



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

18 avril 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	ANGIOSEAL , système de fermeture vasculaire
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	St JUDE MEDICAL France Inc.
Demandeur :	St JUDE MEDICAL SAS
Données disponibles :	<p>Etudes :</p> <p>Plus de 200 publications (de 1999 à 2004) ont été référencées dans le dossier. Parmi celles-ci, 3 méta-analyses comparent les divers systèmes de fermeture à la compression manuelle, après cathétérisme diagnostique ou interventionnel.</p> <p>Les méta-analyses Nikolsky E et al (30 études incluant 37 066 patients) et Vaitkus P (16 études incluant 5045 patients) donnent des résultats divergents. Compte tenu des limites méthodologiques, ces 2 méta-analyses ne permettent pas d'apporter la démonstration de la supériorité d'ANGIOSEAL par rapport à la compression manuelle.</p> <p>La 3^{ième} méta-analyse regroupe 30 études, incluant plus de 4000 patients. Les critères de jugement étaient l'incidence des complications vasculaires (hématome au site de ponction, hémorragie, fistule artério-veineuse, pseudoanévrisme) ainsi que la réduction du temps de l'hémostase, la durée d'alitement du patient.</p> <p>Les critères de jugement étaient définis avec précision. Chaque critère était évalué séparément. La qualité méthodologique des essais a été prise en compte.</p> <p>Cette méta-analyse de bonne qualité méthodologique ne montre pas la supériorité d'ANGIOSEAL par rapport à la compression manuelle en terme de complications vasculaires.</p> <p>En France, plus de 200 000 ANGIOSEAL ont été implantés depuis 1996 et moins d'une douzaine d'incidents de matériovigilance ont été rapportés.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique d'ANGIOSEAL chez les patients à risque hémorragique élevé (traitement antiagrégant plaquettaire (anti GP IIB/IIIA) et/ou thrombolytique et/ou héparine à forte dose), et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6F.- l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu de la gravité des complications de l'abord vasculaire observées au cours des examens artériographiques à visée diagnostique ou thérapeutique.
Indications :	Fermeture des sites de ponction de l'artère fémorale, chez les patients à risque hémorragique élevé (traitement antiagrégant plaquettaire (anti GP IIB/IIIA) et/ou thrombolytique et/ou héparine à forte dose), et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6F.

Eléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes.
Amélioration du SA :	ASA IV par rapport à la compression manuelle, chez les patients à risque hémorragique élevé, et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6 F.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	De l'ordre de 15 000 patients par an.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Description	Références
Angio-Seal Vascular Closure Device VIP 8 French	610133
Angio-Seal Vascular Closure Device VIP 6 French	310132
Angio-Seal Vascular Closure Device STS Plus 8 French	610122
Angio-Seal Vascular Closure Device STS Plus 6 French	610120

■ Conditionnement

Unitaire

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Fermeture du point de ponction de l'artère fémorale après toute procédure diagnostique ou interventionnelle ayant nécessité un accès artériel avec un introducteur de taille supérieure à 4 F.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le RWTUV Systems GmbH (n°0044), Allemagne.

■ Description

Le dispositif est constitué de 4 parties :

- un introducteur
- un localisateur d'artériotomie (dilatateur modifié)
- un fil guide
- un système de fermeture composé d'une éponge de collagène (origine bovine) et d'une ancre en polymère résorbable relié par une suture résorbable autoserrante.

■ Fonctions assurées

Fermeture du point de ponction en l'enserrant entre l'ancre et l'éponge de collagène.

■ Acte ou prestation associée

Tous les actes de cardiologie, de radiologie (diagnostique ou interventionnelle) qui nécessitent un abord artériel fémoral.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

- Plus de 200 publications (de 1999 à 2004) ont été référencées dans le dossier. Parmi celles-ci, 3 méta-analyses comparent divers systèmes de fermeture avec la compression manuelle, après cathétérisme diagnostique ou interventionnel.

Les méta-analyses Nikolsky E et al¹ (30 études incluant 37 066 patients) et Vaitkus P² (16 études incluant 5045 patients) donnent des résultats divergents.

La première ne rapporte aucun bénéfice tandis que la seconde démontre une réduction des complications avec ANGIOSEAL. Ces meta-analyses diffèrent :

- par le type d'étude retenues,
- par la nature des complications retenues.

Ces 2 meta-analyses présentent des faiblesses méthodologiques. En effet :

- il existe une grande hétérogénéité entre les études retenues en raison de la grande variabilité des critères de jugements.
- une définition à priori plus précise des complications graves aurait dû être faite, les calculs ne peuvent pas être vérifiés,
- la qualité méthodologique des essais retenus n'a pas été évaluée par les auteurs, ne garantissant pas l'absence de biais majeurs de certaines études.
- il n'y a aucune vérification de la qualité des données extraites des essais

Compte tenu des limites méthodologiques, ces 2 méta-analyses ne permettent pas d'apporter la démonstration de la supériorité d'ANGIOSEAL par rapport à la compression manuelle.

La 3^{ème} méta-analyse³ regroupe 30 études, incluant plus de 4000 patients. Les critères de jugement étaient l'incidence des complications vasculaires (hématome au site de ponction, hémorragie, fistule artério-veineuse, pseudoanévrisme) ainsi que la réduction du temps de l'hémostase, la durée d'alitement du patient.

Les critères de jugement étaient définis avec précision. Chaque critère était évalué séparément. La qualité méthodologique des essais a été prise en compte.

Cette méta-analyse de bonne qualité méthodologique ne montre pas la supériorité d'ANGIOSEAL par rapport à la compression manuelle en terme de complications vasculaires.

En terme de réduction du temps d'hémostase, l'hétérogénéité des études ne permet pas de conclure à la supériorité d'ANGIOSEAL par rapport à la compression manuelle. De plus dans les essais ce critère était un critère de jugement secondaire.

Les données de matériovigilance sont les suivantes :

En France, plus de 200 000 ANGIOSEAL ont été implantés depuis 1996 et moins d'une douzaine d'incidents de matériovigilance ont été rapportés. Les principaux effets indésirables rapportés étaient : un hématome rétropéritonéal (5 cas), un saignement au point de ponction (2 cas), le non déploiement de l'ancre (1 cas), une rougeur au point de ponction (1 cas), une ischémie (1 cas), une infection du scarp droit (1 cas), une insertion difficile (1 cas).

Les données cliniques présentées ne permettent pas de montrer la supériorité d'ANGIOSEAL par rapport à la compression manuelle en termes de risque hémorragique.

¹ Nikolsky E., Mehran R., Halkin A., Aymong E., Mintz G., Lasic Z. et al. Vascular Complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures. A meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2004, 44 : 1200-1209.

² Vaitkus P. A meta-analysis of percutaneous vascular closure devices after diagnostic catheterization and percutaneous coronary intervention. J Invas Cardiol 2004 ; 16 : 243 – 246.

³ Koreny M., Riedmüller E., Nikfardjam M., Siostrzonek P., Müllner M.. Arterial Puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization. JAMA ; 2004 ; 291 : 350 – 357.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

La compression manuelle est la procédure de référence de fermeture des sites de ponction avec une voie d'accès fémorale. La compression est suivie par la mise en place d'un bandage compressif. Les principales complications vasculaires observées au niveau du site de ponction sont les suivantes : hématomes, hémorragie nécessitant une perfusion, fistule artérioveineuse, pseudoanévrisme. Les taux de complication après compression manuelle sont compris selon les auteurs entre 1 et 5%⁴. Ces taux sont notamment en relation avec la taille des introducteurs utilisés⁵.

La durée de compression manuelle varie en fonction du type de procédure (interventionnelle ou diagnostique). La compression manuelle est suivie d'un alitement du patient de plusieurs heures. La compression manuelle peut être utilisée pour les procédures diagnostiques et interventionnelles nécessitant un accès fémoral.

Chez les patients à risque hémorragique élevé (traitement antiagrégant plaquettaire (anti GP IIB/IIIa et/ou thrombolytique et/ou héparine à forte dose)), et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6 F ou plus, l'utilisation d'un système de fermeture peut être envisagé.

Les systèmes de fermeture disponibles comprennent les systèmes à base de collagène et les systèmes de suture mécanique. L'objectif de ce système de fermeture serait de diminuer le temps d'obtention de l'hémostase et ainsi le temps d'alitement. La littérature abondante ne permet pas de mettre en évidence de différence significative de ces critères par rapport à la compression manuelle. La méta-analyse de Koreny³ met en évidence une diminution moyenne de 17 minutes (intervalle [14 –19]) du temps d'obtention de l'hémostase chez les patients traités par un système de fermeture.

De même on a observé une diminution du temps d'alitement en moyenne de 10,8 heures (IC 95% [8,5 – 13,1]).

Ces systèmes de fermeture sont responsables de l'apparition de nouvelles complications : embolisation de l'extrémité de l'artère par le collagène, infections.

ANGIOSEAL a une place dans la stratégie thérapeutique chez les patients à risque hémorragique élevé (traitement antiagrégant plaquettaire (anti GP IIB/IIIa) et/ou thrombolytique et/ou héparine à forte dose), et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6 F.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les pathologies cardiovasculaires requièrent des examens artériographiques à visée diagnostique ou thérapeutique, réalisés dans environ 60% des cas par voie fémorale.

Suite à ces procédures, la fermeture des points de ponction fémoraux doit être effectuée.

Les principales complications vasculaires observées au niveau du site de ponction sont les suivantes : hématomes, hémorragie, fistule artérioveineuse, pseudoanévrisme.

Ces risques de complication sont d'autant plus importants chez les patients à risque hémorragique élevé et devant bénéficier d'une procédure d'angioplastie thérapeutique avec des introducteurs de taille supérieure ou égale à 6F.

⁴ Duffin D.C., Muhlestein J.B., Allison S.C., Horne B.D., Fowles R.E., Sorensen S.G. et al. Femoral arterial puncture management after percutaneous coronary procedures : a comparison of clinical outcomes and patient satisfaction between manual compression and two vascular closure devices. J. Invasc Cardiol ; 2001 ; 13 : 354 – 362.

⁵ Tavis R., Dey S., Albrecht-Gallauresi B., Brindis R.G., Shaw R., Weintraub W. et al. Risk of local adverse events following cardiac catheterization by hemostasis device use – Phase II. J Invas Cardiol; 2005 ; 17 : 644 – 650.

Les examens artériographiques à visée diagnostique ou thérapeutique sont responsables de complications susceptibles d'entraîner une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la morbidité.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'enquête du groupe « athérome et cardiologie interventionnelle » de la société Française de Cardiologie a recensé en 2006 121 000 angioplasties. Les taux de complication de complications vasculaires après compression manuelle sont compris selon les auteurs entre 1 et 5%.

2.3 Impact

Compte tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique répond à un besoin thérapeutique couvert.

ANGIOSEAL présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la gravité des complications de l'abord vasculaire observées au cours des examens artériographiques à visée diagnostique ou thérapeutique

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu d'ANGIOSEAL est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication suivante : fermeture des sites de ponction de l'artère fémorale, chez les patients à risque hémorragique élevé (traitement antiagrégant plaquettaire (anti GPIIb/IIIa) et/ou thrombolytique et/ou héparine à forte dose), et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6 F.

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Non applicable.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes

Amélioration du Service Attendu

Chez les patients à risque hémorragique élevé, et devant bénéficier d'une procédure artériographique diagnostique ou thérapeutique pour laquelle la taille de l'introducteur est supérieure ou égale à 6 F, ANGIOSEAL apporte une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport à la compression manuelle.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

En 2006, le nombre d'angioplastie coronaire est estimé à 121 000 en France (Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle, 2006). Parmi celles-ci 57%⁶, sont traitées par voie par voie fémorale soit 69 000 procédures.

La proportion des angioplasties nécessitant un introducteur de taille supérieure ou égale à 6 F est de 80%, soit 55 200 procédures.

Selon les experts, le pourcentage d'angioplastie coronaire chez les patients à risque hémorragique est de 25%, soit environ 13 800 procédures.

Le nombre de patients à risque hémorragique élevé redevable d'une fermeture des sites de ponction de l'artère fémorale, et devant bénéficier d'une procédure artériographique uniquement diagnostique n'est pas connu avec précision. Les experts estiment cette population à environ 1 500 patients par an.

Au total, la population cible d'ANGIOSEAL serait de l'ordre de 15 000 patients par an.

⁶ Registre FAR, High Tech Cardio 2007

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

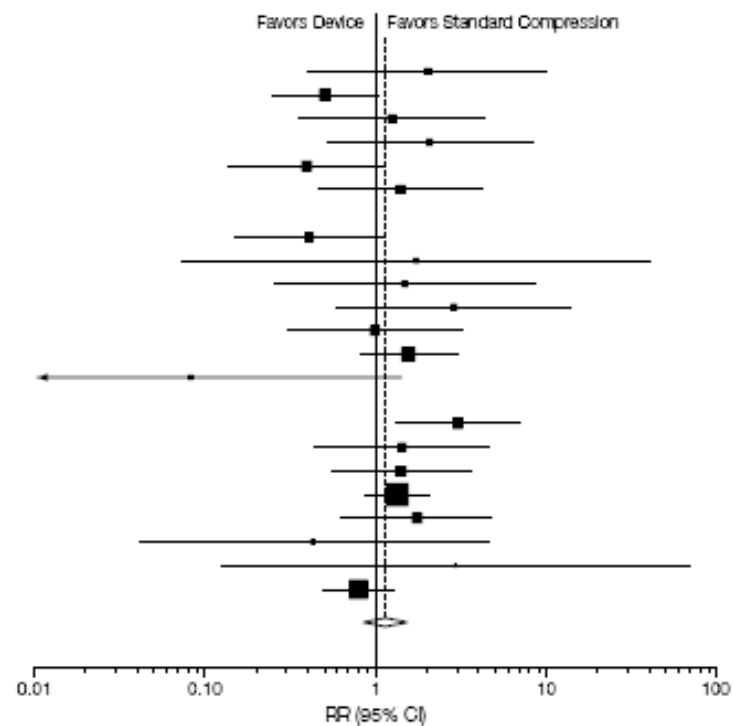
RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Koreny M., Riedmüller E., Nikfardjam M., Siostrzonek P., Müllner M.. Arterial Puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization. JAMA 2004; 350 - 357
Type de l'étude	Revue systématique de la littérature MEDLINE (1966 – janvier 2003), EMBASE (1989 – janvier 2003), PASCAL (1996 – janvier 2003), BIOSIS (1990 – janvier 2003) CINHALL (1982 – janvier 2003) et revue cochrane des essais contrôlés, randomisés
Date et durée de l'étude	1966 - 2003
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de dispositifs d'occlusion artérielle par rapport à la compression manuelle.
METHODE	
Critères d'inclusion	Essais contrôlés randomisés comparatifs
Critère de jugement principal	Evaluation de l'efficacité (temps d'obtention de l'hémostase, durée avant la sortie de l'hôpital) et de la tolérance (complications au site de ponction : hématome, hémorragie, fistule artérioveineuse, pseudoanévrisme)
Taille de l'échantillon	30 études ont été sélectionnées (plus de 4000 patients)
Méthode d'analyse des résultats	calcul du risque relatif (RR)

RESULTATS

Hématome :
 RR : 1,14 IC 95% [0,86 – 1,51] (dispositif de fermeture/compression manuelle)

A Groin Hematoma

Device	Source	Device Group		Control Group	
		No. of Events	Sample Size	No. of Events	Sample Size
Perdase	Tron et al, ³⁷ 1998	5	82	2	67
	Gerckens et al, ³⁴ 1999	11	298	21	292
	El Amine et al, ³³ 1999	5	50	4	50
	Balm et al, ³⁸ 2000	6	251	3	264
	Noguchi et al, ³⁵ 2000	4	30	10	30
	Rickl et al, ³⁶ 2002	7	96	5	97
Angioseal	Kussmaul et al, ¹⁶ 1995	5	218	12	217
	Condon et al, ⁹ 1995	1	31	0	18
	Murray et al, ¹³ 1996	6	95	2	92
	Murray et al, ¹³ 1996	3	91	2	92
	Ward et al, ¹⁴ 1996	8	202	4	102
	Magosaki et al, ¹² 1999	19	120	12	120
	Doneux et al, ¹¹ 2001	0	58	6	63
Vasoseal	Sanborn et al, ²⁰ 1993	7	90	4	75
	Sanborn et al, ²⁰ 1993	13	71	8	134
	Gibbs et al, ²⁸ 1993	11	81	6	64
	Camenzind et al, ²³ 1994	30	62	22	62
	Slaughter et al, ²⁶ 1995	9	51	5	50
	Gwechenberger et al, ²⁴ 1997	1	33	2	29
	Brown et al, ²² 1997	1	40	0	40
	Silber et al, ²⁵ 1998	21	74	27	76
	Overall				

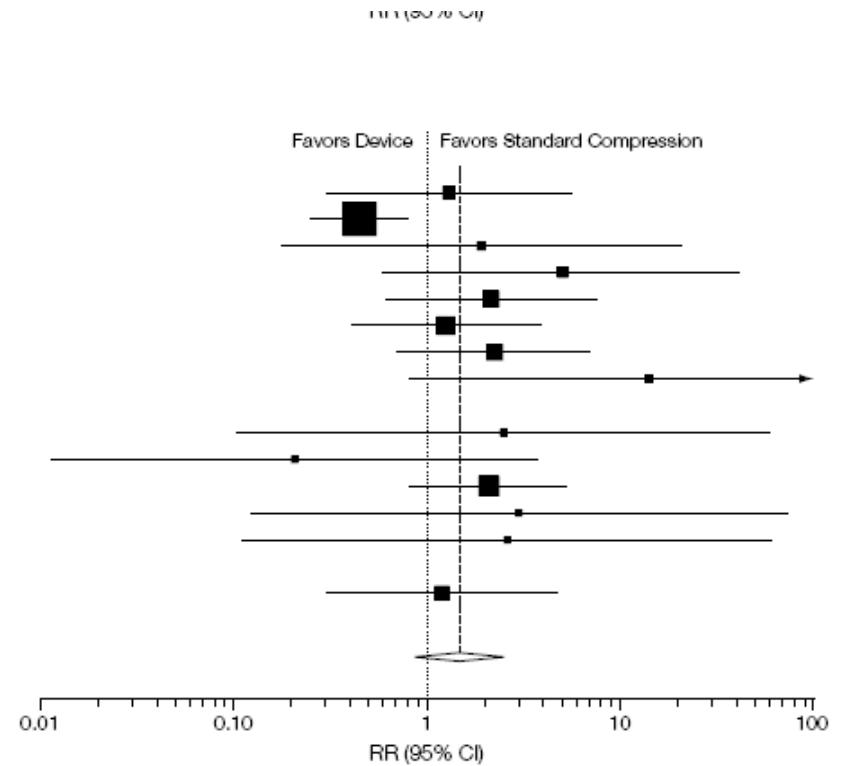


Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Hémorragie locale :
 RR : 1,48 IC 95% [0,88 – 2,48] (dispositif de fermeture/compression manuelle)

B Groin Bleeding

Device	Source	Device Group		Control Group	
		No. of Events	Sample Size	No. of Events	Sample Size
Angioseal	De Swart et al, ¹⁰ 1994	4	55	3	54
	Kussmaul et al, ¹⁶ 1995	15	218	33	217
	Murray et al, ¹³ 1996	5	91	1	92
	Murray et al, ¹³ 1996	2	95	1	92
	Seidelin and Adelman, ¹⁸ 1997	6	24	3	26
	Ward et al, ¹⁴ 1998	10	202	4	102
	Magosaki et al, ¹² 1999	9	120	4	120
	Doneux et al, ¹¹ 2001	6	58	0	63
Vasoseal	Sanborn et al, ²⁹ 1993	1	90	0	75
	Sanborn et al, ²⁹ 1993	0	71	4	134
	Cope et al, ³⁰ 1994	12	97	6	103
	Von Hoch et al, ²⁷ 1995	1	154	0	155
	Gwechenberger et al, ²⁴ 1997	1	33	0	29
	Duett	Ellis, ³¹ 2002	6	392	3
		Overall			



Pseudoanévrisme
 RR : 1,19 IC 95% [0,75 – 1,88] (dispositif de fermeture/compression manuelle)

Intervention chirurgicale au site de ponction
 RR : 1,61 IC 95% [0,83 – 3,14] (dispositif de fermeture/compression manuelle)

Perfusion
 RR : 1,21 IC 95% [0,57 – 2,55] (dispositif de fermeture/compression manuelle)

Efficacité :

Durée de l'hémostase : diminution en moyenne de 17 minutes en faveur des systèmes de fermeture
 Durée de l'alitement : diminution en moyenne de 10,8 heures en faveur des systèmes de fermeture
 Temps de séjour à l'hôpital : diminution en moyenne de 0,6 jours en faveur des systèmes de fermeture

