

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

QUIXIL, solutions pour colle intralésionnelle

Flacons de 2 x 1 ml, boîte de 1

Flacons de 2 x 2 ml, boîte de 1

Flacons de 2 x 5 ml, boîte de 1

Laboratoires OMRIX BIOPHARMACEUTICALS

(colle de fibrine)

Kit : emballage extérieur contenant 2 composants dans des flacons séparés, le BAC et la thrombine, et les accessoires :

- solution I (BAC : Biological Active Component) : protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, et de l'acide tranéxamique
- solution II (thrombine humaine et chlorure de calcium)

Liste I – Réserve hospitalière.

Date de l'AMM : 11 février 2004

(procédure d'enregistrement : reconnaissance mutuelle).

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

(colle de fibrine)

Kit : emballage extérieur contenant 2 composants dans des flacons séparés, le BAC et la thrombine, et les accessoires :

- solution I (BAC) : protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, et de l'acide tranéxamique
- solution II (thrombine humaine et chlorure de calcium)

1.2. Originalité

QUIXIL est une colle de fibrine dérivée du plasma et comprenant deux composants distincts, mélangés lors de l'application. Le premier composant est une solution concentrée de protéines plasmatiques coagulables contenant du fibrinogène, de la fibronectine et d'autres protéines plasmatiques en petite quantité (comme par exemple du Facteur XIII, Facteur de Willebrand...), le second composant est une solution de thrombine contenant du CaCl_2 .

Lorsque ces deux composants sont combinés, ils coagulent instantanément en reproduisant la phase finale de la cascade de la coagulation.

L'acide tranéxamique inhibe la dégradation protéolytique de la fibrine.

Contrairement aux autres colles de fibrine (BERIPLAST et TISUCOL KIT), QUIXIL ne contient pas d'aprotinine.

QUIXIL doit être conservé au congélateur (-18°C). Après décongélation, les flacons non ouverts de QUIXIL peuvent être conservés jusqu'à 30 jours entre 2°C et 8°C . Lorsque les composants (BAC et Thrombine) ont été prélevés dans le dispositif d'administration, ils doivent être utilisés immédiatement.

Après reconstitution, les autres colles de fibrine sont stables durant 4h (TISSUCOL KIT) et jusqu'à 24h (BERIPLAST), quoique leur utilisation immédiate soit recommandée.

1.3. Indications

QUIXIL est indiqué comme traitement d'appoint pour améliorer l'hémostase et réduire les saignements per et post-opératoires, ainsi que les suintements diffus, au cours des interventions suivantes :

1. chirurgie hépatique telle que la résection hépatique et la transplantation hépatique ;
2. chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou.

1.4. Posologie

La quantité de QUIXIL nécessaire dépend de la surface à traiter. QUIXIL doit être appliqué goutte à goutte ou vaporisé sur les tissus par petites quantités (0,1 – 0,2 ml) afin de favoriser la formation d'une couche fine homogène. Si l'effet hémostatique est insuffisant après cette première application, une seconde application devra être réalisée.

Adultes: la dose habituelle est de 5 à 10 ml de produit reconstitué. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 20 ml.

En chirurgie hépatique,

Nourrissons: la dose maximale recommandée est de 5 ml du produit reconstitué;

Enfants: la dose maximale recommandée est de 10 ml du produit reconstitué.

En chirurgie orthopédique, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander l'usage de QUIXIL chez des patients de moins de 18 ans.

Administration

Les deux composants (BAC et Thrombine) doivent être décongelés puis appliqués directement sur la surface à traiter. Un nécessaire d'administration conçu à cet effet est fourni avec le produit. Ce dispositif permet l'administration simultanée d'une quantité équivalente de BAC et de Thrombine, garantissant ainsi le mélange extemporané des deux composants, point essentiel pour donner à la colle de fibrine intralésionnelle une efficacité optimale.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

B : Sang et Organes hématopoïétiques
B02 : Antihémorragiques
B02B : Vitamine K et autres hémostatiques
B02BC : Hémostatiques locaux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les autres colles chirurgicales humaines (colles de fibrine) :

- TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle
- BERIPLAST, poudres et solvants pour colle

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Les deux médicaments de comparaison sont inscrits uniquement aux collectivités.

Le dernier inscrit est : TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont :

- les gazes et compresses résorbables
- Divers hémostatiques généraux.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les résultats de 7 études cliniques sont fournis :

- 3 études réalisées en chirurgie du foie, dont une comparative, non randomisée, versus une autre colle de fibrine (TISSUCOL KIT) ; une étude versus traitement hémostatique sans colle de fibrine (électrocautérisation, sutures notamment) ; et une étude non comparative.
- 4 études réalisées en chirurgie orthopédique, toutes versus traitement standard.

Cinq de ces études ont été retenues. N'ont, en effet, pas été prises en compte :

- l'étude ouverte OFI LIV002 UK, non comparative, ayant porté sur de faibles effectifs
- l'étude de recherche de dose et de faisabilité OFI THR005 UK.

3.1 Efficacité

3.1.1 Etudes réalisées en chirurgie du foie :

- **Étude OFI LIV 003 B (transplantation hépatique)**

Objectif : Evaluer l'efficacité, en termes de réduction des pertes sanguines per et post-opératoires, de QUIXIL en comparaison d'une autre colle de fibrine (TISSUCOL KIT) chez des patients bénéficiant d'une transplantation hépatique (résection donneur vivant). Un objectif secondaire a été d'évaluer la qualité de l'hémostase obtenue. La survenue des effets indésirables et le statut sérologique des patients ont été également suivis pendant l'intervention chirurgicale et au décours.

Méthodologie

Les patients sélectionnés étaient des couples donneur/receveur. Les 8 premiers patients sélectionnés pour recevoir QUIXIL étaient des adultes donneurs, de sorte que 8 adultes ont été traités par QUIXIL avant que des enfants receveurs ne le soient.

Type d'étude : étude de phase II comparative, non randomisée, ouverte.

Traitements

- Le groupe contrôle a reçu TISSUCOL KIT, à raison de 1 à 2 ml/100 cm² de surface à traiter.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, à la posologie de 1 à 2 ml/100 cm² de surface à traiter.

Les deux colles de fibrine ont été déposées sur le site opératoire à raison de 1 à 2 applications.

Critère de jugement principal : réduction des saignements per et post-opératoires. Les saignements per-opératoires ont été évalués entre le début de l'intervention et l'application des colles de fibrine, puis jusqu'à la fermeture du site opératoire. L'évaluation a été réalisée durant l'intervention chirurgicale et immédiatement après à J1, J2, entre J2 et J7 et entre J12 et J15.

Critères secondaires d'efficacité, appréciant la qualité de l'hémostase notamment :

La qualité de l'hémostase a été appréciée par l'investigateur qui l'a classée en 3 niveaux : aucun saignement, hémostase suffisante (saignements mineurs aisément contrôlables par des méthodes hémostatiques classiques), hémostase insuffisante (nécessitant la poursuite d'un traitement).

- aspect du liquide drainage (bile et sang) : noté durant les 7 jours qui ont suivi l'intervention, toutes les 12 heures, puis chaque jour jusqu'au retrait du drain.
- évolution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ;
- besoins transfusionnels.

Critères secondaires de sécurité d'emploi, notamment :

La tolérance a été évaluée sur l'incidence des effets indésirables, incluant les complications post-opératoires, et l'étude des marqueurs de séroconversion viraux (HIV, hépatite, CMV et parvovirus B 19), 3 et 6 mois après l'intervention.

Résultats

- 34 patients (17 paires) ont été inclus parmi lesquels 33 patients ont été traités (16 patients du groupe QUIXIL et 17 patients du groupe TISSUCOL).

Critère de jugement : la comparaison d'efficacité avec le TISSUCOL KIT a porté sur les 34 patients inclus et n'a pas montré de perte sanguine significativement différente entre les deux produits comparés, tant chez les donneurs que chez les receveurs, en per et post-opératoire.

Critères secondaires :

- L'hémostase à 10 minutes (échelle de qualité évaluée par le chirurgien) a été jugée de meilleure qualité pour les patients du groupe QUIXIL par rapport à ceux du groupe TISSUCOL KIT ($p = 0,009$) : aucun saignement n'a été observé chez les 17 patients du groupe QUIXIL et chez 11 des 17 patients du groupe TISSUCOL KIT. Les 6 autres patients ayant reçu TISSUCOL KIT ont présenté une hémostase qualifiée de « correcte » à 10 min.

Les volumes de colle de fibrine appliqués (2 à 5 ml/ 100 cm² de surface à traiter) ont été plus élevés que ceux prévus par le protocole. L'évolution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et les besoins transfusionnels n'ont pas différencié entre les deux groupes de traitement.

Aucun patient n'a présenté d'événement indésirable grave lié au traitement dans le groupe QUIXIL. Dans le groupe TISSUCOL, deux événements indésirables graves potentiellement liés au traitement ont été rapportés : un abcès et un saignement intra-abdominal persistant.

Les IgG CMV se sont positivées chez un patient du groupe QUIXIL et 2 du groupe TISSUCOL, et les Ac anti-HAV chez un patient du groupe TISSUCOL.

- Étude Q LIV 008 US (résections hépatiques)

Objectif : Evaluer l'efficacité de QUIXIL, en termes de réduction du temps d'obtention de l'hémostase, en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, chez des patients opérés d'une résection hépatique. La survenue des effets indésirables et la sécurité virale ont été évaluées jusqu'à 6 semaines après l'intervention.

Méthodologie

Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle. La randomisation a été stratifiée sur le chirurgien.

Traitements

- Le groupe témoin a reçu un traitement utilisant un ou plusieurs produits hémostatiques (sans colle de fibrine), tel(s) que celui (ceux) habituellement utilisé(s) par le chirurgien.
 - La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, en couche mince, à une ou plusieurs reprises dans la limite d'une quantité totale de 10 ml de produit. Une période d'observation d'une minute à la recherche des saignements était respectée entre deux applications.
- Le chirurgien pouvait recourir, si nécessaire, à un autre traitement (pression, suture, électro-cautérisation) sur des zones ponctuelles.

Critère de jugement principal : temps nécessaire pour obtenir l'hémostase, définie comme l'absence de saignement à la surface du foie durant 1 minute.

Critères secondaires d'efficacité :

- proportion de patients ayant eu au moins une complication définie par une ré-intervention, un diagnostic d'épanchement abdominal, l'aspect bilieux d'un liquide de drainage s'écoulant durant 1 jour au moins après l'intervention,
- durée de l'intervention et durée du drainage,
- durée de l'hospitalisation
- perte sanguine survenant entre l'application des agents hémostatiques et la fermeture de l'abdomen,
- besoins transfusionnels,
- présence d'un épanchement abdominal,
- durée d'écoulement de bile à travers le drain,
- perte sanguine totale durant l'intervention,
- évolution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.

Critères secondaires de sécurité d'emploi : nature et incidence de survenue des effets indésirables et suivi de la sérologie virale (HIV, CMV, ...) dans les 6 semaines suivant l'intervention.

Résultats

121 patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus, randomisés et évalués : 58 dans le groupe QUIXIL et 63 dans le groupe contrôle.

Critère de jugement principal : le temps nécessaire pour obtenir l'hémostase à la surface du foie a été plus court dans le groupe QUIXIL (5,3 min) que dans le groupe témoin (7,7 min). Une réduction de 2,4 minutes en faveur de QUIXIL a été observée ($p = 0,01$). Ces résultats ont varié en fonction des chirurgiens, notamment en fonction de la quantité de produits appliqués et du moment de l'application.

Critères secondaires d'efficacité :

- La proportion de patients ayant eu un épanchement abdominal a été plus faible dans le groupe QUIXIL (3,4%) que dans le groupe témoin (14,3%), $p = 0,037$.
- La proportion de patients ayant présenté au moins une complication a été plus faible dans le groupe QUIXIL (17,2%) que dans le groupe témoin (36,5%), $p = 0,014$.
- Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les autres critères d'efficacité secondaires.

Critères secondaires de tolérance :

- En ce qui concerne les effets indésirables, les données présentées ne permettent pas de conclure à une tolérance globale différente entre les 2 groupes.
- Aucun des événements indésirables graves observés (chez 12 patients du groupe QUIXIL et 16 patients du groupe témoin) n'a été considéré comme lié à la prise des traitements évalués.
- Aucune séroconversion n'a été notée.
- Aucun des 7 décès survenus (dont un dans le groupe QUIXIL) n'a été imputé au traitement.

3.1.2 Etudes réalisées en chirurgie orthopédique :

3.1.2.1 PROTHESE TOTALE DE HANCHE

- **Etude Q THR 009 US**

Objectif : Evaluer l'efficacité, en termes de réduction des pertes sanguines, de QUIXIL en comparaison d'un traitement hémostatique sans colle de fibrine, chez des patients bénéficiant de la pose d'une prothèse totale de hanche. Secondairement, cette étude a évalué l'impact du traitement sur l'évolution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et les besoins transfusionnels. L'incidence de survenue et la nature

des effets indésirables et la sécurité virale ont été suivies jusqu'à 2 semaines après l'intervention.

Méthodologie

Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée, en simple aveugle. La randomisation a été stratifiée sur le chirurgien. Chaque chirurgien a pu s'entraîner à l'utilisation du produit avant que ne débute la période d'inclusion.

Traitements

- Le groupe témoin a reçu un traitement hémostatique basé sur une cautérisation avec diathermie et ligature.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, dans la limite d'une quantité totale de 10 ml de produit.

Critère de jugement principal : volume total (per et post-opératoire) des pertes sanguines. Une réduction des pertes de 250 ml était considérée comme cliniquement significative.

Critères secondaires d'efficacité :

- perte sanguine post-opératoire,
- perte sanguine per-opératoire,
- besoins transfusionnels (unités de sang et produits sanguins renfermant de l'hémoglobine),
- durée de l'intervention,
- durée de l'hospitalisation.

Critères secondaires de sécurité d'emploi :

- survenue des événements indésirables jusqu'à 2 semaines après l'intervention et suivi de la sérologie virale à 3 et 6 mois.

Résultats

81 patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus, randomisés et évalués : 38 dans le groupe QUIXIL et 43 dans le groupe contrôle.

Critère de jugement : il n'a pas été observé de diminution moyenne des pertes sanguines de plus de 250 ml à l'issue de la période d'évaluation.

Néanmoins, une réduction de 197 ml (23,5 %) de la perte moyenne totale de sang a été notée en faveur du groupe QUIXIL par rapport au groupe témoin, $p = 0,0071$.

Critères secondaires :

- Une réduction des pertes sanguines per-opératoires et post-opératoires a été observée en faveur du groupe QUIXIL.
- Les besoins transfusionnels, l'évolution du taux d'hémoglobine et la durée de l'hospitalisation n'ont pas différé significativement entre les deux groupes.

En ce qui concerne les effets indésirables, les données présentées ne permettent pas de conclure à une tolérance globale différente entre les 2 groupes.

3.1.2.2 PROTHESE TOTALE DU GENOU

- **Etude OFI TKR 001 IL**

(étude de phase II)

Objectif : Evaluer la survenue des effets indésirables de QUIXIL en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, chez des patients bénéficiant d'une prothèse totale de genou.

Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle.

Traitements

- Le groupe témoin n'a reçu aucun traitement hémostatique local, l'hémostase étant contrôlée par la technique chirurgicale.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, dans la limite d'une quantité totale de 15 ml de produit.

Critère de jugement principal :

- Survenue des effets indésirables sur une période allant jusqu'à 6 mois.

Critères secondaires d'efficacité :

- perte sanguine post-opératoire (jusqu'au retrait du drain),
- perte sanguine per-opératoire,
- besoins transfusionnels,
- évolution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite,
 - survenue d'hématome
 - évolution du statut sérologique (recherche d'antigène HBs, recherche d'anticorps : anti-HIV, anti-HBV, anti-HCV, HAV et CMV).

Résultats

59 patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus et randomisés dont 29 dans le groupe QUIXIL.

Critère principal de jugement (sécurité d'emploi) :

Les deux groupes de traitement ont été comparables en termes de nombre d'effets indésirables à 3 mois (n= 51) et à 6 mois (n= 41). Aucune séroconversion n'a été notée dans le bras traité par QUIXIL.

Critères secondaires :

- Les pertes sanguines moyennes post-opératoires ont été réduites dans le groupe QUIXIL d'environ 500 ml par rapport au groupe témoin : 383 ± 295 ml dans le groupe QUIXIL et 885 ± 408 ml dans le groupe témoin, $p < 0,001$.
- Les pertes sanguines moyennes totales ont été réduites dans le groupe QUIXIL d'environ 670 ml par rapport au groupe témoin : 473 ± 297 ml dans le groupe QUIXIL et $1\ 147 \pm 516$ ml dans le groupe témoin, $p < 0,001$.

- les besoins transfusionnels ont été moindres pour les patients du groupe QUIXIL : 6 patients (37%) du groupe QUIXIL ont reçu 8 unités contre 19 (79%) dans le groupe témoin qui ont reçu 35 unités de sang, $p < 0,001$.

- la diminution du taux d'hémoglobine a été moindre dans le groupe QUIXIL : $- 3,3 \pm 1,2$ g/dl pour le groupe QUIXIL et $- 4,0 \pm 1,5$ g/dl pour le groupe contrôle ($p = 0,05$), lorsque sont exclus de l'analyse les patients ayant reçu des culots globulaires.

- aucune différence n'a été notée concernant la survenue d'hématomes.

Note : Les conclusions de cette étude en termes d'efficacité doivent être prudentes, en raison de l'utilisation de critères de jugement nombreux et parce que l'étude a été construite en vue d'évaluer principalement la sécurité d'emploi (cf. les conclusions du résumé tabulé).

- **Etude OFI TKR 004 US**

Etude multicentrique comparative réalisée dans le cadre de la mise en place d'une prothèse totale de genou, qui devait initialement porter sur 92 patients et qui a dû être interrompue, suite à de nombreuses violations du protocole (difficultés d'appréciation des drainages, procédures chirurgicales différentes de celle prévue par le protocole).

Compte tenu des limites de l'étude, seuls seront présentés ci-après à titre informatif, les résultats observés pour le critère principal de jugement, pour 53 patients, dont 25 ont reçu QUIXIL.

Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle.

Traitements

- Le groupe témoin a reçu un traitement hémostatique sans colle de fibrine : diathermie et ligature.

- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, en couche mince, à une seule reprise, à raison d'une quantité totale de 10 ml de produit.

Critère de jugement principal : pertes sanguines post-opératoires.

L'évaluation a été réalisée durant l'intervention et chaque jour jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Résultats

Les pertes sanguines post-chirurgicales par le drain ont été plus faibles dans le groupe QUIXIL (186 ± 133 ml) que dans le groupe témoin (452 ± 298 ml), $p < 0,001$. De même, les pertes totales liquidiennes ont été plus faibles dans le groupe QUIXIL (392 ml ± 355) que dans le groupe témoin (614 ml ± 336).

3.2 Effets indésirables

Les principaux résultats concernant les effets indésirables observés dans les études analysées sont présentés ci-après.

En chirurgie du foie :

Sur 95 patients, 4 ont eu un effet indésirable parmi lesquels :

- anémie ; hématurie ; hématurie.
- moniliase

En chirurgie orthopédique :

Sur 121 patients, 6 ont eu plus d'un effet indésirable parmi lesquels :

- douleur thoracique ;
- œdème périphérique ;
- myalgies ;
- dyspnée ;
- éruption bulleuse (2).

Aucun des effets graves n'a été considéré comme lié à l'administration du produit.

Aucune anomalie hématologique n'a été observée.

Aucun patient n'a présenté d'anomalie de type immunologique.

3.3 Conclusion

En chirurgie hépatique (résection ou transplantation), QUIXIL a été évalué soit en comparaison à un protocole hémostatique sans colle de fibrine, soit par rapport à une autre colle de fibrine (dans l'étude **OFI LIV 003 B en comparaison à TISSUCOL KIT**). QUIXIL et TISSUCOL KIT semblent présenter un rapport efficacité/effets indésirables comparable, bien que la qualité de l'hémostase appréciée par les chirurgiens ait été meilleure sous QUIXIL. Néanmoins cette étude, qui est la seule présentée à avoir comparé deux colles de fibrine, a évalué un nombre limité de patients, ce qui contribue à limiter la portée clinique des résultats observés. De plus, l'absence de randomisation rend la comparaison des deux traitements délicate.

En comparaison aux protocoles hémostatiques sans colles de fibrine, QUIXIL a permis d'obtenir une hémostase plus rapide chez les patients ayant eu une résection hépatique (**étude Q LIV 008 US**) et de meilleure qualité (moins de saignements et d'écoulements).

En chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou de genou), QUIXIL a permis de limiter la baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et de réduire les pertes sanguines (de 200 à 500 ml selon les études) et les besoins transfusionnels. Néanmoins, les études cliniques, en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, ont porté sur un nombre limité de patients. Leur méthodologie n'est pas exempte de critiques. L'expérience du chirurgien et la technique opératoire, qui, de l'avis des experts jouent un rôle important dans la qualité de l'hémostase, ont rarement été pris en compte dans l'analyse des résultats. Le risque élevé de maladie thrombo-embolique veineuse post-opératoire en chirurgie orthopédique doit aussi

être pris en considération. Or, des échographies-dopplers systématiques après intervention n'ont été réalisées que dans une seule des études ; l'absence observée d'augmentation du risque thrombo-embolique mériterait d'être confirmée

QUIXIL apparaît bien toléré. Toutefois, le nombre de patients inclus dans les études et permettant d'évaluer la survenue des effets indésirables est limité à ce jour. L'aprotinine d'origine bovine n'entrant pas dans sa composition, il n'y a pas de risque d'hypersensibilité à ce produit, contrairement à ce qui se passe avec les autres colles de fibrine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication de QUIXIL engagent le pronostic vital.

Cette spécialité est un médicament à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables des colles de fibrine est important

Cette spécialité est utilisée comme traitement d'appoint (cf. libelle AMM).

Les colles de fibrine pourraient avoir un intérêt en termes de santé publique, dans la mesure où elles peuvent contribuer à la réduction de la morbidité post-opératoire.

Le service médical rendu par QUIXIL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

QUIXIL diffère des deux colles de fibrine déjà disponibles du fait du remplacement de l'aprotinine par un fibrinolytique de synthèse, l'acide tranéxamique.

Ainsi, il n'expose pas les patients au risque de réactions d'hypersensibilité pouvant survenir du fait de la présence de l'aprotinine bovine.

L'amélioration du service médical rendu par QUIXIL est de niveau IV (faible), en termes de meilleure tolérance attendue, par rapport aux deux autres colles de fibrine (BERIPLAST, TISSUCOL KIT).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique des colles de fibrine est d'obtenir une cicatrisation plus rapide au cours des interventions chirurgicales, de limiter les pertes sanguines et le risque de complications post-opératoires, voire de réduire les besoins transfusionnels.

La qualité de l'hémostase est influencée en premier lieu par le choix de la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste chirurgical.

Contrairement aux autres colles biologiques humaines (TISSUCOL KIT, BERIPLAST) qui sont indiquées au cours des interventions chirurgicales, la colle QUIXIL n'a d'indication que dans le cadre de certaines interventions chirurgicales :

- chirurgie hépatique telle que la résection et la transplantation hépatique ;
- chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou.

QUIXIL est contre-indiqué en cas de neurochirurgie et de toute chirurgie où un risque de passage de l'acide tranéxamique dans le liquide céphalo-rachidien est possible.

En chirurgie hépatique :

La vascularisation très importante du foie, l'absence de plan avasculaire et la consistance friable du parenchyme expliquent le risque hémorragique lors de la section du parenchyme au cours d'une hépatectomie ou d'une transplantation partielle. L'hémorragie au niveau de la tranche de section ne peut pas toujours être contrôlée par hémostase directe des vaisseaux. Cette hémorragie augmente le risque de transfusion et de complications postopératoires. L'hémostase de la tranche est obtenue par suture des vaisseaux qui ont été sectionnés mais ce procédé n'est pas toujours efficace en raison de la multiplicité de vaisseaux de très petite taille non repérables qui peuvent saigner, notamment en cas d'une hyperpression veineuse. Elle peut également être obtenue par application de compresses hémostatiques, par coagulations en utilisant de l'argon ou des procédés de radiofréquence, et enfin par l'application de colle biologique.

Dans le cadre de la chirurgie hépatique, l'utilisation des colles de fibrine vise donc à favoriser l'hémostase de la tranche hépatique. Les colles sont considérées comme un adjuvant améliorant l'hémostase.

L'utilisation des colles de fibrine se justifierait essentiellement lorsqu'un suintement persistant existe (avis d'expert). En revanche, les colles de fibrine sont sans intérêt pour interrompre une hémorragie importante.

En chirurgie orthopédique :

La chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur peut être associée à des saignements importants. On tente de limiter le recours aux transfusions sanguines hétérologues.

Selon les données de la littérature, il apparaît que les colles de fibrine sont surtout évaluées en chirurgie hépatique ou lors de néphrectomies, mais beaucoup moins en chirurgie orthopédique. En chirurgie de la hanche et du genou, le recours aux transfusions de sang est relativement rare et il s'agit le plus souvent de transfusions de sang homologue chez des patients en général âgés. Pour certains patients, des administrations d'érythropoïétine (EPO) sont proposées pour avoir un taux d'hémoglobine satisfaisant au moment de l'intervention, ce qui permet de ne pas transfuser ensuite. Actuellement, l'utilisation des colles de fibrine par les équipes chirurgicales en chirurgie orthopédique est rare. Selon les experts, le faible recours aux colles s'expliquerait notamment par la crainte du risque de réactions anaphylactiques liées à la présence d'aprotinine bovine contenue dans les colles jusqu'alors disponibles. L'intérêt de QUIXIL dans les interventions pour prothèse de hanche ou de genou est cependant suggéré par les résultats de l'étude américaine QTHR 009 US.

4.4. Population cible

La population cible de la colle de fibrine QUIXIL correspond au nombre d'interventions chirurgicales réalisées dans le cadre de la chirurgie du foie ou de la chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou.

En 2004, à partir des données de la base PMSI, on peut estimer qu'ont été réalisées en France :

- 11 833 actes de chirurgie du foie
- 133 304 actes de chirurgie pour prothèses de hanche

- 66 584 actes de chirurgie de prothèse de genou.

La proportion d'hépatectomie justifiant l'utilisation de colle biologique est estimée à moins de 5% (avis d'expert).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.