

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1<sup>er</sup> juillet 2015

### EVARREST, matrice pour colle

B/2 matrices pour colle 10,2 cm x 10,2 cm (CIP : 34009550 002-11)

B/2 matrices pour colle 5,1 cm x 10,2 cm (CIP : 34009550 033-59)

Laboratoire ETHICON SAS

DCI	EVARREST contient par cm <sup>2</sup> Fibrinogène humain : 8,1 mg Thrombine humaine : 40 UI
Code ATC (2013)	B02BC (hémostatique local)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	« <b>EVARREST est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase (voir la rubrique 5.1).</b> »

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, EVARREST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase, 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, EVARREST 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.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Dates : - 25/09/2013 pour la matrice 10,2 x 10,2 cm - 20/11/2014 pour la matrice 5,1 x 10,2 cm  Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé doivent signaler toute réaction indésirable suspectée. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de signalisation des réactions indésirables.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier 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 : associations

## 02 CONTEXTE

Cet avis concerne une demande d'inscription aux Collectivités d'une nouvelle matrice pour colle, EVARREST qui a obtenu une AMM centralisée le 25/09/2013 dans le traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase.

Les colles de fibrine peuvent être utilisées dans différentes indications (amélioration de l'hémostase, collage pour favoriser l'adhésion, renforcement tissulaire en chirurgie vasculaire) 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.

Aussi, en l'absence de données suffisantes, cette colle ne dispose pas d'AMM 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, comme mentionné dans le RCP (rubrique 4.4).

Depuis la mise en œuvre de la recommandation de l'EMA de 2004, de nouvelles colles de fibrine ont obtenu l'AMM et une actualisation de ces recommandations est en cours afin de prendre en compte l'évolution des connaissances cliniques<sup>1,2</sup>. La recommandation de la FDA date de 1999.

Dans le cadre de la demande d'AMM<sup>3</sup>, le laboratoire souhaitait qu'une activité sur les saignements sévères soit soulignée dans le libellé d'indication revendiquée. Cette revendication n'a pas été retenue dans le libellé validé par l'AMM, notamment dans la mesure où cela n'est pas conforme au RCP type sur les hémostatiques chirurgicaux et que la définition de la sévérité n'est pas standardisée.

<sup>1</sup> EMA, concept paper on the need for revision of the guideline on the clinical investigation of plasma derived fibrin sealant/haemostatic products and related core SmPC, draft, mai 2014

<sup>2</sup> EMA, guideline on core SmPC for plasma-derived fibrin sealant/haemostatic products, draft, décembre 2013

<sup>3</sup> EPAR EVARREST du 27/06/2013, pages 7/93 et 69-70/93

La matrice pour colle EVARREST est un médicament dérivé du sang qui contient :

- une couche sèche de fibrinogène et de thrombine humains (identiques à ceux utilisés pour EVICEL, une solution pour colle du même laboratoire)
- une matrice flexible et résorbable dont l'absorption est considérée comme complète après environ 8 semaines<sup>4</sup> constituée de :
  - o polyglactine 910 (que l'on trouve également dans les mèches et les produits pour suturer)
  - o de cellulose oxygénée régénérée, un hémostatique largement utilisé (notamment SURGICEL ayant le statut de dispositif médical).

Au contact de saignements, les composants biologiques sont activés et la réaction du fibrinogène et de la thrombine déclenche la dernière phase de la coagulation physiologique du sang. Le fibrinogène est converti en monomères de fibrine qui polymérisent spontanément pour former un caillot de fibrine qui maintient fermement la matrice pour colle à la surface de la plaie.

## 03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

---

« EVARREST est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase (voir la rubrique 5.1). »

## 04 CONTRE-INDICATIONS

---

« EVARREST ne doit pas être utilisé pour traiter une hémorragie sévère de grandes artères ou veines pour lesquelles la paroi vasculaire lésée nécessite une réparation avec maintien du flux sanguin. En effet, ceci impliquerait une exposition continue d'EVARREST au flux sanguin et/ou à la pression exercée lors de la cicatrisation et conduirait donc à l'absorption du produit.

EVARREST ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.

EVARREST ne doit pas être utilisé dans des espaces clos (par exemple, dans, autour ou à proximité de foramina osseux ou de zones de confinement osseux) car le gonflement peut entraîner une compression des nerfs ou des vaisseaux sanguins.

EVARREST ne doit pas être utilisé en présence d'une infection active ou dans des zones contaminées du corps car cela pourrait entraîner une infection.

Les réactions d'hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients listés dans la rubrique 6.1. »

## 05 POSOLOGIE

---

« L'utilisation d'EVARREST est réservée aux chirurgiens expérimentés.

### Posologie

La quantité de matrice pour colle EVARREST à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être déterminées en fonction des besoins cliniques du patient.

La quantité de matrice pour colle EVARREST à appliquer dépend de l'étendue et de l'emplacement du site de saignement à traiter. La matrice pour colle EVARREST doit être appliquée de façon à ce qu'elle s'étende d'environ 1 à 2 cm au-delà des marges de la zone de saignement ciblée. Elle peut être coupée à la taille et la forme requises pour s'adapter au mieux à la zone de saignement.

---

<sup>4</sup> selon des données issues de modèles expérimentaux chez l'animal

Les zones de saignement plus grandes que celles qui peuvent être couvertes par une seule unité d'EVARREST n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. EVARREST ne doit être utilisé qu'en couche unique avec un débordement d'environ 1 à 2 cm sur les tissus sans saignement ou sur une matrice pour colle EVARREST adjacente.

Plusieurs sites de saignement peuvent être traités simultanément. Au total, une quantité maximale équivalente à deux unités de 10,2 cm x 10,2 cm ou de quatre unités de 5,1 cm x 10,2 cm peut rester en place dans le corps, en raison d'une expérience limitée sur le long terme avec des quantités plus importantes. L'utilisation de plus de quatre unités de 10,2 cm x 10,2 cm ou de quatre unités de 5,1 cm x 10,2 cm, ou l'utilisation chez des patients qui ont précédemment été traités avec EVARREST, n'a pas été étudiée.

Si l'hémostase n'est pas atteinte avec une application d'EVARREST, il est possible de renouveler l'application. Voir RCP.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'EVARREST chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## **06** BESOIN THÉRAPEUTIQUE<sup>5</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 :
  - o pression ;
  - o sutures et ligature des vaisseaux (fils, agrafes ou clips).
- thermiques :
  - o 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.
  - o 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>5</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 sont toutes indiquées pour améliorer l'hémostase, en tant que traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. Parmi ces colles, certaines disposent d'indications supplémentaires (TACHOSIL, BERIPLAST et EVICEL).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	SMR / Date de l'avis	ASMR	Prise en charge
<b>TACHOSIL</b> matrice pour collage tissulaire (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
	Traitement adjuvant en chirurgie <u>pour améliorer l'hémostase</u> quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes (nouveau libellé)  (AMM centralisée du 08/06/2004)	Important 13/12/2006	<u>ASMR V</u> , moyen médicamenteux supplémentaire en pratique chirurgicale pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes	
	pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire chez l'adulte (voir rubrique 5.1. du RCP)  (AMM centralisée du 10/02/2009)	Important 02/12/2009	<u>ASMR V</u> par rapports aux autres traitements adjuvants lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes 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. En revanche, la commission considère que TACHOSIL constitue un moyen médicamenteux supplémentaire utile.	
<b>BERIPLAST</b> poudres et solvants pour colle  <i>NYCOMED</i>	Traitement adjuvant, à usage local, dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas : - <u>d'améliorer l'hémostase</u> (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

<p><b>EVICEL</b> solution pour colle</p> <p><i>ETHICON SAS</i></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)</p>	<p>Important 04/11/2009</p>	<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>	<p>oui</p>
<p></p>	<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>	<p>Insuffisant 01/10/2014</p>	<p>Sans objet</p>	<p>non</p>
<p><b>TISSUCOL KIT</b> poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle</p> <p><i>BAXTER SAS</i></p>	<p><u>Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale</u> lors d'une intervention chirurgicale</p> <p>(AMM nationale du 03/02/1999)</p>	<p>Non disponible 16/06/1999</p>	<p>Non disponible</p>	<p>oui</p>
<p><b>TISSEEL</b> solution pour colle</p> <p><i>BAXTER SAS</i></p>	<p><u>Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (voir rubrique 5.1) :</u></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 - 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> <p>(AMM par reconnaissance mutuelle du 16/12/2014)</p>		<p>En cours d'évaluation</p>	
<p><b>RAPLIXA</b> poudre hémostatique à usage chirurgical</p> <p><i>THE MEDECINES COMPANY FRANCE SAS</i></p>	<p><u>Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase.</u></p> <p>Raplixa doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée (voir rubrique 5.1).</p> <p>Raplixa est indiqué chez les adultes âgés de plus de 18 ans.</p> <p>(AMM centralisée du 19/03/2013)</p>		<p>En cours d'évaluation</p>	

## 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

**Parmi les comparateurs cités ci-dessus, le comparateur le plus pertinent est TACHOSIL qui dispose de la même présentation galénique (matrice).**



## 08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
Etats-Unis	AMM du 05/12/2012	<p>EVARREST est indiqué pour une utilisation avec la compression manuelle comme traitement adjuvant hémostatique pour les <u>saignements des tissus mous au cours d'une chirurgie ouverte rétropéritonéale intra-abdominale, pelvienne ou thoracique (non cardiaque)</u>, lorsque les méthodes chirurgicales standard de l'hémostase (par exemple, suture, ligature, cautérisation) <u>ou impraticables</u>.</p> <p>Restriction d'utilisation : enfants de moins de 1 mois, en remplacement des sutures ou d'autres formes de ligatures pour le traitement de saignements majeurs artériels ou veineux.</p>
	<p>Extension d'indication à la chirurgie hépatique chez l'adulte<sup>6</sup></p> <p>AMM du 26/03/2015</p>	<p>Le nouveau libellé est désormais le suivant :</p> <p>EVARREST est indiqué <u>chez l'adulte</u> pour une utilisation avec la compression comme traitement adjuvant de l'hémostase pour contrôler les saignements au cours d'une <u>chirurgie du foie</u> et les saignements des tissus mous au cours d'une chirurgie ouverte rétropéritonéale ouverte, intra-abdominale, pelvienne, et chirurgie thoracique (non cardiaque) lorsque le contrôle des saignements par des méthodes chirurgicales standard de l'hémostase (par exemple, suture, ligature, cautérisation) est inefficace ou impraticable.</p>

EVARREST n'est pas encore commercialisé en Europe.

## 09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le dossier clinique déposé comporte 4 études de phase III ouvertes, comparatives ayant évalué EVARREST en tant que traitement adjuvant de l'hémostase :

- en chirurgie abdominale, pelvienne, rétropéritonéale ou thoracique (non cardiaque) :
  - **étude 400-07-002 (étude 07)** : versus SURGICEL (dispositif médical à base de cellulose oxygénée régénérée) ayant étudié des saignements légers à modérés des tissus mous,
  - **étude 400-08-002 (étude 08)** : versus traitement contrôle ayant étudié des saignements sévères des tissus mous,
- chirurgie programmée du foie versus traitement contrôle :
  - **étude 400-10-001 (étude 10)**
  - **étude BIOS-13-005**.

Dans son dossier, le laboratoire a également cité 2 études réalisées en chirurgie du rein :

- étude FL-PN-001-IS, non comparative de phase I ayant porté sur 10 patients ;
- étude FL-PN-002-IS, phase II comparative, interrompue prématurément. Cette étude était destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance d'EVARREST comme seul moyen hémostatique, en tant que méthode primaire et unique d'hémostase pour tous les saignements (situation non validée par l'AMM), chez 30 patients subissant une néphrectomie partielle pour une tumeur. L'étude a été arrêtée après l'inclusion de 4 patients dans le groupe EVARREST et de 3 patients dans le groupe contrôle à la suite d'un événement indésirable grave (hémorragie post-opératoire sévère chez un patient traité par EVARREST ayant nécessité une ré-intervention) et de la décision de ne pas poursuivre le développement dans cette indication.

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

<sup>6</sup> Aux Etats-Unis, les indications en hémostase sont obtenues par type de chirurgie.

« Fibrin sealant products for use as an adjunct to surgical hemostasis are given a specific indication based on the type of surgery studied. After the submission of clinical data from three or four types of surgery (e.g., soft tissue, solid organ, and vascular) covering a broad range of surgical bleeding sites, an applicant may request a general surgery indication, as an adjunct to hemostasis. »

## 09.1 Efficacité

En l'absence de définition standardisée de la sévérité des saignements, les critères suivants ont été retenus dans les protocoles des études cliniques 07 et 08 :

- saignement léger : site de saignement de petite taille, suintement capillaire, artériolaire ou veineux,
- saignement modéré : site de saignement plus étendu, suintement capillaire, artériolaire ou veineux présentant une difficulté opératoire significative en raison de son étendue, augmentant la perte sanguine, ou saignement plus intense qu'un suintement, pouvant également provenir d'une petite artère ou d'une veine mais qui n'est pas massive, ni pulsatile,
- saignement sévère : saignement (artériel, veineux ou mixte) à débit rapide, pulsatile, en jet, réclamant, de l'avis du chirurgien un contrôle rapide afin de prévenir les complications hémodynamiques (par exemple hypovolémie, tachycardie ou hypotension) et pouvant entraîner une perte sanguine importante susceptible de menacer le pronostic vital en l'absence de prise en charge rapide. EVARREST ne doit pas être utilisé à la place des sutures ou toute autre forme de fermeture mécanique pour le traitement d'un saignement artériel majeur.

Dans les études, un seul site de saignement était étudié et les traitements comparés ont été les suivants suivant les études :

- groupe EVARREST : EVARREST, en plaques de 10,2 cm x 10,2 cm, associé à une compression manuelle pendant 4 minutes après la randomisation à l'aide d'une gaze chirurgicale. L'hémostase était évaluée après arrêt de la compression (4 minutes après la randomisation) et retrait de la gaze chirurgicale :
  - si elle était obtenue à la 4<sup>ème</sup> minute, elle devait être surveillée 6 minutes de plus ;
  - si elle n'était pas obtenue à la 4<sup>ème</sup> minute, le chirurgien pouvait avoir recours à des matrices additionnelles si cela était médicalement justifié :
    - en cas de saignement dû à une couverture incomplète du site de saignement : une matrice supplémentaire devait être appliquée de manière à recouvrir la précédente en veillant à ce que les bords recouvrent (d'environ 1 à 2 cm) la matrice déjà en place ;
    - en cas de saignement dû à une adhérence incomplète aux tissus, la matrice devait être retirée et remplacée par une nouvelle.
    - après retraitement, une compression manuelle devait être à nouveau appliquée pendant 2 à 3 minutes, à la suite desquelles l'hémostase était évaluée dans les mêmes conditions qu'antérieurement.
- groupe SURGICEL<sup>7</sup> (étude 07) : dispositif médical à base de cellulose oxydée associé à une compression manuelle. A la différence du patch résorbable EVARREST, il était conseillé de procéder au retrait de SURGICEL dans la mesure du possible une fois l'hémostase obtenue. Si l'hémostase n'était pas obtenue à la 4<sup>ème</sup> minute, le choix du traitement était laissé à la discrétion de l'investigateur (produit à base de fibrine ou de thrombine non autorisés).
- groupe contrôle (études 08, 10 ou BIOS-13-005) : compression manuelle continue jusqu'à la fin de la 4<sup>ème</sup> minute après la randomisation, avec ou sans gaze chirurgicale ou avec ou sans hémostatique topique absorbable puis toutes techniques ou méthodes afin de contrôler un saignement après échec ou impossibilité de mise en œuvre d'un traitement conventionnel (par exemple sutures, cautérisation, ligature...) à l'exception d'un hémostatique à base de fibrine ou de thrombine.

---

<sup>7</sup> Hémostatique de contact, résorbable sur le site d'application et dont l'action principale est mécanique. Indication du marquage CE : utilisé dans les procédures chirurgicales comme adjuvant pour aider à contrôler les hémorragies provenant de vaisseaux capillaires, de veines et de petites artères lorsque la ligature ou les autres méthodes de contrôle habituelles sont impraticables ou inefficaces.

### 9.1.1 Etude 07

Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert
Date et durée	Entre mars 2008 et avril 2009 dans 11 centres aux Etats-Unis
Objectif	Démontrer la supériorité d'EVARREST par rapport à SURGICEL pour le traitement des saignements légers à modérés des tissus mous au cours d'une chirurgie abdominale, pelvienne, rétropéritonéale ou thoracique (non cardiaque)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients âgés de plus de 18 ans,</li> <li>- bénéficiant d'une intervention chirurgicale abdominale, rétropéritonéale, pelvienne ou thoracique (non cardiaque) non urgente,</li> <li>- ayant un saignement peropératoire d'un tissu mou, léger à modéré</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tout événement peropératoire pouvant, de l'avis du chirurgien, empêcher la réalisation de la procédure de l'étude,</li> <li>- saignement d'un site présentant une infection active,</li> <li>- site de saignement situé ou proche de foramen osseux ou de zones de confinement osseux,</li> <li>- intolérance connue aux dérivés sanguins, ou à l'un des composants du traitement de l'étude,</li> <li>- déficit immunitaire (incluant infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine).</li> </ul>
Randomisation et produits étudiés (cf § 9.1)	Après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase (ligatures, sutures, compression manuelle, cautérisation...) ou quand celles-ci étaient jugées impraticables, randomisation (2:1) par enveloppes scellées et stratifiée selon la sévérité du saignement (saignement mineur ou modéré) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe EVARREST : un seul patch de 10,2 cm x 10,2 cm</li> <li>- groupe SURGICEL</li> </ul>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients chez lesquels l'hémostase était obtenue 4 minutes après la randomisation, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 4 minutes après la randomisation et l'absence de nouveau saignement nécessitant un retraitement pendant 6 minutes de suivi supplémentaires. L'hémostase était définie par l'absence de saignement détectable du site de saignement.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage de patients chez lesquels le succès de l'hémostase était obtenu 10 minutes après la randomisation, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 10 minutes après la randomisation et l'absence de saignement nécessitant un retraitement pendant les 6 dernières minutes de suivi,</li> <li>- échec du traitement défini par l'absence d'hémostase pendant 4 minutes après la randomisation ou nouveau saignement ayant nécessité un retraitement pendant les 6 minutes de suivi supplémentaires,</li> <li>- incidence des retraitements,</li> <li>- tolérance.</li> </ul>
Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats	L'étude ayant été prévue pour être analysée selon un test séquentiel triangulaire, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée. Il était prévu de réaliser la première analyse intermédiaire après la randomisation du 90 <sup>ème</sup> patient, puis tous les 30 patients supplémentaires. Il était attendu entre 90 et 180 patients, et 210 patients au maximum. L'analyse était réalisée par un statisticien indépendant. Un test triangulaire pour critère binaire a été utilisé avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%. Les hypothèses de taux de succès étaient de 75% dans le groupe EVARREST et de 50% dans le groupe SURGICEL.
Durée du suivi	Un bilan clinique et biologique était réalisé dans les 24 heures précédant la sortie de l'hôpital. La visite de fin d'essai devait être réalisée après 1 mois. Enfin un prélèvement sanguin destiné au dosage des anticorps était prévu 8 semaines après l'intervention.

## Résultats :

Cent quarante et un patients ont été pré-inclus dans cette étude, parmi lesquels 90 ont été randomisés : 60 pour être traités par EVARREST et 30 par SURGICEL. Le protocole de l'étude prévoyait d'arrêter la randomisation dès démonstration de la supériorité d'EVARREST et de traiter, les patients inclus par la suite, par EVARREST afin de recueillir des données de tolérance supplémentaires. Les données non comparatives des patients traités par EVARREST (n=51) ne seront donc pas présentées dans la rubrique efficacité.

Les patients étaient âgés en moyenne de 59,9 ans dans le groupe EVARREST et de 58,5 ans dans le SURGICEL. Les chirurgies rétropéritonéales et thoraciques ont été les plus fréquentes. Les résections pulmonaires ont représenté 25% des chirurgies et les duodéno pancréatectomies (13%). Aucune autre chirurgie ne représentait plus de 5% de l'effectif (cf tableau). La durée moyenne de l'intervention a été de 248 minutes dans le groupe EVARREST et de 253 minutes dans le groupe SURGICEL. Le saignement cible était d'intensité légère dans la moitié des cas et il était modéré dans l'autre moitié.

Tableau : Caractéristiques des interventions, étude 07

n (%)	EVARREST n=60	SURGICEL n=30
<b>Principaux types d'intervention</b>		
Exérèse pulmonaire	15 (25,0)	8 (26,7)
Duodéno pancréatectomie	8 (13,3)	4 (13,3)
Néphrectomie pour cancer	6 (10,0)	0
Prostatectomie radicale	2 (3,3)	2 (6,7)
Colectomie	2 (3,3)	3 (10,0)
Oesophagectomie	3 (5,0)	0
Amputation abdominopérinéale du rectum	4 (6,3)	0
Autre*	13 (21,7)	9 (30,0)
<b>Localisation du saignement cible</b>		
Rétropéritonéale	22 (36,7)	11 (36,7)
Thoracique	22 (36,7)	10 (33,3)
Pelvienne	12 (20,0)	7 (23,3)
Abdominale	4 (6,7)	2 (6,7)
<b>Origine du saignement</b>		
Lit ganglionnaire	20 (33,3)	8 (26,7)
Tissu graisseux	15 (25,0)	5 (16,7)
Tissu de soutien	10 (16,7)	5 (16,7)
Muscle	10 (16,7)	3 (10,0)
Lymphatique	1 (1,7)	2 (6,7)
Autre	4 (6,7)	7 (23,3)
<b>Intensité du saignement</b>		
Léger	51,7% (31/60)	50,0% (15/30)
modéré	48,3% (29/60)	50,0% (15/30)

\* : comprend les chirurgies multiples et les interventions plus détaillées par l'investigateur.

La taille moyenne de la matrice EVARREST à la 1<sup>ère</sup> application a été de 23,3 cm<sup>2</sup> chez les 111 patients traités par EVARREST. Un patient a été retraité, par une matrice de 25,8 cm<sup>2</sup>. Un ou plusieurs autres sites de saignement ont été traités, par EVARREST chez 42 patients (89%) avec une surface totale moyenne de 51,4 cm<sup>2</sup>. La taille moyenne de SURGICEL a été 76,9 cm<sup>2</sup>.

A noter que dans environ 40% des interventions, aucune méthode conventionnelle d'hémostase n'avait été réalisée avant la randomisation car jugée irréalisable par l'investigateur. La technique conventionnelle pour obtenir l'hémostase préalablement avait été la cautérisation dans près de la moitié des cas, les sutures dans 1% des cas et une autre méthode dans 10% des cas.

### ► Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté une hémostase 4 minutes après la randomisation sans nouveau saignement nécessitant un retraitement pendant 6 minutes de suivi supplémentaires a été observé chez 98,3% des patients du groupe EVARREST (59/60) et chez 53,3% du groupe SURGICEL (16/30), p<0,0001.

Les analyses en fonction de l'intensité du saignement, léger ou modéré (critère de stratification), ont été réalisées dans des sous-groupes ayant des effectifs restreints et sont présentées, à titre descriptif, dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Résumé des résultats d'efficacité, étude 07 (ITT)

	<b>EVARREST N=60</b>	<b>SURGICEL N=30</b>	<b>p</b>	<b>Différence</b>
<b>Critère principal</b> : succès de l'hémostase 4 minutes après la randomisation, en l'absence de nouveau saignement nécessitant un re-traitement pendant 6 minutes de suivi supplémentaires				
Population totale	59/60 (98,3%)	16/30 (53,3%)	<0,0001	45,0%
Saignements légers	31/31 (100%)	12/15 (80,0%)	0,03	20,0%
Saignements modérés	28/29 (96,6%)	4/15 (26,7%)	<0,0001	69,9%
<b>Parmi les critères secondaires</b> : succès de l'hémostase 10 minutes après la randomisation				
Population totale	59/60 (98,3%)	22/30 (73,3%)	0,0005	25,0%
Saignements légers	31/31 (100%)	13/15 (86,7%)	NS	13,3%
Saignements modérés	28/29 (96,6%)	9/15 (60%)	0,004	36,6%

#### ► Résultats sur les critères secondaires

Une absence de saignement au site opératoire cible 10 minutes après la randomisation a été observée chez 98,3% des patients du groupe EVARREST et chez 73,3% du groupe SURGICEL ( $p=0,0005$ ). Le volume moyen estimé des pertes sanguines a été de 565 ml dans le groupe EVARREST et de 528 ml dans le groupe SURGICEL,  $p$  non fourni.

Un échec au traitement durant l'intervention a été observé chez 1,7% des patients du groupe EVARREST (1/60) et chez 46,7% du groupe SURGICEL (14/30),  $p$  non fourni.

On ne dispose pas de donnée évaluant le temps médian pour obtenir l'hémostase.

#### ► Autres résultats

Le pourcentage de sujets ayant nécessité une transfusion n'a pas différencié entre les 2 groupes. Au cours de l'étude, une transfusion a été nécessaire chez plus d'un tiers des patients du groupe EVARREST (36,7%) et chez la moitié du groupe SURGICEL (53,3%), NS.

La durée de l'hospitalisation a été de 8,9 jours dans le groupe EVARREST et de 8 jours dans le groupe SURGICEL.

## 9.1.2 Etude 08

Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert
Date et durée	Entre le 31 août 2009 et le 3 mars 2011 dans 15 centres en Grande-Bretagne, Allemagne, Nouvelle Zélande et Australie
Objectif	Démontrer la supériorité d'EVARREST par rapport au traitement contrôle pour le traitement des saignements sévères des tissus mous au cours d'une chirurgie abdominale, pelvienne, rétropéritonéale ou thoracique (non cardiaque)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de plus de 18 ans,</li> <li>- bénéficiant d'une intervention chirurgicale abdominale, rétropéritonéale, pelvienne ou thoracique (non cardiaque) non urgente,</li> <li>- ayant une zone de saignement sévère au niveau des tissus mous en peropératoire.</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tout événement peropératoire pouvant, de l'avis du chirurgien, empêcher la réalisation de la procédure de l'étude,</li> <li>- saignement provenant d'une brèche artérielle ou veineuse importante nécessitant une réparation traditionnelle par suture de façon à ne pas exposer EVARREST seul à la pression continue du flux sanguin pendant toute la phase de cicatrisation,</li> <li>- saignement d'un site présentant une infection active,</li> <li>- site de saignement situé ou proche de foramina osseux ou de zones de confinement osseux,</li> <li>- intolérance connue aux dérivés sanguins, ou à l'un des composants du traitement de l'étude,</li> <li>- déficit immunitaire (incluant infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine).</li> </ul>
Randomisation et produits étudiés (cf § 9.1)	Après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase (ligatures, sutures, compression manuelle, cautérisation...) ou quand celles-ci étaient jugées impraticables, randomisation (2:1) par enveloppes scellées <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe EVARREST : un seul patch de 10,2 cm x 10,2 cm</li> <li>- groupe contrôle : traitement au choix du chirurgien à l'exclusion d'un produit à base de fibrine ou de thrombine</li> </ul>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients chez lesquels le succès de l'hémostase était obtenu 4 minutes après la randomisation, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 4 minutes après la randomisation et l'absence de tout nouveau saignement du site traité jusqu'à la fermeture.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage de patients chez lesquels le succès de l'hémostase était obtenu 10 minutes après la randomisation, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 10 minutes après la randomisation et l'absence de saignement nécessitant un re-traitement jusqu'à la fermeture,</li> <li>- délai d'obtention de l'hémostase : à 4 minutes ou après,</li> <li>- pourcentage de patients nécessitant un retraitement du site traité avant la fermeture,</li> <li>- incidence des échecs du traitement défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- échec de l'hémostase à 4 minutes ou</li> <li>- saignement massif du site traité nécessitant un traitement autre qu'EVARREST pendant les 4 premières minutes (pour le groupe EVARREST uniquement) ou</li> <li>- nouveau saignement du site traité nécessitant un retraitement après l'évaluation à 4 minutes et jusqu'à la fermeture</li> </ul> </li> <li>- tolérance.</li> </ul>
Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats	Identiques à celles de l'étude 007
Durée du suivi	Un bilan clinique et biologique était réalisé dans les 24 heures précédant la sortie de l'hôpital. Après la sortie de l'hôpital, deux visites de suivi étaient prévues, 1 mois et 2 mois environ après l'intervention chirurgicale.

### Résultats :

Quatre-vingt-onze patients a été randomisé dans cette étude : 59 pour être traités par EVARREST et 32 par la poursuite des techniques conventionnelles (groupe contrôle).

Les patients étaient âgés en médiane de 65 ans dans le groupe EVARREST et de 67 ans dans le groupe contrôle. Les chirurgies abdominales (48,4%, 44/91) et thoraciques (28,6%, 26/91) étaient les plus fréquentes. Les interventions chirurgicales les plus fréquentes ont été : les résections pulmonaires (environ 21%), les gastrectomies (13% dans le groupe EVARREST et 3% dans le groupe contrôle) et les duodéno pancréatectomies (7% dans le groupe EVARREST et 13% dans le groupe contrôle), cf tableau. La durée moyenne de l'intervention a été de 197 minutes dans le groupe EVARREST et de 229 minutes dans le groupe contrôle.

Tableau : Caractéristiques des interventions, étude 08

n (%)	EVARREST n=59	Groupe contrôle n=32
<b>Principaux types d'intervention</b>		
Exérèse pulmonaire	12 (20,3)	7 (21,9)
Gastrectomie	8 (13,3)	1 (3,1)
Duodéno pancréatectomie	4 (6,8)	4 (12,5)
Résections colo-rectales	3 (5,1)	2 (6,3)
Cystectomie radicale	4 (6,8)	1 (3,1)
Prostatectomie radicale	3 (5,1)	1 (3,1)
Autres*	25 (42,4)	16 (50,0)
<b>Localisation du saignement cible</b>		
Abdominale	23 (39,0)	15 (46,9)
Thoracique	17 (28,8)	10 (31,3)
Pelvienne	12 (20,3)	4 (12,5)
Rétropéritonéale	7 (11,9)	3 (9,4)
<b>Origine du saignement</b>		
Muscle	22 (37,3)	4 (12,5)
Tissu graisseux	12 (20,3)	8 (25,0)
Lit ganglionnaire	5 (8,5)	6 (18,8)
Tissu de soutien	7 (11,9)	2 (6,3)
Lymphatique	2 (3,4)	2 (6,3)
Autre	11 (18,6)	10 (31,3)

\* : y compris les chirurgies multiples et les interventions plus détaillées par l'investigateur, comprend également 5 cas de décortication du poumon et 2 cas de résection hépatique.

A noter que dans 58% des cas, aucune méthode conventionnelle d'hémostase n'avait été réalisée avant le traitement de l'étude car jugée irréalisable par l'investigateur. Dans les autres cas, la technique initiale pour obtenir l'hémostase avant la randomisation avait fait appel à la cautérisation (16,5%), aux sutures (5,5%), la ligature (1,1%) et à d'autres techniques dans 18,7% des cas (tamponnement, compression ou SURGICEL).

La taille moyenne de la matrice EVARREST à la 1<sup>ère</sup> application a été de 47,8 cm<sup>2</sup>. Trois patients ont été retraités, par une surface moyenne de 68,3 cm<sup>2</sup>. Le traitement d'autres saignements par EVARREST, en dehors de celui de l'étude, n'était pas autorisé.

Le traitement du groupe contrôle au choix du chirurgien avait consisté en une compression manuelle avec un produit hémostatique résorbable le plus souvent (cf tableau).

Tableau : Méthode hémostatique utilisée dans le groupe contrôle, étude 08

n (%)	Groupe contrôle, n=32
Compression manuelle uniquement	2/32 (6,5)
Compression manuelle avec un produit hémostatique résorbable	29/32 (90,6)
Cellulose oxygénée régénérée	28/29 (96,6)
Collagène	1/29 (3,4)
Autre (thrombine à usage local, cautérisation, ligature)	3/32 (10,0)

### ► Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté une hémostase à 4 minutes, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture, a été observé chez 84,7% des patients traités par EVARREST (50/59) et chez 31,3% du groupe contrôle (10/32), p<0,0001.

Il est à souligner que le pourcentage de succès de l'hémostase obtenu dans le groupe contrôle (31%) a été inférieur à l'hypothèse retenue (50%) au protocole.

### ► Résultats sur les critères secondaires

Le succès de l'hémostase à 10 minutes a été observé chez 98,3% des patients du groupe EVARREST (58/59) et chez 68,8% du groupe contrôle (22/32), p non fourni.

Le délai moyen d'obtention de l'hémostase a été 6,1 minutes dans le groupe EVARREST et de 17,8 minutes dans le groupe contrôle (p non fourni) ; le délai médian a été de 4 min dans le groupe EVARREST et de 6 min dans le groupe contrôle. Les délais d'obtention de l'hémostase sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Délai d'obtention de l'hémostase, étude 08 (ITT)

n (%)	EVARREST n=59	Groupe contrôle n=32
4 minutes	50 (84,7)	10 (32,3)
de > 4 minutes à ≤ 6 minutes	6 (10,2)	6 (19,4)
de > 6 minutes à ≤ 10 minutes	2 (3,4)	6 (19,4)
> 10 minutes	1 (1,7)	9 (29,0)
Non précisé	0	1

Un échec au traitement a été observé chez 15,3% des patients du groupe EVARREST (9/59) et chez 68,8% du groupe contrôle (22/32), p non fourni. Le pourcentage de patients nécessitant un retraitement du saignement avant la fermeture a été de 5,1% (3/59) dans le groupe EVARREST et de 53,1% (17/32) dans le groupe contrôle (p non fourni). Pour les 3 cas observés dans le groupe EVARREST, le retraitement a été réalisé par l'application d'une nouvelle matrice EVARREST ; dans le groupe contrôle, différentes techniques ont été utilisées : cautérisation (n=6), sutures, compression manuelle, cellulose oxygénée régénérée ou autre technique (n=4 chacun) et ligature (n=1).

### ► Autres résultats

Un pourcentage comparable de patients ont nécessité une transfusion pendant l'hospitalisation : 30,5% des patients traités par EVARREST et 34,4% de ceux du groupe contrôle. Le volume moyen estimé des pertes sanguines a été de 973 ml dans le groupe EVARREST et de 1 432 ml dans le groupe contrôle.

La durée totale du séjour hospitalier a été de 14,4 ± 10,3 jours dans le groupe EVARREST et de 19,9 ± 18,1 jours dans le groupe contrôle.



### 9.1.3 Etude 10

Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert
Date et durée	Entre le 14 juin 2010 et le 17 octobre 2011 dans 10 centres de 5 pays : Grande-Bretagne, Allemagne, Nouvelle Zélande, Pays-Bas et Australie
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité d'EVARREST par rapport au traitement contrôle pour le traitement des saignements du parenchyme hépatique, lorsque les techniques usuelles d'hémostase étaient jugées inefficaces, inappropriées ou inutilisables, au cours d'une chirurgie du foie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de plus de 18 ans,</li> <li>- bénéficiant d'une intervention chirurgicale hépatique ouverte, programmée ou en urgence</li> <li>- présentant une zone de saignement peropératoire.</li> </ul> <p>La <u>zone de saignement cible</u> devait remplir les conditions suivantes : première zone de saignement du parenchyme hépatique identifiée ne répondant pas à une compression manuelle de 30 secondes et à la suite de laquelle la persistance du saignement réclamait une intervention immédiate du chirurgien et pour laquelle les méthodes conventionnelles d'hémostase (i.e. suture, ligature, cautérisation) étaient jugées inefficaces, impraticables ou inappropriées et nécessitait une méthode complémentaire afin d'assurer l'hémostase.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tout événement peropératoire pouvant, de l'avis du chirurgien, empêcher la réalisation de la procédure de l'étude,</li> <li>- saignement provenant d'une brèche artérielle ou veineuse importante nécessitant une réparation traditionnelle par suture de façon à ne pas exposer EVARREST seul à la pression continue du flux sanguin pendant toute la phase de cicatrisation,</li> <li>- saignement artériel important nécessitant une suture ou une ligature mécanique,</li> <li>- chirurgie liée à un traumatisme,</li> <li>- transplantation hépatique due à une insuffisance hépatique fulminante,</li> <li>- saignement d'un site présentant une infection active,</li> <li>- site de saignement situé ou proche de foramina osseux ou de zones de confinement osseux,</li> <li>- intolérance connue aux dérivés sanguins, ou à l'un des composants du traitement de l'étude,</li> <li>- déficit immunitaire (incluant infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine).</li> </ul>
Randomisation et produits étudiés (cf § 9.1)	<p>randomisation 1:1, par enveloppes scellées, stratifiée selon l'état du parenchyme hépatique : normal ou anormal (stéatose, cirrhose ou autre).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe EVARREST : un seul patch de 10,2 cm x 10,2 cm</li> <li>- groupe contrôle qui devait débuter par une compression manuelle de 4 minutes, avec ou sans une gaze ou une éponge, avec ou sans hémostatique topique absorbable, à l'exclusion d'un produit à base de fibrine ou de thrombine</li> </ul>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients chez lesquels le succès de l'hémostase était obtenu à 4 minutes, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 4 minutes après la randomisation et l'absence de tout nouveau saignement du site traité jusqu'à la fermeture. L'hémostase était définie par l'absence de saignement détectable.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage de patients chez lesquels le succès de l'hémostase était obtenu à 10 minutes, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 10 minutes après la randomisation et sans nouveau saignement nécessitant un re-traitement jusqu'à la fermeture,</li> <li>- délai d'obtention de l'hémostase : à 4 minutes ou après,</li> <li>- pourcentage de patients présentant un saignement massif nécessitant un retraitement après un succès initial de l'hémostase à 4 minutes,</li> <li>- pourcentage de patients présentant un saignement massif nécessitant un retraitement après un succès initial de l'hémostase après la 4ème minute,</li> <li>- tolérance.</li> </ul>
Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des	L'étude ayant été prévue pour être analysée selon un test séquentiel triangulaire, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée. Il était prévu de réaliser la première

résultats	analyse intermédiaire après la randomisation du 80 <sup>ème</sup> patient, puis tous les 40 patients supplémentaires. Il était attendu entre 80 et 160 patients, et 200 patients au maximum. L'analyse était réalisée par un statisticien indépendant. Un test triangulaire pour critère binaire a été utilisé avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%. Les hypothèses de taux de succès étaient de 75% dans le groupe EVARREST et de 50% dans le groupe traitement contrôle.
Durée du suivi	Un bilan clinique et biologique était réalisé dans les 24 heures précédant la sortie de l'hôpital. Après la sortie de l'hôpital, deux visites de suivi étaient prévues, 1 mois et 2 mois environ après l'intervention chirurgicale.

### Résultats :

Cent quatre patients ont été pré-inclus dans cette étude, parmi lesquels 84 ont été randomisés : 40 pour être traités par EVARREST et 44 par la poursuite des méthodes conventionnelles. Un patient randomisé dans le groupe EVARREST a été traité par des méthodes conventionnelles : ce patient a été inclus dans le groupe EVARREST en population ITT et dans le groupe contrôle pour l'analyse de la tolérance. Vingt patients supplémentaires ont été traités par EVARREST pendant la phase d'entraînement et ont été inclus dans la population de l'analyse de la tolérance. Ces données étant non comparatives (n=20), elles ne seront donc pas présentées dans la rubrique efficacité.

Les patients étaient âgés en médiane de 65 ans. L'indication chirurgicale la plus fréquente était une maladie métastatique (75%), un hépatocarcinome dans 14% des cas, associé à un cholangiocarcinome dans 4% des cas, un hémangiome dans 3% des cas et une autre pathologie dans 4% des cas. La durée moyenne de l'intervention a été de 176 minutes dans le groupe EVARREST et de 186 minutes dans le groupe contrôle.

Tableau : Caractéristiques des interventions, étude 10

n (%)	EVARREST n=40	Groupe contrôle n=44
<b>Type de résection</b>		
Anatomique	26 (65,0)	30 (68,2)
Non anatomique	12 (30,0)	9 (20,5)
Autre	2 (5,0)	5 (11,4)
<b>Topographie de la résection</b>		
Lobectomie droite	13 (50,0)	15 (48,4)
Lobectomie gauche	4 (15,0)	5 (16,1)
Segmentectomie latérale gauche	4 (15,4)	3 (9,7)
Autre segmentectomie	0	3 (9,7)
Lobectomie droite élargie	3 (11,5)	1 (3,2)
Lobectomie droite postérieure	1 (3,8)	2 (6,5)
Résection sous-segmentaire	1 (3,6)	1 (3,2)
Lobectomie gauche élargie	0	1 (3,2)
<b>Surface médiane totale de résection (cm<sup>2</sup>), IC<sub>95%</sub></b>	64 [55 ; 83]	50 [48 ; 74]
<b>Surface médiane de la zone de saignement cible (cm<sup>2</sup>), IC<sub>95%</sub></b>	4 [7 ; 18]	4 [5 ; 14]

Dans la population totale, le parenchyme hépatique (critère de stratification) avait été jugé normal par l'investigateur dans la majorité des cas (71%) et anormal dans 29% des cas (en raison d'une stéatose dans la moitié des cas et d'une cirrhose dans un quart des cas). La répartition entre stéatose et cirrhose n'a pas été comparable dans les 2 groupes : une stéatose a été plus fréquente dans le groupe EVARREST (près de 3 quarts des cas) alors qu'elle n'a concerné qu'un quart des cas dans le groupe contrôle. De même, les patients ayant une cirrhose ont été plus nombreux dans le groupe contrôle (42%) que dans le groupe EVARREST (environ 15%).

La surface moyenne de résection était de 69 cm<sup>2</sup> dans le groupe EVARREST et de 61 cm<sup>2</sup> dans le groupe contrôle et la surface du site de saignement de respectivement 13 cm<sup>2</sup> et 10 cm<sup>2</sup> (4 cm<sup>2</sup> en médiane). Environ la moitié des saignements étaient veineux (20/40 dans le groupe EVARREST, 24/44 dans le groupe contrôle), le plus souvent suintants (environ 60%). Les saignements exclusivement artériels ont été observés chez 2 patients de chaque groupe (5%). Les saignements étaient mixtes chez 45% du groupe EVARREST (18/40) et chez 41% du groupe contrôle (18/44). Les saignements artériels étaient le plus souvent non pulsatiles (33/42, 79%).

Il convient de souligner que les caractéristiques des situations chirurgicales (parenchyme normal dans 71% des cas, faible surface de résection...) correspondent majoritairement à des situations où le risque de perte sanguine et de complications post-opératoires est globalement moins élevé.

A noter que dans près de 50% des cas, aucune méthode conventionnelle d'hémostase n'avait été réalisée avant la randomisation car jugée irréalisable par l'investigateur. Dans les autres cas, la technique initiale pour obtenir l'hémostase avait fait appel aux sutures (14%), à la cautérisation (8%), la ligature (4%) et à d'autres techniques (26%).

La taille moyenne de la matrice EVARREST à la 1<sup>ère</sup> application a été de 55 cm<sup>2</sup>. Deux patients ont été retraités, par une surface moyenne de 54,5 cm<sup>2</sup>. Chez 46% des patients, un ou plusieurs autres sites de saignement ont été traités, la surface moyenne totale de matrice EVARREST utilisée a été de 36,9 cm<sup>2</sup>.

La méthode conventionnelle utilisée dans le groupe contrôle a été une compression manuelle chez 95,5% des patients (42/44) le plus souvent seule (61,4%), associée à un hémostatique topique résorbable (34,1%), une autre technique a été utilisée chez deux patients (4,5%), cf tableau.

Tableau : Méthodes hémostatiques utilisées dans le groupe contrôle, étude 10

n (%)	Groupe contrôle, n=44
Compression manuelle	42/44 (95,5)
Compression manuelle uniquement	27/44 (61,4)
Compression manuelle avec un hémostatique topique résorbable	15/44 (34,1)
Cellulose oxygénée régénérée (SURGICEL)	14/15
Collagène	2/15
TACHOSIL (matrice pour collage tissulaire)	1/15
Autre	2/44 (4,5)

### ► Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté une hémostase 4 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture, a été observé chez 82,5% des patients traités par EVARREST (33/40) et chez 29,5% du groupe contrôle (13/44), p<0,0001.

Il est à souligner que le pourcentage de succès de l'hémostase obtenu dans le groupe contrôle (30%) a été inférieur à l'hypothèse retenue (50%) au protocole.

Les analyses en fonction l'état du parenchyme hépatique, normal ou anormal (critère de stratification), ont été réalisées dans des sous-groupes ayant des effectifs restreints et sont présentées, à titre descriptif, dans le tableau ci-dessous.

Tableau : résultats d'efficacité, étude 10 (ITT)

	EVARREST n/N (%)	Groupe contrôle n/N (%)	p	Différence
<b>Critère principal</b> : Succès de l'hémostase 4 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture				
Population totale	33/40 (82,5)	13/44 (29,5)	<0,0001	53,0%
Parenchyme normal	23/28 (82,1)	11/33 (33,3)	0,0001	48,8%
Parenchyme anormal	10/12 (83,3)	2/11 (18,2)	0,0009	65,2%
<b>Critères secondaires</b>				
Succès de l'hémostase 10 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture				
Population totale	38/40 (95,0)	30/44 (69,8)	0,019	25,2%
Parenchyme normal	27/28 (96,4)	23/33 (71,9)	NS	24,5%
Parenchyme anormal	11/12 (91,7)	7/11 (63,6)	NS	28,1%
Délai absolu d'obtention de l'hémostase (min)				
Moyen	4,6	10	<0,001	-5,4
Médiane	4	9,7	<0,0001	-5,7
Nouveau saignement nécessitant un traitement				
Après obtention de l'hémostase à la 4 <sup>ème</sup> minute	1/40 (2,5)	1/44 (2,3)	Non fourni	0,2%
Après obtention de l'hémostase après la 4 <sup>ème</sup> minute	4/40 (10)	27/44 (61,4)	<0,0001	-51,4%

## ► Résultats sur les critères secondaires

Le succès de l'hémostase 10 minutes après la randomisation a été observé chez 95% des patients du groupe EVARREST (38/40) et chez 69,8% des patients du groupe contrôle (30/44),  $p=0,0189$ . Le délai moyen d'obtention de l'hémostase a été de 4,6 minutes dans le groupe EVARREST et de 10 min dans le groupe contrôle et le délai médian de respectivement 4 et 9,7 minutes.

Dans chaque groupe de traitement, 1 patient chez lequel l'hémostase avait été obtenue à la 4<sup>ème</sup> minute a nécessité un retraitement. Parmi les patients chez lesquels l'hémostase avait été obtenue après la 4<sup>ème</sup> minute, un retraitement a été nécessaire chez 4 patients du groupe EVARREST (10%) et chez 27 patients du groupe contrôle (61,4%),  $p<0,0001$ .

Les 5 patients du groupe EVARREST qui ont présenté un nouveau saignement ayant nécessité un retraitement ont bénéficié d'une nouvelle application de la matrice (n=3), d'une compression manuelle (n=1) et de laser argon (n=1).

En ce qui concerne les 28 patients du groupe contrôle, ils ont été traités par laser argon (n=14), par compression manuelle avec ou sans hémostatique topique résorbable (n=9), sutures (n=8), cellulose oxygénée régénérée (n=5), cautérisation (n=2), gélatine (n=1) et/ou une autre méthode (n=9).

Un patient de chaque groupe de traitement a présenté un saignement massif nécessitant un retraitement après un succès initial de l'hémostase à la 4<sup>ème</sup> minute. Le patient du groupe EVARREST a été traité avec une nouvelle matrice et l'hémostase a été obtenue peu après la 13<sup>ème</sup> minute. Le patient du groupe contrôle initialement traité par cellulose oxygénée régénérée (SURGICEL) a été traité par sutures et cellulose oxygénée régénérée, l'hémostase a été obtenue à la 10<sup>ème</sup> minute.

## ► Autres résultats

Les pertes sanguines médianes n'ont pas différé entre les deux groupes (300 mL versus 400 mL, NS), de même que les transfusions nécessaires pendant l'intervention et jusqu'à 30 jours après la sortie de l'hôpital (30% versus 40,9%, NS).

Le volume médian de drainage a été de 275 mL dans le groupe EVARREST et de 600 mL dans le groupe contrôle.

La durée moyenne totale du séjour hospitalier a été de 9,4 jours dans le groupe EVARREST et de 10,9 jours dans le groupe contrôle (ITT).

### 9.1.4 Etude BIOS-13-005

La méthodologie de cette étude est comparable à celle de l'étude 10, également réalisée en chirurgie hépatique. Les principales différences ont été :

- le critère de stratification de la randomisation : résection anatomique ou non<sup>8</sup> dans cette étude à la demande de la FDA ; état du parenchyme (normal ou anormal) dans l'étude 10,
- la taille de l'échantillon et
- les critères secondaires (les saignements massifs).

Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert
Date et durée	Entre le 29 octobre 2013 et le 22 septembre 2014 dans 16 centres de 4 pays : Etats-Unis, Royaume-Uni, Nouvelle Zélande et Australie
Objectif de l'étude	Idem étude 10
Principaux critères d'inclusion	Idem étude 10
Principaux critères de non inclusion	Idem étude 10

<sup>8</sup> Selon la classification de l'International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA), la résection anatomique a été définie comme la résection des tumeurs ainsi que la veine porte en rapport avec la tumeur et le territoire correspondant hépatique. La résection non anatomique a été définie comme la résection d'une lésion d'une partie d'un ou de plusieurs segments.

Randomisation et produits étudiés (cf § 9.1)	randomisation 1:1, par enveloppes scellées, stratifiée selon le type de résection hépatique : anatomique ou non anatomique. - groupe EVARREST : un seul patch de 10,2 cm x 10,2 cm - groupe contrôle qui devait débuter par une compression manuelle de 4 minutes, avec ou sans une gaze ou une éponge, avec ou sans hémostatique topique absorbable, à l'exclusion d'un produit à base de fibrine ou de thrombine
Critère de jugement principal	Idem étude 10
Critères de jugement secondaires	- pourcentage de patients chez lesquels le succès de l'hémostase était obtenu à 10 minutes, défini par l'obtention de l'hémostase du site de saignement 10 minutes après la randomisation et sans nouveau saignement nécessitant un re-traitement jusqu'à la fermeture, - délai d'obtention de l'hémostase : à 4 minutes ou après, - pourcentage de patients présentant un saignement massif nécessitant un retraitement pendant la période de suivi, - tolérance.
Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats	L'étude ayant été prévue pour être analysée selon un test séquentiel triangulaire, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée. Il était prévu de réaliser la première analyse intermédiaire après la randomisation du 90 <sup>ème</sup> patient, puis tous les 30 patients supplémentaires. Il était attendu entre 90 et 180 patients, et 225 patients au maximum. L'analyse était réalisée par un statisticien indépendant. Un test triangulaire pour critère binaire a été utilisé avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%. Les hypothèses de taux de succès étaient de 75% dans le groupe EVARREST et de 50% dans le groupe contrôle.
Durée du suivi	Un bilan clinique et biologique était réalisé dans les 24 heures précédant la sortie de l'hôpital. Après la sortie de l'hôpital, deux visites de suivi étaient prévues, 1 mois et 2 mois environ après l'intervention chirurgicale.

### Résultats :

Au total, 102 patients ont été randomisés : 50 pour être traités par EVARREST et 52 par la poursuite des méthodes conventionnelles. Sur les 102 patients randomisés, 97 ont terminé l'étude. Parmi les 5 patients qui n'ont pas terminé l'étude, 1 patient de chaque groupe est décédé, 1 patient de chaque groupe a été perdu de vue et 1 patient du groupe contrôle a refusé de terminer l'étude.

Les patients étaient âgés en médiane de 64 ans dans le groupe EVARREST et de 63 ans dans le groupe contrôle. L'indication chirurgicale la plus fréquente était une maladie métastatique (64%), un hépatocarcinome dans 15% des cas, associé à un cholangiocarcinome dans 3% des cas, un hémangiome dans 3% des cas, une transplantation dans 6% des cas et une autre pathologie dans 10% des cas. La durée moyenne de l'intervention a été de 195 minutes dans le groupe EVARREST et de 189 minutes dans le groupe contrôle.

Tableau : Caractéristiques des interventions, étude BIOS-13-005

n (%)	EVARREST n=50	Groupe contrôle n=52
<b>Type de résection</b>		
Anatomique	25 (50,0)	23 (44,2)
Non anatomique	25 (50,0)	29 (55,8)
<b>Nature du parenchyme</b>		
Normal	39 (78,0)	36 (69,2)
Anormal	11 (22,0)	16 (30,8)
Cirrhotique	6	3
Stéatosique	3	8
Autre	2	5
<b>Surface médiane totale de résection (cm<sup>2</sup>)</b>	37,5	60
<b>Surface médiane de la zone de saignement cible (cm<sup>2</sup>)</b>	2	2

Dans 47,1% des cas, la résection était anatomique (critère de stratification). Le parenchyme hépatique avait été jugé normal par l'investigateur dans trois quarts des cas (74%) et anormal dans 27% des cas. La surface de résection moyenne était de 54 cm<sup>2</sup> dans le groupe EVARREST

et de 76 cm<sup>2</sup> dans le groupe contrôle et la surface moyenne du site de saignement traité de respectivement 6,1 cm<sup>2</sup> et 7,6 cm<sup>2</sup>. Les saignements étaient majoritairement veineux (environ 75%), artériels (14%) et mixte (12%). Les saignements veineux étaient le plus souvent suintants (49/88, 56%), les saignements artériels étaient le plus souvent non pulsatiles (15/26, 58%).

A noter que dans près de 60% des cas, aucune méthode conventionnelle d'hémostase n'avait été réalisée avant la randomisation car jugée irréalisable par l'investigateur. Dans les autres cas, la technique initiale pour obtenir l'hémostase avait fait appel aux sutures (8%), à la cautérisation (11%) et à d'autres techniques (23%).

La taille moyenne de la matrice EVARREST à la 1<sup>ère</sup> application a été de 22 cm<sup>2</sup>. Deux patients ont été retraités, par une surface moyenne de 10 cm<sup>2</sup> pour l'un et de 25 cm<sup>2</sup> pour l'autre. Chez 46% des patients, un ou plusieurs autres sites de saignement ont été traités, la surface moyenne totale de matrice EVARREST utilisée a été de 25,5 cm<sup>2</sup>.

La méthode conventionnelle utilisée dans le groupe contrôle a été une compression manuelle chez 98% des patients (50/51), le plus souvent associée à un hémostatique topique résorbable (68%), cf tableau.

Tableau : Méthodes hémostatiques utilisées dans le groupe contrôle, étude BIOS-13-005

n (%)	Groupe contrôle, n=51
Compression manuelle uniquement	16 (31,4)
Compression manuelle avec un hémostatique topique absorbable	35 (68,6)
Cellulose oxygénée régénérée	33
Gélatine	1
Autre	1

### ► Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté une hémostase 4 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture, a été observé chez 96% des patients traités par EVARREST (48/50) et chez 46,2% du groupe contrôle (24/52), p<0,0001.

Les analyses en fonction du type de résection, anatomique ou non (critère de stratification), ont été réalisées dans des sous-groupes ayant des effectifs restreints et sont présentées, à titre descriptif, dans le tableau ci-dessous.

Tableau : résultats d'efficacité, étude BIOS-13-005 (ITT)

	EVARREST n/N (%)	Groupe contrôle n/N (%)	p	Différence
<b>Critère principal</b> : Succès de l'hémostase 4 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture				
Population totale	48/50 (96,0)	24/52 (46,2)	<0,0001	49,8%
Résection anatomique	24/25 (96,0)	13/23 (56,5)	0,0012	39,5%
Résection non anatomique	24/25 (96,0)	11/29 (37,9)	<0,0001	58,1%
Succès de l'hémostase 10 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture				
Population totale	49/50 (98,0)	42/52 (80,8)	0,1243, NS	17,2%
Résection anatomique	25/25 (100)	17/23 (73,9)	0,0163	26,1%
Résection non anatomique	24/25 (96,0)	25/29 (86,2)	0,8559, NS	9,8%
Délai absolu d'obtention de l'hémostase (min)				
Moyen	4,2	8,1	<0,001	-3,9
Médiane	4	4,7	<0,0001	-0,7

## ► Résultats sur les critères secondaires

Il convient de souligner que le succès de l'hémostase 10 minutes après la randomisation n'a pas différé entre les 2 groupes : 98% dans le groupe EVARREST (49/50) et 80,8% dans le groupe contrôle (42/52), NS.

Le délai moyen d'obtention de l'hémostase a été de 4,6 minutes dans le groupe EVARREST et de 8,1 min dans le groupe contrôle et le délai médian de respectivement 4 et 4,7 minutes.

Un saignement massif nécessitant un retraitement a été observé chez 2 patients du groupe EVARREST (4%) et chez 29 du groupe contrôle (56%).

Dans le groupe EVARREST, le retraitement a consisté en une nouvelle application de la matrice et l'utilisation de laser argon. Dans le groupe contrôle, les traitements additionnels ont comporté l'utilisation de cellulose oxygénée régénérée (SURGICEL), suture, cautérisation, laser argon, compression manuelle et d'autres méthodes (incluant TACHOSIL).

## ► Autres résultats

Les pertes sanguines médianes ont été de 400 mL dans le groupe EVARREST et de 350 mL dans le groupe contrôle.

Le pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion pendant l'intervention et jusqu'à la fin de l'étude a été de 16% dans le groupe EVARREST et de 25% dans le groupe contrôle.

Une fuite de bile postopératoire nécessitant une réintervention a été rapportée dans le groupe EVARREST.

La durée moyenne totale du séjour hospitalier a été de 8,5 jours dans le groupe EVARREST et de 8,3 jours dans le groupe contrôle (ITT).

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Données issues de l'étude 07

Les données de tolérance présentées pour le groupe EVARREST (n=111) regroupent celles issues des 60 patients randomisés dans le groupe EVARREST et des 51 patients traités par EVARREST après l'arrêt de la randomisation, les données issues des 60 patients randomisées dans le groupe EVARREST n'étant pas disponibles dans le rapport d'étude.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [EVARREST : 95% (105/111) ; SURGICEL : 90% (27/30)].

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 40 patients du groupe EVARREST (36%) et chez 15 patients du groupe SURGICEL (50%). Quatre événements indésirables graves possiblement liés au traitement sont survenus chez des patients traités par EVARREST : une hémorragie gastro-intestinale chez un patient randomisé dans le groupe EVARREST, une infection d'une collection de fluide pancréatique, une suspicion d'embolie pulmonaire et une hémorragie peropératoire.

La fréquence des événements indésirables potentiellement liés à une thrombose a été plus élevée dans le groupe EVARREST que dans le groupe SURGICEL : 7,2% (8/111) avec 6 patients ayant présenté un événement thromboembolique veineux et 2 un événement thromboembolique artériel (AVC et infarctus intestinal) versus 6,7% soit 2 parmi les 30 ayant eu un événement thromboembolique veineux.

Un événement indésirable potentiellement lié à une reprise du saignement peropératoire du site cible n'a pas été observé dans le groupe EVARREST (0/60) et a été rapporté chez 3 patients du groupe SURGICEL (10%).

Des décès sont survenus chez 6 patients parmi les 111 traités par EVARREST (5%) dont un décès possiblement lié au traitement (faisant suite à une hémorragie gastro-intestinale massive) et chez un patient du groupe SURGICEL (3%).

### 9.2.2 Données issues de l'étude 08

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [EVARREST : 98% (105/111) ; contrôle : 100% (32/32)].

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 15 patients du groupe EVARREST (25%) et chez 10 patients du groupe contrôle (31%). Un événement indésirable grave possiblement lié au traitement est survenu chez un patient randomisé dans le groupe EVARREST. Il s'agissait d'une aspiration gastrique massive en raison d'une occlusion.

Un patient de chaque groupe a présenté un événement thromboembolique veineux. Il a également été rapporté, chez un patient traité par EVARREST, une occlusion (citée ci-dessus) liée à une ischémie du tube digestif ayant entraîné le décès après un traitement comprenant une aspiration gastrique important. La possibilité que cet événement soit lié à un événement thromboembolique n'a pas été exclue et l'événement a été jugé possiblement imputable au traitement.

Des décès sont survenus chez 4 patients parmi les 59 traités par EVARREST (6,8%) dont un décès possiblement lié au traitement (à la suite d'une aspiration gastrique massive en raison d'une occlusion déjà citée dans les paragraphes ci-dessus) et chez 3 patients du groupe SURGICEL (9,4%).

### 9.2.3 Données issues de l'étude 010

Les données de tolérance présentées pour le groupe EVARREST (n=59) regroupent celles issues des 59 patients randomisés et traités dans le groupe EVARREST et des 20 patients traités par EVARREST pendant la phase d'entraînement. Les données issues des 40 patients randomisées dans le groupe EVARREST n'étant pas disponibles dans le rapport d'étude.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [EVARREST : 95% (56/59) ; contrôle : 96% (43/45)].

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 16 patients du groupe EVARREST (27%) et chez 10 patients du groupe contrôle (22%). Trois événements indésirables graves possiblement liés au traitement sont survenus chez 2 patients randomisés dans le groupe EVARREST et chez un patient non randomisé : une hémorragie post-opératoire, une hémorragie intra-abdominale et une accumulation de liquide intra-abdominal.

La fréquence des événements indésirables potentiellement liés à une thrombose a été de 2% dans le groupe EVARREST (une embolie pulmonaire/59) et de 4% (2/45) dans le groupe contrôle (un cas thrombose de la veine cave et un cas de thrombose de la veine porte), NS. Quatre événements indésirables potentiellement liés à une reprise du saignement du site cible ont été observés dans le groupe EVARREST (7%, 4/59) et un dans le groupe contrôle (2%, 1/45).

Aucun décès n'est survenu dans cette étude.

### 9.2.4 Données issues de l'étude BIOS-13-005

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [EVARREST : 90% (45/50) ; contrôle : 96% (50/52)]. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 12 patients du groupe EVARREST (24%) et chez 16 patients du groupe contrôle (31%). Un événement indésirable potentiellement lié à EVARREST a été observé chez 1 patient, il s'agissait d'un abcès intra-abdominal. Trois patients (6%) du groupe EVARREST et un patient du groupe contrôle (2%) ont présenté un événement indésirable potentiellement lié au saignement.

Deux patients du groupe EVARREST (4%) ont présenté un événement thromboembolique (thrombose du bras droit et thrombose de la veine porte) ; aucun événement de ce type n'a été observé dans le groupe contrôle (0%).

Un patient de chaque groupe est décédé pendant l'étude.



## 9.2.5 Autres données

### Données issues du RCP

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angio-oedème, brûlure et piquûre au site d'application, bronchospasme, frissons, rougeurs, éruptions cutanées généralisées, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités avec des colles/hémostatiques à base de fibrine. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée à des patients présentant une hypersensibilité connue aux constituants du produit.

La formation d'anticorps contre les composants de colles/hémostatiques à base de fibrine survient rarement ; il existe également un risque de réaction anaphylactique (voir la rubrique 4.4 du RCP).

Des complications thromboemboliques peuvent survenir si la préparation est involontairement appliquée en intravasculaire (voir la rubrique 4.4 du RCP).

Concernant la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir la rubrique 4.4 du RCP. »

« Les données de sécurité concernant EVARREST correspondent aux types de complications post-opératoires généralement liées au cadre chirurgical des essais et à la maladie sous-jacente des patients. Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été des hémorragies et une augmentation du taux de fibrinogène et les effets indésirables les plus graves ont été l'inhalation, l'embolie pulmonaire et l'hémorragie.

Les données des quatre essais cliniques contrôlés et d'un essai clinique non contrôlé avec EVARREST ont été regroupées dans une base de données et les fréquences d'occurrence décrites dans le tableau ci-dessous proviennent de cette base de données. Dans ces analyses intégrées, 243 patients ont été traités avec EVARREST et 110 patients ont été traités par le traitement témoin. »

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré	Fréquence
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inhalation/fausse route	Peu fréquent
	Épanchement pleural	Peu fréquent
	Embolie pulmonaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale	Peu fréquent
	Ascite	Peu fréquent
	Hémorragies	Peu fréquent
	• Hémorragie gastro-intestinale	
	• Hémorragie intra-abdominale	
Accumulation de liquide intra-abdominal localisée (ascite localisée)	Peu fréquent	
Collection liquidienne péri-pancréatique	Peu fréquent	
Investigations	Augmentation du taux de fibrinogène sanguin	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention	Hémorragie post-opératoire	Fréquent

### Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques prévoit de suivre les risques suivants :

- risques important identifiés :
  - hémorragie post-opératoire,
  - événements thromboemboliques,
  - augmentation du taux de fibrinogène sanguin,
  - pseudoanévrisme en cas de traitement de brèches vasculaires importantes.
- risques important potentiels :
  - hypersensibilité ou réactions allergiques, y compris anaphylaxie sévère,
  - application incorrecte du produit,
  - immunogénicité des composants biologiques,

- transmission d'agents pathogènes fortuits,
- compression veineuse ou d'un vaisseau due au gonflement de la matrice dans un espace confiné,
- infection due à une utilisation sur des zones infectées,
- résorption incomplète,
- formation d'abcès,
- formation de granulomes,
- réactions contre un corps étranger.
- information manquante :
  - utilisation répétée,
  - utilisation chez l'enfant et l'adolescent,
  - utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

## 09.3 Résumé & discussion

L'efficacité hémostatique peropératoire et la tolérance de la matrice pour colle EVARREST ont été évaluées dans 4 études randomisées ouvertes en tant que traitement adjuvant aux méthodes conventionnelles d'hémostase, lorsqu'elles ont été insuffisantes ou jugées irréalisables par l'investigateur, au cours de chirurgies programmées.

Au cours d'une chirurgie abdominale, pelvienne, rétropéritonéale ou thoracique (non cardiaque), l'efficacité peropératoire d'EVARREST a été démontrée en termes de succès de l'hémostase peropératoire (c'est-à-dire à 4 min après la randomisation et en l'absence de saignement nécessitant un retraitement pendant 6 minutes supplémentaires pour l'étude 07 ou en l'absence de tout nouveau saignement du site traité jusqu'à la fermeture pour l'étude 08) :

- par rapport à SURGICEL (cellulose oxydée) pour des saignements légers à modérés des tissus mous : 98% (59/60) versus 53% (16/30),  $p < 0,0001$  ;
- par rapport à un traitement laissé au choix du chirurgien (à l'exclusion d'un produit à base de fibrine ou de thrombine) pour des saignements sévères des tissus mous : 85% (50/59) versus 31% (10/32),  $p < 0,0001$ .

Au cours d'une chirurgie programmée du foie, l'efficacité peropératoire d'EVARREST a été démontrée, sur un saignement ne répondant pas à une compression manuelle de 30 secondes, en termes de succès de l'hémostase peropératoire (c'est-à-dire à 4 minutes après la randomisation, sans nouveau saignement nécessitant un retraitement jusqu'à la fermeture) par rapport à un traitement au choix du chirurgien (à l'exclusion d'un produit à base de fibrine ou de thrombine) : 83% (33/40) versus 30% (13/44) dans l'étude 10 et 96% (48/50) versus 46,2% (24/52) dans l'étude BIOS-13-005 ;  $p < 0,0001$ . Il est à noter que la différence n'est plus statistiquement significative à 10 minutes dans l'étude BIOS-13-005 : 98% dans le groupe EVARREST (49/50) et 80,8% dans le groupe contrôle (42/52), NS.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des hémorragies et une augmentation du taux de fibrinogène ; les effets indésirables les plus graves ont été l'inhalation, l'embolie pulmonaire et l'hémorragie.

Les données issues des études cliniques proviennent d'une utilisation d'un patch unique d'EVARREST. En effet, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été évaluées sur des zones plus étendues que la surface d'un patch (10,2 cm x 10,2 cm). L'application de 2 patchs adjacents a été validée par l'AMM et le laboratoire s'est engagé à surveiller les complications qui pourraient survenir à partir des données de pharmacovigilance et de celles issues de 2 études supplémentaires (cf § Programme d'études).

L'exposition ultérieure à une colle de fibrine (en termes d'immunogénicité) n'a pas été évaluée.

Sur la base des données fournies, la pertinence et la transposabilité des résultats présentés à la pratique chirurgicale actuelle sont discutables. En effet, les points suivants sont à souligner :

- bien que le choix du traitement du groupe contrôle ait été considéré comme acceptable dans le cadre de la procédure d'octroi d'AMM, il est discutable dans la mesure où l'utilisation d'un hémostatique à base de fibrine ou de thrombine n'était pas autorisée dans le groupe contrôle

en cas de persistance d'un saignement malgré les méthodes conventionnelles, ce qui ne permet pas de déterminer l'apport thérapeutique d'EVARREST par rapport à la pratique chirurgicale actuelle ;

- les principales situations chirurgicales étudiées (notamment faible surface de saignement car devait pouvoir être couverte par un seul patch d'EVARREST de 10,2 cm x 10,2 cm, parenchyme hépatique normal et saignements artériels non pulsatiles dans deux tiers des cas) ne correspondent pas à des situations particulièrement complexes du fait également du caractère restrictif des critères de non-inclusion (chirurgie liée à un traumatisme, ...)
- dans environ 50% des cas, aucune méthode conventionnelle d'hémostase n'avait été faite avant la randomisation car jugée irréalisable par l'investigateur. L'AMM a exclu ces situations et n'a validé l'indication que lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes ;
- ces études ouvertes ont été réalisées avec notamment de faibles effectifs, 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 ;
- l'intérêt d'EVARREST 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 ; le maintien de l'efficacité reste à évaluer en particulier au travers des hémorragies post-opératoires qui sont un des risques important identifiés dans le plan de gestion des risques (PGR) ;
- au regard de la durée d'absorption du patch résorbable considérée comme complète après environ 56 jours selon des données expérimentales chez l'animal, la durée du suivi a été courte ( $\leq 2$  mois) notamment pour évaluer l'incidence de complications à long terme telles que des abcès, de la formation de granulomes et des réactions contre un corps étranger.

Au total, si EVARREST améliore le pourcentage de succès de l'hémostase peropératoire en complément des méthodes conventionnelles au cours de chirurgies programmées, 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 EVARREST à une autre colle de fibrine ou à un produit à base de thrombine, l'apport thérapeutique d'EVARREST ne peut être apprécié par rapport aux alternatives utilisées en pratique.

## 09.4 Programme d'études

### ► Dans l'indication de l'AMM

Référence étude	Objectif	Phase
Etude 400-12-005	<p>étude post-commercialisation, multicentrique, ouverte, randomisée, comparative versus traitement standard (compression manuelle avec ou sans hémostatique topique <u>γ compris à base de fibrine</u>) destinée à évaluer l'utilité clinique d'EVARREST pour le traitement des saignements légers à modérés des tissus mous au cours d'une chirurgie abdominale, rétropéritonéale, pelvienne ou thoracique non cardiovasculaire. Il est prévu d'inclure 300 patients aux Etats-Unis et de réaliser des analyses intermédiaires après l'inclusion de 100 puis 200 patients.</p> <p>Trois paramètres seront évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incidence des événements thromboemboliques</li> <li>- incidence des saignements liés à la zone cible</li> <li>- incidence de l'augmentation du taux de fibrinogène sanguin</li> </ul>	Phase IV en cours, fin prévue en août 2016

## ▀ Etudes susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication

- dans le renforcement de sutures en chirurgie cardiovasculaire

Référence étude	Objectif	Phase
Etude 400-12-002 The Fibrin Pad Cardiovascular Study	Etude randomisée versus <u>traitement standard et TACHOSIL</u> , destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance d'EVARREST en renforcement de sutures en chirurgie cardiovasculaire chez 42 patients	Phase II Rapport disponible depuis juin 2014
BIOS-13-004 The fibrin pad CV phase III study	Etude randomisée versus un hémostatique topique, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance d'EVARREST en chirurgie cardiovasculaire	phase III Etude en cours

- dans l'hémostase en pédiatrie

Référence étude	Objectif	Phase
Etude 400-12-004 The EVARREST Paediatric Mild/Moderate Liver and Soft Tissue Bleeding Study*	Etude randomisée, contrôlée chez l'enfant versus <u>SURGICEL</u> pour étudier l'efficacité et la tolérance d'EVARREST dans le <u>traitement des saignements légers et modérés des tissus mous et du foie</u>	Phase IV recrutement en cours, rapport final prévu en décembre 2018
	Etude chez l'enfant ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'EVARREST dans le <u>traitement des saignements sévères</u>	Rapport final prévu en 2020

## 010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les hémostatiques chirurgicaux, dont les colles de fibrine, ont fait l'objet d'une évaluation par la HAS<sup>9</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 EVARREST 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 abdominale, pelvienne, rétropéritonéale ou thoracique (non cardiaque).

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. 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.

<sup>9</sup> HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011

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.

Des données spécifiques sont attendues concernant l'utilisation d'EVARREST 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 et chez l'enfant (situations qui correspondent à des indications non validées par l'AMM).

Les données disponibles d'EVARREST, n'étant fondé que sur des études comparatives versus traitement conventionnel excluant l'utilisation de colle de fibrine, ne permettent donc pas de positionner EVARREST par rapport aux autres 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, EVARREST 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.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 011.1 Service Médical Rendu

► Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication d'EVARREST engagent le pronostic vital. L'indication hémostatique d'EVARREST vise à réduire les saignements survenant après le geste chirurgical (par exemple sur la tranche de section au terme d'une hépatectomie) et notamment dans des contextes particuliers (foie congestif au terme de l'hépatectomie, troubles de l'hémostase, etc).

► Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative, appliqué avec une compression manuelle, pour assurer l'hémostase lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes.

► L'efficacité a été démontrée en chirurgie abdominale, pelvienne, rétropéritonéale ou thoracique (non cardiaque) et en chirurgie hépatique, 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 d'EVARREST 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.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EVARREST, en tant que traitement adjuvant permettant d'améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes est important.

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

## 011.3 Population cible

La population correspondant à l'utilisation d'EVARREST 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.

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 d'EVARREST pour chaque type d'acte chirurgical et dans les situations de recours.

# 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement adjuvant hémostatique permettant d'améliorer l'hémostase lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.

### ► Conditionnements

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