HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 novembre 2009

EVICEL, solution pour colle de fibrine
B/2 flacons de 1 ml (CIP : 575 463-7)
B/2 flacons de 2 ml (CIP : 575 464-3)
B/2 flacons de 5 ml (CIP : 575 466-6)

ETHICON

Composant 1 : Protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine
Composant 2 : Thrombine humaine

Code ATC : B02BC

Liste I - Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (centralisée) : 06/10/2008

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Composant 1 : Protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène (50-90 mg/ml) et de la fibronectine sans aprotinine bovine

Composant 2 : Thrombine humaine (800-1200 UI/ml)

1.2. Indications

« EVICEL est utilisé comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes (voir rubrique 5.1 du RCP).
EVICEL est également indiqué comme renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire. »

1.3. Posologie

« Le volume d'EVICEL à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptés aux besoins cliniques sous-jacents du patient.
La dose à appliquer dépend de différents facteurs, dont notamment mais non exclusivement, le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application envisagé, ainsi que le nombre d'applications.
L'application du produit doit être individualisée par le médecin traitant. Lors des essais cliniques en chirurgie vasculaire, le dosage individuel utilisé allait jusqu'à 4 ml, tandis qu'en chirurgie rétropéritonéale ou intra-abdominale le dosage individuel pouvait atteindre 10 ml. Cependant, pour certaines procédures (p. ex. un traumatisme hépatique) des quantités plus importantes peuvent être nécessaires.
Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou sur une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement le site d'application prévu. L'application peut être répétée si nécessaire. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

B : sang et organes hématopoïétiques
B02 : anti-hémorragiques
B02B : vitamine K et autres hémostatiques
B02BC : hémostatiques locaux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Ce sont les autres colles de fibrine indiquées dans le traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase et/ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire :

BERIPLAST, poudres et solvants pour colle
Traitement adjuvant, à usage local, dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas :
· d'améliorer l'hémostase (y compris le traitement endoscopique d'ulcère gastro-duodénal hémorragique)
· de favoriser l'adhérence/collage tissulaire ou le renforcement des sutures.

QUIXIL, solutions pour colle
Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.
L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique (cf. RCP paragraphe 5.1.).

TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle
Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

TACHOSIL, éponge médicamenteuse
Traitement adjuvant chez l'adulte en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire (voir RCP rubrique 5.1.).

Des traitements non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical existent.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'EVICEL ont été évaluées dans deux études, randomisées, ouvertes :

- étude 400-05-006 : en chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale (procédures urologique, générale/gastro-intestinale ou gynécologique programmées) par rapport à un dispositif médical, SURGICEL,

- étude 400-05-001 : en chirurgie vasculaire par rapport à la compression manuelle qui est une technique hémostatique standard.

3.1. Efficacité

Etude 400-05-006

L'objectif principal de cette étude multicentrique, randomisée, ouverte réalisée chez 135 patients bénéficiant d'une chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale était de démontrer la non-infériorité d'EVICEL par rapport à un dispositif médical à base de cellulose oxydée SURGICEL[1].

Critères d'inclusion :
- enfants et adultes bénéficiant d'une chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale programmée. Les procédures devaient inclure, les interventions de risque hémorragique variable suivantes (sans que ce soit limitatif) :
    - urologie : néphrectomie simple ou radicale, adrénalectomie, prostatectomie radicale, pyéloplastie ;
    - gynécologie : hystérectomie, cystectomie, lymphadénectomie ;
    - chirurgie générale : colectomie avec ou sans anastomoses anales, résections antérieures basses, résections abdominopérinéales.
- site opératoire cible constitué d'un tissu mou ayant des saignements faibles à modérés pour lesquels les techniques conventionnelles (ex. suture, ligature, cautérisation) étaient inefficaces ou impraticables.

Traitements :

Les patients ont été randomisés après l'identification du site opératoire hémorragique cible :
- groupe EVICEL : 2 x 5 ml en goutte ou en spray
- groupe SURGICEL : 10,2 x 20,3 cm.

Une application supplémentaire de l'un de ces traitements était autorisée pendant la période d'observation de 10 minutes.

Critère principal : succès de l'hémostase, défini par l'absence de saignement au site opératoire cible sans utilisation de mesure hémostatique complémentaire (autre qu'EVICEL et SURGICEL), 10 minutes après la randomisation.

La non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ du rapport pourcentage de succès dans le groupe EVICEL / pourcentage de succès dans le groupe SURGICEL était supérieure à 0,8.

[1] 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.

Le plan d'analyse statistique prévoyait également une analyse consécutive de supériorité dans le cas où la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ serait supérieure à 1.

Critères secondaires :

- absence de saignement au site opératoire cible à 4 et 7 minutes après la randomisation,
- temps (absolu) à l'obtention de l'hémostase,
- pourcentage d'échec au traitement, défini par la présence de saignement 10 minutes après la randomisation ou par l'apparition de saignement abondant dans les 10 minutes après la randomisation nécessitant l'administration d'hémostatique additionnel,
- complications potentiellement liées aux saignements (après 7 à 14 jours de suivi).

Résultats :

L'âge médian des patients était plus élevé dans le groupe EVICEL que dans le groupe SURGICEL (57,3 vs 53 ans). Parmi les 135 patients inclus, 4 enfants de 16 ans ou moins ont été traités par EVICEL et 7 par SURGICEL.
Les saignements d'intensité légère ont été plus fréquents dans le groupe EVICEL (cf tableau 1).
Il a été utilisé entre 0,5 et 10 ml (médiane 5 ml) d'EVICEL et entre 1 à 300 cm^2 (médiane 187,5 cm^2) de SURGICEL. Les applications supplémentaires ont été similaires dans les 2 groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des interventions (étude 400-05-006)

N=135 (ITT)	**EVICEL N=66**	**SURGICEL N=69**
Age médian (années)	57,3	53
Durée moyenne de l'intervention (min)	195,1	213
Type de chirurgie (% de patients) :		
- urologie	41,8	36,8
- gynécologie	31,3	29,4
- chirurgie générale	26,9	33,8
Intensité du saignement (% de patients) :		
- léger	61,2	52,9
- modéré	38,8	47,1
Méthodes hémostatiques initiales (% de patients) :		
- cautérisation,	50,7	72,1
- sutures,	16,4	14,7
- autres méthodes (clips, pression ou plasma Argon)	14,9	13,2
- ligatures	4,5	7,4
- aucune de ces méthodes (car impraticables)	32,8	19,1

Une absence de saignement (critère principal) au site opératoire cible 10 minutes après la randomisation a été observée chez 95,2% des patients du groupe EVICEL et chez 80% des patients du groupe SURGICEL (RR=1,19 $IC_{95\%}$ [1,05-1,39] en PP). Des résultats similaires ont été observé en ITT (RR=1,18 $IC_{95\%}$ [1,04-1,36]).
La borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ du risque relatif (1,05) a été supérieure à la borne prédéfinie de 0,8.
En conséquence, la non-infériorité d'EVICEL par rapport à SURGICEL en termes de succès de l'hémostase à 10 minutes a été démontrée.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque relatif étant supérieure à la limite de 1 prévue par le protocole (1,04), une analyse de supériorité a été effectuée :
L'hémostase à 10 minutes après la randomisation a été obtenue chez 95,5% (63/66) des patients du groupe EVICEL versus 81,2% (56/69) des patients du groupe SURGICEL, ($p<0,05$) dans l'analyse en ITT.

Critères secondaires (ITT) :

- A 4 minutes, l'hémostase a été obtenue chez 75,8% des patients du groupe EVICEL et chez 53,6% des patients du groupe SURGICEL (RR=1,41 $IC_{95\%}$ [1,10-1,86]).
A 7 minutes, l'hémostase a été obtenue chez 90,9% des patients du groupe EVICEL et chez 76,8% des patients du groupe SURGICEL (RR=1,18 $IC_{95\%}$ [1,02-1,40] en ITT).

- Le temps médian pour obtenir l'hémostase a été de 2,51 minutes pour EVICEL versus 4 minutes pour SURGICEL, soit une différence de 1,5 minutes (logrank, p<0,001).

- Les complications potentiellement liées aux hémorragies ont été de 10,6% (7/66) dans le groupe EVICEL versus 15,9% (11/69) dans le groupe SURGICEL (NS).

- Un échec au traitement a été observé chez 3 des 66 patients du groupe EVICEL (4,5%) et chez 13 des 69 patients du groupe SURGICEL (18,8%).

Etude 400-05-001

Etude multicentrique, randomisée, ouverte réalisée chez 147 patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire avec mise en place d'un greffon de PTFE[2] pour la réalisation d'une anastomose fémorale termino-latérale ou d'une anastomose artérielle au niveau du membre supérieur lors de la réalisation d'une voie d'accès vasculaire pour hémodialyse.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'EVICEL par rapport à la compression manuelle sur le temps d'obtention de l'hémostase.

Critères d'inclusion :

- adultes âgés de plus de 18 ans,
- procédure vasculaire programmée avec au moins une anastomose termino-latérale ou une anastomose artérielle du membre supérieur en utilisant une prothèse en PTFE sans traitement de surface ou prothèse héparinée associée à des sutures.

Traitements :

Les patients ont été randomisés en cas de persistance du saignement malgré la sécurisation de la ligne d'anastomose :
- groupe 1 : EVICEL en spray (n=75)
- groupe 2 : compression manuelle (n=72)

Critère principal : efficacité de l'hémostase à 4 minutes, définie par l'absence de saignement au site de l'anastomose 4 minutes après la randomisation.

Critères secondaires :

- efficacité de l'hémostase 7 et 10 minutes après la randomisation,
- pourcentage de patients ayant des complications potentiellement liées aux saignements jusqu'à 5 semaines de suivi après l'intervention,
- pourcentage d'échec du traitement, défini par la présence de saignements 10 minutes après la randomisation ou l'apparition de saignements abondants pendant les 10 minutes d'observation nécessitant l'instauration de nouvelles mesures hémostatiques

Résultats :

Plus de 60% des patients avaient un âge compris entre 50 et 74 ans. Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires d'un groupe à l'autre.

[2] PTFE : polytétrafluoroéthylène

Les procédures fémorales ont concerné 64% (48/75) des patients du groupe EVICEL et 70,8% (51/72) des patients du groupe compression manuelle. Un accès vasculaire du membre supérieur a été réalisé chez 36% des patients du groupe EVICEL et chez 29,2% des patients du groupe compression manuelle.
La majorité des patients du groupe EVICEL ont reçu 4 ml de produit.

L'hémostase à 4 minutes après la randomisation (critère principal) a été obtenue chez 85,3% des patients du groupe EVICEL et 38,9% des patients du groupe compression manuelle (OR=11,3 $IC_{95\%}$ [4,7-27,5]) dans l'analyse en ITT.

Les résultats obtenus pour les procédures fémorales et pour l'accès vasculaire du membre supérieur ont été similaires.

Le pourcentage d'obtention de l'hémostase à 7 minutes a été de 90,7% dans le groupe EVICEL et de 59,7% dans le groupe compression manuelle (OR=7,9 $IC_{95\%}$ [2,8-21,9]).
Des résultats du même ordre ont été observés à 10 minutes (96% dans le groupe EVICEL et de 69,4% dans le groupe compression manuelle ; OR=11,3 $IC_{95\%}$ [3,7-91,8]).

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes EVICEL et compression manuelle pour le pourcentage de patients ayant eu des complications potentiellement liées aux saignements (anémie, hématome, saignement, augmentation du drainage, ecchymose, séromes) : 12/75 soit 16% vs 15/72 soit 20,8%, NS.

Un échec du traitement a été observé chez 6 patients du groupe EVICEL (8%) et 23 du groupe compression manuelle (31,9%), (OR=0,14 $IC_{95\%}$ [0,05-0,45], p=0,001). L'échec du traitement a été principalement dû à la persistance du saignement au-delà des 10 minutes d'observation (4% dans le groupe EVICEL versus 30,6% dans le groupe compression manuelle).

3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont issues des études cliniques et de la pharmacovigilance internationale, EVICEL étant commercialisé aux Etats-Unis depuis septembre 2006.

Etude 400-05-006

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement (68,7% pour EVICEL et 70,6% pour SURGICEL).
Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 12 patients du groupe EVICEL (16 événements dont un ayant conduit au décès) et chez 15 patients du groupe SURGICEL (18 événements).
Trois événements indésirables graves (un abcès abdominal dans le groupe EVICEL et un abcès abdominal et un abcès pelvien dans le groupe SURGICEL) ont été considérés comme susceptibles d'avoir un lien de causalité avec le traitement à l'étude.
Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été : rétention urinaire, abcès abdominal, ileus paralytique (1 cas rapporté dans chaque groupe).

Etude 400-05-001

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement (64,0% pour EVICEL et 70,8% pour compression manuelle).
Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 23 patients du groupe EVICEL (31 événements) et chez 21 patients du groupe compression manuelle (29 événements). Ces événements ont conduit à 2 décès dans chacun des groupes.
Dans le groupe EVICEL, des événements indésirables considérés comme susceptibles d'avoir un lien de causalité avec le traitement de l'étude ont été rapportés chez 9 patients : infection du greffon, occlusion du greffon, petite déhiscence superficielle de la plaie

opératoire au niveau de l'aine, infection bactérienne à staphylocoque, infection de greffon fémoral, hématome et œdème du bras, baisse de l'hémoglobine, hématome de la région inguinale, saignement et hématome au niveau de l'incision abdominale, déhiscence bilatérale des incisions inguinales.

Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été :
- dans le groupe EVICEL : thrombose du greffon, hémorragie du site d'incision, insuffisance respiratoire, infection du greffon ;
- dans le groupe compression manuelle : occlusion du greffon, insuffisance respiratoire, hypotension, ischémie périphérique, insuffisance cardiaque, infection de la prothèse.

Dans chaque groupe, huit patients ont eu une thrombose ou une occlusion du greffon au cours de l'étude (5 semaines d'observation). Cependant, le risque a été plus important au cours des 12 jours postopératoires dans le groupe EVICEL : 4 patients du groupe EVICEL et 2 patients du groupe compression manuelle ont été considérés comme ayant eu une thrombose précoce du greffon après l'intervention.
Parmi les 8 patients de chaque groupe, une reprise chirurgicale a été nécessaire chez 7 patients du groupe EVICEL et 3 du groupe compression manuelle.
Une étude observationnelle (Post-authorisation safety surveillance ou PASS) est prévue en chirurgie vasculaire chez environ 300 patients dans le cadre du plan de gestion du risque afin d'évaluer notamment l'incidence des thromboses (dont celles du greffon) et des événements hémorragiques liés au site opératoire hémorragique cible.

Risques potentiels des hémostatiques à base de fibrine (données issues du RCP)

« L'apparition de réactions allergiques ou d'hypersensibilité (telles qu'angioedème, brûlures et démangeaisons au point d'application, bronchospasmes, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, éruptions cutanées, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités avec des hémostatiques/colles à base de fibrine. Dans certains cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées surtout si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée à des patients dont l'hypersensibilité aux composants du produit est connue. Les réactions bénignes peuvent être traitées avec des antihistaminiques. Les réactions d'hypotension sévères nécessitent une intervention immédiate conformément aux principes en vigueur de la thérapie de choc.

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

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

Pour la sécurité quant aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4 du RCP. »

Données de pharmacovigilance : PSUR (Etats-Unis) couvrant la période du 1er septembre 2006 au 31 mars 2008

Sur cette période, 81 448 kits ont été vendus aux Etats-Unis et 3 événements indésirables graves ont été rapportés avec EVICEL : 1 accident cérébro-vasculaire et 2 cas de rétention de fluide (au niveau abdominal et de la colonne vertébrale).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'EVICEL ont été évaluées dans deux études randomisées ouvertes lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles ont été insuffisantes.

La non-infériorité d'EVICEL par rapport à SURGICEL (cellulose oxydée) a été démontrée en termes d'absence de saignement (critère principal) 10 minutes après la randomisation (95,2% vs 80% ; RR=1,19 $IC_{95\%}$ [1,05-1,39] en PP) pour améliorer l'hémostase en cas de saignements faibles à modérés quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes en chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale.

L'efficacité d'EVICEL par rapport à la compression manuelle a été démontrée pour le renforcement de sutures en chirurgie vasculaire : l'hémostase 4 minutes après la randomisation (critère principal) a été obtenue chez 85,3% des patients du groupe EVICEL versus 38,9% des patients du groupe compression manuelle (OR=11,3 $IC_{95\%}$ [4,7-27,5]) dans l'analyse en ITT.

Dans les deux études, il n'a pas été observé de différence entre les groupes EVICEL et les groupes SURGICEL ou compression manuelle en ce qui concerne les complications potentiellement liées aux hémorragies.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les groupes EVICEL et les groupes contrôles.
Hormis les risques potentiels des hémostatiques à base de fibrine, aucune préoccupation de tolérance n'a été identifiée dans l'étude réalisée en chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale.

Dans l'étude réalisée en chirurgie vasculaire, des thromboses ou occlusions du greffon ont été rapportées chez 8 patients de chaque groupe dont des thromboses précoces (EVICEL : 4/75 patients *vs* compression manuelle : 2/72 patients ; NS).
Une reprise chirurgicale a été nécessaire chez 7 patients du groupe EVICEL et 3 du groupe compression manuelle.
Ces résultats observés lors de l'évaluation d'un faible nombre de sujets (147 patients randomisés) ne permettent pas de tirer de conclusion en termes d'imputabilité. Une étude de suivi de la tolérance chez un plus grand nombre de patients est prévue en chirurgie vasculaire dans le cadre du plan de gestion du risque afin d'évaluer notamment l'incidence des thromboses (dont celles du greffon) et des événements hémorragiques liés au site opératoire hémorragique cible.

Les données sont trop limitées pour étayer l'efficacité et la tolérance d'EVICEL chez l'enfant.

On ne dispose pas d'étude comparant EVICEL à un traitement adjuvant des méthodes conventionnelles d'hémostase autre que SURGICEL.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections dans lesquelles s'inscrivent les indications d'EVICEL engagent le pronostic vital.

L'efficacité de ce traitement adjuvant a été démontrée en chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale et en chirurgie vasculaire. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

Intérêt de santé publique :
L'hémorragie est un facteur important de complications postopératoires et de mortalité lors des interventions chirurgicales. Les hémorragies importantes ne relèvent pas d'un traitement adjuvant de l'hémostase. En termes de santé publique, le fardeau représenté par les hémorragies qui relèvent d'un traitement adjuvant de l'hémostase peut être considéré comme faible.
Au vu des données disponibles (succès de l'hémostase à un instant donné), et en absence de données comparatives versus les autres colles de fibrine, les performances d'EVICEL par rapport aux colles de fibrine déjà disponibles ne sont pas établies.
Par ailleurs, le résultat clinique dépend aussi du type de chirurgie et de la maîtrise par le chirurgien de la technique chirurgicale mise en œuvre.
Si les colles de fibrine peuvent contribuer à la réduction de la morbidité post-opératoire, l'impact d'EVICEL en termes de morbidité (réduction de la durée de drainage, des besoins transfusionnels, de la durée d'hospitalisation et fréquence de ré-intervention) comme de mortalité n'a pas été étudié.
En conséquence, EVICEL n'est donc pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

EVICEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements adjuvants en chirurgie quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture. En effet, si EVICEL augmente les succès de l'hémostase en chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale et en chirurgie vasculaire, il ne modifie pas les complications liées à l'hémorragie et on ne dispose pas de comparaison à un traitement adjuvant des méthodes conventionnelles de l'hémostase (autre que SURGICEL).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif des traitements à visée hémostatique au cours des interventions chirurgicales est de limiter les pertes sanguines, le risque de complications postopératoires et de réduire les besoins transfusionnels.

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

En complément des méthodes conventionnelles d'hémostase, un traitement adjuvant peut être nécessaire, notamment dans les situations de recours.

Le type d'hémostatique utilisé est dépendant du type de chirurgie, de sa localisation, du type de saignement et de l'expérience du chirurgien.

EVICEL est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et comme renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire.
L'efficacité hémostatique d'EVICEL a été démontrée dans une étude de non-infériorité incluant 3 types de chirurgie (urologique, gynécologique et générale) réalisées sur des tissus mous ayant des saignements faibles à modérés et où les techniques conventionnelles (ex. suture, ligature, cautérisation) se révélaient inefficaces ou impraticables. Conformément

aux recommandations de l'EMEA de 2004[3] sur les hémostatiques chirurgicaux, l'utilisation d'EVICEL peut être étendue à la chirurgie de tous les organes à l'exception de certaines chirurgies pour lesquelles des données spécifiques sont attendues :

- la neurochirurgie,
- les anastomoses gastro-intestinales,
- une utilisation en application à travers un endoscope flexible pour le traitement des saignements,
- les chirurgies au cours desquelles la colle de fibrine est utilisée comme collage tissulaire (ex. chirurgie pulmonaire).

L'efficacité d'EVICEL a également été démontrée dans le renforcement de suture en chirurgie vasculaire avec mise en place d'un greffon de PTFE pour la réalisation d'une anastomose fémorale termino-latérale ou d'une anastomose artérielle lors de la réalisation d'une voie d'accès vasculaire pour hémodialyse au niveau du membre supérieur.

Au vu des données disponibles et de l'absence de comparaison à un traitement adjuvant autre que SURGICEL, EVICEL représente une alternative aux autres hémostatiques chirurgicaux pour améliorer l'hémostase générale et pour le renforcement des sutures vasculaires quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, à l'exception de la neurochirurgie, des anastomoses gastro-intestinales, d'une utilisation en application à travers un endoscope flexible pour le traitement des saignements et d'une utilisation pour le collage tissulaire où des données spécifiques sont attendues.

4.4. Population cible

La population correspondant à l'utilisation d'EVICEL est représentée par les patients bénéficiant :

- d'une intervention chirurgicale nécessitant un complément d'hémostase quand les techniques conventionnelles (sutures, agrafes, laser argon…) ont été insuffisantes,
- d'une chirurgie vasculaire nécessitant un renforcement de suture pour l'hémostase.

Les données sont trop limitées pour étayer la sécurité et l'efficacité d'EVICEL chez l'enfant. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour étayer l'usage d'EVICEL pour favoriser le collage tissulaire, en neurochirurgie, en application à travers un endoscope flexible pour le traitement des saignements ou en anastomoses gastro-intestinales.

Il n'existe pas de données dans la littérature sur la part d'hémorragies nécessitant un complément d'hémostase pour un acte chirurgical donné. Il est donc difficile de préciser le nombre de patients pouvant bénéficier d'EVICEL pour chaque type d'acte chirurgical.

A noter que l'utilisation d'EVICEL est réservée aux chirurgiens expérimentés.

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 dans les indications et posologies de l'AMM.

La commission souligne qu'elle est susceptible de réévaluer EVICEL au vu des conclusions de la réévaluation des hémostatiques chirurgicaux.

[3] http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/108900en.pdf