

Avis de la Commission

09 octobre 2002

Dispositif : **EMBOGOLD™**, microsphères d'embolisation

Conditionnement : Seringue luer-lock pré-remplie
Dosages 1 ml et 2 ml
Microsphères disponibles en 6 granulométrie

40-120 µm
100-300 µm
300-500 µm
500-700 µm
700-900 µm
900-1200 µm

Fabricant et demandeur : BIOSPHERE MEDICAL (France)

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
--

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III notification par G-MED (0459).

■ Description

Microsphères composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine et colorées par de l'or colloïdal, en suspension dans du chlorure de sodium, stérile, apyrogène.

Microsphères sphériques, lisses, souples, hydrophiles et déformables transitoirement.

■ Fonctions assurées

Embolisation en flux libre, en imagerie interventionnelle, de certaines lésions vascularisées.

Les microsphères sont larguées à l'aide d'un cathéter ou d'un micro-cathéter en amont de la zone à emboliser. Elles suivent ensuite le flux libre sanguin maximum qui les amène au site à emboliser.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- embolisation d'artères nourricières de tumeurs hyper-vascularisées,
- embolisation de malformations artério-veineuses,
- embolisation pour hémorragies (hémostase).

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- réalisation par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire,
- utilisation des microsphères de 40-120 μm limitée à l'embolisation des méningiomes intracrâniens et des carcinomes hépato-cellulaires,
- utilisation des microsphères de 40-120 μm et 100-200 μm fortement déconseillée dans la circulation bronchique.

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

L'embolisation de lésions vascularisées concerne diverses affections. Celles revendiquées par le demandeur sont : les malformations artério-veineuses (MAV), les tumeurs malignes ou bénignes hypervascularisées, certaines hémorragies (hémoptysie, épitaxis, saignements digestifs, hémorragies du post-partum, hémorragies post-traumatiques). Ces affections peuvent conduire à des handicaps variés (comme la perte de langage ou la paralysie des membres dans le cas de MAV cérébrales, la perte de fertilité dans les cas de fibromes utérins), ou encore engager le pronostic vital, par exemple dans certains cas de tumeurs malignes ou d'hémorragies du post-partum.

Les affections concernées par EMOBOLDTM sont à l'origine de divers handicaps et peuvent engager le pronostic vital.

2. Rapport performances/risques

Trois études réalisées avec le produit EMOBOSPHERE[®] (produit précédent dans la gamme, non coloré et présenté en flacon) et 1 registre français, sont présentées dans le dossier. Aucune étude portant sur EMOBOLDTM n'est fournie.

Etude de cohorte (BEAUJEU 1996)¹

Méthodologie : étude prospective monocentrique de niveau de preuve² 5

Objectif : évaluation de la sécurité et de l'efficacité clinique des microsphères EMOBOSPHERE[®] (5 granulométries différentes) dans des cas d'embolisation supersélective (à visée antalgique, pré-opératoire, préventive dans le cas d'hémorragies récurrentes...)

Nombre de patients analysés : 105

Indications : tumeurs intracrâniennes (6), tumeurs extra crâniennes (18), tumeurs spinales (3), malformations artério-veineuses (MAV) faciales (14), MAV de la moelle (37), MAV cérébrales (21), divers (6)

Protocole de traitement : embolisation réalisée avec différents types de cathéters ; niveau de dévascularisation fonction de la pathologie ; dans 22 cas une chirurgie post-embolisation a été réalisée permettant une étude histologique

¹ BEAUJEU R. et al. Am. J. Neuroradiol. 1996 ; 17 : 541-548

² NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE DE LA LITTÉRATURE ET FORCE DES RECOMMANDATIONS* (adapté du score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique de la littérature	Force des recommandations
<u>Niveau 1</u> - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse	GRADE A
<u>Niveau 2</u> - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)	GRADE B
<u>Niveau 3</u> - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte <u>Niveau 4</u> - Essais comparatifs avec série historique <u>Niveau 5</u> - Série de cas	GRADE C

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Critères de jugement :

- facilité d'utilisation, occlusions involontaires, toxicité
- évaluation angiographique : description du degré de dévascularisation
- évaluation clinique : amélioration des signes et symptômes (pics de douleur, fièvre...)

Résultats :

- aucune agrégation des microsphères ni occlusion des cathéters ; pas d'occlusion vasculaire proximale ou occlusion involontaire de branches saines ; pas d'altérations cellulaires indicatives d'une toxicité autour des microsphères,
- évaluations angiographique et clinique (cf tableau suivant). De plus, les auteurs concluent sur l'adaptabilité de la taille des microsphères en fonction de la pathologie.

Indications	Taille des microsphères	Nombre de microsphères utilisées	Résultats angiographiques	Résultats cliniques
Tumeurs (n=27)	200 à 800 µm	100 à 300	Occlusion complète des artères nourricières. Dévascularisation totale de la tumeur dans 20% des cas	Pas de complication immédiate à l'exception de 2 cas de méningiomes (dévascularisation subtotale conduisant à un œdème)
MAV faciales (n=14)	200 à 400 µm	50 à 100	Dévascularisation totale (n = 6) Dévascularisation partielle (n=8, MAV étendue et complexe))	Pas de complication sauf syndrome local et temporaire d'inflammation
MAV de la moelle (n=37)	600 µm	10 à 50	Dévascularisation totale (n=8) Dévascularisation > 50% (n=17) Dévascularisation < 50% (n=10) Pas de dévascularisation (n = 2)	Pas de complication
MAV cérébrales (n=21)	1000 µm	100 à 500	Réduction du flux (n=4) Embolisation non effective (n=17)	Pas de complication Amélioration clinique pour 11 cas

Etude comparative (BENDZUS 2000)³

Méthodologie : étude prospective randomisée, de niveau de preuve² 2

Objectif : comparaison de l'efficacité des microsphères EMBOSPHERE® à celle des particules de polyalcool vinylique (PVA) dans des cas d'embolisation pré-opératoire de méningiomes

Nombre de patients analysés : 60, dont 30 dans le groupe ① traité avec les microsphères EMBOSPHERE® (100-300 µm) et 30 dans le groupe traité avec les particules PVA (groupe ② (n=15) : 45-150 µm et groupe ③ (n=15) : 150-250 µm).

Indication : patients atteints d'un méningiome intra-crânien, devant subir un traitement par résection chirurgicale

Protocole de traitement : embolisation pré-opératoire

Critères de jugement :

- évaluation angiographique (4 niveaux de dévascularisation)
- perte de sang (ml) per-opératoire et unités de sang transfusé
- évaluation histologique

Résultats :

- évaluation angiographique : pas de différence significative entre les groupes ; l'embolisation complète de l'artère carotide externe n'a pas été complète dans 6 cas (3 dans le groupe ①, 2 dans le groupe ②, et 1 dans le groupe ③),
- perte de sang significativement plus faible ($p < 0.05$) dans le groupe ① par rapport aux deux autres groupes, pas de différence significative dans les unités de sang transfusé entre les groupes (moyenne la plus faible pour le groupe ①),
- évaluation histologique : microsphères EMBOSPHERE® situées significativement de façon plus distale dans les vaisseaux de la tumeur que les particules de PVA ($p < 0.005$ et $p < 0.0001$) ; réaction tissulaire identique entre les groupes.

³ BENDZUS M. et al. Am. J. Neuroradiol. 2000 ; 21 : 255-261

Méthodologie : étude prospective multicentrique, de niveau de preuve² 5

Objectif : évaluation de la sécurité et de l'efficacité des microsphères EMBOSPHERE® dans le traitement des fibromes utérins par embolisation

Nombre de patients analysés : 30 patientes (microsphères de 500-700 µm et 700-900 µm)

Indication : fibrome utérin symptomatique (saignement, douleur et pesanteur pelvienne, compression urinaire)

Protocole de traitement : embolisation artérielle utérine

Critères de jugement :

- saignement ("pictorial blood loss assessment chart PBAC" de Janssen)
- questionnaire sur les ménorragies, questionnaire de qualité de vie (SF-12)
- questionnaire de sévérité des symptômes (échelle de 0 : pas d'impact à 10 impact sévère + qualification de l'importance des saignements), échelle de satisfaction concernant l'évolution des symptômes de -3 à +3
- sécurité, effets indésirables

Résultats : les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant

	Avant embolisation	A 3 mois	A 6 mois
Score PBAC	481	204 (p = 0.001)	159 (p = 0.49 / 3 mois)
Volume moyen de l'utérus	664 ml	-18%	-28% / avant embolisation
Volume moyen du fibrome dominant	191 ml	-41%	-49% / avant embolisation
Questionnaire sur les ménorragies	45	23 (p = 0.0001)	22 (p = 0.51 / 3 mois)
Questionnaire SF-12 (physique)	46.1	51 (p=0.004)	52.2 (p = 0.28 / 3 mois)
Questionnaire SF-12 (psychique)	47	49.5 (p=0.25)	50.2 (p = 0.75 / 3 mois)
Importance des saignements "moyennement ou extrêmement important"	87% des patientes	43% des patientes	31% des patientes
Impact des symptômes "impact important à sévère" pendant les règles entre les règles	56% des patientes 33% des patientes	4% des patientes 4% des patientes	0% des patientes 0% des patientes
Satisfaction concernant l'évolution des symptômes		87% des patientes	93% des patientes
Effets indésirables	1 complication technique + 10 complications sans gravité pour 9 patientes dont : 1 hématome à l'aîne 5 réactions allergiques 1 éruption prurigineuse 1 malaise vagal 1 crise de constipation causant des douleurs pelviennes 1 expulsion de fibrome		

Registre Fibromes Embolisés aux Microsphères Calibrées FEMIC (France)

Méthodologie : registre français (18 centres)

Objectif : enregistrement de la pratique clinique de l'embolisation des fibromes utérins en 2000 (histoire de la patiente, de la pathologie utérine et données relatives à la procédure d'embolisation, au suivi clinique et à l'imagerie). Suivi prévu sur 18 mois (consultations régulières).

Nombre de patients analysés : 85 patientes

Indication : fibrome utérin symptomatique

⁴ SPIES J. B. et al. J. Vasc. Interv. Radiol. 2001 ; 12 : 1059-1063

Protocole de traitement : traitement des fibromes par embolisation avec les microsphères EMBOSPHERE® seules (n=79) ou avec un agent d'embolisation secondaire (n=7).

Critères de jugement :

- événements indésirables,
- saignements,
- évolution de la taille des utérus et des fibromes.

Résultats : suivi réalisé sur durée moyenne de 9,7 mois

- événements indésirables : rashes cutanés (5), douleurs (13), complications locales (2), vertiges (1), septicémie (1),
- saignements : 79% des patientes sont asymptomatiques au dernier suivi,
- évolution de la taille des utérus et des fibromes : réduction moyenne de la taille de l'utérus de 37% après embolisation concernant 88% des patientes; réduction moyenne de la taille du fibrome dominant de 72% après embolisation concernant 88% des patientes.

Le produit EMBOGOLD™ est une évolution technologique par rapport aux microsphères EMBOSPHERE® en flacon 1 ml, déjà admises au remboursement. En effet les différences résident dans la coloration à l'or colloïdal des microsphères EMBOGOLD™ et leur conditionnement en seringues pré-remplies de 1 et 2 ml.

Les experts ont confirmé que les microsphères EMBOGOLD™ avaient les mêmes propriétés et les mêmes indications que les microsphères EMBOSPHERE®.

Au total le rapport performances/risques d'EMBOGOLD™ est favorable dans les indications décrites précédemment.

3. Exposé des alternatives et place dans la stratégie

L'embolisation en flux libre par microparticules est une technique particulière qui ne présente pas d'alternative directe.

Les microparticules de polyvinylalcool (PVA) et les microsphères EMBOSPHERE® sont l'alternative directe des microsphères EMBOGOLD™.

La prise en charge des affections concernées par l'embolisation en flux libre peut cependant faire appel à d'autres techniques notamment chirurgicales.

L'embolisation par microspires ou coils ne concerne pas les mêmes indications que l'embolisation en flux libre par microparticules.

Il n'existe pas d'alternative à l'utilisation de microparticules d'embolisation, en radiologie interventionnelle.

4. Intérêt pour la santé publique

Le traitement des affections concernées par EMBOGOLD™, présente un intérêt en terme de santé publique compte tenu de leur caractère de gravité et de leur fréquence.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu d'EMBOGOLD™ 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.

III – Amélioration du service rendu

Aucune étude comparant EMBOGOLD™ à EMBOSPHERE® n'est présentée dans le dossier.

Les experts ont précisé que la coloration des microsphères présentait un avantage par rapport au produit EMBOSPHERE® car cela simplifiait la procédure d'embolisation et limitait les risques potentiels. En effet lorsque les microsphères sont invisibles à l'œil nu, l'opérateur peut "ne pas voir" qu'une seringue contient des microsphères, ce qui peut être source d'erreur.

De plus, le conditionnement en seringues pré-remplies stériles permet de diminuer le risque infectieux tout en diminuant le nombre de manipulations par rapport à un conditionnement en flacon.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) des microsphères EMBOGOLD™, par rapport aux microsphères EMBOSPHERE®.

IV – Éléments conditionnant le service rendu

■ Indications

- embolisation d'artères nourricières de tumeurs hyper-vascularisées,
- embolisation de malformations artério-veineuses,
- embolisation pour hémorragies (hémostase).

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Réalisation par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet

V – Population cible

L'estimation de la population cible du dispositif EMBOGOLD™ est impossible à réaliser compte tenu, notamment, de la diversité et de la nature des affections concernées.

A titre d'information, les données présentées dans le dossier, font état de :

- 3 500 à 4 000 embolisations par an en France (données du marché) concernant les malformations artério-veineuses, les tumeurs hypervascularisées (hors fibrome utérin et hépato-carcinome) et les hémorragies :
- 5 000 à 10 000 cas de fibromes utérins qui seront traités par embolisation (20 à 40 % des hystérectomies pour traitement du fibrome)
- 1 800 à 2 700 cas d'hépatocarcinomes cellulaires qui seront traités par embolisation (45 % des 2 000 cas par an en France traités en 2 à 3 sessions)

Les experts ont confirmé ces données à l'exception du traitement des hépatocarcinomes dont la stratégie thérapeutique a évolué et pour lequel le nombre potentiel d'actes par embolisation devrait représenter 900 à 1 400 actes.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	EMBOGOLD™ , microsphères d'embolisation
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	- embolisation d'artères nourricières de tumeurs hyper-vascularisées, - embolisation de malformations artério-veineuses, - embolisation pour hémorragie (hémostase).
Conditions de prescription et d'utilisation :	Réalisation par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire
Spécifications techniques :	
ASR :	V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	
Population cible :	Absence de données permettant de la déterminer