

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
1<sup>er</sup> juillet 2015

### TISSEEL, solutions pour colle

Système à double seringues de :

- 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml) (CIP : 34009 550 008 9 1)
- 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) (CIP : 34009 550 009 1 4)
- 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml) (CIP : 34009 550 009 2 1)

avec piston, clippées dans un double porte-seringue et munies de capuchons, avec un set de dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application

Laboratoire BAXTER SAS

DCI	Composant 1 : solution de protéines pour colle contenant du fibrinogène humain, de l'aprotinine synthétique et du polysorbate 80 Composant 2 : solution de thrombine
Code ATC (2013)	B02BC30 (hémostatiques locaux en association)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<p>« Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour l'amélioration de l'hémostase ;</li> <li>- Comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales ;</li> <li>- Pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).</li> </ul> <p>L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés ».</p>

<b>Indications</b>	Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes : - pour l'amélioration de l'hémostase ; - pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire
<b>SMR</b>	<b><u>Important</u></b>
<b>ASMR</b>	En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, TISSEEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort des sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Au total, comme les autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, TISSEEL est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

<b>Indications</b>	Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes : - comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ; - pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).
<b>SMR</b>	En l'état actuel du dossier fourni, la Commission considère que le service médical rendu par TISSEEL, dans ces 3 indications, est <b><u>insuffisant</u></b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Sans objet

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Date : 16/12/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier L'utilisation de TISSEEL est réservée aux chirurgiens expérimentés Médicament dérivé du sang humain
Classification ATC	2013 B : sang et organes hématopoïétiques B02 : anti-hémorragiques B02B : vitamine K et autres hémostatiques B02BC : hémostatiques locaux B02BC30 : hémostatiques locaux en association

## 02 CONTEXTE

Cet avis concerne une demande d'inscription aux Collectivités d'une solution congelée pour colle, TISSEEL qui a obtenu une AMM par reconnaissance mutuelle le 16/12/2014 dans plusieurs indications en tant que traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes :

- pour l'amélioration de l'hémostase ;
- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales ;
- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

En effet, les colles de fibrine peuvent être utilisées dans différentes indications (amélioration de l'hémostase, collage pour favoriser l'adhésion, renforcement tissulaire) qui doivent avoir spécifiquement fait la démonstration de leur rapport bénéfice risque pour obtenir une AMM selon la recommandation de l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) de 2004 sur les colles de fibrine ayant le statut de médicament dérivé du sang. Au regard de cette recommandation européenne, des données spécifiques doivent être fournies pour obtenir une AMM centralisée dans le collage de tissus, en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible, en chirurgie vasculaire ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales.

Il est à souligner que le RCP de cette colle dont l'AMM a été obtenue par reconnaissance mutuelle n'est pas harmonisé avec celui des autres colles ayant une AMM centralisée.

Le laboratoire BAXTER sollicite l'agrément aux Collectivités de TISSEEL uniquement dans 2 des 5 indications, à savoir :

- l'amélioration de l'hémostase,
- le renfort de suture en chirurgie vasculaire,

lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes.

Aucune donnée n'a été fournie dans les 3 autres indications.

Le laboratoire indique, dans son dossier, que cette colle est destinée à remplacer TISSUCOL KIT. Le champ des indications validées par l'AMM n'est pas superposable entre TISSUCOL KIT (enregistré depuis 1978 et AMM nationale de 1999) et TISSEEL (AMM par reconnaissance mutuelle de 2014). En effet, TISSUCOL KIT dispose d'une AMM nationale limitée à une indication, le traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale.

La Commission de la transparence avait rendu un avis favorable à l'inscription de TISSUCOL KIT sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (16/06/1999). Du fait de l'ancienneté de l'inscription, à une période où le SMR et l'ASMR ne faisaient pas partie de l'évaluation telle qu'à ce jour, ces critères n'avaient pas été appréciés par la Commission. Depuis l'existence de la recommandation de l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) de 2004 sur les colles de fibrine ayant le statut de médicament dérivé du sang, le RCP national de TISSUCOL KIT n'a pas été harmonisé.

La composition en fibrinogène et thrombine humaine est identique entre les différentes générations de produits du laboratoire BAXTER. Plusieurs évolutions ont été apportées dans le procédé de fabrication pour aboutir à la colle TISSEEL (cf tableau ci-dessous). Les principales différences entre TISSEEL et TISSUCOL KIT sont les suivantes :

- procédé de fabrication : ajout d'une étape d'inactivation virale par solvant-détergent (S/D) ;
- composition : remplacement de l'aprotinine bovine (en tant qu'anti-fibrinolytique afin d'éviter la dégradation prématurée du caillot) par de l'aprotinine synthétique ;
- présentation galénique : TISSEEL est une forme congelée prête à l'emploi alors que TISSUCOL KIT est une forme lyophilisée.

<b>TISSUCOL KIT</b> poudres, solution et solvant pour colle	FS VH avec aprotinine bovine	Fibrin Heated	Sealant Vapor	
présentation non commercialisée en France	FS VH S/D avec aprotinine bovine	Fibrin Heated Treated	Sealant Solvent/Detergent	Etape d'inactivation virale supplémentaire, traitement par solvant détergent
<b>TISSEEL</b> solution congelée pour colle	FS VH S/D 500 s-apr avec aprotinine synthétique	Fibrin Heated, Treated, aprotinin	Sealant, Solvent/Detergent with synthetic	Remplacement de l'aprotinine bovine par de l'aprotinine synthétique

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (voir rubrique 5.1) :

- pour l'amélioration de l'hémostase ;
- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales ;
- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés. »

## 04 CONTRE-INDICATIONS

« TISSEEL seul n'est pas indiqué dans le traitement des hémorragies artérielles ou veineuses importantes et massives.

TISSEEL n'est pas indiqué pour remplacer les sutures cutanées destinées à fermer une plaie chirurgicale.

TISSEEL ne doit jamais être appliqué en intravasculaire. Une application intravasculaire peut entraîner des événements thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital.

TISSEEL ne doit pas être appliqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. »

## 05 POSOLOGIE

---

« L'utilisation de TISSEEL est réservée aux chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation à l'utilisation de TISSEEL.

### **Posologie**

Le volume de TISSEEL à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées aux besoins cliniques sous-jacents du patient.

La dose à appliquer dépend de différents facteurs dont notamment le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application, ainsi que le nombre d'applications.

L'application du produit doit être adaptée à chaque individu par le médecin traitant. Lors des essais cliniques, les doses individuelles étaient généralement comprises entre 4 et 20 ml. Pour certaines procédures (par exemple un traumatisme hépatique ou le collage de grandes surfaces brûlées), des quantités plus importantes peuvent être nécessaires.

Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement la zone d'application prévu. L'application peut être répétée si nécessaire. Cependant, éviter de réappliquer TISSEEL sur une couche préexistante de TISSEEL polymérisé car TISSEEL ne va pas adhérer à une couche déjà polymérisée.

A titre indicatif, pour le collage de surfaces, 1 boîte de TISSEEL 2 ml (à savoir 1 ml de solution de protéines pour colle plus 1 ml de solution de thrombine) suffira pour coller une surface d'au moins 10 cm<sup>2</sup>.

Lorsque TISSEEL est appliqué par pulvérisation, la même quantité permet de recouvrir des surfaces nettement plus importantes, en fonction de l'indication spécifique et du patient.

Pour éviter la formation d'une quantité excessive de tissu de granulation et assurer une absorption progressive de la colle de fibrine solidifiée, il est recommandé d'appliquer une couche aussi fine que possible de TISSEEL.

### **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de TISSEEL n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

### **Mode d'administration**

Pour application épilésionnelle.

Pour une utilisation en toute sécurité de TISSEEL par pulvérisation, les recommandations suivantes doivent être respectées :

- En chirurgie ouverte, il convient d'utiliser un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 2,0 bars (28,5 psi).
- Lors d'interventions peu invasives et laparoscopiques, il convient d'utiliser un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 1,5 bar (22 psi) et fonctionnant exclusivement à l'aide de gaz carbonique.
- Avant d'appliquer TISSEEL, la surface de la plaie doit être séchée à l'aide des techniques classiques (par ex. application intermittente de compresses, de tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).
- TISSEEL ne doit être strictement reconstitué et administré conformément aux instructions et uniquement avec les dispositifs recommandés pour ce produit (voir rubrique 6.6).

- Pour l'application par pulvérisation, voir les rubriques 4.4 et 6.6 pour les recommandations spécifiques concernant la pression à appliquer et la distance à respecter par rapport au tissu selon le type de procédure chirurgicale et la longueur de l'embout d'applicateur.
- Dans les procédures chirurgicales nécessitant l'utilisation de petits volumes de colle de fibrine, il est conseillé d'expulser et d'éliminer les premières gouttes de produit. »

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1</sup>

---

Toute procédure chirurgicale doit se terminer par l'obtention d'une hémostase complète et soigneuse du champ opératoire. La gestion de l'hémostase chirurgicale est réalisée en première intention par des méthodes conventionnelles. Différents outils sont à la disposition du chirurgien, des plus simples aux plus élaborés :

- mécaniques :
  - pression ;
  - sutures et ligature des vaisseaux (fils, agrafes ou clips).
- thermiques :
  - par production de courants électriques alternatifs à haute fréquence :
    - électrocoagulation mono et bipolaire, qui utilise la résistance tissulaire au passage du courant pour générer une élévation thermique localisée ;
    - électrocoagulation par plasma argon, qui utilise l'effet thermique d'un jet d'argon ionisé sur le tissu.
  - reposant sur la capacité d'un rayonnement à exciter les molécules tissulaires afin d'obtenir une élévation de température locale (photocoagulateur à infrarouge, etc.).

Lorsque ces techniques d'hémostase chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, les hémostatiques chirurgicaux peuvent être utilisés en tant que complément de l'hémostase.

---

<sup>1</sup> HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

Ce sont les autres les colles de fibrine ou colles biologiques, sous forme de matrice, de solution ou de poudre, qui disposent d'indications non superposables. L'indication commune à toutes les colles (à l'exception d'ARTISS) est le traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	SMR / Date de l'avis	ASMR	Prise en charge
<b>TISSUCOL KIT</b> <b>poudres, solution et</b> <b>solvant pour colle</b> <b>intra-lésionnelle</b>  <i>BAXTER SAS</i>	Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale  (AMM nationale du 03/02/1999)	Non disponible 16/06/1999	Non disponible	oui
<b>BERIPLAST</b> <b>poudres et solvants</b> <b>pour colle</b>  <i>NYCOMED</i>	Traitement adjuvant, à usage local, dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas : - d'améliorer l'hémostase (y compris le traitement endoscopique d'ulcère gastro-duodéal hémorragique) - de favoriser l'adhérence/collage tissulaire ou le renforcement des sutures  (AMM par reconnaissance mutuelle du 25/11/1998)	Non disponible 17/02/99	Non disponible	oui
<b>TACHOSIL</b> <b>matrice pour collage</b> <b>tissulaire</b> (collagène équin)  <i>TAKEDA</i>	traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique (ancien libellé)  (AMM centralisée du 8 juin 2004)	Important 10/11/2004	Dans le cadre d'un traitement adjuvant, TACHOSIL peut apporter une commodité d'emploi pour le chirurgien, qui dispose d'une alternative médicamenteuse supplémentaire pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques classiques sont insuffisantes. L'amélioration du service médical rendu de TACHOSIL peut être considérée comme mineure (de <u>niveau IV</u> )	oui

	<p><u>Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes</u> (nouveau libellé)</p> <p>(AMM centralisée du 08/06/2004)</p>	Important 13/12/2006	<p><u>ASMR V</u>, moyen médicamenteux supplémentaire en pratique chirurgicale pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes</p>	
	<p>pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire chez l'adulte (voir rubrique 5.1. du RCP)</p> <p>(AMM centralisée du 10/02/2009)</p>	Important 02/12/2009	<p><u>ASMR V</u> par rapports aux autres traitements adjuvants lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes</p> <p>En effet, si TACHOSIL réduit la durée des fuites d'air postopératoires en chirurgie pulmonaire et augmente les succès de l'hémostase en chirurgie cardiovasculaire par rapport aux méthodes conventionnelles seules, il ne modifie pas les complications postopératoires et on ne dispose pas de comparaison à un autre traitement adjuvant des méthodes conventionnelles.</p> <p>En revanche, la commission considère que TACHOSIL constitue un moyen médicamenteux supplémentaire utile.</p>	
<p><b>EVICEL</b> solution pour colle</p> <p>ETHICON SAS</p>	<p><u>Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes</u> (voir rubrique 5.1).</p> <p>EVICEL est également indiqué comme renforcement de suture afin d'assurer l'hémostase en chirurgie vasculaire,</p> <p>(AMM centralisée du 06/10/2008<sup>2</sup>)</p>	Important 04/11/2009	<p>pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux autres traitements adjuvants en chirurgie quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire</p>	oui
	<p>et l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère</p> <p>(AMM centralisée du 26/07/2013)</p>	Insuffisant 01/10/2014	Sans objet	non
<p><b>ARTISS<sup>3</sup></b> solutions pour colle</p> <p>BAXTER SAS</p>	<p>colle pour tissus pour faire adhérer/ coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes (voir rubrique 5.1). De plus, ARTISS</p>	Modéré pour adhérer/coller des tissus sous cutanés sur des	<p>Au vu des résultats de l'étude de non-infériorité, ARTISS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux agrafes pour faire adhérer/coller des tissus sous cutanés sur des lésions</p>	oui

<sup>2</sup> Dans le cadre du plan de gestion du risque, une étude observationnelle (Post-authorisation safety surveillance ou PASS) est prévue en chirurgie vasculaire chez environ 300 patients afin d'évaluer notamment l'incidence des thromboses (dont celles du greffon) et des événements hémorragiques liés au site opératoire hémorragique cible.

<sup>3</sup> ARTISS diffère des autres colles de fibrine par une concentration plus faible en thrombine (4 UI/ml au lieu de 500 à 1200 UI/ml) ce qui confère un temps de coagulation plus long facilitant le positionnement des tissus sous-cutanés.

	est indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées.  (AMM décentralisée du 15/09/2009)	lésions de petite surface 20/07/2011	de petite surface.	
		La Commission ne peut apprécier l'intérêt et la place d'ARTISS dans d'autres situations chirurgicales en l'absence de données 20/07/2011		
<b>EVARREST, matrice pour colle</b>  <i>ETHICON SAS</i>	traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés.  (AMM centralisée du 25/09/2013)		En cours d'évaluation	
<b>RAPLIXA, poudre hémostatique à usage chirurgical</b>  <i>THE MEDECINES COMPANY FRANCE SAS</i>	<u>Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase.</u> Raplixa doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée (voir rubrique 5.1). Raplixa est indiqué chez les adultes âgés de plus de 18 ans.  (AMM centralisée du 19/03/2013)		En cours d'évaluation	

## 07.2 Autres technologies de santé

D'autres traitements adjuvants non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical existent, notamment à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginate, de cellulose, de collagène, de gélatine (associée ou non à la thrombine) ou de polysaccharides ainsi que des dispositifs de préparation automatisée de fibrine autologue.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents selon l'indication considérée sont les suivants:**

- pour l'amélioration de l'hémostase : tous à l'exception d'ARTISS,
- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation : BERIPLAST et TACHOSIL,
- pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire : BERIPLAST, EVICEL, TACHOSIL
- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]) : ARTISS.

Aucune autre colle de fibrine ne dispose d'une indication validée par l'AMM pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales.

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations non fournies par le laboratoire dans son dossier.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique déposé comporte 2 études randomisées, ouvertes ayant évalué TISSEEL versus la compression manuelle seule :

- en chirurgie hépatique : **étude 550904 de phase II**
- en chirurgie vasculaire : **étude 550801 de phase III.**

Le laboratoire cite également l'étude 550003 de phase III de non-infériorité en chirurgie cardiaque entre la génération précédente de TISSEEL, qui comportait de l'aprotinine bovine (FS VH S/D), et TISSUCOL KIT (FS VH), actuellement commercialisée en France.

Aucune étude comparative versus une autre colle de fibrine ou un produit à base de thrombine n'a été fournie.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Etude 550904 en chirurgie hépatique

<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert
<b>Date et durée</b>	Entre novembre 2010 et juillet 2011 dans 7 centres en Allemagne
<b>Objectif</b>	Evaluer l'efficacité hémostatique de TISSEEL chez des patients bénéficiant d'une résection hépatique par rapport à la compression manuelle sur le temps d'obtention de l'hémostase
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de plus de 18 ans,</li><li>- bénéficiant d'une chirurgie programmée de résection hépatique d'au moins un segment par laparotomie,</li><li>- surface du foie réséquée présentant un saignement persistant pour lesquels les techniques conventionnelles (ex. suture, ligature, cautérisation, agrafes, ablation par radiofréquence) étaient inefficaces,</li><li>- besoin de mesure hémostatique complémentaire.</li></ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- patient nécessitant une chirurgie hépatique en urgence</li><li>- résection hépatique par laparoscopie</li><li>- troubles congénitaux de la coagulation</li><li>- antécédent de transplantation rénale</li><li>- hypersensibilité à l'un des composants du médicament expérimental</li><li>- patientes enceintes ou allaitant</li><li>- patients ayant participé à une étude clinique comprenant un médicament ou un dispositif expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou qui avaient l'intention de participer à une autre étude au cours de la période d'étude 550904</li><li>- complication majeure au cours de l'intervention nécessitant une réanimation ou une déviation à la chirurgie programmée</li><li>- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)</li><li>- complication majeure au cours de l'intervention nécessitant une réanimation ou une déviation à la chirurgie programmée</li><li>- administration d'hémostatiques chirurgicaux par voie locale sur le site opératoire avant l'administration du produit étudié</li><li>- coagulation de la tranche de section par radiofréquence à l'exception d'une utilisation localisée en tant que traitement hémostatique</li></ul>
<b>Randomisation et produits étudiés</b>	Après identification d'un saignement nécessitant un traitement additionnel par hémostatique, les patients ont été randomisés (1 :1) par enveloppes scellées, selon

	<p>une liste de randomisation générée par informatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>groupe TISSEEL</u> : colle de fibrine (FS VH S/D 500 s-apr) congelée qui doit être décongelée dans un incubateur (33°C à 37°C) avant d'être appliquée par pulvérisation à l'aide d'un dispositif dédié. Deux kits de 10 ml ont été fournis pour chaque sujet, soit un total de 20 ml correspondant à la dose maximale par patient. Dans tous les cas, les 2 kits devaient être préparés à l'avance pour gagner du temps une fois la randomisation effectuée. L'application pouvait être répétée (si la zone d'application n'était pas entièrement couverte) jusqu'à la première évaluation de l'hémostase soit à 4 minutes. L'utilisation de compresses ainsi que la compression manuelle n'étaient pas autorisées avec l'application de TISSEEL<sup>4</sup>.</li> <li>- <u>groupe compression manuelle</u> : compression à l'aide de compresses de gaze.</li> </ul> <p>En l'absence de succès de l'hémostase à 10 minutes de traitement, le chirurgien pouvait utiliser des méthodes hémostatiques supplémentaires (traitement de secours), à l'exception de l'utilisation de toute colle liquide de fibrine.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Succès de l'hémostase à 4 minutes, définie par l'absence de saignement au niveau de la surface hépatique réséquée 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale.</p> <p>Si l'hémostase n'était pas obtenue à 4 minutes ou si des traitements additionnels autres que le produit étudié étaient nécessaires ou une ré-application de TISSEEL était nécessaire après 4 minutes ou si des saignements peropératoire survenaient, le critère principal était défini comme un « échec du traitement ».</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- succès de l'hémostase 6, 8 et 10 minutes après la randomisation et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie,</li> <li>- volume total de drainage 48 heures après l'intervention,</li> <li>- besoins transfusionnels jusqu'à la sortie de l'hôpital,</li> <li>- saignements peropératoires au site hépatique traité après survenue de l'hémostase,</li> <li>- saignements post-opératoires au site hépatique traité définis comme tout saignement nécessitant une exploration chirurgicale.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La taille de l'échantillon prévue était de 35 patients par groupe. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une proportion de patients chez lesquels l'hémostase a été obtenue 4 minutes après l'application de colle de fibrine ou de compression manuelle de respectivement 65 et 30% (basé sur les précédents résultats des études cliniques avec les colles de fibrine et les données de la littérature)</li> <li>- un risque alpha bilatéral de 5%</li> <li>- une puissance de 85%.</li> </ul> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur le test du khi-deux.</p> <p>Seuls les sujets pour lesquels des données étaient disponibles ont été inclus dans l'analyse statistique. Les valeurs manquantes n'ont été ni remplacées ni estimés.</p>
<b>Durée du suivi des patients</b>	30 jours

### Résultats :

Un total de 95 patients a été pré-inclus dans cette étude, parmi lesquels 70 ont été randomisés : 35 pour être traités par TISSEEL et 35 pour être traités par compression manuelle. Les patients étaient âgés en médiane de 57 ans dans le groupe TISSEEL et de 60 ans dans le groupe compression manuelle. L'indication chirurgicale la plus fréquente était une maladie métastatique : 80% dans le groupe TISSEEL et 77% dans le groupe compression manuelle.

Aucune stratification de la randomisation n'a été prévue au protocole. Les patients ayant un parenchyme hépatique normal (selon l'investigateur) ont été plus nombreux dans le groupe TISSEEL (66%) que dans le groupe compression manuelle (46%). La proportion de patients ayant une stéatose n'a pas été comparable dans les 2 groupes : elle a été plus fréquente dans le groupe compression manuelle (40%) que dans le groupe TISSEEL (29%).

<sup>4</sup> Le RCP précise qu'en raison d'une incompatibilité, les préparations contenant de la cellulose oxydée ne doivent pas être utilisées avec TISSEEL car le faible pH interfère avec l'activité de la thrombine.

Tableau : Caractéristiques des interventions par laparotomie (étude)

Pathologie hépatique	Type	TISSEEL N=35	Compression manuelle N=35
<b>Etat du foie (inspection visuelle)</b>	Normal	23/35 (65,7%)	16/35 (45,7%)
	Anormal	12/35 (34,3%)	19/35 (54,3%)
	Cirrhose	0/35 (0,0%)	1/35 (2,9%)
	Fibrose	2/35 (5,7%)	4/35 (11,4%)
	Stéatose	10/35 (28,6%)	14/35 (40,0%)
<b>Technique/dispositif de résection</b>	Kellyclasié avec clampage	0/35 (0,0%)	2/35 (5,7%)
	Dissecteur ultrasonique	9/35 (25,7%)	9/35 (25,7%)
	Dissection électrique mono / bipolaire	4/35 (11,4%)	6/35 (17,1%)
	Agrafes	3/35 (8,6%)	1/35 (2,9%)
	Multimodale	19/35 (54,3%)	17/35 (48,6%)
<b>Méthode de clampage</b>	Aucun	21/35 (60,0%)	23/35 (65,7%)
	Pringle	13/35 (37,1%)	12/35 (34,3%)
	Autre	1/35 (2,9%)	0/35 (0%)
<b>Méthode hémostatique initiale</b>	Sutures (agrafes)	1/35 (2,9)	0/35 (0)
	Clips vasculaires	1/35 (2,9)	0/35 (2,9)
	Cautérisation	1/35 (2,9)	1/35 (2,9)
	Multiple	32/35 (91,4%)	34/35 (97,1%)
<b>Type de résection hépatique</b>	Mineure	13/30 (43,3%)	17/32 (53,1%)
	Majeure	17/30 (56,7%)	21/32 (65,6%)
<b>Segmentation hépatique</b>	1 segment	4/30 (13,3%)	3/32 (9,4%)
	2 segments	6/30 (20,0%)	4/32 (12,5%)
	3 segments	3/30 (10,0%)	10/32 (31,3%)
	4 segments	13/30 (43,3%)	7/32 (21,9%)
	5 segments	3/30 (0,0%)	6/32 (18,8%)
	6 segments	1/30 (3,3%)	2/32 (6,3%)
<b>Surface estimée de la plaie traitée (cm<sup>2</sup>)</b>	moyenne	103,8	109,6
	médiane	102	88

Dans la majorité des cas, la méthode initiale pour obtenir l'hémostase avait fait appel à l'utilisation de différentes techniques (TISSEEL : 91% ; groupe compression manuelle : 97%). Les techniques les plus souvent associées ont été : les sutures, les ligatures, les clips vasculaires et l'électrocautérisation chez 10 patients du groupe TISSEEL et chez 13 patients du groupe compression manuelle.

La surface médiane estimée du site traité a été de 102 cm<sup>2</sup> dans le groupe TISSEEL et de 88 cm<sup>2</sup> dans le groupe compression manuelle. Le volume médian de TISSEEL utilisé a été de 10 mL (de 3 à 20 mL) dans les 4 premières minutes.

Il est à souligner que le choix du traitement du groupe contrôle (compression manuelle seule) est discutable dans la mesure où, en cas de persistance d'un saignement malgré les méthodes conventionnelles (par exemple sutures, cautérisation, ligature...), l'utilisation d'un hémostatique local n'était possible qu'en tant que traitement de secours en l'absence de succès de l'hémostase à 10 minutes et l'utilisation d'une colle de fibrine n'était pas autorisée dans cette étude, ce qui ne reflète pas la pratique chirurgicale actuelle.

#### ► Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté une hémostase 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale, a été observé chez 82,9% des patients du groupe TISSEEL (29/35) et chez 37,1% du groupe compression manuelle (13/35),  $p < 0,001$ .

Le pourcentage de succès de l'hémostase obtenu dans le groupe TISSEEL a été supérieur à l'hypothèse retenue (65%) dans le protocole pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Tableau : résultats d'efficacité, étude 550904 en chirurgie hépatique (population ITT)

	TISSEEL n/N (%)	Compression manuelle n/N (%)	p	Différence
<b>Critère principal</b> : succès de l'hémostase 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale				
Population totale	29/35 (82,9)	13/35 (37,1)	<0,001	53,8%
<b>Critères secondaires</b>				
succès de l'hémostase à 6, 8 et 10 minutes après la randomisation et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie				
à 6 min	32/35 (91,4)	20/35 (57,1)	0,001	34,3%
à 8 min	32/35 (91,4)	25/35 (71,4)	0,028	20%
à 10 min	33/35 (94,3)	26/35 (74,3)	0,017	20%

Un traitement de secours a été utilisé chez 2 patients du groupe TISSEEL (électrocautérisation et plasma argon pour l'un et une autre technique pour le second patient) et chez 8 patients du groupe compression manuelle. Il s'agissait d'électrocautérisation, de plasma argon ou d'autres techniques.

#### ► Résultats sur les critères secondaires

- Les pourcentages de succès de l'hémostase 6, 8 et 10 minutes après la randomisation et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie sont présentés dans le tableau ci-dessus.
- Un saignement peropératoire (après obtention de l'hémostase et avant la fermeture chirurgicale) a été observé chez 1 des 35 patients du groupe TISSEEL (2,9%) et chez 3 des 35 patients du groupe compression manuelle (8,6%), NS.
- Un saignement post-opératoire a été observé chez 1 patient du groupe TISSEEL (2,9%) et chez aucun patient du groupe compression manuelle (0%), NS.
- Les volumes médians de drainage, 48 heures après l'intervention, n'ont pas différé entre les deux groupes (415 mL versus 410 mL, NS).
- Le pourcentage de patients ayant reçu des transfusions pendant l'intervention et jusqu'à la sortie de l'hôpital n'a pas différé entre les deux groupes (40% versus 42,9%, NS).  
A noter que les données disponibles en peropératoire, suggèrent que plus de patients du groupe TISSEEL (12/35 ; 34,3%) ont été transfusés que du groupe compression manuelle (8/35 ; 22,9%). En postopératoire, 7 des 35 patients l'ont été (20%) ainsi que 8 des 35 du groupe compression manuelle (21,9%).

### 9.1.2 Etude 550801 en chirurgie vasculaire

<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert
<b>Date et durée</b>	Entre juillet 2010 et octobre 2010 dans 24 centres d'étude aux Etats-Unis
<b>Objectif</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de TISSEEL chez des patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire avec mise en place d'une prothèse en PTFE (polytétrafluoroéthylène) incluant la réalisation d'un shunt artério-veineux ou pontage artériel par rapport à la compression manuelle sur le temps d'obtention de l'hémostase
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients, quel que soit l'âge,</li> <li>- bénéficiant d'une procédure vasculaire programmée avec mise place d'une prothèse en PTFE incluant la réalisation d'un shunt artério-veineux ou pontage artériel,</li> <li>- persistance d'un saignement modéré à sévère de la ligne d'anastomose après hémostase chirurgicale (sutures)</li> </ul> <p><u>Eligibilité des lignes de sutures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saignement de la ligne de suture empêchant la fermeture de la plaie et nécessitant un traitement du saignement, et</li> <li>• Le saignement était évalué comme modéré à sévère. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ un <u>saignement modéré</u> était défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit plus de 25% de la ligne de suture saine, ou</li> <li>- au moins 5 saignements de la ligne de suture, ou</li> <li>- la présence d'un saignement pulsatile de la ligne de suture</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ un <u>saignement sévère</u> était défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit plus de 50% de la ligne de suture saigne, ou</li> <li>- au moins 10 saignements de la ligne de suture, ou</li> <li>- la présence de plus d'un saignement pulsatile de la ligne de suture, ou</li> <li>- au moins un saignement en jet de la ligne de suture.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autre procédure vasculaire durant la même intervention (la pose de stent et/ou endartériectomie de la même artère étaient autorisés) ;</li> <li>- troubles congénitaux de la coagulation ;</li> <li>- antécédent de transplantation rénale ;</li> <li>- thrombocytopénie induite par l'héparine ;</li> <li>- hypersensibilité à l'héparine, aprotinine tout autre composant de TISSEEL ;</li> <li>- immunodéficience congénitale ou acquise sévère ;</li> <li>- radiothérapie préalable du champ opératoire ;</li> <li>- inflammation locale sévère au niveau du champ opératoire ;</li> <li>- patientes enceintes ou allaitant. ;</li> </ul>
<b>Randomisation et produits étudiés</b>	<p>Après identification d'un site de saignement modéré à sévère persistant, les patients ont été randomisés (1 :1), selon une liste de randomisation générée à l'aide du système IVRS, en deux groupes. Chaque site recevait deux sets d'enveloppes numérotées et cachetées : 1 set pour les saignements modérés, 1 set pour les saignements sévères.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>groupe TISSEEL</u> : colle de fibrine (FS VH S/D 500 s-apr) congelée qui doit être décongelée dans un incubateur (33°C à 37°C) avant d'être appliquée par pulvérisation à l'aide d'un dispositif dédié. Plusieurs applications étaient autorisées dans la limite d'un maximum de 4 ml par ligne de suture.</li> <li>- <u>groupe compression manuelle</u> : compression à l'aide de compresses de gaze.</li> </ul> <p>En l'absence de succès de l'hémostase à 10 minutes de traitement, le chirurgien pouvait utiliser des méthodes hémostatiques supplémentaires (traitement de secours), à l'exception de l'utilisation de toute colle liquide de fibrine.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Succès de l'hémostase à 4 minutes, définie par l'absence de saignement au site de la suture 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale. Si l'hémostase n'était pas obtenue à 4 minutes ou si des traitements additionnels autres que le produit étudié étaient nécessaires ou si des saignements peropératoire survenaient, le critère principal était défini comme un « échec du traitement ».</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- succès de l'hémostase 6 et 10 minutes après la randomisation et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie ;</li> <li>- saignements peropératoires au site de la suture après survenue de l'hémostase ;</li> <li>- saignements post-opératoires au site de la suture définis comme tout saignement nécessitant une exploration chirurgicale.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La taille de l'échantillon prévue était de 70 patients par groupe. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une proportion de patients chez lesquels l'hémostase a été obtenue 4 minutes après l'application de colle de fibrine ou de compression manuelle de respectivement 60 et 35% (basé sur les résultats de l'étude 550602 de phase II)</li> <li>- un risque alpha unilatéral de 2,5% ;</li> <li>- une puissance de 85%.</li> </ul> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été fondé sur le test du khi-deux.</p>
<b>Durée du suivi des patients</b>	<p>Les visites de suivi post-opératoires étaient programmées pour avoir lieu lors de la sortie ou 1 jour après la chirurgie (Jour 1), à J14±4 et à J30±5 après l'intervention.</p>

### Résultats :

Au total, 140 patients ont été randomisés : 70 pour être traités par TISSEEL et 70 pour être traités par compression manuelle. Les patients étaient âgés en médiane de 63,5 ans dans le groupe TISSEEL et de 68 ans dans le groupe compression manuelle.

Les procédures de pontage fémoro-poplitée ont concerné 34,3% (24/70) des patients du groupe TISSEEL et 24,3% (17/70) des patients du groupe compression manuelle.

Un accès vasculaire du membre supérieur a été réalisé chez 44% des patients du groupe TISSEEL et chez 57% des patients du groupe compression manuelle.

Aucune stratification de la randomisation n'a été prévue au protocole (notamment selon l'intensité du saignement : léger ou modéré).

Les patients étaient tous héparinisés en pré-opératoire.

Il est à souligner que le choix du traitement du groupe contrôle (compression manuelle seule) est également discutable dans cette étude (cf étude 550904 en chirurgie hépatique).

### ► Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté une hémostase 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale, a été observé chez 62,9% des patients du groupe TISSEEL (44/70) et chez 31,4% du groupe compression manuelle (22/70),  $p < 0,0001$ .

Tableau : résultats d'efficacité, étude 550801 en chirurgie vasculaire (population ITT)

	TISSEEL n/N (%)	Compression manuelle n/N (%)	P	Différence
<b>Critère principal</b> : succès de l'hémostase 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale				
Population totale	44/70 (62,9)	22/70 (31,4)	<0,0001	31,5%
<b>Critères secondaires</b>				
succès de l'hémostase à 6 et 10 minutes après la randomisation et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie				
à 6 min	50/70 (71,4)	30/70 (42,9)	0,001	28,5
à 10 min	53/70 (75,7)	39/70 (55,7)	0,012	20

### ► Résultats sur les critères secondaires

- Les pourcentages de succès de l'hémostase, 6 et 10 minutes après la randomisation et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie, sont présentés dans le tableau ci-dessus.
- Il convient de souligner qu'un saignement peropératoire (après obtention de l'hémostase et avant la fermeture chirurgicale) a été observé plus fréquemment dans le groupe TISSEEL : chez 4 des 70 patients du groupe TISSEEL (5,7%) et chez 1 des 70 patients du groupe compression manuelle (1,4%).
- Aucun des patients traités n'a eu de saignements post-opératoires nécessitant une reprise chirurgicale.

### 9.1.3 Autres données

Le laboratoire cite dans son dossier l'étude 550003 qui était destinée à établir la non-infériorité de TISSEEL avec aprotinine bovine (FS VH S/D avec aprotinine bovine et double inactivation virale, non commercialisé en France) et de TISSUCOL KIT (FS VH avec aprotinine bovine et simple inactivation virale) en termes d'obtention de l'hémostase peropératoire (à 5 minutes).

Il s'agit de la seule étude décrite dans la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP de TISSEEL avec aprotinine synthétique, spécialité faisant l'objet de ce présent avis.

Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a évalué TISSEEL avec aprotinine bovine par rapport à TISSUCOL KIT chez 317 patients subissant une chirurgie cardiaque avec pontage cardiopulmonaire et sternotomie médiane. Si l'hémostase ne pouvait être obtenue avec les méthodes chirurgicales classiques, les patients étaient traités avec TISSEEL avec aprotinine bovine ou un produit contrôle. Le résultat, basé sur un intervalle de confiance unilatéral à 97,5 %, montre que TISSEEL avec aprotinine bovine (double inactivation virale) n'était pas inférieur à la formulation précédente (simple inactivation virale) chez les patients traités avec succès, en termes d'hémostase peropératoire (dans les 5 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale de la plaie).

Dans son dossier, le laboratoire indique que les résultats de caractérisation physico-chimique et les études d'efficacité et de sécurité d'emploi (in-vitro et in-vivo) ont démontré l'équivalence entre l'aprotinine bovine et synthétique.

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Données issues de l'étude 550904 en chirurgie hépatique

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [TISSEEL : 74,3% (26/35) ; compression manuelle : 77,1% (27/35)].

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 9 patients du groupe TISSEEL (25,7%) et chez 11 patients du groupe compression manuelle (31,4%).

Les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe TISSEEL que dans le groupe compression manuelle ont été les suivants :

- hypoalbuminémie : 5/35 (14,3%) contre 2/35 (5,7%),
- fuite biliaire post-opératoire : 4/35 (11,4%) versus 3/35 (8,6%),
- hématome post-opératoire : 4/35 (11,4%) contre 2/35 (5,7%),
- thrombose veineuse profonde : 2/35 (5,7%) versus 0/35 (0%),
- infection des voies urinaires : 2/35 (5,7%) vs 0/35 (0%),
- déhiscence d'une plaie abdominale : 2/35 (5,7%) versus 0/35 (0%),
- anémie post-opératoire : 2/35 (5,7%) versus 0/35 (0%),
- péritonite : 2/35 (5,7%) versus 0/35 (0%),
- pneumothorax traumatique: 2/35 (5,7%) versus 1/35 (2,9%),
- prurit : 2/35 (5,7%) vs 0/35 (0,0%),
- hypotension : 2/35 (5,7%) versus 1/35 (2,9%),

Un décès a été rapporté au cours de l'étude dans chaque groupe. Aucun n'a été considéré, par l'investigateur, comme susceptible d'avoir un lien de causalité avec le traitement.

### 9.2.2 Données issues de l'étude 550801 en chirurgie vasculaire

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [TISSEEL : 68,4% (48/70) ; compression manuelle : 61,4% (43/70)].

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 20 patients du groupe TISSEEL (28,6%) et chez 18 patients du groupe compression manuelle (25,7%). Ces événements ont conduit au décès de 3 patients : un dans le groupe TISSEEL et 2 dans le groupe compression manuelle.

Une infection du site opératoire a été observée chez 7 patients du groupe TISSEEL (10%) et chez 5 du groupe compression manuelle (7,1%).

Une occlusion du greffon a été rapportée chez 5 patients du groupe TISSEEL (7,1%) et chez 8 du groupe compression manuelle (11,4%) durant l'étude.

### 9.2.3 Autres données

#### ► Données issues du RCP

« L'apparition de réactions allergiques ou d'hypersensibilité (telles qu'angioedème, brûlures et démangeaisons au site d'application, bradycardie, bronchospasmes, frissons, difficultés respiratoires, érythème transitoire (« flushing »), urticaire généralisée, céphalées, éruptions cutanées, hypotension, léthargie, nausées, prurit, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peut survenir dans de rares cas chez des patients traités avec des hémostatiques/colles à base de fibrine.

Dans certains cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées surtout si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée à des patients dont l'hypersensibilité à l'aprotinine (voir rubrique 4.4) ou à d'autres composants du produit est connue.

Même si un traitement répété avec TISSEEL a été bien toléré, une administration ultérieure de TISSEEL ou une administration systémique d'aprotinine peut entraîner des réactions anaphylactiques sévères.

La présence d'anticorps contre les hémostatiques/colles à base de fibrine peut être constatée en de rares occasions.

Une injection intravasculaire accidentelle est susceptible d'entraîner un incident thromboembolique et une CIVD, ainsi que d'induire un risque de réaction anaphylactique (voir la rubrique 4.4).

Pour la sécurité vis-à-vis d'agents transmissibles, voir la rubrique 4.4 du RCP. »

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité de TISSEEL ou après la mise sur le marché de colles de fibrine commercialisées par Baxter chez 1 146 patients sont listés dans le tableau suivant :

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Infections et infestations	Infection de plaie post-opératoire	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation des produits de dégradation de la fibrine	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité *	Peu fréquent
	Réactions anaphylactiques *	Peu fréquent
	Choc anaphylactique *	Peu fréquent
	Paresthésies	Peu fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Respiration sifflante	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
	Erythème	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Troubles sensoriels	Fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie	Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Thrombose de la veine axillaire **	Fréquent
	Hypotension	Rare
	Hématome (SAI)	Peu fréquent
	Embolie artérielle	Peu fréquent
	Embolie artérielle cérébrale	Peu fréquent
	Infarctus cérébral **	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
	Obstruction intestinale	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Retard de cicatrisation	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Extrémités douloureuses	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs liée à la procédure	Peu fréquent
	Douleurs	Fréquent
	Température augmentée	Fréquent
	Bouffées congestives	Peu fréquent
	Œdèmes	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Sérome	Très fréquent
	Angioœdème	Peu fréquent

\* Les réactions anaphylactiques et le choc anaphylactique ont inclus des issues fatales.

\*\* Comme résultat d'une application intravasculaire au niveau du sinus pétreux supérieur.

### « Réactions liées à la classe

Les autres effets indésirables associés à la classe des colles de fibrine/substances hémostatiques comprennent : embolie gazeuse lors de l'utilisation de dispositifs employant de l'air ou du gaz comprimé ; ce phénomène semble être lié à l'utilisation du dispositif par pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à une proximité immédiate de la surface des tissus. Les manifestations d'hypersensibilité comprennent l'irritation au point d'application, la gêne thoracique, les frissons, les maux de tête, la léthargie, les impatiences et les vomissements. »

### ► **Données issues du PGR**

#### Risques identifiés

- réactions allergiques
- complications thromboemboliques si le produit est involontairement appliqué en intravasculaire
- manque d'efficacité lors de l'utilisation de petits volumes en raison d'erreur d'administration

#### Risques potentiels

- transmission d'agents infectieux
- formation de tissu de granulation lors d'application de quantité excessive
- risque d'embolie gazeuse, de rupture tissulaire ou d'emprisonnement de gaz lors de l'utilisation de dispositif d'application par pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à trop forte proximité de la surface des tissus
- interactions / incompatibilités avec d'autres produits

#### Informations manquantes

- aucune donnée de sécurité préclinique n'est disponible pour TISSEEL en matière de toxicité chronique, de carcinogénèse, de toxicité sur la reproduction et sur le développement ou de stimulation immunitaire
- manque de données cliniques concernant l'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Les seules mesures de minimisation concernent les modalités de pulvérisation de la colle de fibrine.

Aucune étude de sécurité post-autorisation (PASS) ni d'études complémentaires étaient prévu dans le cadre de l'AMM.

### ► **Réévaluation du rapport bénéfices/risques des colles de fibrine autorisées pour une application par pulvérisation avec un dispositif régulateur de pression**

Suite à plusieurs notifications d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital (dix cas européens dont trois d'issue fatale), liés à une utilisation de ces médicaments par vaporisation, le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a entrepris une réévaluation du bénéfice/risque de ces médicaments en 2012.

L'évaluation réalisée a permis de conclure que ces embolies gazeuses étaient vraisemblablement liées à une mauvaise utilisation du dispositif de vaporisation de ces colles, notamment une utilisation à une pression trop élevée du dispositif de vaporisation ou à une distance trop proche des tissus.

Les conclusions de l'EMA ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de ces médicaments. Toutefois des mesures ont été mises en place afin d'alerter les professionnels de santé de ce risque et de favoriser le bon usage de ces médicaments.

Pour informer les professionnels de santé sur le risque d'embolie gazeuse associée à la pulvérisation des colles de fibrine en cas d'utilisation inappropriée (pression trop élevée, distance trop courte) de dispositifs de pulvérisation lors de l'administration des colles de fibrine TISSUCOL KIT et ARTISS, une lettre a été diffusée en avril 2013.

Dans celle-ci, il est indiqué qu'un cas possible d'embolie gazeuse a été rapporté en association avec TISSEEL (équivalent de TISSUCOL KIT commercialisé dans d'autres pays) ; néanmoins, la relation de causalité entre l'application par pulvérisation de TISSEEL et la survenue de l'embolie gazeuse n'a pas pu être démontrée dans ce cas.

Neuf cas d'embolie gazeuse ont été rapportés en association avec d'autres colles de fibrine pulvérisées à l'aide d'un dispositif de régulation de pression du gaz. Trois d'entre eux ont eu une issue fatale (dans l'un de ces cas, l'embolie gazeuse a fait suite à une vaporisation d'air en vue de sécher le tissu mais aucun produit n'avait encore été administré).

## 09.3 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande d'agrément aux Collectivités, le laboratoire a fourni les résultats de 2 études randomisées ouvertes ayant évalué TISSEEL, en tant que traitement adjuvant aux méthodes conventionnelles d'hémostase, lorsqu'elles ont été insuffisantes, versus la compression manuelle seule, pour améliorer l'hémostase en chirurgie hépatique et pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire.

Au cours d'une chirurgie hépatique programmée par laparotomie, l'efficacité peropératoire de TISSEEL a été démontrée en termes de succès de l'hémostase peropératoire (c'est-à-dire à 4 min après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale) par rapport à la compression manuelle : 82,9% (29/35) versus 37,1% (13/35),  $p < 0,001$  dans une étude de phase II.

L'efficacité de TISSEEL par rapport à la compression manuelle a été démontrée pour le renforcement de sutures en chirurgie vasculaire : l'hémostase 4 minutes après l'administration et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale (critère principal) a été observée chez 62,9% des patients du groupe TISSEEL (44/70) et chez 31,4% du groupe compression manuelle (22/70),  $p < 0,0001$ .

Dans ces études, des événements indésirables graves ont été rapportés chez plus d'un quart des patients.

Dans l'étude en chirurgie hépatique, les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe TISSEEL que dans le groupe compression manuelle ont été notamment : hypoalbuminémie, fuite biliaire post-opératoire, hématome post-opératoire, thrombose veineuse profonde.

Dans l'étude en chirurgie vasculaire, une infection du site opératoire a été observée chez 7 patients du groupe TISSEEL (10%) et chez 5 du groupe compression manuelle (7,1%) ; une occlusion du greffon a été rapportée chez 5 patients du groupe TISSEEL (7,1%) et chez 8 du groupe compression manuelle (11,4%) durant l'étude.

Il existe un risque d'embolie gazeuse associée à la pulvérisation des colles de fibrine en cas d'utilisation inappropriée de dispositifs de pulvérisation lors de l'administration des colles de fibrine.

Sur la base des données fournies, la pertinence et la transposabilité des résultats présentés à la pratique chirurgicale actuelle sont discutables au regard :

- du choix du traitement du groupe contrôle (compression manuelle seule) dans la mesure où, en cas de persistance d'un saignement malgré les méthodes conventionnelles (par exemple sutures, cautérisation, ligature...), l'utilisation d'un hémostatique local n'était possible qu'en tant que traitement de secours et l'utilisation d'une colle de fibrine n'était pas autorisée, ce qui ne permet pas de déterminer l'apport thérapeutique de TISSEEL par rapport à la pratique chirurgicale actuelle ;
- des limites méthodologiques des études ouvertes réalisées avec notamment de faibles effectifs (étude de phase II en chirurgie hépatique), un critère principal d'évaluation de nature intermédiaire, plutôt que clinique, avec une évaluation éventuellement « subjective » de la qualité de l'hémostase, ce qui limite le niveau de preuve ;
- du caractère restrictif des critères de non-inclusion (tels que chirurgie hépatique en urgence, résection hépatique par laparoscopie, troubles congénitaux de la coagulation ...)
- de la courte durée du suivi ( $\leq 1$  mois) notamment pour évaluer le maintien de l'efficacité et l'incidence de complications à plus long terme (telles que les événements thromboemboliques) ;
- l'intérêt de TISSEEL sur des critères cliniquement pertinents (évalués en tant que critères secondaires ou autres) n'est pas démontré. En particulier, parmi les complications post-opératoires, il n'y a pas de démonstration d'un moindre recours aux transfusions ;

- de l'absence d'évaluation d'une exposition ultérieure à une colle de fibrine (notamment en termes d'immunogénicité).

Au total, si TISSEEL améliore le pourcentage de succès de l'hémostase peropératoire en complément des méthodes conventionnelles au cours de chirurgies programmées hépatique et vasculaire, sa contribution pour réduire la morbi-mortalité (notamment les transfusions, les réinterventions, la durée d'intervention et/ou d'hospitalisation, les décès) n'est pas démontrée. En l'absence d'étude comparant TISSEEL à une autre colle de fibrine ou à un produit à base de thrombine, l'apport thérapeutique de TISSEEL ne peut être apprécié par rapport aux alternatives utilisées en pratique.

Faute de données fournies par le laboratoire, l'intérêt et la place de TISSEEL, en tant que traitement adjuvant, ne peuvent être déterminés dans les 3 autres indications :

- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ;
  - pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]),
- lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes.

## 09.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir dans le dossier fourni à l'appui de la demande d'inscription aux Collectivités.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les hémostatiques chirurgicaux, dont les colles de fibrine, ont fait l'objet d'une évaluation par la HAS<sup>5</sup> qui a concerné les dispositifs médicaux et les médicaments agissant, spécifiquement ou non, sur l'hémostase et la cascade de la coagulation et qui sont indiqués dans la prévention et/ou le traitement des saignements, par voie locale, en chirurgie peropératoire.

La qualité de l'hémostase dépend en premier lieu de celle de la technique chirurgicale. Les hémostatiques chirurgicaux ne peuvent remplacer une hémostase méticuleuse, fondée sur les méthodes conventionnelles telles que la compression, les sutures et ligatures et différentes techniques d'électrocoagulation.

Les hémostatiques chirurgicaux sont indiqués pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes. Comme pour les autres hémostatiques chirurgicaux, les données actuellement disponibles pour TISSEEL ont démontré une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase mais sans impact démontré en termes de morbi-mortalité (durée d'intervention et/ou d'hospitalisation, transfusions, réinterventions, décès, etc.) en chirurgie hépatique et en chirurgie vasculaire pour le renforcer les sutures.

En l'état des connaissances, l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux n'est pas recommandée dans les situations suivantes :

- en l'absence de saignement identifié ;
- en présence d'un saignement identifié, en alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase chirurgicale.

Leur emploi ne doit pas être systématique. Une utilisation raisonnée, limitée à certaines situations de recours et à des cas particuliers est préconisée. Cette utilisation n'est préconisée qu'en dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles.

---

<sup>5</sup> HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011

Il s'agit des situations dans lesquelles la gestion de l'hémostase locale devient critique malgré la mise en œuvre de toutes les méthodes conventionnelles d'hémostase utilisables.

Bien que les hémostatiques chirurgicaux n'aient pas fait l'objet d'une évaluation spécifique (difficilement réalisable) dans ces situations à risque, leur efficacité potentielle, même modeste, suffit à imposer leur utilisation face à l'absence d'autre thérapeutique disponible.

Les données fournies pour l'évaluation de TISSEEL n'étant fondées que sur 2 études comparatives versus compression manuelle seule et excluant toute utilisation de colle de fibrine, ne permettent donc pas de positionner TISSEEL par rapport aux techniques adjuvantes, dont les autres colles de fibrine, c'est-à-dire dans la prise en charge actuelle de l'hémostase.

Au total, comme les autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, TISSEEL est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

Des données spécifiques n'ayant pas été fournies par le laboratoire dans les indications suivantes :

- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ;

- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]),

en tant que traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes ;

l'intérêt et l'apport de TISSEEL dans la stratégie thérapeutique ne peut donc pas être apprécié en l'état actuel du dossier.

D'autres données spécifiques sont attendues concernant l'utilisation de TISSEEL en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible, en chirurgie vasculaire et chez l'enfant (situations qui correspondent à des indications non validées par l'AMM).

# 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

## 011.1 Service Médical Rendu

### 11.1.1 Dans les indications pour lesquelles le laboratoire sollicite l'agrément aux collectivités : amélioration de l'hémostase et renfort des sutures en chirurgie vasculaire

▀ Les affections dans lesquelles s'inscrivent les indications de TISSEEL engagent le pronostic vital. Les indications de TISSEEL visent à réduire les saignements survenant après le geste chirurgical (par exemple sur la tranche de section au terme d'une hépatectomie ou sur une ligne de suture vasculaire) et notamment dans des contextes particuliers (foie congestif au terme de l'hépatectomie, troubles de l'hémostase).

▀ Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative, pour assurer l'hémostase lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes ou pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

▀ L'efficacité a été démontrée dans une étude en chirurgie hépatique et dans une étude en chirurgie vasculaire, en termes de succès d'obtention de l'hémostase peropératoire. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en peropératoire.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres colles de fibrine) ou non (dispositifs médicaux).

▀ Intérêt de santé publique :

L'hémorragie est un facteur important de morbidité et de mortalité des interventions chirurgicales. Les hémorragies importantes (provenant notamment d'une brèche artérielle ou veineuse importante nécessitant une réparation traditionnelle par suture, d'un saignement artériel important nécessitant une suture ou une ligature mécanique) ne relèvent pas d'un traitement par colle de fibrine. La morbidité et la mortalité liées à un suintement hémorragique secondaire à des problèmes d'hémostase ne sont pas connues. Les hémorragies survenant après le geste chirurgical et qui relèvent d'un traitement adjuvant par colle de fibrine n'ont pas de poids sur la santé publique.

En l'absence d'étude comparative, les données disponibles ne permettent pas de démontrer un impact en termes de morbi-mortalité de TISSEEL par rapport aux autres colles de fibrine déjà disponibles.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de ce médicament sur la santé publique.

▀ Cette spécialité est un traitement d'appoint de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TISSEEL, en tant que traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, pour l'amélioration de l'hémostase ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire est important.**

### 11.1.2 Dans les autres indications

- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ;

- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

▀ Les affections dans lesquelles s'inscrivent les indications de TISSEEL engagent le pronostic vital.

- ▶ Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres colles de fibrine) ou non (dispositifs médicaux) selon les indications.
- ▶ En l'absence de donnée fournie, le rapport efficacité / effets indésirables ne peut être déterminé et la place de TISSEEL ne peut être appréciée dans ces situations chirurgicales.

**En conséquence, en l'état actuel du dossier fourni, la Commission considère que le service médical rendu par TISSEEL, dans ces 3 indications est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

## **011.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **11.2.1 Dans les indications pour lesquelles le laboratoire sollicite l'agrément aux collectivités : amélioration de l'hémostase et renfort des sutures en chirurgie vasculaire**

En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, TISSEEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort des sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

### **11.2.2 Dans les autres indications**

- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ;
- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

Sans objet

## **011.3 Population cible**

### **11.3.1 Dans les indications pour lesquelles le laboratoire sollicite l'agrément aux collectivités : amélioration de l'hémostase et renfort des sutures en chirurgie vasculaire**

La population correspondant à l'utilisation de TISSEEL est représentée par les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale nécessitant un complément d'hémostase, quand les techniques conventionnelles (sutures, agrafes, laser argon...) ont été insuffisantes ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire.

Aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature sur la part des hémorragies nécessitant l'usage d'hémostatiques locaux à la suite d'un acte chirurgical.

Il est donc difficile de préciser le nombre de patients pouvant bénéficier de TISSEEL pour chaque type d'acte chirurgical et dans les situations de recours.

### **11.3.2 Dans les autres indications**

- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ;
- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

Sans objet

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### 12.1.1 Dans les indications pour lesquelles le laboratoire sollicite l'agrément aux collectivités

Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (voir rubrique 5.1) :

- pour l'amélioration de l'hémostase ;
- comme colle tissulaire pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire

La Commission donne un avis **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ces indications et aux posologies de l'AMM.

### 12.1.2 Dans les autres indications

Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (voir rubrique 5.1) :

- comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ;
- pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

La Commission donne un avis **défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ces indications et aux posologies de l'AMM.

#### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication et la posologie.