

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SYSTEME FLOWTRIEVER**

Système d'aspiration/extraction

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 28 janvier 2025

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 8 octobre 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 28 janvier 2025. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 28 janvier 2025.

Demandeur / Fabricant : Inari Medical Europe GmbH (Suisse)

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

L'essentiel

Indications retenues	Traitement de l'embolie pulmonaire en association avec un traitement par anticoagulant, lorsque la thrombolyse systémique est contre-indiquée ou a échoué et que l'embolectomie chirurgicale n'est pas possible, après avis d'une équipe multidisciplinaire : - pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à haut risque de décès prématuré, - pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à risque intermédiaire-élevé de décès prématuré.
Service attendu (SA)	Suffisant dans les indications retenues
Comparateur(s) retenu(s)	Traitement anti-coagulant seul
Amélioration du Service attendu (ASA)	- ASA de niveau III versus traitement anti-coagulant seul dans le traitement de l'embolie pulmonaire en association avec un traitement par anticoagulant, lorsque la thrombolyse systémique est contre-indiquée ou a échoué et que l'embolectomie chirurgicale n'est pas possible, après avis d'une équipe multidisciplinaire, pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à haut risque de décès prématuré, - ASA de niveau IV versus traitement anti-coagulant seul dans le traitement de l'embolie pulmonaire en association avec un traitement par anticoagulant, lorsque la thrombolyse systémique est contre-indiquée ou a échoué et que l'embolectomie chirurgicale n'est pas possible, après avis d'une équipe multidisciplinaire, pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à risque intermédiaire-élevé de décès prématuré.

Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	3 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 20/02/2022, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : - Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (2019) - Recommandations de l'<i>European Society of Cardiology (ESC)</i> et de <i>European Respiratory Society (ERS)</i> pour le diagnostic et la prise en charge de l'embolie pulmonaire aiguë (2020) - Options de traitement percutané de l'embolie pulmonaire aiguë : consensus clinique par le groupe de travail de l'ESC sur la circulation pulmonaire et la fonction ventriculaire droite et l'Association européenne des interventions cardiovasculaires percutanées (2022) - Recommandations relatives à la procédure interventionnelle de la thrombectomie percutanée pour l'embolie pulmonaire à risque intermédiaire ou élevé. NICE (2023) Données spécifiques : - Étude FLAME, de Silver M. et al (2023), prospective multicentrique, avec 53 patients atteints d'embolie pulmonaire à haut risque de décès prématuré traités par le SYSTÈME FLOWTRIEVER suivis durant leur hospitalisation, - Étude FLASH, de Toma C. et al. (2023), Khandhar S. et al. (2023), Horowitz J. et al. (2024), prospective multicentrique chez 800 patients atteints d'embolie pulmonaire (EP) à haut risque ou à risque intermédiaire de décès prématuré suivis 6 mois - Étude Pebror et al. (2024) rétrospective monocentrique ayant inclus 286 patients traités par cathéter TRIEVER et suivis 30 jours.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) - Spécifications techniques - Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux

du renouvellement de l'inscription	recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et en particulier les résultats relatifs aux patients européens de l'étude FLASH et les résultats finaux de l'étude PEERLESS.
Population cible	La population cible de SYSTEME FLOWTRIEVER ne peut être estimée. À titre informatif, le nombre de séjours liés à l'acte spécifique à la thrombolyse mécanique ou thromboaspiration de l'artère pulmonaire par voie veineuse transcutanée était de 156 en 2023, en augmentation depuis 5 ans.

Avis 2 définitif

Sommaire

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

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – janvier 2025

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

Nom commercial du Modèle	Références	IUD-ID de base	Diamètre externe (diamètre d'expansion des disques filiformes ; diamètre du vaisseau)
FLOWTRIEVER, S ^a	10-101	085029100710-101XD	4 mm ^b (12,5 mm ; 6-10 mm)
FLOWTRIEVER, M ^a	10-102	085029100710-102XF	4 mm ^b (17,5 mm ; 11-14 mm)
FLOWTRIEVER, L ^a	10-103	085029100710-103XH	4 mm ^b (22,3 mm ; 15-18 mm)
FLOWTRIEVER, X ^a	10-104	085029100710-104XK	4 mm ^b (28,0 mm ; 19-25 mm)
FLOWTRIEVER2, M	11-102	085029100711-102XS	4 mm ^b (NR ; 6-16 mm)
TRIEVER20 ^a	21-101	085029100721-101Y5	6,5 mm
TRIEVER 24 ^a	22-101	085029100722-101YG	8 mm
TRIEVER 16 ^a	25-101	085029100725-101ZH	5,3 mm
TRIEVER20 CURVE	21-201	085029100721-201YA	6,5 mm
FLOWSAVER	80-101	085029100780-10128	Taille du filtre : 40 µm Volume du réservoir : 60 mL
FLOWSTASIS	70-102 ^c	ND	Compatible fil de suture de taille 2-0 à 0
INTRI24	INTRI-24	085029100752-101ZP	NA

a : Références prise en charge sous le code LPP 5227636 désigné « SYSTEME FLOWTRIEVER INARI MEDICAL EUROPE » dans le cadre de la PECT1

b : Le diamètre externe du cathéter est identique, ces références se distinguent par le diamètre d'expansion de leurs disques filiformes.

c : La référence 70-701 relative au pack de 3 FLOWSTASIS ne fait pas partie de la demande

ND : non disponible

¹ Références prise en charge sous le code LPP 5227636 désigné « SYSTEME FLOWTRIEVER INARI MEDICAL EUROPE » dans le cadre de la PECT (arrêté du 26/01/2024 publié au JO du 23/01/2024): 10-101 Cathéter FLOWTRIEVER, P 00850291007000 Vaisseau de 6-10 mm de diamètre* ; 10-102 Cathéter FLOWTRIEVER, M 00850291007017 Vaisseau de 11-14 mm de diamètre* ; 10-103 Cathéter FLOWTRIEVER, G 00850291007024 Vaisseau de 15-18 mm de diamètre* ; 10-104 Cathéter FLOWTRIEVER, TG 00850291007055 Vaisseau de 19-25 mm de diamètre* ; 21-101 Cathéter TRIEVER 20 00850291007079 Diamètre externe 20 French = 6,5 mm ; 22-101 Cathéter TRIEVER 24 00850291007185 Diamètre externe 24 French = 7,6 mm ; 25-101 Cathéter TRIEVER 16 00850291007130 Diamètre externe 16 French = 5,3 mm

1.3 Conditionnement

Un kit SYSTEME FLOWTRIEVER comprend plusieurs conditionnements stériles à usage unique :

- Un premier conditionnement TRIEVER incluant les éléments suivants :
 - Un cathéter TRIEVER, quel que soit le modèle ;
 - Un dilateur ;
 - Une valve de connexion en "Y" avec une valve hémostatique rotative ainsi qu'un robinet d'arrêt ;
 - Une seringue à dépression VACLOCK de 60 mL.
- Un deuxième conditionnement FLOWTRIEVER incluant les éléments suivants :
 - Un cathéter FLOWTRIEVER, quel que soit le modèle ;
 - Une valve de connexion en "Y" avec une valve hémostatique rotative ainsi qu'un robinet d'arrêt.
- Un troisième conditionnement incluant le dispositif FLOWSAVER ;
- Un quatrième conditionnement inclut le dispositif FLOWSTASIS ;
- Un cinquième conditionnement inclut le dispositif INTRI24.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement de l'embolie pulmonaire, en association avec un traitement par anticoagulant, pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave :

- *à haut risque de décès prématuré en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse ;*
- *ou à risque intermédiaire-haut de décès prématuré, avec détérioration hémodynamique malgré un traitement par anti-coagulant bien conduit, en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse - ou indiqués à la thrombolyse mais dont le risque hémorragique exclut de facto cette dernière ;*

lorsque l'embolectomie chirurgicale n'est pas possible et après avis d'une équipe multidisciplinaire ».

Mise en perspective avec les indications du marquage CE

« Le système de récupération/aspiration FLOWTRIEVER est indiqué pour une utilisation dans le système vasculaire périphérique, les artères pulmonaires, et pour le traitement de l'embolie pulmonaire à risque intermédiaire et élevé chez les patients âgés de 18 ans ou plus jugés médicalement aptes à une thrombectomie mécanique. Le système de récupération/aspiration FLOWTRIEVER est prévu pour être utilisé dans le système vasculaire périphérique pour le traitement des embolies pulmonaires. Le cathéter TRIEVER20 CURVE doit être utilisé à l'intérieur du cathéter TRIEVER24. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est le *« traitement médical par anticoagulation seul »*.

1.4.3 ASA revendiquée

« Une Amélioration du Service Attendu de niveau I est revendiquée par rapport au traitement médical par anticoagulation seul. »

2. Historique du remboursement

Le SYSTEME FLOWTRIEVER composé du cathéter TRIEVER et du cathéter FLOWTRIEVER, a déjà été évalué pour la première fois par la Commission en date du 20/12/2022² dans le cadre d'une demande de prise en charge transitoire. L'arrêté relatif à sa prise en charge au titre de la prise en charge transitoire a été publié au journal officiel du 26/01/2024 (arrêté du 23/01/2024).³

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Tableau 1 : marquage CE des dispositifs du SYSTEME FLOWTRIEVER

Dispositifs	Classe	Notification
FLOWTRIEVER	Classe III	GMED, France
TRIEVER	Classe III	GMED, France
FLWSAVER	Classe IIa	GMED, France
FLOWSTASIS	Classe Is	GMED, France
INTRI24	Classe IIa	DSQ Med, Allemagne

3.2 Description

Le SYSTEME FLOWTRIEVER est composé des éléments suivants :

- **Le cathéter d'aspiration TRIEVER** est le cathéter guide et d'aspiration, ainsi qu'un dilateur préchargé, une valve de connexion en "Y" avec une valve hémostatique rotative, robinet d'arrêt et une seringue à dépression VACLOCK de 60 mL. Le cathéter TRIEVER 20 (emballé séparément) fournit un conduit pour le cathéter FLOWTRIEVER.
- **Le cathéter d'extraction FLOWTRIEVER** est un double conduit composé d'un cathéter externe flexible et d'un cathéter interne avec trois disques à mailles filiformes auto-expansibles en nitinol, une valve de connexion en "Y" avec une valve hémostatique rotative ainsi qu'un robinet d'arrêt.
- **Le dispositif FLWSAVER** est composé d'un adaptateur, d'un filtre de 40 µm avec un réservoir de 60 mL, d'un capuchon et d'une valve sans aiguille. L'objectif est de prélever le sang et le thrombus, de filtrer le sang à travers l'orifice de sortie du filtre. Le sang filtré et hépariné est réintroduit dans le système vasculaire du patient à l'aide d'une gaine ou d'un cathéter.
- **Le dispositif de compression manuelle FLOWSTASIS**, utilisé lorsque la fermeture du point de ponction se fait par suture, comprend un composant de serrage réglable et un dispositif d'enfilage préchargé.
- **La gaine d'introduction INTRI24** est équipée d'une valve d'hémostase permettant d'insérer ou retirer des dispositifs endovasculaires à travers la gaine ainsi que d'un dilateur (compatible avec un guide de 0,035").

² Avis de la Commission du 20/12/2022 relatif à SYSTEME FLOWTRIEVER composé du cathéter TRIEVER et du cathéter FLOWTRIEVER. HAS ; 2022. <http://www.has-sante.fr>

³ Journal officiel n° 0021 du 26/01/2024 [Arrêté du 23 janvier 2024 relatif à la prise en charge transitoire de certains produits et prestations en application de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

3.3 Fonctions assurées

Aspiration et extraction d'un thrombus afin de recanaliser un vaisseau occlus (branches principale et lobaires de l'artère pulmonaire) lors d'une embolie pulmonaire grave.

La taille minimale du vaisseau est de 6 mm. D'après le demandeur, hormis la taille minimale, aucune limitation anatomique liée à l'utilisation du SYSTEME FLOWTRIEVER n'existe.

Au cours d'une même intervention, plusieurs cathéters TRIEVER et FLOWTRIEVER peuvent être utilisés en fonction de l'anatomie et de la localisation du/des thrombus.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 76), l'acte associé à FLOWTRIEVER est référencé sous le chapitre « Désobstruction de l'artère pulmonaire ».

Code	Libellé de l'acte
DFNF002	Thrombolyse mécanique ou thromboaspiration de l'artère pulmonaire, par voie veineuse transcutanée.

En revanche afin d'éviter toute confusion avec l'acte DFNF001, il est proposé une modification de libellé pour : « *Thromboaspiration et/ou thrombectomie mécanique de l'artère pulmonaire, par voie veineuse 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 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

La CNEDiMTS a estimé dans son avis du 20/12/2022⁴ que le SYSTEME FLOWTRIEVER, composé du cathéter TRIEVER et du cathéter FLOWTRIEVER, est éligible à la prise en charge transitoire, au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du code de la sécurité sociale, dans l'indication retenue suivante :

« Traitement de l'embolie pulmonaire, en association avec un traitement par anticoagulant, pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave,

- à haut risque de décès prématuré en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse ;

⁴ HAS. 2022. Avis de la CNEDiMTS relatif au SYSTEME FLOWTRIEVER, composé d'un cathéter TRIEVER et d'un cathéter FLOWTRIEVER, 20/02/2022. www.has-sante.fr

- ou à risque intermédiaire-élevé de décès prématuré, avec détérioration hémodynamique malgré un traitement par anti-coagulant bien conduit, en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse ;
- lorsque l'embolectomie chirurgicale n'est pas possible et après avis d'une équipe multidisciplinaire. »

Les éléments suivants étaient disponibles :

- **Etude de faisabilité** Toma et al. (2020)⁵ à collecte et analyse rétrospectives des données chez les 34 patients consécutifs atteints d'embole pulmonaire à haut risque et risque intermédiaire-élevé de décès prématuré suivi en moyenne de 205 jours. L'aspiration par le cathéter T20 TRIEVER seul a permis de retirer le thrombus chez 22 patients ; le déploiement du disque FLOWTRIEVER a permis de retirer le thrombus chez 10 patients ; deux (2/34) échec sont survenus dont un décès.
- **Etude FLARE** avec la publication de Tu et al. (2019)⁶, prospective multicentrique, avec la première génération de SYSTEME FLOWTRIEVER, composé du cathéter TRIEVER et du cathéter FLOWTRIEVER, qui a inclus 106 patients ayant une embolie pulmonaire (EP) de risque intermédiaire avec stabilité hémodynamique, suivi 30 jours ; et l'analyse en sous-groupe FLARE ED avec la publication de Jaber et al. (2020)⁷. Dans l'analyse principale, le rapport VD/VG à 48 heures était réduit en moyenne de 0,38 mm chez les 104 patients analysés. Les patients inclus avaient une EP de risque intermédiaire sans détériorations hémodynamiques alors que les indications revendiquées s'adressent à des patients plus graves.
- **Etude FLASH** avec la publication de Toma et al. (2022)⁸ observationnelle prospective multicentrique relative à l'analyse intermédiaire chez 250 patients, majoritairement à risque intermédiaire-élevé sans mention du statut hémodynamique, suivis 30 jours. Le rapport du diamètre VD/VG moyen était diminué de 0,36 mm lors du suivi à 30 jours.

La Commission a estimé que les résultats de ces études, malgré leurs nombreuses limites, suggèrent que le SYSTEME FLOWTRIEVER, composé du cathéter TRIEVER et du cathéter FLOWTRIEVER, est susceptible de diminuer le rapport VD/VG 48 heures après la procédure et à 30 jours de suivi. Même si cette démonstration porte sur un critère intermédiaire, elle présume d'une amélioration des critères hémodynamiques ainsi que des constantes vitales. A noter que dans la plupart des cas, l'aspiration seule suffirait (environ 70% dans l'étude de faisabilité Toma et al. (2020)) pour obtenir une reperfusion.

La CNEDiMTS a recommandé que :

- La prise en charge implique une hospitalisation complète dans un établissement de santé disposant d'un plateau technique adapté comprenant une salle de cathétérisme en angiographie conditionnée comme un bloc opératoire en termes d'asepsie et ayant la possibilité de mettre en œuvre une technique de suppléance cardiovasculaire et une embolectomie chirurgicale et/ou une reperfusion instrumentale percutanée.
- La stratégie de traitement doit être validée par une équipe multidisciplinaire (dont par exemple, chirurgien cardiothoracique, radiologue interventionnel, anesthésiste/soins intensifs, cardiologue, pneumologue, chirurgien vasculaire...).

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

⁵ Toma C. et al. Percutaneous thrombectomy in patients with massive and very high-risk submassive acute pulmonary embolism. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;1–6.

⁶ Tu T. et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. JACC: Cardiovascular Interventions. 2019 May 13;12(9):859-69

⁷ Jaber W.A. et al. Percutaneous Thrombectomy in Emergency Department Patients with Pulmonary Embolism: The FLARE ED Sub-study. The Journal of emergency medicine. 2020 Feb 1;58(2):175-82.

⁸ Toma C. et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 2022

Rappel des précédentes recommandations professionnelles identifiées lors de la dernière évaluation

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (2019)⁹

Il est recommandé d'évaluer cliniquement, dès la prise en charge initiale, l'état hémodynamique des patients avec une EP (grade 1+). La présence d'un état de choc ou d'une hypotension artérielle définie par une PAS < 90 mmHg ou une chute de la PAS > 40 mmHg pendant au moins 15 minutes identifie les patients à haut risque de mortalité précoce.

Les patients à risque intermédiaire-élevé sont définis par un score sPESI ≥ 1 (ou PESI ≥ 86) associé à une dilatation du ventricule droit et une élévation des biomarqueurs identifie les embolies pulmonaires à risque intermédiaire-élevé. Les patients à risque intermédiaire faible sont définis par un score sPESI ≥ 1 (ou PESI ≥ 86) associé ou non à la présence d'une dilatation du ventricule droit ou d'une élévation des biomarqueurs.

En cas d'EP à haut risque [état de choc ou en cas d'instabilité hémodynamique (PAS < 90 mmHg pendant au moins 15 minutes)] et en l'absence de contre-indication absolue, il est recommandé d'administrer un traitement thrombolytique intraveineux (grade 1+). En cas d'EP de gravité intermédiaire-élevé, il est recommandé de ne pas administrer un traitement thrombolytique intraveineux en première intention (grade 1-).

Chez les patients avec une EP à haut risque et ayant une contre-indication ou après échec du traitement thrombolytique, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (grade 1+). Les centres experts ont été définis par la possibilité de mettre en œuvre une technique de suppléance cardiovasculaire et une embolectomie chirurgicale et/ou percutanée.

Chez les patients avec une EP à haut risque et ayant une contre-indication au traitement thrombolytique, ou après échec des thrombolytiques, il est suggéré de réaliser une embolectomie chirurgicale ou, en alternative, une reperfusion percutanée¹⁰ (grade 2+). Le choix entre ces deux techniques dépend notamment des moyens et de l'expertise locale.

Recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de European Respiratory Society (ERS) pour le diagnostic et la prise en charge de l'embolie pulmonaire aiguë (2020)¹¹

Définition et recommandations pour le diagnostic

Tableau 2 : Instabilité hémodynamique, qui définit l'embolie pulmonaire aiguë à haut risque, d'après l'ESC

Arrêt cardiaque	Choc obstructif	Hypotension persistante
Besoin de réanimation cardiopulmonaire	PAS < 90 mmHg ou vasopresseurs nécessaires pour obtenir une PAS ≥ 90 mmHg malgré un remplissage adéquat Et hypoperfusion des organes cibles (état mental altéré, peau froide moite, oligurie/anurie, augmentation des lactates sériques)	PAS < 90 mmHg ou chute de la PAS ≥ 40 mmHg durant plus de 15 minutes et non causée par une arythmie nouvelle, une hypovolémie ou un sepsis

Au moins une de ces manifestations cliniques, avec une dysfonction du ventricule droit (échographie transthoracique ou tomodensitométrie angiographie pulmonaire/angioscanner) indique une EP à haut risque.

⁹ Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) Version courte. [Revue des Maladies Respiratoires](#). 2019 ; 36 (2) : 249-283

¹⁰ La méthode de reperfusion recommandée n'est pas précisée.

¹¹ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603

Tableau 3 : Classification des patients selon le risque de décès précoce selon l'ESC

Risque de décès précoce		Indicateurs de risque			
		Instabilité hémodynamique	Paramètres cliniques d'EP sévère et/ou de comorbidités : PESI classe III-V ou sPESI ≥ 1a	Dysfonction VD à l'ETT ou à l'angioscanner	Troponinémie augmentée
Élevé		+	(+)	+	(+)
Intermédiaire	Intermédiaire-haut	-	+	+	+
	Intermédiaire-bas	-	+	1 (ou 0) présent	
Bas		-	-	-	Dosage optionnel : si fait, négatif

Une des présentations cliniques suivantes : arrêt cardiaque, choc obstructif (PAS < 90 mmHg ou vasopresseurs nécessaires pour avoir une PAS ≥ 90 mmHg malgré un remplissage vasculaire adéquat, en association avec une hypoperfusion des organes cibles) ou hypotension persistante (PAS < 90 mmHg ou chute de la PAS ≥ 40 mmHg pendant plus de 15 minutes, non causée par une arythmie nouvelle, une hypovolémie ou un sepsis)

En présence d'une instabilité hémodynamique, réaliser une échocardiographie transthoracique (ETT) immédiatement pour différencier une EP à haut risque d'autres situations graves.

➔ Recommandations pour la prise en charge à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire à haut risque

Il est recommandé que l'anticoagulation par héparine non fractionnée, incluant l'injection d'un bolus à la dose ajustée sur l'âge, soit commencée sans délai (I, C).

Une thrombolyse systémique est recommandée (I, B).

Une embolectomie pulmonaire chirurgicale est recommandée lorsque la thrombolyse est contre-indiquée ou a échoué (I, C).

Un traitement percutané peut être envisagé lorsque la thrombolyse est contre-indiquée ou a échoué (IIa, C).

Une ECMO peut être envisagée, en association avec une embolectomie chirurgicale ou percutanée, lorsqu'il y a un collapsus circulatoire réfractaire ou un arrêt cardiaque (IIb, C).

Aussitôt qu'une EP à haut risque est diagnostiquée (ou fortement suspectée), choisir la meilleure option de reperfusion (thrombolyse systémique, embolectomie chirurgicale, embolectomie percutanée), en prenant en compte les ressources et l'expertise disponibles dans son hôpital.

Tableau 4 : Contre-indications à la thrombolyse chez les patients atteints d'une EP à haut risque d'après l'ESC

Absolues	Relatives
– Antécédents d'AVC hémorragique ou AVC d'origine inconnue – AVC ischémique durant les 6 mois précédents – Tumeur du système nerveux central	– Accident ischémique transitoire durant les 6 mois précédents – Anticoagulation orale – Grossesse ou première semaine post-partum – Site de ponction non compressible

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – Traumatisme majeur, chirurgie ou blessure de la tête au cours des 3 semaines précédentes – Diathèse hémorragique – Saignement actif | <ul style="list-style-type: none"> – Réanimation traumatique – Utilisation de l'ECMO – Maladie hépatique avancée – Endocardite infectieuse – Ulcère gastroduodénal actif – Hypertension réfractaire (PAS >180 mmHg) |
|---|--|

➔ **Recommandations sur le traitement à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire à risque bas ou intermédiaire**

Initiation de l'anticoagulation

- Elle est recommandée sans délai, pendant que le processus diagnostique est en cours (I, C).
- Si l'anticoagulation est commencée par voie parentérale, une HBPM ou le fondaparinux est recommandé plutôt que l'héparine non fractionnée chez la plupart des patients (I, A).

Anticoagulation orale

- Lorsque l'anticoagulation orale est commencée chez un patient qui a une EP et qui peut prendre un AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban ou rivaroxaban), un AOD est recommandé de préférence à un AVK (I, A).
- Lorsque les patients sont traités par un AVK, un chevauchement avec l'anticoagulation parentérale est recommandé jusqu'à ce qu'un INR¹² à 2,5 (2,0-3,0) soit atteint (I, A).
- Les AOD ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère, pendant la grossesse et l'allaitement et en cas de syndrome des antiphospholipides (III, C).

Traitement de reperfusion

- Une thrombolyse systémique de sauvetage est recommandée en cas de détérioration hémodynamique pendant le traitement anticoagulant (I, B).
- Comme alternative à une thrombolyse systémique de sauvetage lorsqu'elle est contre-indiquée ou qu'elle a échoué, une embolectomie chirurgicale ou percutanée doit être envisagée en cas de détérioration hémodynamique pendant le traitement anticoagulant (IIa, C).
- Une thrombolyse systémique primaire en routine n'est pas recommandée (III, B).

En cas d'EP à risque intermédiaire-haut, la reperfusion n'est pas une option de première intention, mais la stratégie de prise en charge peut être prospectivement envisagée par l'équipe au cas où la situation se détériore.

➔ **Recommandation sur l'organisation d'une équipe pluridisciplinaire**

L'organisation d'une équipe pluridisciplinaire et d'un programme de prise en charge des EP à haut risque et de certaines EP à risque intermédiaire doit être envisagée, selon les ressources et expertises disponibles dans chaque hôpital (IIa, C).

Nouvelles recommandations professionnelles identifiées depuis la dernière évaluation

Aucune étude non spécifique n'est fournie par le demandeur. Cependant, un consensus d'experts de l'ESC et un rapport d'évaluation technologique du NICE ont été identifiés.

¹² International Normalized Ratio

Options de traitement percutané de l'embolie pulmonaire aiguë : consensus clinique par le groupe de travail de l'ESC sur la circulation pulmonaire et la fonction ventriculaire droite et l'Association européenne des interventions cardiovasculaires percutanées (2022)¹³

- Diverses techniques et systèmes de thérapie dirigée par cathéter sont disponibles, mais l'absence d'essais randomisés de grande envergure empêche des recommandations d'utilisation, tant en ce qui concerne la sélection des patients que le choix de la technique.
- Étant donné que l'embolie pulmonaire (EP) à haut risque est associée à un risque accru de mortalité, un traitement de reperfusion urgent, de préférence la thrombolyse systémique à dose complète, est recommandé.
- Une embolectomie chirurgicale ou une thérapie dirigée par cathéter (CDT) (incluant les techniques de fragmentation, d'aspiration, les techniques rhéolytiques, de thrombolyse locales, et par ultrasons) peuvent être envisagées chez les patients atteints d'EP à haut risque présentant une contre-indication à la thrombolyse systémique.
- Une reperfusion de secours, y compris une thérapie dirigée par cathéter, doit être envisagée chez patients présentant un échec du traitement initial (absence d'amélioration ou dégradation hémodynamique).
- Il est recommandé de mettre en place une équipe multidisciplinaire locale de spécialistes (PERT) pour optimiser et standardiser décisions de traitement pour les patients atteints d'EP aiguë sévère ou complexe.

Les auteurs indiquent également que la détection des signes précoces de la détérioration hémodynamique et du bon moment pour le traitement de reperfusion de secours dans l'EP à risque intermédiaire est un défi.

Recommandations relatives à la procédure interventionnelle de la thrombectomie percutanée pour l'embolie pulmonaire à risque intermédiaire ou élevé. NICE (2023)¹⁴

D'après le NICE, la procédure de thrombectomie mécanique réduit l'étendue du caillot dans la circulation, mais il n'y a pas suffisamment de preuves d'amélioration des résultats cliniques à court et à long terme. Les preuves sur la sécurité ne soulèvent pas de préoccupations majeures. La plupart des données concernent l'EP à risque intermédiaire. Il n'y a pas de données probantes issues d'essais contrôlés randomisés et très peu de données probantes de suivi à long terme, en particulier pour les critères de jugement rapportés par les patients.

Il existe un besoin non satisfait pour les personnes atteintes d'EP à haut risque lorsque les traitements alternatifs ne conviennent pas ou ont échoué, et cette procédure est la seule option de traitement. Ainsi, il est recommandé d'utiliser cette procédure avec des dispositions spéciales pour cette population.

En raison du manque de preuves, cette procédure n'est recommandée pour la recherche sur l'EP à risque intermédiaire ou à haut risque que lorsque les autres traitements ne sont pas appropriés.

¹³Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions ; EuroIntervention 2022;18: e623- e638

¹⁴ NICE. 2023. Interventional procedure overview of percutaneous thrombectomy for intermediate-risk or high-risk pulmonary embolism. [IPG778 overview final 20231129 \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/guidance/PG778/overview/intermediate-risk-or-high-risk-pulmonary-embolism) [consulté le 16/09/2024]

Tableau 5 : synthèse des recommandations du NICE relatives à la thrombectomie mécanique percutanée pour le traitement de la EP à haut risque ou à risque intermédiaire

Indications	Recommandations du NICE
Embolie pulmonaire (EP) à haut risque lorsque les alternatives thérapeutiques ne conviennent pas	Pour l'EP à haut risque chez les personnes qui ne peuvent pas avoir de thrombolyse, ou lorsqu'il n'existe pas d'autres options de traitement appropriées ou que les traitements alternatifs ont échoué, la thrombectomie percutanée ne peut être utilisée qu'avec des dispositions spéciales (équipe pluridisciplinaire et gouvernance, consentement éclairé et audit).
EP à risque intermédiaire ou à haut risque lorsque d'autres traitements conviennent	Pour l'EP à risque intermédiaire, ou à haut risque lorsque d'autres traitements conviennent, la thrombectomie pulmonaire ne doit être utilisée que dans le cadre d'une recherche clinique (essais contrôlés randomisés ou de registres) en évaluant : Sélection des patients, taille et position du caillot, degré de dysfonction ventriculaire droite, détails de la procédure, y compris le dispositif utilisé, résultats à court et à long terme.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouveaux éléments de preuve fournis par le demandeur sont :

- Une publication relative à l'étude FLAME ;
- Trois nouvelles publications portant sur l'étude FLASH ;
- L'étude Buckley et al. (2022)¹⁵ : compte tenu de son caractère monocentrique rétrospectif ainsi que du faible nombre de patients traités par FLOWTRIEVER (n=28), cette étude n'est pas retenue par la Commission.

L'étude Pebror T et al. (2024) monocentrique rétrospective a également été identifiée.

Étude FLAME (FLOWTRIEVER for Acute Massive PE - NCT04795167) Silver M. et al (2023) –plan d'analyse statistique et rapport d'étude non fournis.¹⁶

L'étude FLAME est une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non randomisée, non comparative et en groupes parallèles, ayant inclus 53 patients atteints d'embolie pulmonaire à **haut risque** et traités par FLOWTRIEVER entre mars 2021 et novembre 2022 dans 11 centres aux Etats-Unis.

L'étude vise à observer les résultats du traitement des patients atteints d'embolie pulmonaire à haut risque, traités avec le système FLOWTRIEVER.

Les références utilisées sont : TRIEVER 16, TRIVER 20, TRIEVER 24. Le cathéter TRIEVER CURVE n'a pas été utilisé. Les références du cathéter FLOWTRIEVER ne sont pas mentionnées. FLOWSAVER peut être utilisé. FLOWSTASIS et INTRI24 ne sont pas mentionnés.

Les patients adultes sont éligibles si l'équipe pluridisciplinaire déterminait que l'EP était la cause de leur choc et s'ils répondaient à au moins l'un des critères suivants :

¹⁵ Buckley J.R. et al. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. J Intensive Care Med. 2021 ; 8850666211036446.
¹⁶ Silver MJ, Gibson CM, Giri J, et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTrier Mechanical Thrombectomy or Other Contemporary Therapies: Results From the FLAME Study. Circ Cardiovasc Interv. 2023 Oct;16(10):e013406. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013406. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37847768; PMCID: PMC10573120.

- Pression artérielle systolique < 90 mmHg ou diminution de la pression artérielle systolique de ≥ 40 mmHg pendant > 15 minutes ;
- Besoin de support vasopresseur ;
- Réanimation après un arrêt cardiaque avec < 30 minutes de réanimation cardio-pulmonaire (RCP) et une échelle de coma de Glasgow >8.

Les principaux critères d'exclusion sont les suivants :

- Arrêt cardiaque hors de l'hôpital avec une échelle de coma de Glasgow ≤ 8 ;
- Arrêt cardiaque observé avec une RCP en cours ≥ 30 minutes ;
- Contre-indications aux anti-coagulants ;
- Hématocrite <28%, plaquettes < 25°000 μ L, INR>8
- Thrombus intracardiaque ou caillot en mouvement ;
- Antécédents ou des preuves actuelles de conditions médicales ou la participation à d'autres études cliniques qui empêcheraient l'inclusion.

Le critère de jugement principal est un critère composite intra-hospitalier de :

- Mortalité hospitalière toutes causes confondues,
- Changement pour une autre stratégie d'élimination du thrombus, défini comme le besoin d'un support circulatoire mécanique, ou une autre stratégie d'élimination du thrombus après que la stratégie de première ligne a été initiée. Cette nouvelle stratégie additionnelle ne doit pas avoir été prévue *a priori* comme une composante de la stratégie de traitement initiale.
- Détérioration clinique, définie comme la nécessité d'une nouvelle réanimation cardio-respiratoire (CPR), initiée par des vasopresseurs intraveineux afin de maintenir la PA systolique supérieure à 90mmHg chez un patient antérieurement normo-tendu, une ventilation mécanique chez une patient présentant antérieurement une ventilation normale, ou une ventilation non invasive par pression positive chez un patient antérieurement traité par canule nasale.
- Hémorragie majeure, défini comme une hémorragie de stade 3b, 3c, 5a, ou 5b selon l'échelle du BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*).

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- Mortalité durant l'hospitalisation ;
- Intervention de secours durant l'hospitalisation ;
- Détérioration clinique durant l'hospitalisation ;
- Saignements majeurs durant l'hospitalisation ;
- Évènements hémorragiques majeurs (BARC 3c) durant l'hospitalisation ;
- Évènements indésirables graves liés au dispositif ou au traitement primaire durant l'hospitalisation ;
- Complications liées au dispositif durant l'hospitalisation.

L'étude a prévu 3 bras :

- Groupe « *FLOWTRIEVER* » : patients atteints d'embolie pulmonaire à haut risque traités avec le SYSTEME FLOWTRIEVER ;
- Groupe « *autres traitements* » : patients atteints d'embolie pulmonaire à haut risque qui sont traités avec des thérapies autres que le SYSTEME FLOWTRIEVER comme traitement principal de l'EP à haut risque (ceci inclut les patients présentant initialement une EP à risque faible/intermédiaire qui sont initialement traités par anticoagulation seule et évoluent ensuite vers une EP à haut risque) ;

- Groupe « Traitements antérieurs » : patients présentant une EP à risque faible/intermédiaire qui reçoivent un traitement « avancé » mais évoluent ensuite vers une EP à haut risque dans le même établissement hospitalier.

La taille de l'échantillon de 71 patients du groupe FLOWTRIEVER a été calculée à partir de l'hypothèse suivante d'après l'avis de cliniciens experts : le critère d'évaluation principal composite (mortalité toutes causes confondues à l'hôpital, changement de stratégie, détérioration clinique et hémorragie majeure) devait survenir chez 18 % des patients du groupe FLOWTRIEVER. Cette hypothèse n'est pas argumentée.

Les analyses ont été effectuées séparément pour le bras FLOWTRIEVER et le bras « traitements conventionnels ». Aucune analyse statistique n'a été réalisée pour comparer directement les caractéristiques des patients ou les résultats entre les différents groupes de l'étude. Une comparaison indirecte a été réalisée avec un critère de performance calculé à partir de données de la littérature.

Comparaison indirecte à un critère de performance calculé à partir des résultats d'une méta-analyse de Silver et al. (2022) par rapport à un objectif issu de la littérature pour l'analyse intermédiaire¹⁷.

Le critère d'évaluation principal composite du bras FLOWTRIEVER a été comparé indirectement à un objectif calculé à partir des résultats 18 études publiées relative à l'EP à partir d'une méta-analyse du même auteur. Le protocole avait prévu un calcul à partir de 22 études.

La méta-analyse a été réalisée suivant les directives PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), et enregistrée auprès de PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews* ; CRD42020219695).

Chacune des 18 études, sur les 24 études incluses dans la méta-analyse, a rapporté des résultats relatifs à au moins 1 composante du critère composite principal et ont été incluses dans l'élaboration de cet objectif de performance. Par exemple, le critère de détérioration clinique a été calculé à partir d'une seule étude rétrospective ayant inclus 32 patients.

Les études incluses dans la méta-analyse ainsi que dans le calcul de l'objectif de performance sont de faible niveau de preuve, en grande majorité rétrospectives (13/18) et parfois de petits effectifs (n=23). Une seule étude est une ECR.

Les taux d'événements signalés chez les patients atteints d'EP à haut risque ont été calculés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires : mortalité toutes causes confondues à l'hôpital (29,5 % ; IC à 95 % : 20,6 %-37,9 %), changement pour une autre stratégie d'élimination du thrombus (30,3 % ; IC à 95 % : 15,5 %-50,7 %), détérioration clinique (15,6 % ; IC à 95 % : 6,7 %- 32,5 %) et les saignements majeurs BARC 3b/3c/5a/5b (11,5 % ; IC à 95 % : 6,0 %-21,0 %).

Cet objectif de performance a été établi à 32,0 % en faisant la moyenne des 4 critères méta-analytiques de 21,5%, puis en arrondissant au pourcentage supérieur le plus proche et en ajoutant une marge de 10 %. La valeur de cette marge de 10% n'est pas argumentée ni justifiée.

Un test de proportion binomiale avec une approximation normale et $\alpha = 0,05$ a été utilisé pour comparer le résultat final à l'objectif de performance.

Une analyse intermédiaire (pour évaluer un arrêt prématuré de l'étude) a été réalisée après l'inclusion de 50 patients en utilisant la méthode *O'Brien-Fleming*. Le résultat attendu du critère d'évaluation principal dans le bras FLOWTRIEVER est évalué par rapport à l'objectif calculé indirectement à partir de

¹⁷ Silver MJ, Giri J, Duffy JGA, Jaber WA, et al. Incidence of mortality and complications in high-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2023;2:100548. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100548>.

données de la littérature. Lors de l'analyse intermédiaire, le seuil du score Z était de - 2,0311 et le seuil de la valeur P était de 0,0211 pour le succès. L'analyse intermédiaire visait à déterminer si l'étude doit être arrêtée prématurément en raison du succès. L'étude a été arrêtée prématurément par décision des investigateurs à la suite de l'analyse intermédiaire des résultats du critère de jugement principal, réalisée après l'inscription de 50 patients dans le groupe FLOWTRIEVER.

Caractéristiques des patients

Sur 115 patients atteints de PE à haut risque recrutés entre mars 2021 et novembre 2022 depuis 11 sites aux États-Unis,

- 53 ont été inclus au groupe « *FLOWTRIEVER* »
- 61 dans le groupe « *Autres traitements* » dont :
 - Thérapie thrombolytique systémique pour 42 patients (68,9%) ;
 - Anticoagulation seule pour 14 patients (23%) ;
 - Thrombolyse dirigée par cathéter pour 4 patients (6,6%) ;
 - Thrombectomie chirurgicale pour 1 patient (1,6%).
- 1 patient dans le groupe « *Traitements antérieurs* ». Le patient a été traité antérieurement par anti-coagulation, thrombolytiques systémiques et thrombolyse dirigée par cathéter, puis par FLOWTRIEVER. Il est décédé 3 jours après l'intervention.

Tableau 6 : caractéristiques des patients de l'étude FLAME selon Silver et al. (2023)

Caractéristiques	Groupe FLOWTRIEVER (n =53)	Groupe Autres traitements (n = 61)
Antécédents		
Insuffisance cardiaque congestive	1/51 (2,0%)	1/59 (1,7%)
BPCO	2/51 (3,9%)	3/56 (5,4%)
Hypertension systémique	37/51 (72,5%)	41 (67,2%)
Hypertension pulmonaire	4/48 (8,3%)	2/59 (3,4%)
Embolie pulmonaire	7 (13,2%)	7/60 (11,7%)
Thrombose veineuse profonde	16/52 (30,8%)	12/60 (20,0%)
Contre-indication aux thrombolytiques	22 (41,5%)	7/60 (11,7%)
– Absolue	6 (11,3%)	3/60 (5%)
– Relative	16 (30,3%)	4/60 (6,7%)
Caractéristiques cliniques à l'admission ou au diagnostic de l'EP à haut risque		
Stade de choc (SCAI¹⁸)		
A	2 (3,8%)	1 (1,6%)
B	11 (20,8 %)	6 (9,8%)
C	29 (54,7%)	22 (36,1%)
D	5 (9,4%)	12 (19,7%)
E	6 (11,3%)	20 (32,8%)
Pression systolique, mmHg	97,4 ± 21,4	93,5 ± 33,4

¹⁸ Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

Pression diastolique, mmHg	65,5 ± 14,7	57,8 ± 23,5
Supplémentation en O2	38 (71,7%)	47 (77,0%)
– Canule nasale	25 (47,2%)	17 (27,9%)
– Masque facial	5 (9,4%)	10 (16,4%)
– Intubation	8 (15,1%)	20 (32,8%)
Motif du diagnostic d'EP à haut risque		
Pression systolique < 90 mmHg pendant 15 min ou diminution > 40 mmHg pendant au moins 15 min	34 (64,2%)	31 (50,8%)
Besoin de vasopresseurs	32 (60,4%)	46 (75,4%)
Réanimation après un arrêt cardiaque avec < 30 min de RCP et Glasgow > 8	11 (20,8%)	20 (32,8%)

Les différents groupes n'étaient pas comparables à l'inclusion. Par exemple :

- 22 patients (41,5%) du groupe FLOWTRIEVER et 7 patients (11,7%) du groupe « autres traitements » avaient une contre-indication aux thrombolytiques. Concernant les données disponibles dans la méta-analyse du calcul de l'objectif de performance (n=124), 59 % des patients du groupe historique présentaient une contre-indication aux thrombolytiques
- 15% des patients du groupe FLOWTRIEVER et 33% du groupe « autres traitements » étaient intubés. Concernant les données disponibles dans la méta-analyse du calcul de l'objectif de performance (n=87), 47 % des patients du groupe historique étaient intubés ;
- 21% des patients du groupe FLOWTRIEVER et 33% du groupe « autres traitements » ont eu un arrêt cardiaque. Concernant les données disponibles dans la méta-analyse du calcul de l'objectif de performance (n=351), 43 % des patients du groupe historique ont eu un arrêt cardiaque.
- 21% des patients du groupe FLOWTRIEVER et 53% du groupe « autres traitements » présentaient un stade de choc SCAI D ou E.

Le délai médian jusqu'au début du traitement était de 6,1 heures dans le groupe FLOWTRIEVER et de 4,1 heures dans le groupe « autres traitements ».

- Le dispositif FLOWSAVER pour le retour sanguin a été utilisé chez 20% des patients (10/50) du groupe FLOWTRIEVER. La perte de sang estimée était en moyenne 50,0 mL pour les 10 procédures l'ayant utilisé (100,0 mL en moyenne pour l'ensemble des patients traités par FLOWTRIEVER).

Le nombre de patients ayant été traités uniquement par aspiration n'est pas disponible.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est de 17,0% (IC à 95% : 8,1%-29,8%) (9/53 patients) dans le groupe FLOWTRIEVER, inférieur à l'objectif de performance calculé de 32,0% (p=0,0169 < 0,0211).

Chez les patients du groupe « traitements conventionnels », le critère de jugement principal a été atteint chez 39/61 (63,9% ; IC à 95% : 50,6%-75,8%), incluant 28/42 (66,7%) des patients traités avec des thrombolytiques systémiques et 10/14 (71,4%) des patients traités uniquement par anticoagulation.

Tableau 7 : Résultats de l'étude FLAME d'après Silver M. et al (2023)

Critère	Groupe FLOWTRIEVER (n =53)	Groupe « Autres traitements » (n=61)	Objectif de performance calculé (% [IC à 95%])
Critère composite	9/53 17,0% (8,1-29,8%)	39/61 63,9% (50-75,8%)	32,0%
Mortalité hospitalière toutes causes confondues**	1,9% (0-10,1%)	29,5% (18,5-42,6%)	28,5% (20,6-37,9%)
Changement pour une autre stratégie d'élimination des thrombus	3,8% (0,5-13%)	26,2% (15,8-39,1%)	30,3 % (15,5-50,7%)
Détérioration clinique	15,1% (6,7-27,6%)	21,3% (11,9-33,7%)	15,6 % (6,7%- 32,5%)
Saignements majeurs BARC 3b/3c/5a/5b	11,3% (4,3-23%)	24,6% (14,5-37,3%)	11,5 % (6,0-21,0%)

** p groupe FLOWTRIEVER vs objectif de performance calculé : 0,0169 < 0,0211

Critères de jugement secondaires

Mortalité durant l'hospitalisation

Dans le groupe FLOWTRIEVER, 1 patient sur 53 est décédé durant l'hospitalisation soit 1,9% (IC à 95% : 0,0%-10,1%). Dans le groupe « traitements conventionnels », 18 patients sur 61 sont décédés, soit 29,5% (IC à 95% : 18,5%-42,6%). La mortalité à 30 jours n'est pas reportée.

Changement pour une autre stratégie d'élimination des thrombus

Chez les patients du groupe FLOWTRIEVER, 2 sur 53 ont nécessité une intervention de secours, soit 3,8% (IC à 95% : 0,5%-13,0%). Dans le groupe « Autres traitements », 16 patients sur 61 ont eu besoin de cette intervention, soit 26,2% (IC à 95% : 15,8%-39,1%).

Détérioration clinique

Dans le groupe FLOWTRIEVER, 8 patients sur 53, ont connu une détérioration clinique, représentant 15,1% (IC à 95% : 6,7%-27,6%). Dans le groupe « Autres traitements », cette détérioration a été observée chez 13 patients sur 61, soit 21,3% (IC à 95% : 11,9%-33,7%).

Saignements majeurs

Dans le groupe FLOWTRIEVER, 6 patients sur 53 ont présenté des saignements majeurs, soit 11,3% (IC à 95% : 4,3%-23,0%). Dans le groupe « Autres traitements », 15 sur 61 ont eu des saignements majeurs, ce qui correspond à 24,6% (IC à 95% : 14,5%-37,3%).

Événements hémorragiques majeurs

Aucun événement hémorragique majeur de type BARC 3c n'a été observé dans le groupe FLOWTRIEVER. Dans le groupe « Autres traitements », 2 des 42 patients ayant reçu des thrombolytiques systémiques, soit 4,8%, ont présenté ce type d'événement.

Événements indésirables graves liés au dispositif ou au traitement primaire

Dans le groupe FLOWTRIEVER, 10 patients sur 53, soit 18,9%, ont présenté des événements indésirables graves liés au dispositif ou à la thérapie. Dans le groupe « *Autres traitements* », 23 patients sur 61, soit 37,7%, ont présenté de tels événements.

Complications liées au dispositif

Chez les patients du groupe FLOWTRIEVER, 12 sur 53, soit 22,6% (IC à 95% : 12,3%-36,2%), ont eu des complications liées au dispositif, les plus courantes étant une diminution de l'hémoglobine ou une anémie. Dans le groupe « *Autres traitements* », « 10 patients sur 61, soit 16,4% (IC à 95% : 8,2%-28,1%), ont présenté des complications liées au dispositif.

Discussion

Aucune comparaison directe n’a pu être réalisée dans l’étude FLAME.

Le calcul initial de la taille de l’échantillon n’est pas argumenté.

Le calcul de l’objectif de performance a priori ne peut être vérifié.

Le calcul de l’objectif de performance méta-analytique dépend en grande partie de littérature de faible niveau de preuve, rétrospective, avec une grande variabilité au niveau des données manquantes et de l’adjudication clinique.

Cet objectif de performance est établi en faisant la moyenne des 4 critères méta-analytiques, en ajoutant une marge de 10 %. La valeur de cette marge n’est pas argumentée ni justifiée.

Il n’est pas possible de s’assurer que la population de patients historiques présentait des caractéristiques similaires à l’un ou l’autre des bras de traitement. Il est même observé des caractéristiques qui semblent plus favorables pour les patients du groupe FLOWTRIEVER. De plus, le choix du traitement étant à la discrétion des médecins, le biais de sélection pouvait créer des différences dans les caractéristiques des patients entre les registres parallèles.

L’inclusion consécutive des patients sur chaque site n’a pas pu être garantie.

La mortalité à 30 jours n’est pas reportée.

Les auteurs concluent que, malgré des difficultés de réalisation, des essais randomisés diminuant les biais de sélection fourniraient des données robustes sur le bénéfice potentiel du système FLOWTRIEVER dans l’EP à haut risque ; ou a minima d’autres types de méthodologie plus robustes (comme essai en cluster, cohortes de préférences, appariement de propension ou ECR intégrés dans des systèmes de dossiers de santé électroniques...).

Étude FLASH - Toma C. et al. (2023), Khandhar S. et al. (2023), Horowitz J. et al. (2024) - plan d’analyse statistique et rapport d’étude non fournis.

Tableau 8. Nouvelles publications relatives à l’études FLASH

Etude	Année	Premier auteur	Journal	Titre
FLASH	2023	Toma C. ¹⁹	EuroIntervention	Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism.

¹⁹ Toma C. et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2023; 18(14): 1201-12

	2023	Khandhar S. ²⁰	JSCAI	Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-month FLASH Registry Results.
	2024	Horowitz J. ²¹	JSCAI	Mechanical Thrombectomy for High-Risk pulmonary embolism: insights from the cohort of the FLASH registry.

L'étude FLASH prospective multicentrique a pour objectif d'évaluer le traitement par FLOWTRIEVER en vie réelle chez des patients ayant une **EP de risque intermédiaire ou à haut risque**.

Les critères d'inclusion sont les patients de plus de 18 ans qui présentaient des signes et symptômes cliniques d'EP aiguë avec un défaut de remplissage proximal dans au moins une artère pulmonaire principale ou lobaire et qui étaient traités pour une EP avec le système FLOWTRIEVER à la discrétion de l'investigateur.

Les critères d'exclusion sont l'impossibilité d'une anticoagulation, une intolérance connue aux produits de contraste radiographiques, une inéligibilité à la thrombectomie mécanique, une espérance de vie inférieure à 30 jours ou une participation actuelle à une autre étude portant sur un traitement par médicament ou dispositif expérimental qui pourrait interférer avec la participation à FLASH.

Les patients inclus ont été classés comme étant à risque intermédiaire (incluant le risque intermédiaire-élevé et le risque intermédiaire-faible) ou à haut risque. Le suivi a eu lieu à 48 heures, 30 jours et 6 mois.

La détérioration hémodynamique intra-procédure est définie dans cette étude comme la survenue d'un ou plusieurs des événements documentés suivants :

- Hypotension avec pression artérielle systolique < 90 mm Hg durant au moins 30 minutes, ne répondant pas à la réanimation liquidienne et nécessitant l'ajout ou l'augmentation de dose des vaso-presseurs
- Chute de la pression artérielle systolique de 40 mm Hg ou plus, d'une durée d'au moins 30 minutes et l'hypoperfusion des organes cibles
- Arrêt cardiaque nécessitant une réanimation cardiorespiratoire
- Bradycardie de plus de 10 minutes, accompagnée d'hypotension, et nécessitant une intervention pharmacologique ou l'insertion d'un stimulateur cardiaque
- Tachycardie ou fibrillation ventriculaire nécessitant une intervention pharmacologique ou défibrillation

Cette analyse de sous-groupe rapporte uniquement les résultats des 800 patients prévus dans la cohorte des États-Unis. Les résultats des (200) patients européens ne sont pas présentés.

Caractéristiques des patients

De décembre 2018 à décembre 2021, 800 patients présentant une EP aiguë à haut risque ou à risque intermédiaire ont été recrutés dans 50 sites américains. La population analysée est de 799 patients, car un patient a été jugé inéligible après l'inscription parce qu'il répondait à un critère d'exclusion (rapport RV/LV <0,9).

²⁰ Khandhar S. et al. Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-month FLASH Registry Results. JSCAI; 2023

²¹ Horowitz JM, Jaber WA, Stegman B, et al. Mechanical Thrombectomy for High-Risk Pulmonary Embolism: Insights From the US Cohort of the FLASH Registry ; Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, Volume 3, Issue 1, 2024, 101124, ISSN 2772-9303, <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2023.101124>.

54,0 % des patients étaient des hommes et l'âge moyen était de $61,2 \pm 14,6$ ans. Une thrombose veineuse profonde (TVP) concomitante était présente chez 65,0 % des patients.

La plupart (92,1 %) des patients présentaient une EP à risque intermédiaire. 76,7% ont été classés avec une EP à risque intermédiaire-élevé. Il n'est pas défini ni indiqué combien de patients avec une EP à risque intermédiaire-élevé ont présenté une instabilité hémodynamique. Enfin, 7,9 % une EP à haut risque. Près d'un tiers (32,1%) des patients présentent une contre-indication aux thrombolytiques. Il n'est pas précisé s'il s'agit d'une contre-indication absolue. Le risque hémorragique chez les patients présentant une EP à risque intermédiaire-élevé indiqués à la thrombolyse systémique n'est pas défini.

Plusieurs itérations de conception du système FLOWTRIEVER ont eu lieu au cours de la période d'inscription à l'étude FLASH, dont des modifications de flexibilité et de capacité de suivi. Les dernières références utilisées sont : TRIEVER 16, TRIVER 20, TRIEVER 24. Le cathéter TRIEVER CURVE a pu être utilisé après sa disponibilité. Il n'est pas précisé les proportions des diverses références. Les références du cathéter FLOWTRIEVER ne sont pas mentionnées. FLOWSAVER a été utilisé après 2021 à la discrétion du médecin. FLOWSTASIS en INTRI24 ne sont pas mentionnés.

Sur les 799 patients de la population analysée, 599 (75,0%) ont terminé le suivi :

- 88 patients ont été perdus de vue (11,0%) ;
- 56 patients ont refusé d'être suivis / se sont retirés de l'étude (7,0%) ;
- 29 patients sont décédés (3,6%) ;
- 27 patients se sont retirés de l'étude pour d'autres raisons (3,4%).

La durée moyenne de suivi est de 204 ± 46 jours.

Description de la procédure

La majorité des patients (86,6 %) ont reçu une anesthésie locale avec sédation.

La plupart des sites d'accès (99,5 %) utilisaient la veine fémorale ou la veine fémorale commune.

Le temps médian de l'intervention a duré 43 minutes (29-62).

Dix-neuf patients (2,4 %) ont reçu traitement additionnel de l'EP : 18 (2,3 %) avec une thrombolyse dirigée par cathéter et 1 (0,1 %) avec un autre dispositif de thrombectomie mécanique percutanée.

Une ECMO a été utilisée chez 3 (0,4 %) patients.

La perte de sang médiane estimée par intervention était de 225 mL (95-400). Le dispositif FLOWSAVER a été utilisé pour 82 patients (10,3 %), après à sa disponibilité en juillet 2021, avec une perte de sang médiane estimée à 100 mL (50-200).

Il n'y a pas eu de conversion vers une chirurgie ouverte.

283 (37,4%) patients ont passé la nuit dans une unité de soins intensifs, avec séjour médian de 1 nuit (1-2). La durée médiane du séjour complet à l'hôpital après l'intervention était de 3 nuits (2-5).

Les résultats ne sont pas détaillés en fonction de la classification du risque dans l'analyse principale. Une étude post hoc a été réalisée chez 63 patients à haut risque.

Le nombre de patients ayant été traités uniquement par aspiration n'est pas disponible.

Critère de jugement principal à 48 heures

Le critère principal est un critère composite d'événements indésirables majeurs dans les 48 heures suivant la procédure, comprenant les décès liés au dispositif, les hémorragies majeures et les événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure.

Dans les 48 heures suivant la procédure, 1,8% (14 patients sur 788) des patients ont subi des événements indésirables majeurs, dont 11 saignements majeurs (1,4 %) et 3 événements majeurs intra-procéduraux (0,4 %).

Critères de jugement secondaires à 48 heures et à 30 jours (Toma et al. 2023)

A 30 jours, le statut est connu pour 734 patients (90,9%).

Mortalité toute cause

Deux décès sont survenus à 48 heures (2/794 ; 0,25%) mais n'ont pas été liés au dispositif. Quatre autres décès sont survenus dans les 30 jours (6/734 ; 0,82%).

Pression artérielle pulmonaire

La pression artérielle pulmonaire moyenne est de 32,6 mmHg avant la procédure, chez 779 patients. La pression artérielle pulmonaire moyenne post-procédure est de 24,9 mmHg, chez 767 patients.

Rapport VD/VG à 48 heures

Le rapport diamètre VD/VG moyen est de $1,23 \pm 0,36$ mesuré chez 582 patients avant la procédure. Il est de $0,98 \pm 0,31$ mesuré chez 187 patients à 48 heures.

Critères de jugement secondaires à 6 mois (Khandar et al. (2023))

Mortalité à 6 mois

La mortalité toutes causes à 6 mois de suivi est de 4,6% (29/628 patients). Aucun décès n'est lié à FLOWTRIEVER.

Sécurité à 6 mois

Au total, 103 événements indésirables graves ont été signalés chez 84 patients (13,2%) lors du suivi de l'étude. Parmi ceux-ci, 101 ont été jugés sans relation avec FLOWTRIEVER, et les 2 restants ont été considérés comme ayant une relation inconnue avec le dispositif.

Maladie thromboembolique chronique à 6 mois

A 6 mois, des signes de maladie thromboembolique chronique ont été signalés chez 11 patients (1,9%), et des signes d'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique ont été observés chez 6 patients (1,0%).

Utilisation prolongée d'anticoagulants

Parmi les patients ayant complété la visite de suivi à 30 jours, 89,9% étaient traités avec un anticoagulant. A 6 mois, 91,2% des patients ont reçu un traitement anticoagulant (dont 87,2% des

patients sous anticoagulant oraux directs, et le reste sous antagonistes de la vitamine K ou d'autres agents).

Fonction du ventricule à 6 mois

Le ratio moyen VD/VG est de $0,80 \pm 0,28$ à 6 mois.

La pression systolique moyenne est de $27,3 \pm 8,9$ mm Hg à 6 mois.

La proportion de patients avec une pression systolique VD de ≤ 40 mm Hg est à 93,5% à 6 mois.

La proportion de patients avec une fonction ventriculaire normale est de 95,1% à 6 mois.

La proportion de patients présentant une taille de VD normale est de 88,2% à 6 mois.

Qualité de vie

Le score médian PEmb-QoL²² est de 4,85 (0,67-17,18) lors de la visite de 6 mois.

Test de marche

La distance médiane parcourue est de 398,1m (300,0-490,0) m à 6 mois.

Résultats chez les 63 patients ayant une EP à haut risque (Horowitz et al. (2023))

Une analyse *a posteriori* sur les 63 patients atteints d'EP à haut risque a été réalisée. Aucun décès n'a été observé durant la procédure et à 48h. Aucun décès concernant les 61 (96,8%) patients suivis à 30 jours n'a été observé. Il n'y a pas eu de saignements majeurs ou de complications reliées à la procédure ou au dispositif à 48 heures. Il y a eu 4 EIG non reliés à FLOWTRIEVER à 48 heures.

Discussion

Il ne s'agit pas de l'analyse finale prévue au protocole. Cette analyse de sous-groupe rapporte uniquement les résultats des patients dans la cohorte des États-Unis sans tenir compte des patients européens.

Aucune comparaison directe avec d'autres options de traitement n'a pu être réalisée dans l'étude FLASH à un seul bras.

Il n'y a pas eu d'analyse en sous-groupe pour les patients avec une EP à risque intermédiaire-élevé avec détérioration hémodynamique documentée.

Les résultats des critères secondaires, dont la pression artérielle pulmonaire et le ratio VD/VG, sont calculés sur des nombres de patients différents avant et après la procédure, sans gestion des données manquantes.

Étude Pebror et al. (2024)²³

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique américaine ayant inclus 286 patients traités par le cathéter d'aspiration TRIEVER.

²² Un score plus bas indique une meilleure qualité de vie.

²³ Pebror T, Schmitz AW, Gauger A et al. Large-bore Aspiration Thrombectomy with the FlowTrievers System for the Treatment of Pulmonary Embolism: A Large Single-Center Retrospective Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2024 ; 47 :1181–1189

Le choix du traitement a été pris par une équipe multidisciplinaire composée d'un urgentiste, d'un radiologue interventionnel et d'un pneumologue spécialisé en soins critiques.

Concernant la procédure, seule l'aspiration avec le cathéter TRIEVER (16 Fr, 20 Fr, ou 24 Fr) est réalisée dans ce centre. L'aspiration est répétée au besoin. L'extraction par FLOWTRIEVER n'est pas utilisée. FLOSAVER a été utilisé dans la plupart des procédures après sa mise à disposition (août 2021).

Sur les 286 patients inclus, 75,2 % présentaient un risque intermédiaire-élevé, 15,7% un risque intermédiaire bas, 8% un haut risque et 1% un bas risque. L'âge moyen était de 60,5 ans. 34,8 % (n = 8) des patients à haut risque ont présenté un arrêt cardiaque avant la procédure de thrombectomie. Aucun patient n'a été traité par traitement thrombolytique pendant la procédure, mais 4,5 % (n = 13) ont reçu une thérapie thrombolytique avant l'intervention.

Le succès technique a été considéré comme atteint par les investigateurs dans 96,9 % (n = 277 des cas). Sur les 9 défaillances techniques, 7 concernaient des embolies qui n'ont pas pu être aspirés (dont 2 décès), 1 procédure n'a pas pu être accomplie pour raisons non documentées, et 1 procédure a été arrêtée à cause d'un pseudo-anévrisme de l'artère pulmonaire.

Concernant les complications survenues durant la procédure : 2 hémorragies majeures (0,7 %), 2 lésions vasculaires pulmonaires (0,7 %) et 4 décompensations (1,4 %) associées à l'intervention ont été signalées.

Les taux de mortalité toutes causes confondues à 7 jours et à 30 jours étaient respectivement de 2,4 % et 6,7 %, et le taux de mortalité lié à l'embolie pulmonaire à 30 jours de 3,5 %. Le taux de mortalité à 7 jours chez les patients à haut risque était de 21,7 %.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude FLASH et dans l'étude FLAME sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

D'après le consensus clinique de l'ESC (2022)¹³, une analyse de la base de données MAUDE a été réalisée (jusqu'en septembre 2019), concernant FLOWTRIEVER il y a eu 2 décès par arrêt cardiaque sans diagnostic, 2 décès pour saignements majeurs, 2 saignements majeurs sans décès, 1 nouvelle procédure requise, 1 embolisation distale, 1 dommage vasculaire, 1 effet non fatal non classé, aucune complication technique rapportée.

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent entre 2018 et le 31 juillet 2024 :

- Dans le monde (Europe exclue) : 0,04% événements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées de type décès (57,5%), intervention nécessaire pour prévenir un décès ou une blessure sérieuse (34%), autre événement indésirable grave n'ayant pas entraîné une blessure sérieuse ou un décès (8,5%).
- En Europe (France exclue) : 0,16 % événements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées de type décès (30%), intervention nécessaire pour prévenir un décès ou une blessure sérieuse (20%), autre événement indésirable grave n'ayant pas entraîné une blessure sérieuse ou un décès (50%).

- En France : 0,29 % événements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées de type intervention nécessaire pour prévenir un décès ou une blessure sérieuse (100%).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études spécifiques au SYSTÈME FLOWTRIEVER sont disponibles.

- L'étude FLAME observationnelle prospective multicentrique chez 53 patients atteints d'embolie pulmonaire à haut risque et traités par le SYSTÈME FLOWTRIEVER.

Le critère de jugement principal est de 17,0% (IC à 95% : 8,1%-29,8%) (9/53 patients) dans le groupe SYSTÈME FLOWTRIEVER. La comparaison avec l'objectif de performance est difficilement interprétable car le calcul n'est pas argumenté et les populations non comparables. Un patient sur les 53 traités par le SYSTÈME FLOWTRIEVER est décédé durant l'hospitalisation soit 1,9% (IC à 95% : 0,0%-10,1%). Les données de mortalité à 30 jours ne sont pas disponibles.

Dix patients sur 53, soit 18,9%, ont présenté des événements indésirables graves liés au dispositif ou à la thérapie.

- Les résultats de l'étude FLASH, observationnelle, multicentrique, aux Etats-Unis chez 800 patients ayant une EP de risque intermédiaire ou à haut risque.

Cette étude a fait l'objet de plusieurs publications dont une analyse globale à 48 heures et à 30 jours, un suivi à 6 mois ainsi qu'une analyse en sous-groupes définies a posteriori. La majorité des patients présentaient une EP de risque intermédiaire-élevé (76,7%) sans mention du statut hémodynamique ; 7,9% avaient une EP à haut risque ; et 32,1% avaient des contre-indications aux thrombolytiques.

Concernant le critère principal, 1,8% (14 patients sur 788) des patients ont subi des événements indésirables majeurs, dont 11 saignements majeurs (1,4 %) et 3 événements majeurs intra-procéduraux (0,4 %) à 48 heures. La mortalité toutes causes à 6 mois de suivi est de 4,6% (29/628 patients).

Le statut hémodynamique des patients atteints d'EP à risque intermédiaire-élevé n'est pas renseigné. Le nombre de patients indiqués à la thrombolyse mais dont le risque hémorragique excluait de facto cette dernière n'est pas disponible.

Les résultats des critères secondaires, dont la pression artérielle pulmonaire et le ratio VD/VG, sont calculés sur des nombres de patients différents avant et après la procédure, sans gestion des données manquantes.

Une analyse a posteriori sur les 63 patients atteints d'EP à haut risque a été réalisée. Aucun décès n'a été observé à 30 jours chez les 61 patients suivis.

Les résultats des 200 patients européens ne sont pas disponibles.

- L'étude monocentrique rétrospective Pebror et al. (2024) chez 286 patients ayant une EP de risque intermédiaire ou à haut risque.

Seule l'aspiration avec le cathéter TRIEVER était utilisée. Les taux de mortalité toutes causes confondues à 7 jours et à 30 jours étaient respectivement de 2,4 % et 6,7 %, et le taux de mortalité lié à l'embolie pulmonaire à 30 jours de 3,5 %. Le taux de mortalité à 7 jours chez les patients à haut risque uniquement était de 21,7 %.

- Le nombre de patients ayant été traités uniquement par aspiration n'est pas disponible, ni dans l'étude FLASH ni dans l'étude FLAME. Pour rappel, dans la plupart des cas,

l'aspiration seule suffirait (environ 70% dans l'étude de faisabilité Toma et al. (2020)²⁴) pour obtenir une reperfusion. Seule l'aspiration était utilisée dans le centre unique de l'étude Pebror et al. (2024). Le nombre moyen de dispositifs par procédure n'est pas disponible.

- Aucune étude de bon niveau de preuve, permettant une comparaison directe avec une alternative thérapeutique, n'est disponible.
- Les résultats de l'étude PEERLESS, essai contrôlé randomisé multicentrique ayant pour objectif de comparer SYSTEME FLOWTRIEVER par rapport à la thrombolyse dirigée par cathéter dans le traitement de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë à risque intermédiaire-élevé, annoncés pour octobre 2023 lors de la précédente évaluation relative à la prise en charge transitoire, ne sont pas disponibles à ce jour.
- Les données de matériovigilance fournies indiquent 0,05% d'événements rapportés hors études cliniques par rapport aux volumes vendus de 2018 au 31 juillet 2024.
- Il n'y a pas de données relatives aux dispositifs FLOWSTASIS et INTRI24.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

D'après la Société Européenne de Cardiologie,²⁶ la **thrombolyse systémique** (ou traitement thrombolytique intraveineux) est le traitement de référence et est recommandée chez les patients atteints d'une EP à haut risque et en l'absence de contre-indication absolue. L'usage du traitement thrombolytique est fait au cas par cas chez les patients atteints d'EP à risque intermédiaire-élevé. Le traitement thrombolytique de sauvetage est recommandé chez les patients à risque intermédiaire-élevé présentant une détérioration hémodynamique sous traitement anticoagulant. Lorsque le traitement thrombolytique est contre-indiqué ou en échec, il est recommandé de prendre l'avis d'une équipe multidisciplinaire dans un établissement de santé ayant la possibilité de mettre en œuvre une technique de suppléance cardiovasculaire et une embolectomie chirurgicale et/ou percutanée.

L'embolectomie chirurgicale est recommandée pour les patients atteints d'EP à haut risque, chez qui la thrombolyse est contre-indiquée ou a échoué. L'embolectomie chirurgicale doit également être envisagée chez les patients à risque intermédiaire-élevé présentant une détérioration hémodynamique sous traitement anticoagulant, chez les patients pour qui la thrombolyse de sauvetage est contre-indiquée ou a échoué.²⁶

Enfin, **la reperfusion instrumentale percutanée ou traitement percutané dirigé par cathéter** peut être envisagée pour les patients présentant une EP à haut risque, chez qui la thrombolyse est contre-indiquée ou a échoué, après avis d'une équipe multidisciplinaire. La reperfusion instrumentale percutanée peut également être envisagée chez les patients à risque intermédiaire-élevé présentant une détérioration hémodynamique sous traitement anticoagulant, chez les patients pour qui la thrombolyse de sauvetage est contre-indiquée ou a échoué.²⁵

Le choix entre embolectomie chirurgicale et reperfusion instrumentale percutanée dépend notamment des moyens et de l'expertise locale.²⁵

La reperfusion instrumentale percutanée regroupe des techniques variées (thrombectomie par aspiration seule, thrombectomie rhéolytique, techniques de fragmentation du thrombus, techniques combinées, etc. ainsi que la thrombectomie mécanique par aspiration et extraction). Le choix de la technique de reperfusion instrumentale percutanée ou des dispositifs médicaux employés n'est pas précisé dans les recommandations actuelles.²⁶

²⁴ Toma C. et al. Percutaneous thrombectomy in patients with massive and very high-risk submassive acute pulmonary embolism. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;1–6.

Au total, le traitement de l'embolie pulmonaire à haut risque de décès prématuré ou à risque intermédiaire-élevé présentant une détérioration hémodynamique sous traitement anticoagulant bien conduit et qui sont en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse est l'embolectomie chirurgicale. Cependant l'embolectomie chirurgicale peut ne pas être réalisable soit car l'état du patient ne le permet pas, soit car elle n'est pas disponible dans l'établissement de santé et le transport du patient non envisageable. Dans ce cas, la reperfusion instrumentale percutanée, quelle que soit la technique, peut être proposée, après avis d'une équipe multidisciplinaire et en fonction des moyens et de l'expertise locale. Plusieurs thérapies basées sur l'utilisation de dispositifs médicaux existent dans le cadre de la prise en charge de l'embolie pulmonaire (thrombectomie par aspiration seule, thrombectomie rhéolytique, techniques de fragmentation du thrombus, techniques combinées, etc.).

Le produit SYSTEME FLOWTRIEVER se positionne comme une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au SYSTEME FLOWTRIEVER.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'embolie pulmonaire (EP) est la conséquence clinique de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs ramifications par des thrombus.

La classification de la gravité de l'embolie pulmonaire repose sur le risque de décès à court terme^{25,26}

Une EP à haut risque de mortalité précoce est définie par la présence d'un état de choc ou d'une hypotension artérielle définie par une PAS < 90 mmHg ou une chute de la PAS > 40 mmHg pendant au moins 15 minutes.

Une EP à risque intermédiaire-élevé est diagnostiquée chez un patient normotendu avec des signes cliniques de dysfonction du ventricule droit ou de souffrance myocardique : un score sPESI ≥ 1 (ou PESI ≥ 86) associé à dilatation du ventricule droit et d'une élévation des biomarqueurs cardiaques.

L'embolie pulmonaire à haut risque ou à risque intermédiaire-élevé est une affection grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire (quel que soit le stade) se situerait entre 39 et 115 pour 100 000 en France et en Europe.^{26,27} Selon Santé Publique France, en 2014, 60 440 personnes ont

25 Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) Version courte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019 ; 36 (2) : 249-283

26 Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41(4):543-603

27 Bénard E, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. La presse médicale 34(6) . 415-419. 2005

été hospitalisées avec une maladie veineuse thromboembolique et présentaient une EP.²⁸ En 2022, l'Assurance Maladie a dénombré 49 400 personnes prises en charge pour EP, dont 51% de femmes. Les âges moyen et médian sont respectivement de 70 ans et 73 ans. La mortalité toute cause des personnes prises en charge pour embolie pulmonaire (quel que soit le stade) en 2022 est de 15,48%.²⁹ L'EP à haut risque de mortalité précoce représente 3 à 4 % des cas d'EP, et sa mortalité précoce est particulièrement élevée, de l'ordre de 30-40 %.³⁰

4.2.3 Impact

Au regard des connaissances médicales avérées, il existe donc peu d'alternatives à ce dispositif, de sorte que le produit répond à un besoin médical mal couvert dans le cadre de l'indication revendiquée.

Dans ce contexte, le SYSTEME FLOWTRIEVER répond à un besoin thérapeutique mal couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de la pathologie, et du faible nombre d'alternatives disponibles dans les indications retenue, la Commission considère que le SYSTEME FLOWTRIEVER a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de SYSTEME FLOWTRIEVER 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 : Traitement de l'embolie pulmonaire en association avec un traitement par anti-coagulant, lorsque la thrombolyse systémique est contre-indiquée ou a échoué et que l'embolctomie chirurgicale n'est pas possible, après avis d'une équipe multidisciplinaire :

- pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à haut risque de décès prématuré,
- pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à risque intermédiaire-élevé de décès prématuré.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

²⁸ Santé Publique France. Maladie thromboembolique veineuse. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse/donnees/#tabs> (consulté le 27/09/2024)

²⁹ L'Assurance Maladie. Personnes prises en charge pour embolie pulmonaire en 2022. Fiche pathologie Mise à jour le 26/06/2024 Cnam/DSSES/DEPP [2022_fiche_embolie-pulmonaire.pdf \(ameli.fr\)](#) ((consulté le 27/09/2024)

³⁰ Sanchis-Borja Traitements interventionnels de l'embolie pulmonaire grave. La Lettre du Pneumologue · Vol. XXV - n° 1 - janvier-février 2022

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

- La technique de thrombectomie mécanique par SYSTEME FLOWTRIEVER est réalisée en hospitalisation complète au sein d'un établissement de santé disposant d'un plateau technique adapté comprenant une salle de cathétérisme en angiographie conditionnée comme un bloc opératoire en termes d'asepsie et ayant la possibilité de mettre en œuvre une technique de suppléance cardio-vasculaire et une embolectomie chirurgicale et/ou une reperfusion instrumentale percutanée.
- L'établissement de santé est autorisé à pratiquer l'activité de soins mentionnée au 11° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique « *activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie* », pour les actes mentionnés au 3° de l'article R. 6123-129. Les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-128 à R. 6123-133-2 et aux articles D. 6124-179 à D. 6124-185-1 du code de la santé publique. L'arrêté du 16 mars 2022 fixe le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique.
- La stratégie de traitement doit être validée par une équipe multidisciplinaire, composée par exemple d'un chirurgien thoracique et cardiovasculaire, médecin spécialisé en radiologie interventionnelle, médecin spécialisé en médecine intensive-réanimation, médecin spécialisé en anesthésie-réanimation, médecin spécialisé en médecine cardio-vasculaire, médecin spécialisé en pneumologie, chirurgien vasculaire.
- L'intervention doit être pratiquée par un cardiologue interventionnel ou un radiologue interventionnel, justifiant d'une formation attestée dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale en cardiologie, et formé à la technique de thrombectomie mécanique par SYSTEME FLOWTRIEVER. Ce médecin est accompagné d'un médecin spécialisé en anesthésie-réanimation.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Comparateur : traitement anti-coagulant seul.

6.2 Niveaux d'ASA

Les pathologies concernées sont graves. Le besoin est mal couvert, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Les données cliniques rapportées ne comparent pas le SYSTEME FLOWTRIEVER aux autres techniques de reperfusion percutanée. Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'une technique rapport aux autres.

La commission regrette ne pas disposer des résultats des patients européens de l'étude FLASH et des résultats de l'étude PEERLESS qui avaient été annoncés lors de la précédente évaluation.

Néanmoins, les données cliniques rapportent un taux de mortalité intra-hospitalière de l'ordre de 2% pour les patients à haut risque dans l'étude FLAME et un taux de mortalité à 6 mois de l'ordre de 5% pour les patients, majoritairement avec un risque intermédiaire-élevé, dans l'étude FLASH ; et ce au regard d'un taux d'évènements indésirables acceptables chez des patients pour lesquels il n'existe que peu d'alternatives.

La commission note que la mise à disposition du SYSTEME FLOWTRIEVER en association au traitement anti-coagulant devrait donc améliorer la prise en charge des patients dans les cas graves, en dernière ligne de traitement et après avis de l'équipe pluridisciplinaire, par rapport au traitement anti-coagulant seul.

La Commission s'est prononcée pour :

- une amélioration modérée du Service attendu (ASA III) du SYSTEME FLOWTRIEVER par rapport au traitement anti-coagulant seul dans le traitement de l'embolie pulmonaire en association avec un traitement par anticoagulant, lorsque la thrombolyse systémique est contre-indiquée ou a échoué et que l'embolctomie chirurgicale n'est pas possible, après avis d'une équipe multidisciplinaire, pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à *haut risque* de décès prématuré
- une amélioration modérée du Service attendu (ASA IV) du SYSTEME FLOWTRIEVER par rapport au traitement anti-coagulant seul dans le traitement de l'embolie pulmonaire en association avec un traitement par anticoagulant, lorsque la thrombolyse systémique est contre-indiquée ou a échoué et que l'embolctomie chirurgicale n'est pas possible, après avis d'une équipe multidisciplinaire, pour les patients atteints d'embolie pulmonaire grave à risque intermédiaire-élevé de décès prématuré.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et en particulier les résultats relatifs aux patients européens de l'étude FLASH et les résultats finaux de l'étude PEERLESS.

8. Durée d'inscription proposée

3 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints d'embolie pulmonaire à haut risque de décès prématuré en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse, ou à risque intermédiaire-élevé de décès prématuré en échec ou contre-indiqués à la thrombolyse présentant une détérioration hémodynamique, et susceptibles de bénéficier d'un traitement par thrombectomie percutanée avec le système FLOWTRIEVER.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

En France en 2014, 60 440 personnes ont été hospitalisées pour une maladie veineuse thromboembolique et présentaient une EP.³¹ L'EP à haut risque de mortalité précoce représente 3 à 4 % des cas d'EP soit environ 2400 patients.³² Aucune donnée épidémiologique concernant l'EP à risque intermédiaire-élevé n'a été identifiée. Dans les études FLASH et Pebror et al. (2024) analysées, les patients inclus pour EP à risque intermédiaire-élevé représentaient environ 75% des patients inclus au traités par SYSTEME FLOWTRIEVER. Aucune donnée épidémiologique n'a été identifiée concernant le nombre de patients contre-indiqués à la thrombolyse atteints d'EP à haut risque et d'EP à risque intermédiaire-élevé en échec au traitement anticoagulant seul.

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)³³ ont été exploitées à partir de l'activité hospitalière en Médecine, Chirurgie et Obstétrique afin d'estimer le nombre de patients ayant bénéficié d'un séjour hospitalier correspondant à l'acte de thrombolyse mécanique ou thromboaspiration de l'artère pulmonaire, par voie veineuse transcutanée (DFNF002).

Nombres de séjours	2019	2020	2021	2022	2023
DFNF002	36	66	63	69	156

La population cible de SYSTEME FLOWTRIEVER ne peut être estimée. À titre informatif, le nombre de séjours liés à l'acte spécifique à la thrombolyse mécanique ou thromboaspiration de l'artère pulmonaire par voie veineuse transcutanée était de 156 en 2023, en augmentation depuis 5 ans.

³¹ Santé Publique France. Maladie thromboembolique veineuse. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse/donnees/#tabs> (consulté le 24/09/2024)

³² Sanchis-Borja Traitements interventionnels de l'embolie pulmonaire grave. La Lettre du Pneumologue · Vol. XXV - n° 1 - janvier-février 2022

³³ Open CCAM <https://www.scansante.fr>