits sur la LPPR, qui sont par conséquent les comparateurs choisis par la CNEDiMTS.

6.2 Niveau d'ASA

Aucune étude clinique n'a comparé les différents cathéters de reperfusion de la gamme PENUMBRA.

¹⁶ Les décrets n°2022-21, n°2022-22 et arrêté du 10 janvier 2022 entrent en vigueur à compter du 1^{er} juin 2023. Les décrets n°2007-366, n°2007-367 et arrêté du 19 mars 2007 seront abrogés à la même date.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) du cathéter de reperfusion PENUMBRA RED par rapport aux autres cathéters de reperfusion utilisés dans un système de thrombo-aspiration de la gamme PENUMBRA inscrits sur la LPPR.

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

Dans son avis du 2 mai 2017, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du système de thrombo-aspiration PENUMBRA SYSTEM seul à la transmission des résultats d'un registre évaluant l'utilisation du système de thrombo-aspiration 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.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge des autres cathéters de reperfusion de la gamme PENUMBRA.

9. Population cible

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

La population cible est celle des patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe, 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 ischémique¹⁷, soit 110 500 patients par an présentant un infarctus cérébral.

Dès 2010, le Plan national d'actions AVC 2010-2014 fixait pour objectif d'augmenter le taux de thrombolyse IV chez les patients éligibles¹⁸. En 2016, environ 14,2% des patients bénéficiaient d'une thrombolyse IV¹⁴, soit un nombre de 15 691 patients. D'après le plan d'actions AVC pour l'Europe 2018-2030 de l'*European Stroke Organisation* (ESO)¹⁹, les pays européens devraient viser à atteindre des taux de thrombolyse IV supérieurs à 15% et des taux de traitement endovasculaire (avec extraction mécanique du caillot) supérieur à 5%. Selon les experts 50% patients éligibles à la thrombolyse IV ont une

¹⁷Ministère de la santé et de la prévention. Les signes de l'AVC. Mis à jour le 20/12/2021. <https://solidarités-sante.gouv.fr> [consulté le 25/10/2022]

¹⁸Ministère de la santé et des sports, ministère du travail de la solidarité et de la fonction publique, ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux 2010-2014 ». 2010

¹⁹European Stroke Organisation (ESO). Plan d'action AVC pour l'Europe. <https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2019/05/sap-french-s.pdf> [consulté le 25/10/2022]

occlusion d'une artère de gros calibre²⁰ 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 PENUMBRA RED, au vu des données épidémiologiques disponibles, des avis d'expert et des plans AVC, serait d'au maximum de 7 900 patients.

À titre informatif, la population rejointe calculée au regard du nombre d'actes correspondant à la thrombolyse mécanique (stent retriever et/ou thrombo-aspiration) était de 6 680 en 2021.

PENUMBRA RED, 8 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

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.