

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TISSEEL, solution congelée pour colle à base de fibrinogène et de thrombine humains

Pas d'avantage clinique démontré pour améliorer l'hémostase ou pour renforcer des sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

Intérêt clinique insuffisant en l'absence de données en tant que colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales et pour améliorer l'adhérence de tissus distincts lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

L'essentiel

- ▶ TISSEEL a l'AMM en 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.
- ▶ Cette colle est destinée à remplacer TISSUCOL KIT sans que leurs indications ne soient superposables ; TISSUCOL KIT dispose d'une AMM limitée au traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale.
- ▶ TISSEEL améliore l'hémostase peropératoire par rapport à la compression manuelle seule, en complément des méthodes conventionnelles (sans utilisation de colle de fibrine) au cours de chirurgies programmées, hépatiques et vasculaires. Cependant, sa contribution pour réduire la morbi-mortalité, notamment le nombre de 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, son apport thérapeutique ne peut être apprécié par rapport aux alternatives utilisées en pratique.

Stratégie thérapeutique

- La qualité de l'hémostase dépend en premier lieu de celle de la technique chirurgicale de suture. 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.
- L'utilisation des hémostatiques chirurgicaux n'est pas recommandée en l'absence de saignement identifié, ni en alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase chirurgicale en présence d'un saignement identifié. Leur emploi ne doit pas être systématique. Une utilisation raisonnée, limitée à certaines situations de recours et à des cas particuliers est recommandée.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
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 quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

Données cliniques

- 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 seule : 82,9% (29/35) versus 37,1% (13/35), $p < 0,001$.
L'efficacité de TISSEEL par rapport à la compression manuelle seule 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), $p < 0,0001$.
- Au cours des études, des événements indésirables graves ont été rapportés chez plus d'un quart des patients. 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. 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 associé à la pulvérisation des colles de fibrine en cas d'utilisation inappropriée de dispositifs de pulvérisation lors de l'administration des colles de fibrine.
 - La pertinence et la transposabilité des résultats présentés à la pratique chirurgicale actuelle sont discutables au regard du choix du traitement du groupe contrôle, des limites méthodologiques des études ouvertes réalisées avec notamment de faibles effectifs, un critère principal d'évaluation de nature intermédiaire, plutôt que clinique,
 - du caractère restrictif des critères de non-inclusion, de la courte durée du suivi,
 - de l'absence de démonstration de l'intérêt de TISSEEL sur des critères cliniquement pertinents,
 - de l'absence d'évaluation d'une exposition ultérieure à une colle de fibrine.
- Faute de données fournies par le laboratoire, l'intérêt et la place de TISSEEL, ne peuvent être déterminés dans les autres indications validées par l'AMM : 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.

Intérêt du médicament

- En tant que traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, le service médical rendu* par TISSEEL :
 - est important pour l'amélioration de l'hémostase ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire;
 - est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales et 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]).
- TISSEEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans l'indication où le service médical rendu est important
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans la seule indication où le service médical rendu est important.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 01 juillet 2015 (CT-14319) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »