

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EVICEL, colle à base de fibrinogène et de thrombine humains

Avis défavorable à la prise en charge en raison d'un intérêt clinique insuffisant pour le renforcement des sutures permettant d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture dure

L'essentiel

- ▶ EVICEL est la seule colle de fibrine à avoir l'AMM en neurochirurgie, dans le renforcement des sutures afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère.
- ▶ EVICEL améliore l'étanchéité peropératoire lorsque que l'écart des berges est inférieur à 2 mm après la fermeture primaire, mais sa contribution pour réduire les complications post-opératoires associées (fuites de LCR et infections) n'est pas démontrée.
- ▶ On ne dispose pas de comparaison à un traitement adjuvant (tel qu'un dispositif médical) dans les situations les plus à risque de complications post-opératoires.
- ▶ En conséquence, EVICEL n'a pas démontré son intérêt dans la prise en charge thérapeutique en l'état actuel des données.

Indications préexistantes

- EVICEL est utilisé comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et également comme renforcement de suture afin d'assurer l'hémostase en chirurgie vasculaire.
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications

Stratégie thérapeutique

- L'objectif des traitements de renforcement des sutures de la dure-mère lors des interventions de neurochirurgie est d'obtenir sa fermeture la plus étanche possible, afin de minimiser les fuites de liquide céphalorachidien (LCR) qui peuvent être à l'origine de complications.
- Lorsque les sutures s'avèrent insuffisantes, des techniques complémentaires aux sutures (comportant des dispositifs médicaux ou des substituts durs) peuvent être nécessaires, particulièrement dans les situations les plus à risque de complications post-opératoires. Bien qu'un usage hors AMM des colles de fibrine soit rapporté, des données suffisamment pertinentes pour étayer et valider leur usage en neurochirurgie ne sont pas disponibles.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre de son indication en neurochirurgie, restreinte au renfort de la ligne de suture dure, EVICEL n'a pas démontré son intérêt, au regard des données actuellement disponibles :

- l'efficacité d'EVICEL, en cas de persistance d'une fuite de LCR, a été démontrée uniquement sur les fuites peropératoires, par rapport à des sutures supplémentaires, dans le but d'assurer l'étanchéité (pas l'hémostase) et dans des chirurgies à faible risque de complications post-opératoires ;
- il n'y a pas de démonstration de l'intérêt clinique d'EVICEL pour diminuer les complications neurochirurgicales, notamment infections, fuites post-opératoires de LCR, réinterventions. Au contraire, les fuites post-opératoires de LCR ont été plus fréquentes dans le groupe EVICEL que dans le groupe sutures supplémentaires à J5 ainsi qu'à J30 ;

et compte tenu du fait qu'EVICEL ne peut pas être utilisé dans les situations suivantes qui font l'objet de contre-indications ou de mises en garde : la dure-mère ne peut être suturée, il persiste des déhiscences de plus de 2 mm après la suture des berges de la dure-mère, comme colle pour la fixation de patches pour dure-mère, avec des implants en matière synthétique ou patches pour dure-mère, si une hémostase complète n'est pas obtenue avant l'application d'EVICEL.

- Par ailleurs, il existe un risque de mésusage en lieu et place de sutures méticuleuses ou dans des situations chirurgicales qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique rigoureuse.

Données cliniques

- L'efficacité d'EVICEL, en complément des sutures en cas de persistance d'une fuite de LCR au niveau de la ligne de suture dure, a été appréciée dans une étude ouverte réalisée chez 139 patients bénéficiant d'une chirurgie intracrânienne programmée dans des situations à faible risque de complications post-opératoires (écart des berges de la durotomie de moins de 2 mm après la fermeture primaire, absence d'utilisation de patch ou d'implant). Son efficacité, en complément des sutures, a été démontrée en termes de fermeture étanche de la dure-mère en peropératoire (critère principal) par rapport à des sutures supplémentaires : 92,1% dans le groupe EVICEL (82/89) versus 38% dans le groupe sutures (19/50), $p < 0,001$.
La fréquence des événements indésirables a été globalement comparable entre les 2 groupes : 64% dans le groupe EVICEL (dont 11,2% d'événements graves) et de 62% dans le groupe sutures supplémentaires (dont 8% d'événements graves). Cependant, les fuites post-opératoires de LCR (critère de jugement plus pertinent que les fuites peropératoires) ont été plus fréquentes dans le groupe EVICEL que dans le groupe sutures supplémentaires à J5 : 1,1% (1/89) versus 0% ainsi qu'à J30 avec 4,5% (4/89) versus 2% (1/50).
- La portée des conclusions de cette étude est limitée pour les raisons suivantes :
 - les situations chirurgicales évaluées ont été simples, les critères de sélection des patients prévoyant d'exclure les situations les plus délicates. Les résultats issus de cette étude ne peuvent donc pas être extrapolés aux situations plus à risque de complications.
 - la fréquence des complications post-opératoires a été plus élevée dans le groupe EVICEL que dans le groupe sutures supplémentaires, en particulier les fuites de LCR dans les 30 jours après l'intervention. Or, les critères d'évaluation les plus pertinents pour juger de l'intérêt clinique d'EVICEL sont les complications post-opératoires associées (en particulier les fuites de LCR et les infections).
 - le recul est limité dans cette étude. Aucune donnée au-delà de 30 jours n'est disponible.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EVICEL est insuffisant dans le renforcement de suture afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital dans cette extension d'indication.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 1^{er} octobre 2014 (CT-13403) disponible sur www.has-sante.fr

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

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