

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

23 avril 2019

Faisant suite à l'examen du 26/02/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/03/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 23/04/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 23/04/2019

CONCLUSIONS

VENASEAL, dispositif d'occlusion par injection transcutanée intravasculaire de colle

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S (France)

Fabricant : MEDTRONIC, Inc (États-Unis)

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

Indications retenues :	Traitement de l'affection veineuse chronique symptomatique (stade CEAP $\geq$ C2) avec présence d'un reflux objectivé par écho-Doppler, par occlusion de la grande veine saphène (de diamètre < 12 mm).
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de VENASEAL dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique ; – l'intérêt de santé publique de VENASEAL compte tenu notamment du risque de dégradation de la qualité de vie associé à l'insuffisance veineuse chronique.
Comparateur(s) retenu(s) :	La radiofréquence
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Quatre études spécifiques sont fournies dans le dossier : – L'étude de non –infériorité contrôlée, randomisée multicentrique prospective comparant l'occlusion de grande veine saphène par VENASEAL à une occlusion par radiofréquence et incluant 242 patients et suivis à 36 mois, – L'étude de faisabilité, prospective monocentrique de Almeida et al, incluant

	38 patients et suivis à 36 mois – L'étude européenne, prospective, multicentrique eSCOPE incluant 70 patients et suivis à 12 mois, – L'étude prospective monocentrique WAVE incluant 50 patients.
--	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'occlusion de la grande veine saphène par VENASEAL doit être réalisée, comme pour la radiofréquence, en secteur opératoire avec des conditions de stérilité identiques à celles respectées lors d'exérèse par crossectomie-<i>stripping</i> Les suites postopératoires immédiates impliquent : une reprise de la marche la plus précoce possible, guidée par la tolérance du patient ; une compression immédiate et systématique d'une durée variant le plus souvent entre une et deux semaines ; une prescription antalgique ou anti- inflammatoire non systématique adaptée individuellement à l'intensité des symptômes postopératoires ; une thromboprophylaxie pour laquelle il n'a pas été identifié de consensus professionnel si ce n'est pour les sujets dits « à risque » pour qui un tel traitement sera mis en œuvre ; un examen échographique conseillé dans les dix premiers jours devant s'assurer de l'efficacité immédiate de l'occlusion et de l'absence de phénomène thrombotique.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	Environ 107 000 patients par an

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Dénomination du produit	VENASEAL, dispositif d'occlusion vasculaire par injection transcutanée intravasculaire de colle.
Références commerciales	SP-101

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

Le dispositif d'occlusion VENASEAL comprend :

- Un flacon contenant 5 ml de colle VENASEAL (n-butyl-2-cyanoacrylate),
- Un système de diffusion VENASEAL, composé de 7 éléments :
 - Un cathéter de 5 Fr (1,8 mm), 91 cm de long ;
 - Un introducteur de 7 Fr (2,3 mm), 80 cm de long ;
 - Un dilateur de 5 Fr (1,8 mm), 87 cm de long ;
 - Un pistolet injecteur de 0,10 ml par application ;
 - Deux embouts d'injection de 14 G ;
 - Deux seringues de 3 ml ;
 - Un fil-guide en J de 0,89 mm (0,035 po), 180 cm de long.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

L'indication revendiquée est :

« le traitement de l'affection veineuse chronique symptomatique (stade CEAP $\geq$ C2) avec présence d'un reflux objectivé par écho-Doppler, par occlusion des veines saphènes. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs proposés sont :

- la prise en charge chirurgicale de référence par exérèse-extraction de veine.
- l'occlusion de veine par radiofréquence.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif d'occlusion VENASEAL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif d'occlusion VENASEAL se compose d' :

- un flacon contenant 5 ml de colle VENASEAL (contenant du n-butyl-2-cyanoacrylate);
- un système de diffusion VENASEAL.

Le système de diffusion se compose de 7 éléments :

- Un cathéter de 5 Fr (diamètre interne de 1,3 mm, diamètre externe de 1,8 mm) présentant une longueur utile de 91 cm et des repères laser situés à 3 cm et à 85 cm de l'extrémité, avec une haute visibilité échogène.
- Un introducteur de 7 Fr (diamètre interne de 2,0 mm, diamètre externe de 2,3 mm) ayant une longueur utile de 80 cm, une extrémité échogène et des repères circonférentiels placés tous les 10 mm permettant de mesurer la longueur de rétraction lors de la procédure de diffusion de la colle.
- Un dilateur de 5 Fr (diamètre interne de 1,0 mm, diamètre externe de 1,8 mm) présentant une longueur utile de 87 cm.
- Un pistolet injecteur composé d'une poignée ergonomique en forme de pistolet, d'un barillet intégré et d'une gâchette. Chaque pression exercée sur la gâchette permet de diffuser un volume contrôlé de 0,10 ml (plage de 0,06 ml à 0,12 ml) de colle.
- Deux embouts d'injection, composés chacun d'un hypotube en acier inoxydable de 3,8 cm de long et de 1,5 mm de diamètre interne avec un raccord *Luer lock*.
- Deux seringues *Luer lock Monoject* graduées de 3 ml, chacune étant dotée d'un raccord *Luer lock* fileté standard.
- Un fil-guide en J de 0,89 mm (0,035 po) mesurant 180 cm de long.

Les composants suivants sont utilisés avec le dispositif d'occlusion VENASEAL mais non fournis :

- Kit de micro-accès de 5 Fr (1,7 mm) (ou équivalent)
 - Aiguille d'insertion de guide de 21 G
 - Guide de kit de micro-accès de 0,457 mm (0,018 po)
 - Gaine de micro-accès
 - Dilateur de micro-accès
- Seringue de rinçage
- Solution saline stérile

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Occlusion permanente de la veine saphène traitée par injection de colle à base de cyanoacrylate, par voie veineuse transcutanée, sous guidage échographique.

03.4. ACTE(S)

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

Libellé de l'acte proposé : « occlusion de la grande veine saphène, par injection transcutanée intravasculaire de colle à base de cyanoacrylate avec guidage échographique »

Les actes existant sur la CCAM sont les actes relatifs :

- À l'exérèse par crossectomie-stripping (04.04.03.06) : Exérèse des veines saphènes,
- aux traitements endovasculaires :
 - EJNJ001 : Séance de sclérose de veine du membre inférieur, par injection intraveineuse transcutanée avec guidage échographique,
 - EJSF 900 : Occlusion de veine saphène par laser, par voie veineuse transcutanée,

- EJSF 008 : Occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique,
- EJSF 032 : Occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique et phlébectomie homolatérale, et/ou ligature de veine perforante de la grande veine saphène homolatérale).

Toute décision thérapeutique doit être précédée par une cartographie écho-Doppler des réseaux veineux superficiels, profonds et perforants associée à une exploration des axes iliaques et de la veine cave caudale.

L'occlusion par colle à base de cyanoacrylate est réalisée sous guidage échographique tout au long de la procédure et anesthésie locale au site d'accès.

L'intervention se déroule en deux étapes principales :

- Étape 1 : Préparation du patient pour l'intervention :
 - la veine saphène et la jonction saphéno-fémorale sont localisées sous guidage échographique, la veine saphène est suivie afin de déterminer un site d'accès à son extrémité distale. Le site d'accès choisi est préparé et un champ est posé conformément aux procédures de l'hôpital. L'anesthésiant local au site d'accès est choisi.
- Étape 2 : Occlusion de la veine sous guidage échographique en temps réel.
 - Cette procédure consiste en l'injection de la colle à intervalles réguliers le long de la veine cible en effectuant simultanément une compression transversale avec la sonde de l'échographe.

Le volume total de colle à administrer est fonction de la longueur de traitement prévue.

La procédure est réalisée après une anesthésie locale et est entièrement suivie sous guidage échographique.

À la fin de l'acte un contrôle échographique de l'occlusion de la veine saphène doit être effectué. Un contrôle du résultat et de l'absence d'événements indésirables doit être réalisé dans les 7 jours.

Conditions liées au centre : l'occlusion par colle à base cyanoacrylate doit être réalisée, en secteur opératoire avec des conditions de stérilité identiques à celles respectées lors d'exérèse par crossectomie-stripping. La procédure d'occlusion devait être réalisée en secteur opératoire selon les directives précisées par l'arrêté du 7 janvier 1993.

Conditions liées au soignant : le traitement des varices saphènes nécessite des compétences cliniques dans la prise en charge des maladies vasculaires du membre inférieur, des connaissances théoriques et une expérience pratique en écho-Doppler des veines du membre inférieur, une expérience pratique dans la réalisation de ponctions échoguidées et une connaissance théorique et une expérience pratique des gestes endovasculaires.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

❶ En 2013, le NICE avait réalisé une évaluation technologique de l'occlusion de veine saphène par colle à base de cyanoacrylate. Cette évaluation reposait sur une revue de la littérature effectuée entre février 2015 et avril 2015. Les données retenues étaient les suivantes :

- L'étude VeCLOse : les données étaient disponibles à 3 mois,
- Les résultats de l'étude de faisabilité d'Almeida et al,
- Les résultats de l'étude eSCOPE,
- Les résultats de la revue de la littérature de Lawson¹ et al.

Les 3 premières études seront détaillées dans le paragraphe « données spécifiques » et ne seront pas détaillées ici. La revue de la littérature de Lawson et al, incluant 4 séries de cas, ne sera pas décrite compte tenu de sa méthodologie.

Les conclusions de cette évaluation étaient les suivantes : « les données disponibles ne permettent pas de conclure de l'efficacité et de la tolérance de l'occlusion de varices à l'aide de colle à base de cyanoacrylate. C'est pourquoi cette procédure devrait être uniquement utilisée selon des dispositions particulières ou dans le cadre de la recherche. »

❷ L'Agency for Healthcare Research and Quality² (AHRQ) a publié en 2017 son analyse des études comparant les divers traitements des varices du membre inférieur. Les conclusions définitives de cette évaluation sont les suivantes : « *diverses évolutions de traitement par procédures endovasculaires n'ont pas été testées rigoureusement et très peu d'études sur les mesures conservatrices...existent dans la littérature contemporaine. Les bénéfices potentiels de beaucoup de ces traitements sont inconnus. L'observation d'une hétérogénéité clinique importante au sein des résultats rend les conclusions médicales incertaines et constitue une motivation à continuer d'autres recherches pour améliorer la prise en charge des patients présentant une insuffisance veineuse du membre inférieur* ».

L'essai VeCLOse était retenu dans cette évaluation avec des résultats entre 1 et 3 mois. Aucune conclusion spécifique sur l'occlusion par colle de cyanoacrylate n'était faite.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Quatre études sont fournies dans le dossier :

- L'étude de faisabilité, prospective monocentrique de Almeida et al, incluant 38 patients,
- L'étude de non-infériorité contrôlée, randomisée multicentrique prospective comparant l'occlusion de grande veine saphène par VENASEAL à une occlusion par radiofréquence et incluant 242 patients,
- L'étude européenne, prospective, multicentrique eSCOPE incluant 70 patients,
- L'étude prospective monocentrique WAVE incluant 50 patients.

¹ Lawson J1, Gauw S, van Vlijmen C, Pronk P, Gaastra M, Mooij M, Wittens CH. Phlebology. Saphenon : the solution ? 2013 Mar;28 Suppl 1:2-9.

² Agency for Healthcare Research and Quality. Treatment strategies for patients with lower extremity chronic venous disease (LECVD). Technology assessment [draft]. Rockville : AHRQ; 2017. <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id104TA.pdf>

❶ **L'étude de faisabilité d'Almeida^{3, 4, 5} et al**, prospective, monocentrique non randomisée avait pour objectif de rapporter l'efficacité et la sécurité de l'occlusion par colle à base de cyanoacrylate chez 38 patients (38 membres traités, 29 femmes, âge médian 51 ans) ayant un reflux de grande veine saphène avec ou sans varice apparente. La classe CEAP des patients à l'inclusion devait être ≥ 2 (classe CEAP C2 : 14 patients, classe C3 : 7 patients, classe C4 : 16 patients et 1 un score C6).

Le critère de jugement principal était le succès de la procédure défini comme taux d'occlusion persistante objectivé par écho-doppler. L'échec était défini par une reperméabilisation au cours du suivi avec ou sans reflux dans un segment > 5 cm.

Tous les patients étaient suivis à 1, 3 et 6 mois. Le suivi était disponible jusqu'à 36 mois chez 29 (76,3 %) des patients.

La longueur moyenne de la lésion traitée était de $33,8 \pm 9,1$ cm et le volume moyen de colle injecté de 1,3 ml (0,6 – 2,3 ml).

Le nombre de patients n'ayant présenté aucune reperméabilisation à 12 mois était de 35/38 (92,1 %).

Le taux d'occlusion complète à 36 mois était de 94,7 % [IC95 % 87,9 %-100 %] (estimation de Kaplan Meier).

Le score VCSS était en moyenne de $6,1 \pm 2,7$ à l'inclusion, de $1,5 \pm 1,4$ à 12 mois (n = 36) et de $2,2 \pm 0,4$ à 36 mois de suivi.

A 36 mois, 24 événements indésirables étaient rapportés chez 17 patients. Aucun décès n'était rapporté et aucun événement indésirable grave lié à la procédure n'était rapporté. L'imputabilité des événements indésirables est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Imputabilité des événements indésirables

imputabilité des événements indésirables	Nombre d'événements
Événements indésirables graves liés à l'intervention	0
Événements indésirables liés à la procédure	8
Événements indésirables non liés à la procédure	16
Événements indésirables graves	4
Événements indésirables non graves	20
Événements indésirables liés au dispositif	7
Événements indésirables non liés au dispositif	17

La nature des événements indésirables est décrite dans le tableau 2.

Tableau 2 : Nature des événements indésirables

Nomenclature	Nombre d'événements
Désordres généraux et conditions au niveau du site d'accès	9
- Inflammation au site d'accès	4
- Vésicules au point d'abord	1
- Ulcère	1
- œdème local	1
- Complication post-procédure	1
- Irritation cutanée	1
Troubles cutanés et sous-cutanés	5
- Dermate atopique	1
- Prurit	1
- Rash	1
- Ulcère cutané	2
Troubles vasculaires :	4

³ Almeida JI, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Thirty-six-month follow-up of first-in-human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 ; 5(5) : 658-66.

⁴ Almeida JI, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. Phlebology. 2015 Jul;30(6):397-404.

⁵ Almeida JI, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2013 Apr;1(2):174-80.

- Thrombose veineuse profonde	1
- Thrombose veineuse superficielle	3
Infections et infestations :	2
- Infection au point d'abord	1
- Pneumonie	1
Troubles gastro-intestinaux :	1
- Douleurs abdominales	1
Troubles rénaux et urinaires :	1
- Infection urinaire	1
Trouble du système reproducteur et du sein :	1
- Polype utérin	1
Trouble du système nerveux :	1
- Syncope	1

❶ **L'étude IDE VeClose^{6, 7, 8}** contrôlée, randomisée (randomisation 1 :1), multicentrique (10 centres aux États-Unis), prospective avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de l'occlusion de grande veine saphène par VENASEAL à une occlusion par radiofréquence (dispositif utilisé ClosureFAST, Medtronic) chez des patients ayant une varice de grande veine saphène (diamètre compris entre 3 et 12 mm) symptomatique et associée à un reflux. Avant le début de l'étude, une phase de « training » était effectuée dans chaque centre. Durant cette phase, 2 patients étaient traités par VENASEAL dans chaque centre.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

Le critère de jugement principal était le taux d'occlusion persistante⁹ de la veine saphène à 3 mois après la procédure et évalué par le « core laboratory ».

L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 10%) du traitement par VENASEAL par rapport à un traitement par radiofréquence. Avec un taux d'occlusion attendu de 95^{10, 11, 12} % à 3 mois dans chaque groupe, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 %, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 220 patients (110 patients dans chaque groupe) ont complété le suivi à 3 mois.

A ce nombre étaient ajoutés les 24 patients (2 patients dans 12 centres) inclus dans la phase de roll-in.

Deux critères secondaires (douleur per-opératoire¹³ et ecchymose¹⁴ à 3 jours) étaient analysés afin de démontrer la supériorité de VENASEAL par rapport à l'occlusion par radiofréquence.

Entre mars et septembre 2013, 488 patients étaient analysés et 242 répondaient aux critères d'inclusion et de non inclusion et étaient ainsi inclus dans l'étude.

⁶ Morrison N. *et al.* Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *Journal of vascular surgery*. 2015 Apr;61(4):985-94

⁷ Kolluri M. *et al.* Roll-in phase analysis of clinical study of cyanoacrylate closure for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016 Oct;4(4):407-15.

⁸ Morrison N. *et al.* VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 May;5(3):321-330.

⁹ Une occlusion complète était définie par une occlusion totale de la veine traitée sans segments perméables > 5 cm et objectivés par échodoppler

¹⁰ Le taux d'occlusion à 3 mois dans le groupe radiofréquence était estimé à partir de 2 essais contrôlé randomisé de Nordon *et al* et Rasmussen *et al*, qui rapportaient un taux d'occlusion à 3 mois de 97 %, 100 % à 1 mois et 95,2 % à 1 an.

¹¹ Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, Moxey P, Black SA, Thompson MM, Loftus IM. A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):876-81.

¹² Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*. 2011 Aug;98(8):1079-87.

¹³ Évaluation à l'aide d'une échelle numérique allant de 0 à 10

¹⁴ Évaluation par le médecin à l'aide d'une échelle de 0-5 : 0 si aucune ecchymose ; 1 si < 25% de la zone traitée ; 2 si 25%-50% ; 3 si 50%-75% ; 4 si 75%-100% ; 5 si étendu au-delà de la zone traitée)

Deux-cent vingt-deux patients (193 (80 %) femmes, 212 (87,9 %) patients appartenant aux classes C2-C3 de la classification CEAP, âge moyen $50,1 \pm 11,0$ ans) étaient randomisés et traités : 108 dans le groupe VENASEAL et 114 dans le groupe radiofréquence.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes (excepté le nombre de fumeurs plus important dans le groupe VENASEAL). Les caractéristiques des patients sont décrites dans le résumé tabulé en annexe.

Le suivi des patients est décrit dans le tableau 3.

Tableau 3: Suivi des patients au cours de l'étude VeClose

	3 mois		12 mois		24 mois		36 mois	
	VENASEAL AL (n = 108)	Radiofréquence (n = 114)	VENASEAL AL (n = 108)	Radiofréquence (n = 114)	VENASEAL AL (n = 108)	Radiofréquence (n = 114)	VENASEAL AL (n = 108)	Radiofréquence (n = 114)
Patients éligibles	108	113	102	106	97	99	80	81
Décès	0	0	0	0	0	0	1	0
Sortie d'étude	0	0	1	1	2	4	4	9
Autre sortie	0	1	5	7	9	11	23	24
Suivi non réalisé	4	5	7	9	10	15	8	7
Compliance**	104 (95,3 %)	108 (95,6 %)	95 (93,1 %)	97 (91,5 %)	87 (89,7 %)	84 (84,8 %)	72 (90 %)	74 (91,4 %)

**nombre de patients ayant réalisé le suivi/nombre total de patients éligibles

Durant le suivi, 17 patients inclus dans la phase de roll-in étaient éligibles au traitement à 36 mois.

– Procédure

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques de la procédure

	VENASEAL N=108	Radio-fréquence N=114	p_1	Roll-in N=20	p_2
Durée de la procédure, minutes	24 [11-40]	19 [5-46]	< 0,01	31 [23-46]	<0,0001
Diamètre maximum de la zone de traitement, mm	5,9 [2-12]	6,2 [1,5-11]	NS	6,4 [3,4-11,2]	NS
Longueur de grande veine saphène traitée, cm	32,8 [8-61]	35,1 [6,5-84,5]	NS	31,4 [18-50]	NS
Volume de soluté d'anesthésie tumescente, ml	NA	272 [50-550]	NA	ND	ND
Distance entre la jonction saphéno-fémorale et portion de veine occluse, cm	22,5 [0-83]	18,9 [0-330]	NS	17,9 [1,4-50]	NS
Volume de colle délivré, ml	1,2 [0,4-2,3]	NA	NA	1,1 [0,6-2,2]	NS
Volume de lidocaïne utilisé, ml	1,6 [0,2-6]	2,7 [0,2-10]	NS	1,6 [0,2-5]	NS

p_1 : comparaison entre les groupes VenaSeal et radiofréquence ; p_2 : comparaison entre les groupes Roll-in et VenaSeal.

– Efficacité

► Taux d'occlusion persistante

A 3 mois, le taux d'occlusion persistante (critère de jugement principal) était de 107/108 (99,1 %) dans le groupe VENASEAL et de 109/114 (95,5 %) ($p < 0,001$) dans le groupe radiofréquence. Le traitement par VENASEAL était non-inférieur au traitement par radiofréquence.

Les images de l'échodoppler étaient disponibles pour 194/222 (87,4 %) : ces images étaient manquantes ou ininterprétable pour 15 patients dans le groupe VENASEAL et 16 patients dans le groupe radiofréquence. Le pourcentage de données manquantes est au total de 14 % (31 patients) à 3 mois.

Les résultats sur le critère de jugement principal ainsi que les analyses de sensibilité tenant compte des données manquantes sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement principal et analyses de sensibilité tenant compte des données manquantes (analyse ITT et CC)^o

Modèle	VENASEAL N=108	Radio-fréquence N=114	Différence (IC95%)	$p_{\text{non inf}}$	p_{sup}
Dernière observation menée (LOCF) ¹	107 (99,1 %)	109 (95,6%)	3,5% (-0,7-7,6 %)	<0,0001	NS
Hypothèse « du meilleur » ³	107 (99,1 %)	109 (95,6 %)	3,5% (-0,7%-7,6 %)	<0,0001	NS
Hypothèse du « pire » ²	92 (85,2 %)	93 (81,6 %)	3,6% (-6,2%-13,4 %)	<0,0032	NS
Predictif	98,9 %	95,5 %	3,5% (-0,8 %-7,7 %)	<0,0001	NS
CC ⁴	92/93 (98,9 %)	93/95 (94,9%)	4,0% (-0,8%-8,9 %)	0,0001	0,0054

1 : LOCF : last observation carry forward

2 : toutes les données manquantes sont considérées comme des échecs

3 : toutes les données manquantes sont considérées comme des succès

4 : CC : complete case

Estimation de la distribution des succès (basés sur le sexe, l'IMC et le nombre des affluents $\geq 3\text{mm}$)

Les taux d'occlusion à 1 mois, 3 mois 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Taux d'occlusion persistante au cours du suivi (analyse CC)^{*o}**

Suivi	VENASEAL N=108	Radio-fréquence N=114	p_a^*	p_b^{**}	« Roll-in » n=20
1 mois	100,0% (105/105)	87,3% (96/110)	<0,0001	< 0,0001	100,0% (20/20)
3 mois	99,0% (103/104)	95,4% (103/108)	NS	0,0001	100,0% (19/19)
6 mois	99,0% (100/101)	96,2% (101/105)	NS	0,0001	100,0% (17/17)
12 mois	96,8% (92/95)	95,9% (93/97)	NS	0,0015	100,0% (17/17)
24 mois	95,3% (82/86)	94,9% (79/84)	NS	0,0034	87,5% (14/16)
36 mois	94,4% (68/72)	91,9% (68/74)	NS	0,0050	94,1% (16/17)

* p_a : test exact de Fischer bilatéral comparant les groupes VenaSeal et radiofréquence.

** p_b : test unilatéral de non-infériorité comparant les groupes VenaSeal et radiofréquence .

***de nouvelles procédures étaient autorisées dans les 2 groupes à partir de 3 mois, ces procédures permettaient de maintenir fermée une veine traitée en réduisant le flux

– Sécurité

▸ Douleur

La douleur peropératoire et à 3 jours étaient comparables entre les groupes de traitement : $2,16 \pm 2,23$ dans le groupe VENASEAL versus $2,35 \pm 2,18$ dans le groupe radiofréquence ($p = \text{NS}$) en peropératoire.

Aucune différence entre les groupes de traitement n'était observée à 3 jours.

▸ Ecchymose

Le pourcentage de patients sans ecchymoses était de 67,6 % dans le groupe VENASEAL et de 48,2 % dans le groupe radiofréquence ($p = 0,0013$, seuls les pourcentages sont disponibles).

▸ Événements indésirables

Au total, au moins un événement indésirable a été rapporté chez 47 (43,5 %) patients dans le groupe VENASEAL (11 dans la phase de roll-in) et 42 patients (36,8 %) dans le groupe radiofréquence.

Ces événements sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des événements rapportés

Événements	VENASEAL n=108	n_e	Radiofréquence $n_p=114$	n_e	p	« Roll-in » $n_p=20$	n_e
Tous événements indésirables confondus	47 (43,5 %)	78	42 (36,8 %)	63	NS	11 (55,0%)	15
Événements indésirables graves	5 (4,6 %)	7	6 (5,3 %)	7	NS	1 (5,0%)	1

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Évènements indésirables inattendus liés au dispositif	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0	NA.	0 (0,0%)	0
Décès	1 (0,9 %)*	1	0 (0,0 %)	0	NS	0 (0,0%)	0

*décès lié à un cancer et considéré comme non lié au dispositif

► Évènements indésirables graves

Quinze évènements indésirables graves étaient rapportés chez 12 patients (5 patients dans le groupe VENASEAL, 1 dans la phase de roll-in et 6 dans le groupe radiofréquence). Tous ces évènements étaient considérés comme non liés au dispositif ou à la procédure. Le nombre et la nature des évènements indésirables graves sont décrits en annexe.

► Évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure

L'imputabilité des évènements indésirables à la procédure ou au dispositif est rapportée dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Relation entre les évènements indésirables et la procédure

Relation évènements indésirables/procédure	VENASEAL n=108	Radiofréquence N=114	Roll-in N=20
Non liés	39 (36,11%)	22 (19,30%)	7 (35,00%)
Possiblement liés	4 (3,70%)	3 (2,63%)	4 (20,00%)
Probablement liés	6 (5,56%)	7 (6,14%)	2 (10,00%)
Lié	23 (21,30%)	29 (25,44%)	2 (10,00%)
Relation inconnue	5 (4,63%)	1 (0,88%)	0 (0,00%)

Tableau 9 : Relation entre les évènements indésirables et le dispositif

Relation évènements indésirables/dispositif	VENASEAL n=108	Radiofréquence N=114	Roll-in N=20
Non liés	53 (49,10%)	45 (39,50%)	10 (50,00%)
Possiblement liés	8 (7,40%)	4 (3,50%)	2 (10,00%)
Probablement liés	3 (2,80%)	3 (2,60%)	1 (5,00%)
Lié	11 (10,20%)	9 (7,90%)	2 (10,00%)
Relation inconnue	2 (1,90%)	1 (0,90%)	0 (0,00%)

► Thrombose veineuse profonde (TVP) et inflammation de la veine

Une seule TVP a été rapportée dans le groupe radiofréquence. Celle-ci est survenue dans le membre non traité. Aucune TVP n'a été rapportée dans le groupe VENASEAL.

Les inflammations de la veine et thrombophlébites superficielles sont décrites dans le tableau 10

Tableau 10 : Nombre d'inflammation de la veine et thrombophlébites superficielles

	Roll-in (n = 20)	VENASEAL (n = 105)	Total VENASEAL (n = 128)	Radiofréquence (n = 114)
Inflammation de la veine* dans la zone traitée et non traitée	0 (0 %)	1 (0,9 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)
Inflammation de la veine* dans la zone traitée	2 (10,0 %)	12 (11,1 %)	14 (10,9 %)	10 (8,8 %)
Inflammation de la veine* dans la zone non traitée	1 (5,0 %)	11 (10,2 %)	12 (9,4 %)	5 (4,4 %)
Inflammation de la veine (total)	3 (15,0 %)	24 (22,2 %)	27 (21,1 %)	16 (14,0 %)
Thrombophlébite superficielle	3 (15,0 %)	5 (4,6 %)	8 (6,3 %)	3 (2,6 %)

*Phlébitis : inflammation in the vein (définition selon le protocole)

– Résultats cliniques

▸ Score VCSS¹⁵ évalué par l'investigateur

Le score VCSS moyen à l'inclusion était comparable entre les groupes de traitement ($5,55 \pm 2,63$ dans le groupe VENASEAL *versus* $5,55 \pm 2,62$ dans le groupe radiofréquence, $p = \text{NS}$). Ce score a diminué jusqu'à 36 mois ($1,25 \pm 1,60$ dans le groupe VENASEAL *versus* $1,69 \pm 2,42$ dans le groupe radiofréquence, $p = \text{NS}$). Les tableaux décrivant l'évolution de ce score au cours du tems sont rapportés en annexe.

▸ Qualité de vie : Score AVVQ¹⁶ (Aberdeen Varicose Vein Questionnaire) et EQ-5D

Le score de qualité de vie AVVQ, spécifique, permettait d'évaluer l'impact des varices sur la qualité de vie. A l'inclusion aucune différence n'était rapportée entre les groupes de traitement. Le score AVVQ a diminué durant le suivi. L'évolution du score AVVQ au cours du suivi est décrite en annexe.

▸ Score EQ-5D

Les scores de qualité de vie mesurés à l'aide l'échelle générique EQ-5 D étaient comparables à l'inclusion entre les groupes de traitement et s'amélioraient au cours du suivi de façon identique pour les 2 groupes. Ces scores sont rapportés en annexe.

▸ Prescription d'anti-inflammatoires

A 3 jours, 15,7 % des patients dans le groupe VENASEAL et 19,3 % dans le groupe radiofréquence (seuls les pourcentages sont disponibles) utilisaient un traitement anti-inflammatoire dans les 24 heures précédentes.

Cette étude est décrite en annexe.

③ **L'étude européenne eSCOPE¹⁷**, prospective, multicentrique (7 centres), avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de VENASEAL chez des patients ayant une insuffisance de grande veine saphène (diamètre maximum ≥ 3 mm et ≤ 10 mm) symptomatique avec ou sans varice et objectivée par écho-doppler. La classe CEAP des patients à l'inclusion devait être C2, C3 ou C4.

Le critère de jugement principal était le taux d'occlusion persistante à 6 mois (pas de segment de veine perméable > 10 cm). La durée de suivi était de 12 mois.

Entre décembre 2011 et juillet 2012, 70 patients (55 femmes, âge moyen 48,4 ans) étaient inclus. La longueur moyenne du segment traité était de 37,6 cm (7 – 72 cm).

Les données étaient disponibles chez 68 (97,1 %) patients à 12 mois.

Le taux d'occlusion persistante à 12 mois était de 92,9 % [IC95 % 87,0- 99,1 %] (life table method). Une reperméabilisation était rapportée chez 5/68 (7,4%) patients à 12 mois.

Le score de gravité clinique VCSS était amélioré à 12 mois par rapport à l'inclusion (4,3 à l'inclusion et 1,1 à 12 mois).

Les scores de qualité de vie (AVVQ et EQ-5D) étaient significativement améliorés par rapport à l'inclusion.

Huit (11,4%) patients avaient une phlébite superficielle le long de la veine traitée ou de ses collatérales (rougeur de la peau et douleur à la palpation). Des douleurs étaient rapportées chez 5/70 (8,6%) patients avec une durée médiane de 1 jour (0-12 jours). Aucun événement indésirable grave n'était rapporté. Un patient a eu une infection au site de ponction. Une extension de la colle de 6 mm était rapportée chez un patient après la jonction saphéno-fémorale après la procédure et à 1 an.

¹⁵ Le « Venous Clinical Severity Score » (VCSS) associe chaque sujet à un score allant de 0 (sujet indemne) à 30 (forme la plus évoluée) après avoir coté (Chaque catégorie d'observation est cotée de 0 (absent) à 3 (grave)) dix catégories d'observations (Douleur ou inconfort ; présence de varice(s) ; présence d'œdème ; présence de pigmentation cutanée ; présence d'inflammation ; présence d'induration ; nombre d'ulcère(s) actif(s) ; durée la plus longue d'ulcération active ; diamètre de l'ulcération active la plus large ; fréquence de recours à une compression décrivant la présence et l'intensité d'éventuels signes et symptômes d'affection veineuse chronique du membre inférieur

¹⁶ Score AVVQ : score optimum = 0 ; dégradation maximale objectivable de qualité de vie, score = 100.

¹⁷ Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, Cher D, Davies A. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015 ; 3(1) : 2-7

④ **L'étude WAVES** prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer VENASEAL chez des patients ayant une varice de grande ou petite veine saphène avec expression clinique et associée à un reflux préalablement identifié par écho-Doppler. La classe CEAP à l'inclusion était $\geq$ C2. Le critère de jugement principal était l'occlusion persistante (pas de segment perméable > 5 cm).

Cinquante patients (âge moyen $49,5 \pm 12,1$ ans, 35 femmes, 70 veines) étaient inclus. La classe CEAP des patients inclus était C2 pour 18 (36%) patients, C3 pour 14 (28%) patients, C4a/b 17 (34%) patients et C5 pour 1 patient (2%). Le taux d'occlusion persistante à 30 jours était de 100 % (50/50).

La douleur évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique était de $2,2 \pm 1,8$ durant la procédure était de $1,6 \pm 1,8$ à 7 jours et de $0,3 \pm 0,8$ à 1 mois.

Le score de gravité clinique VCSS, et les score de qualités de vie AVVQ et EQ VAS était amélioré entre la procédure et 1 mois de suivi.

Aucun évènement indésirable grave n'était rapporté. Les évènements rapportés sont décrits dans le tableau 11.

Tableau 11 Évènements indésirables

Effets indésirables	Fréquence (n)
Thrombose veineuse :	10
- Au niveau de la veine cible	4
- Au niveau de tributaires	3
- Réaction érythémateuse non spécifique	3
Réaction allergique	1
Gastroentérite	1
Réaction au point d'abord	1
TOTAL	13

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, depuis 2015, 30 évènements indésirables ont été rapportés dans le monde. Durant cette période, [REDACTED] VENASEAL ont été vendus dans le monde.

La nature et le nombre d'évènements indésirables sont décrits dans le tableau 12.

Tableau 12 : Matériorvigilance

Dénomination – Monde	2015	2016	2017
Résumé des données de matériorvigilance			
Nombre total d'évènements rapportés	6	6	17
Type d'évènements rapportés			
Infection	1	0	0
Embolie pulmonaire	1	0	1
Réaction allergique	3	1	2
Psychose aiguë à la suite du traitement	1	0	0
Phlébite	0	2	3
Colle retrouvée dans la veine poplitée en post-procédure	0	1	0
Lésion au niveau du site d'accès de la procédure	0	1	1
Migration de la colle	0	0	1
Symptômes d'Accident Vasculaire Cérébral 24h après la procédure	0	0	1
Inflammation/irritation cutanée	0	1	4
Problème d'étanchéité du dispositif	0	0	1
Cathéter défectueux	0	0	1
Introducteur défectueux	0	0	1
Colle retrouvée après la jonction saphéno-fémorale en post-procédure	0	0	1
Réouverture de la veine	0	0	0

Quatre études spécifiques de VENASEAL sont fournies dont une étude de non-infériorité contrôlée, randomisée, multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance de VENASEAL à la radiofréquence chez des patients ayant une varice de grande veine saphène (diamètre compris entre 3 et 12 mm) symptomatique et associée à un reflux. La non-infériorité de VENASEAL par rapport à la radiofréquence sur le taux d'occlusion persistante objectivé par échodoppler à 3 mois (critère de jugement principal de l'étude) était démontrée. Les évènements indésirables rapportés les plus fréquents étaient des phlébites dont l'incidence était comparable entre les 2 groupes de traitement.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements disponibles pour le traitement des varices saphène sont :

- L'exérèse par crossectomie-stripping
- Les alternatives endovasculaires qui réalisent une occlusion percutanée des varices saphènes soit grâce à une application endoluminale d'une forme d'énergie convertie en chaleur, cette énergie provenant d'un générateur radiofréquence (RF) ou laser (LEV) ou à l'aide de colle à base de cyanoacrylate
- La sclérothérapie à l'aide de mousse ou d'agent liquide

Suite au rapport de la HAS¹⁸ relatif à « l'occlusion de veine saphène par laser par voie veineuse transcutanée » publié en décembre 2016 et actualisant l'évaluation conduite en 2008, la HAS considérait que « les données disponibles en date de cette actualisation ne permettaient pas de hiérarchiser les occlusions par laser et radiofréquence entre elles, ni de les privilégier en première intention par rapport aux exérèses par crossectomie-stripping qui pourraient réduire la fréquence des repermeabilisations postopératoires à échéance de cinq ans et demeurent la modalité opératoire la plus fréquemment mise en œuvre en France.

En pratique, le choix d'une modalité thérapeutique relèvera d'une décision médicale partagée impliquant une présentation aux patients des atouts, limites et incertitudes associées à chacune des modalités possibles de traitement. ».

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Occlusion de veine saphène par laser par voie veineuse transcutanée. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016 ; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport_laser_endoveineux_vd.pdf

Les recommandations de l'*European Society for Vascular Surgery*¹⁹ ne recommandent pas la sclérothérapie (liquide ou mousse) comme un traitement de première intention en cas d'insuffisance veineuse de veine saphène à un stade clinique C2 à C6 de la classification CEAP.

Les conclusions de la Commission de la Transparence dans son avis du 7 mars 2018 relatif à la mousse sclérosante AETOXISCLEROL 1 %, étaient les suivantes : « la place de AETOXISCLEROL 1 % sous forme liquide dans la sclérose des varices de petit calibre de types télangiectasies et veines réticulaires est bien établie avec une place en première intention. La place de AETOXISCLEROL 1 % sous forme de mousse dans la stratégie thérapeutique de la sclérose des varices de moyen calibre n'est pas clairement établie. Les recommandations européennes de 2013 le citent comme traitement dans les varices tributaires et veines saphènes ≤ 8 mm. Les recommandations du NICE et de l'ESCV citent la sclérothérapie mousse comme traitement de seconde intention après le traitement endoveineux par laser des veines variqueuses C2 et notamment de la grande veine saphène avec reflux... »

Aucune recommandation n'a évalué la place dans la stratégie thérapeutique de l'occlusion par colle. Les recommandations de la *European Society for Vascular Surgery*, publiées en 2015²⁰, mentionnent l'occlusion par colle mais soulignent que les données cliniques sont insuffisantes pour placer ce traitement dans la stratégie thérapeutique.

L'étude VeClose a comparé l'occlusion de la grande veine saphène par colle à base de cyanoacrylate à l'occlusion par radiofréquence.

Au vu des données, la Commission estime que VENASEAL a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans le traitement des varices de grande veine saphène (diamètre < 12 mm) symptomatiques et associés à un reflux.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de VENASEAL est établi dans le traitement de l'affection veineuse chronique symptomatique (stade CEAP ≥ C2) avec présence d'un reflux objectivé par écho-Doppler, par occlusion de la grande veine saphène (de diamètre < 12 mm).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les varices des membres inférieurs sont le plus souvent à l'origine d'un préjudice esthétique, elles peuvent également induire chez certains sujets des symptômes divers et non spécifiques. Minoritairement, elles évolueront en initiant des complications chroniques de gravité variable parmi lesquelles figurent les troubles trophiques cutanés réversibles puis irréversibles, allant ainsi de la dermite ocre à l'ulcère veineux. De rares complications aiguës sont également décrites au premier rang desquelles figurent les thromboses veineuses superficielles. Les varices saphènes peuvent être ainsi responsables d'une diminution de la qualité de vie, en particulier lorsqu'elles sont à l'origine d'une

¹⁹ European Society for Vascular Surgery, Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, *et al.* Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49(6):678-737.

²⁰ European Society for Vascular Surgery, Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, *et al.* Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49(6):678-737.

d'insuffisance veineuse chronique. En pratique, les varices saphènes motivent fréquemment un recours aux soins.

Les varices saphènes peuvent être à l'origine d'un handicap et d'une dégradation de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les varices des membres inférieurs concerneraient 20 à 35 % de la population française et impliqueraient la grande ou petite veine saphène dans 30 à 50 % des cas²¹.

04.2.3. IMPACT

L'occlusion de veine saphène par de la colle à base de cyanoacrylate répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

VENASEAL a un intérêt pour la santé publique, compte tenu notamment du risque d'altération de la qualité de vie associée à l'insuffisance veineuse chronique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de VENASEAL sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

Traitement de l'affection veineuse chronique symptomatique (stade CEAP $\geq$ C2) avec présence d'un reflux objectivé par écho-Doppler, par occlusion de la grande veine saphène (de diamètre < 12 mm).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'occlusion de la grande veine saphène par VENASEAL doit être réalisée, comme pour la radiofréquence, en secteur opératoire avec des conditions de stérilité identiques à celles respectées lors d'exérèse par crossectomie-*stripping*.

Les suites postopératoires immédiates impliquent : une reprise de la marche la plus précoce possible, guidée par la tolérance du patient ; une compression immédiate et systématique d'une durée variant le plus souvent entre une et deux semaines ; une prescription antalgique ou anti-inflammatoire non systématique adaptée individuellement à l'intensité des symptômes postopératoires ; une thromboprophylaxie pour laquelle il n'a pas été identifié de consensus professionnel si ce n'est pour les sujets dits « à risque » pour qui un tel traitement sera mis en œuvre ; un examen échographique conseillé dans les dix premiers jours devant s'assurer de l'efficacité immédiate de l'occlusion et de l'absence de phénomène thrombotique.

²¹ Haute Autorité de Santé. Occlusion de veine saphène par laser par voie veineuse transcutanée. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016 ; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport_laser_endoveineux_vd.pdf

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

La Commission dispose d'une étude comparant l'occlusion de la grande veine saphène par colle à base de cyanoacrylate à l'occlusion par radiofréquence. Par conséquent, le comparateur retenu est la radiofréquence.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

L'étude Veclose a montré la non infériorité de VENASEAL par rapport à la radiofréquence en termes de taux d'occlusion persistants à 3 mois : (92/93 (98,9 %) dans le groupe VENASEAL versus 93/95 (94,9 %) dans le groupe radiofréquence). Le profil de sécurité est comparable entre les groupes de traitement.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de VENASEAL par rapport à la radiofréquence dans le traitement de l'affection veineuse chronique symptomatique (stade CEAP $\geq$ C2) avec présence d'un reflux objectivé par écho-Doppler, par occlusion de la grande veine saphène (de diamètre < 12 mm).

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une affection veineuse chronique symptomatique (stade CEAP $\geq$ C2) avec présence d'un reflux objectivé par écho-Doppler, par occlusion de la grande veine saphène (de diamètre < 12 mm) et nécessitant un traitement.

Il n'existe pas de données épidémiologiques suffisamment précises et pertinentes pour estimer, le nombre de patients relevant des indications retenues.

A défaut, la population cible sera approchée par le nombre d'actes de chirurgie, et endovasculaires (laser et radiofréquence) répertoriés dans les bases du PMSI.

Le volume de traitements chirurgicaux, par laser et par radiofréquence entre 2015 et 2017 en établissement de santé français a été estimé à partir des données d'activité enregistrées dans les bases nationales publiques et privées du PMSI-MCO²². Ces volumes sont décrits dans le tableau ci-dessous.

²² Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), médecine-chirurgie-obstétrique (MCO)

code CCAM	2015	2016	2017
Traitements chirurgicaux²³			
EJFA004	568	549	496
EJFA006	12 345	11 717	11 009
EJFA007	2 390	2 405	2 079
EJFA008	331	309	230
EJFA009	72	66	61
EJGA001	10 390	9 844	8 836
EJGA002	62 823	57 387	49 854
EJGA003	2 608	2 324	2 072
Total chirurgie	91 527	84 601	74 637
Traitements endovasculaires²⁴			
EJSF008	4 612	11 011	16 119
EJSF032	5 979	7 787	10 817
EJSF900	2 734	3 586	5 252
Total endovasculaire	13 325	22 384	32 188
Total	104 852	106 985	106 825

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an et comprennent des actes réalisés sur la grande veine saphène ainsi que la petite veine saphène.

La population cible de VENASEAL dans les indications retenues est au maximum d'environ 107 000 patients par an.

²³ **EJFA004** : exérèse de la crosse de la petite veine saphène, par abord direct ; **EJFA006** : exérèse secondaire de la crosse de la grande veine saphène ou de la petite veine saphène ; **EJFA007** : exérèse de la crosse de la grande veine saphène, par abord direct ; **EJFA008** : exérèse de la grande veine saphène sans exérèse de la crosse, ... sous anesthésie locale ; **EJFA009** : exérèse de la petite veine saphène sans exérèse de la crosse, ... sous anesthésie locale ; **EJGA001** : extraction [*Stripping*] de la petite veine saphène, par abord direct ; **EJGA002** : extraction [*Stripping*] de la grande veine saphène, par abord direct ; **EJGA003** : extraction [*Stripping*] de la grande veine saphène et de la petite veine saphène, par abord direct.

²⁴ **EJSF008** : occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique ; **EJSF032** : occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique et phlébectomie homolatérale, et/ou ligature de veine perforante de la grande veine saphène homolatéral ; **EJSF900** : occlusion veine saphène par laser, par voie veineuse transcutanée.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Medtronic. Rapport Clinique de l'étude "VenaSeal Sapheon Closure System vs. Radiofrequency Ablation for Incompetent Greater Saphenous Veins (VeClose Study)" à 36 mois de suivi. 2017. Morrison N. <i>et al.</i> Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). Journal of vascular surgery. 2015 Apr;61(4):985-94. Kolluri M. <i>et al.</i> Roll-in phase analysis of clinical study of cyanoacrylate closure for incompetent great saphenous veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016 Oct;4(4):407-15. Morrison N. <i>et al.</i> VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 May;5(3):321-330.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : mars – septembre 2013
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'occlusion de grande veine saphène par VENASEAL à une occlusion par radiofréquence.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non inclusion	<i>Critères d'inclusion</i> - Patients âgés entre 21 et 70 ans au moment de la sélection ; - Reflux dans la grande veine saphène > 0,5 secondes ; - Un ou plusieurs des symptômes suivants relatifs à la veine cible : douleur, palpitation, lourdeur, fatigue, prurit, crampe nocturne, nervosité, douleur généralisée ou inconfort, gonflement ; - Diamètre de la grande veine saphène compris entre 3 et 12 mm au niveau de la veine cible, mesuré par échographie Duplex ; - Niveau C2 (si symptomatique) à C4b de la classification CEAP (Clinique, Etiologie, Anatomie, Pathophysiologie) ; - Capacité à marcher sans assistance ; - Capacité à se rendre aux visites de suivi ; - Capacité à comprendre les requis de l'étude et à fournir un consentement éclairé. <i>Critères de non inclusion</i> - Espérance de vie < 1 an ; - Traitement actif pour un cancer (autre qu'un cancer de la peau non mélanome) ; - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique avec ABI (indice bras-cheville) < 0,89 ; - Utilisation quotidienne de narcotique ou d'anti-inflammatoire non-stéroïdien pour contrôler la douleur associée à la grande veine saphène ; - Traitement anticoagulant; - Antécédent ou suspicion de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ; - Antécédent de thrombose veineuse profonde de la grande veine saphène cible ;

	- Antécédent de traitement de maladie veineuse au niveau du membre inférieur cible (autre que traitement des varices) ; - Antécédente d'hypercoagulopathie ; - Condition empêchant le traitement de la veine par radiofréquence ou par VENASEAL ; - Immobilité ou impossibilité de se déplacer ; - Grossesse ; - Tortuosité de grande veine saphène, limitant la mise en place et du cathéter ou nécessitant plus d'un site d'accès, selon l'investigateur ; - Anévrisme de la veine cible présentant un diamètre > 12 mm ; - Insuffisance significative de la petite veine saphène ipsilatérale, de la veine intersaphène ou de la grande veine saphène accessoire antérieure ; - Sensibilité connue aux cyanoacrylates adhésifs ; - Participation concomitante à une autre étude clinique impliquant un agent expérimental ou jusqu'à 30 jours avant inclusion ; - Patient nécessitant un traitement bilatéral au cours des 3 prochains mois ; - Patients nécessitant un traitement additionnel ipsilatéral dans les 3 mois suivants le traitement.
Cadre et lieu de l'étude	États-Unis
Produits étudiés	VENASEAL Dispositif de radiofréquence : CloseFAST, Medtronic
Critère de jugement principal	Occlusion persistante de la veine cible à 3 mois, évaluée par écho-Doppler.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- évaluation de la douleur peropératoire, rapportée après la procédure par le patient, avec un score compris entre 0 (pas de douleur) et 10 (douleur la plus forte) ; - Présence d'ecchymose à 3 jours, rapportée par l'investigateur, avec un score compris entre 0 et 5 (0 si aucune ecchymose ; 1 si < 25% de la zone traitée ; 2 si 25%-50% ; 3 si 50%-75% ; 4 si 75%-100% ; 5 si étendu au-delà de la zone traitée). - Évènements indésirables : - o Thrombose veineuse profonde symptomatique ; - o Embolie pulmonaire cliniquement significative ; - o Paresthésie ; - o Brûlures de la peau ; - o Ulcération de la peau ; - o Infection/cellulite - Douleurs à 3 jours (0 : pas de douleur ; 10 : douleur la plus forte) ; - Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours des dernières 24 heures et évaluée à 3 jours ; - Scores VCSS (<i>Venous Clinical Severity Score</i>), AVVQ (<i>Aberdeen Varicose Vein Questionnaire</i>) et EQ-5D ; - Taux cumulatif d'évènements indésirables au niveau de la grande

	veine saphène cible ; - Analyses exploratoires additionnelles : durée jusqu'à revascularisation de la veine cible, satisfaction du patient, résumé des événements de thrombose veineuse profonde symptomatique, événements de thromboses veineuses superficielles.																																	
Taille de l'échantillon	L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par VENASEAL par rapport à un traitement par radiofréquence. Avec un taux d'occlusion attendu de 95 ^{25, 26, 27} % à 3 mois dans chaque groupe, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 %, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 220 patients (110 patients dans chaque groupe) ont complété le suivi à 3 mois.																																	
Méthode de randomisation	Randomisation 1 : 1 randomisation par centre et réalisée par blocs de randomisation de 4 ou 6 patients																																	
Méthode d'analyse des résultats	<i>Critère de jugement principal</i> Le critère de jugement principal d'efficacité a été analysé seulement sur la cohorte randomisée en intention de traiter. La différence de taux de succès a été calculée après prise en compte des données manquantes, selon plusieurs méthodes. La non-infériorité a été déterminée par l'application d'un test Z avec une marge de non-infériorité fixée à 10 %. Lorsque la non-infériorité était démontrée, la supériorité était ensuite testée. <i>Critères de jugement secondaires</i> Les critères de jugement secondaires ont été analysés sur la base des patients pour lesquels les données complètes étaient disponibles. Pour les deux critères de jugement secondaires, afin de maintenir un taux d'erreur de type I de 0,05, la méthode de <i>step-down</i> de Holm a été utilisée. Un test <i>t</i> bilatéral (évaluation de la douleur) ou test de Wilcoxon (évaluation des ecchymoses) ont été utilisés pour comparer les critères de jugement secondaires.																																	
RESULTATS																																		
Nombre de sujets analysés	242 patients ont été inclus dans l'étude : - 20 patients « roll-in » (non randomisés) ; - 222 patients ont été randomisés en deux groupes																																	
Durée du suivi	Le suivi des patients est décrit dans le tableau ci-dessous																																	
	<table><tr><th></th><th colspan="2">3 jours</th><th colspan="2">3 mois</th><th colspan="2">12 mois</th><th colspan="2">24 mois</th><th colspan="2">36 mois</th></tr><tr><th></th><th>VEN ASE AL (n = 108)</th><th>Radi ofréq uenc e (n = 114)</th><th>VEN ASE AL (n = 108)</th><th>Radi ofréq uenc e (n = 114)</th><th>VEN ASE AL (n = 108)</th><th>Radi ofréq uenc e (n = 114)</th><th>VEN ASE AL (n = 108)</th><th>Radi ofréq uenc e (n = 114)</th><th>VEN ASE AL (n = 108)</th><th>Radi ofréq uenc e (n = 114)</th></tr><tr><td>Patient</td><td>108</td><td>114</td><td>108</td><td>113</td><td>102</td><td>106</td><td>97</td><td>99</td><td>80</td><td>81</td></tr></table>		3 jours		3 mois		12 mois		24 mois		36 mois			VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	Patient	108	114	108	113	102	106	97	99	80	81
	3 jours		3 mois		12 mois		24 mois		36 mois																									
	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)	VEN ASE AL (n = 108)	Radi ofréq uenc e (n = 114)																								
Patient	108	114	108	113	102	106	97	99	80	81																								

²⁵ Le taux d'occlusion à 3 mois dans le groupe radiofréquence était estimé à partir de 2 essais contrôlé randomisé de Nordon et al et Rasmussen et al, qui rapportaient un taux d'occlusion à 3 mois de 97 %, 100 % à 1 mois et 95,2 % à 1 an.

²⁶ Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, Moxey P, Black SA, Thompson MM, Loftus IM. A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. Ann Surg. 2011 Dec;254(6):876-81.

²⁷ Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Br J Surg. 2011 Aug;98(8):1079-87.

	ts éligibles										
	Décès	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Sortie d'étude	0	0	0	0	1	1	2	4	4	9
	Autre sortie	0	0	0	1	5	7	9	11	23	24
	Suivi non réalisé	0	0	4	5	7	9	10	15	8	7
	Compliance**	108 (100 %)	114 (100 %)	104 (95,3 %)	108 (95,6 %)	95 (93,1 %)	97 (91,5 %)	87 (89,7 %)	84 (84,8 %)	72 (90 %)	74 (91,4 %)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques (population en ITT)		VENASEAL =108		Radio-fréquence N=114		p ₁		Roll-in N=20		p ₂
	Femme		83 (77%)		93 (82%)		NS		17 (85%)		NS
	Age moyen (étendue)		49,0 ±11,8		50,5 ±10,5		NS		53,1 ±9,2		NS
	Indice de masse corporel (IMC) moyen		27,0 ±5,1		27,0 ±5,7		NS		27,9 ±5,1		NS
	Jambe cible										
	Droite		47 (44%)		56 (49%)		NS		ND		ND
	Gauche		51 (57%)		58 (51%)		ND		ND		ND
	Symptômes principaux										
	Douleur		33 (31 %)		24 (21 %)		NS		6 (30 %)		NS
	Courbature		32 (30 %)		39 (34 %)		ND		7 (35 %)		ND
	Gonflements		17 (16 %)		18 (16 %)		ND		2 (10 %)		ND
	Lourdeur		14 (13 %)		16 (14 %)		ND		2 (10 %)		ND
	Brûlure		5 (5 %)		3 (3 %)		ND		0 (0 %)		ND
	Démangeaison		2 (2 %)		5 (4 %)		ND		0 (0 %)		ND
	Sensibilité		0		0		ND		1 (5 %)		ND
	Autre		4 (4 %)		7 (6 %)		ND		2 (10 %)		ND
	Fumeur										
	Actuellement		16 (15 %)		5 (4 %)		0,02		ND		ND
	Antécédent		25 (23 %)		35 (31 %)		ND		ND		ND
	Jamais		66 (61 %)		74 (65 %)		ND		ND		ND
	Diamètre moyen de la grande veine saphène (mm)										
	Zone centrale		4,9 [1,7-9]		5,1 [2,4-11]		NS		5,3 [3-8,4]		NS
	Extrémité proximale		6,3 [3-12]		6,6 [2,8-12]		NS		6,9 [4,6-10]		NS
	Classification CEAP										
	C2 (varice veineuse)		61 (57%)		64 (56%)		NS		12 (60%)		NS
	C3 (œdème)		32 (30%)		36 (32%)		ND		7 (35%)		ND
	C4a (pigmentation ou eczéma)		13 (12%)		12 (11%)		ND		1 (5%)		ND
	C4b (lipodermatosclérose et atrophie blanche)		2 (2%)		2 (2%)		ND		0 (0%)		ND
	Score VCSS (Venous Clinical Severity Score)		5,5 ±2,6		5,6 ±2,6		NS		5,5 ±2,9		NS
	Score AVVQ (Aberdeen Varicose Vein Questionnaire)		18,9 ±9,0		19,4 ±9,9		NS		17,0 ±7,5		NS
	Score EQ-5D		0,935 ±0,113		0,918 ±0,116		NS		0,895 ±0,104		NS
p ₁ : comparaison entre les groupes VenaSeal et radiofréquence ; p ₂ : comparaison entre les groupes Roll-in et VenaSeal.											
Résultats inhérents au critère de jugement principal	A 3 mois, le taux d'occlusion persistante (critère de jugement principal) était de 107/108 (99,1 %) dans le groupe VENASEAL et de 109/114 (95,5 %) (p< 0,001). Le traitement par VENASEAL était non-inférieur au traitement par radiofréquence.										

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les images de l'échodoppler étaient disponibles pour 194/222 (87,4 %) : les images étaient manquantes ou ininterprétable pour 15 patients dans le groupe VENASEAL et 16 patients dans le groupe radiofréquence. Le pourcentage de données manquantes est au total de 14 % (31 patients) à 3 mois.

Résultats sur le critère de jugement principal et analyses de sensibilité tenant compte des données manquantes (analyse ITT et CC)^o

Modèle	VENASEAL N=108	Radio- fréquence N=114	Différence (IC95%)	p_{non} inf	p_{sup}
Dernière observation menée (LOCF) ¹	107 (99,1 %)	109 (95,6%)	3,5% (-0,7-7,6 %)	<0,0 001	NS
Hypothèse « du meilleur » ³	107 (99,1 %)	109 (95,6 %)	3,5% (-0,7%-7,6 %)	<0,0 001	NS
Hypothèse du « pire » ²	92 (85,2 %)	93 (81,6 %)	3,6% (-6,2%-13,4 %)	<0,0 032	NS
Predictif	98,9 %	95,5 %	3,5% (-0,8 %-7,7 %)	<0,0 001	NS
CC ⁴	92/93 (98,9 %)	93/95 (94,9%)	4,0% (-0,8%-8,9 %)	0,00 01	0,0 054

1 : LOCF : last observation carry forward

2 : toutes les données manquantes sont considérées comme des échecs

3 : toutes les données manquantes sont considérées comme des succès

4 : CC : complete case

Estimation de la distribution des succès (basés sur le sexe, l'IMC et le nombre des affluents $\geq 3\text{mm}$)

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

- Survie sans reperméabilisation (critère non prévu au protocole)

	Mois 1 (0 à 37 jours)	Mois 3 (38 à 118 jours)	Mois 6 (119 à 224 jours)	Mois 12 (225 à 421 jours)	Mois 24 (422 à 786 jours)	Mois 36 (787 à 1151 jours)
VENASEAL						
Patients à risque	108	106	103	99	88	72
Nombre d'évènements	0	1	0	2	2	2
Patients censurés	2	2	4	9	14	70
Estimation Kaplan-Meier	100,0%	99,0%	99,0%	97,0%	94,5%	89,8%
Erreur standard	0,0%	0,9%	0,9%	1,7%	2,4%	4,1%
IC_{95%} borne basse	100,0%	97,2%	97,2%	93,7%	89,8%	81,8%
IC_{95%} borne haute	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	99,2%	97,8%
Radiofréquence						
Patients à risque	114	105	102	93	82	67
Nombre d'évènements	6	0	3	1	1	3
Patients censurés	3	3	6	10	14	64
Estimation Kaplan-Meier	94,6%	94,6%	91,7%	90,7%	89,5%	84,5%
Erreur standard	2,1%	2,1%	2,7%	2,8%	3,0%	4,0%
IC_{95%} borne basse	90,5%	90,5%	86,4%	85,2%	83,6%	76,7%
IC_{95%} borne haute	98,7%	98,7%	97,0%	96,2%	95,4%	92,3%
Log-Rank $p = \text{NS}$						

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

_score « Venous Clinical Severity Score » (VCSS,

Score VCSS	VenaSeal N=108	Radiofréquence N=114	p*	Roll-in
A l'inclusion				
Moyenne $\pm$ écart-type	5,5 $\pm$ 2,63	5,5 $\pm$ 2,62	0,9857	5,55 $\pm$ 2,86
3 jours				
Moyenne $\pm$ écart-type	4,85 $\pm$ 1,35	4,98 $\pm$ 1,89	0,5516	4,45 $\pm$ 1,39
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,0029	0,0190	NA.	0,0773
1 mois				
Moyenne $\pm$ écart-type	2,34 $\pm$ 1,74	2,56 $\pm$ 1,98	0,3878	2,40 $\pm$ 2,21
Différence par rapport à l'inclusion (p)	< 0,0001	< 0,0001	NA.	< 0,0001
3 mois				
Moyenne $\pm$ écart-type	1,94 $\pm$ 1,58	2,03 $\pm$ 2,04	0,7329	1,53 $\pm$ 1,78
Différence par rapport à l'inclusion (p)	< 0,0001	< 0,0001	NA.	< 0,0001
6 mois				
Moyenne $\pm$ écart-type	1,50 $\pm$ 1,78	1,59 $\pm$ 1,94	0,7137	1,29 $\pm$ 1,65
Différence par rapport à l'inclusion (p)	< 0,0001	< 0,0001	NA.	< 0,0001
12 mois				
Moyenne $\pm$ écart-type	1,45 $\pm$ 1,89	1,48 $\pm$ 1,94	0,9083	1,29 $\pm$ 1,99
Différence par rapport à l'inclusion (p)	< 0,0001	< 0,0001	NA.	< 0,0001
24 mois				
Moyenne $\pm$ écart-type	1,30 $\pm$ 1,81	1,60 $\pm$ 2,02	0,3134	1,94 $\pm$ 2,69
Différence par rapport à l'inclusion (p)	< 0,0001	< 0,0001	NA.	< 0,0001
36 mois				
Moyenne $\pm$ écart-type	1,25 $\pm$ 1,60	1,69 $\pm$ 2,42	0,1963	1,12 $\pm$ 1,62
Différence par rapport à l'inclusion (p)	< 0,0001	< 0,0001	NA.	< 0,0001

Score AVVQ

L'évolution du score AVVQ au cours du suivi est décrite dans le tableau ci-dessous :

Score AVVQ Moyenne $\pm$ écart-type	N	VENASEAL N=108	Variation par rapport à l'inclusion (DS)	N	Radiofréquence N=114	Variation par rapport à l'inclusion (DS)
A l'inclusion	107	18,9 $\pm$ 9,0	NA	111	19,4 $\pm$ 9,9	NA
1 mois	102	12,0 $\pm$ 7,11	-6,7 (7,4)	109	12,6 $\pm$ 8,3	-6,5 (8,7)
3 mois	104	11,6 $\pm$ 7,5	-7,3 (8,1)	108	10,7 $\pm$ 8,6	-8,3 (9,0)
6 mois	100	10,2 $\pm$ 7,2	-8,8 (6,7)	105	9,1 $\pm$ 6,7	-10,0 (8,8)
12 mois	95	9,8 $\pm$ 7,0	-8,8 (7,5)	95	8,3 $\pm$ 6,1	-10,1 (8,3)
24 mois	86	8,2 $\pm$ 7,8	-10,4 (8,1)	84	8,3 $\pm$ 7,5	-9,5 (7,4)
36 mois	71	7,3 $\pm$ 6,2	-10,7 (8,3)	73	8,2 $\pm$ 7,8	-9,7 (8,5)

Score EQ-5D

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Score EQ-5D	VenaSeal N=108	Radiofréquence N=114	p^*	Roll-in	
A l'inclusion					
Moyenne $\pm$ écart-type	83,50 $\pm$ 16,27	84,86 $\pm$ 12,26	0,4845	81,20 $\pm$ 12,92	
A 1 mois					
Moyenne $\pm$ écart-type	88,09 $\pm$ 10,41	87,40 $\pm$ 11,58	0,6490	84,40 $\pm$ 11,29	
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,0038	0,0247	NA	0,2039	
3 mois					
Moyenne $\pm$ écart-type	86,92 $\pm$ 12,48	88,11 $\pm$ 9,89	0,4443	83,89 $\pm$ 12,13	
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,0429	0,0134	NA	0,1704	
6 mois					
Moyenne $\pm$ écart-type	86,11 $\pm$ 14,73	89,45 $\pm$ 9,78	0,0598	83,65 $\pm$ 10,28	
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,0407	< 0,0001	NA	0,3409	
12 mois					
Moyenne $\pm$ écart-type	86,91 $\pm$ 15,58	88,95 $\pm$ 9,22	0,2719	80,24 $\pm$ 16,29	
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,1361	0,0071	NA	0,9167	
24 mois					
Moyenne $\pm$ écart-type	88,14 $\pm$ 11,61	88,38 $\pm$ 10,53	0,8863	79,38 $\pm$ 20,75	
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,0133	0,0496	NA	0,9315	
36 mois					
Moyenne $\pm$ écart-type	89,69 $\pm$ 12,00	88,09 $\pm$ 11,69	0,4160	82,76 $\pm$ 16,70	
Différence par rapport à l'inclusion (p)	0,0180	0,0469	NA	0,3050	

Les taux d'occlusion à 1 mois, 3 mois 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Suivi	VENASEAL N=108	Radio- fréquence N=114	p_a^*	p_b^{**}	« Roll-in » n=20
3 jours	100,0% (108/108)	99,1% (113/114)	NS	0,0001	100,0% (20/20)
1 mois	100,0% (105/105)	87,3% (96/110)	<0,0001	< 0,0001	100,0% (20/20)
3 mois	99,0% (103/104)	95,4% (103/108)	NS	0,0001	100,0% (19/19)
6 mois	99,0% (100/101)	96,2% (101/105)	NS	0,0001	100,0% (17/17)
12 mois	96,8% (92/95)	95,9% (93/97)	NS	0,0015	100,0% (17/17)
24 mois	95,3% (82/86)	94,9% (79/84)	NS	0,0034	87,5% (14/16)
36 mois	94,4% (68/72)	91,9% (68/74)	NS	0,0050	94,1% (16/17)

* p_a : test exact de Fischer bilatéral comparant les groupes VenaSeal et radiofréquence.
** p_b : test unilatéral de non-infériorité comparant les groupes VenaSeal et radiofréquence .
***de nouvelles procédures étaient autorisées dans les 2 groupes à partir de 3 mois, ces procédures permettaient de maintenir fermer une veine traitée en réduisant le flux

Effets indésirables

- Douleur

La douleur peropératoire évaluée de $2,16 \pm 2,23$ dans le groupe VENASEAL et de $2,35 \pm 2,18$ dans le groupe radiofréquence ($p = \text{NS}$).

Aucune différence entre les groupes de traitement n'était observée à 3 jours.

- Ecchymose

A 3 jours, les ecchymoses étaient significativement plus fréquentes dans le groupe radiofréquences par rapport au groupe VENASEAL. Le pourcentage de patients sans ecchymoses était de 67,6 % dans le groupe VENASEAL et de 48,2 % dans le groupe radiofréquence ($p = 0,0035$, seuls les pourcentages sont disponibles)

Le tableau ci-dessous décrit les ecchymoses à 3 jours défini par le pourcentage de la surface traitée (excepté les 5 cm directement adjacent au site d'accès)

Ecchymoses à 3 jours	VENASEAL	RADIOFREQUENCE	p
Aucune (%)	67,6%	48,2%	0,0013
< 25 %	26,9%	33,3%	
25-50%	2,8%	14,0%	
50-75%	1,9%	3,5%	
75-100%	0,9%	0,9%	

- Evénements indésirables

Au total, au moins un événement indésirable a été rapporté chez 47 (43,5 %) patients dans le groupe VENASEAL (11 dans la phase de roll-in) et 42 patients (36,8 %) dans le groupe radiofréquence.

- Evénements indésirables graves

- Quinze événement indésirables graves étaient rapportés chez 12 patients (5 patients dans le groupe VENASEAL, 1 dans la phase de roll-in et 6 dans le groupe radiofréquence). Tous ces événements étaient considérés comme non liés au dispositif ou à la procédure.

Tous événements indésirables confondus	VenaSeal N=108	Radiofréquence N=114	p	Roll-in N=20
Brûlure au site d'accès	0 (0,0%)	1 (0,9%)	NS	0 (0,0%)
Infection au site d'accès	1 (0,9%)	1 (0,9%)	NS	0 (0,0%)
Thrombose veineuse profonde	0 (0,0%)	1 (0,9%)	NS	0 (0,0%)
Paresthésie au niveau de la zone traitée	3 (2,8%)	3 (2,6%)	NS	1 (5,0%)
Paresthésie au niveau de la zone non traitée	0 (0,0%)	1 (0,9%)	NS	0 (0,0%)
Irritation cutanée au niveau des bas de contention	2 (1,9%)	4 (3,5%)	NS	0 (0,0%)
Observations échographiques	0 (0,0%)	3 (2,6%)	NS	0 (0,0%)
Autres	27 (25,0%)	18 (15,8%)	NS	7 (35,0%)