



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. VERASEAL – Inscription

**Mme GATTULLI, pour la HAS.-** Pour ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

*(Philippe GRANGE, Pr Fabien KOSKAS, Thao NGUYEN PHAN THANH, Karine SZWARCENSZEIN, François VANDYCKE entrent en séance.)*

**M. COCHAT, le Président.-** Bonjour Mesdames et Messieurs de Johnson & Johnson. Merci d’avoir trouvé un petit moment pour qu’on puisse se rencontrer. On va parler de Veraseal avec d’abord une présentation par notre chef de projet, puis 15 minutes pour vous, 15 minutes d’échanges entre vous et nous et ensuite, on vous demandera de nous laisser pour que nous puissions discuter et voter.

**Chef de projet, pour la HAS.-** Il s’agit de la demande d’audition du laboratoire Johnson & Johnson suite à l’avis de la commission de la transparence pour la spécialité Veraseal adoptée le 20 janvier 2021. Veraseal est une solution pour colle de fibrine indiquée dans le traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour l’amélioration de l’hémostase et pour le renforcement de sutures en chirurgie vasculaire.

Pour rappel, la commission avait estimé que le SMR de Veraseal était insuffisant dans les deux indications de l’AMM au regard des alternatives disponibles. En effet, la commission a considéré que Veraseal n’avait pas de place dans le traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour améliorer l’hémostase ou le renfort de sutures en chirurgie vasculaire compte tenu de la place restreinte des hémostatiques chirurgicaux déjà disponibles dans les colles de fibrine dans la pratique chirurgicale, à savoir une utilisation en dernière intention dans des situations de recours en complément des méthodes conventionnelles, du besoin médical couvert par ces hémostatiques chirurgicaux dans cette situation limitée, de l’absence de données cliniques démontrant un intérêt supplémentaire de Veraseal, qui est composé de fibrinogène et de thrombine, sur la morbi-mortalité par rapport aux autres colles de fibrine disponibles, et également des conditions d’emploi de Veraseal qui représentent une limite à son utilisation en comparaison aux autres colles de fibrine disponibles, en particulier de la méthode de décongélation à privilégier d’après le RCP d’une durée d’au moins 70 minutes, qui est peu adaptée aux situations de dernier recours. De plus, sa durée de conservation après décongélation est moindre dans un contexte où Veraseal est destiné à se substituer à Evicel.

**M. COCHAT, le Président.-** OK, merci. C’est à vous. Je ne sais pas qui va prendre la parole.

**Mme NGUYEN PHAN THANH.-** Bonjour à tous. Pour J&J, sont présents aujourd’hui à cette réunion Madame Karine SZWARCENSZEIN, Monsieur François VANDYCKE et le Docteur Philippe GRANGE et moi-même. Est également présent le Professeur KOSKAS, et je tenais à préciser dès le début que le Professeur KOSKAS intervient en tant que chirurgien vasculaire indépendant et qu’il n’est pas rémunéré par Johnson & Johnson pour cette audition.

Nous venons aujourd’hui en audition pour une demande d’inscription, comme vous l’avez mentionné, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités pour notre colle de fibrine Veraseal, qui est un hémostatique chirurgical. Il existe actuellement trois

hémostatiques chirurgicaux ayant le statut de médicament inscrit sur cette liste : deux autres colles de fibrine sous forme de solutions congelées (Tisseel et Evicel) et une matrice pour collage cellulaire (Tachosil).

Dans ses avis antérieurs, la commission avait considéré que ces médicaments autorisés dans les mêmes indications que Veraseal apportaient un service médical rendu important. Dans votre dernier avis, vous avez considéré que les hémostatiques chirurgicaux, dont les colles de fibrine, avaient une tache restreinte dans la pratique chirurgicale.

Nous vous proposons, pour mieux comprendre l'utilisation des colles de fibrine au bloc opératoire, d'entendre le Professeur KOSKAS sur sa pratique en chirurgie vasculaire. Professeur KOSKAS.

**M. KOSKAS.-** Je vous remercie. J'ai accepté cette mission essentiellement parce qu'il m'a semblé que dans cette décision (*inaudible – 9 : 06*) cardio-vasculaire en général (...) étaient totalement pris en compte.

Je voudrais préciser les conditions dans lesquelles il faut compléter l'hémostase naturelle. Nous avons de plus en plus de malades qui ont des conditions qui rendent l'hémostase naturelle inopérante. Ce sont des facteurs qui sont liés à ce type de chirurgie, chirurgie sous héparine en particulier, sous CEC ou sous arrêt circulatoire, où des doses d'héparine qui sont utilisées sont de l'ordre de 300 milligrammes par kilo. L'arrêt circulatoire, c'est encore pire avec une hypothermie. Les problèmes d'ischémie-reperfusion hépatique, la transfusion massive et l'autotransfusion massive dans des conditions qui peuvent être aussi accompagnées de sepsis, de cancers et d'inflammations. Et souvent, ce sont des réinterventions. Ça, ce sont les facteurs liés au type de chirurgie.

Nous avons d'autres facteurs qui sont liés aux patients. Ce sont des malades qui sont sous corticothérapie, qui ont quelquefois des relents de chimiothérapie et surtout, ce sont des malades qui ont des anomalies du tissu élastique et donc du tissu artériel qui les rendent particulièrement fragiles. Je pense à la maladie de Marfan, au syndrome de Marfan, à la maladie d'Ehlers Danlos de type quatre. Dans ces conditions-là, maintenant, nous anticipons le risque de saignement.

En chirurgie cardio-vasculaire, on a le choix entre réaliser des sutures de très petite taille et compromettre la solidité finale du montage et utiliser des sutures adaptées et donc avoir des imperfections sur les anastomoses qui font que dans les conditions qui sont celles de nos malades, l'hémorragie est constante et donc nous avons un impératif qui est de diminuer le volume du saignement.

Contrairement à ce qui a été dit à un moment donné, il ne s'agit pas d'un patient du chirurgien, parce que quand vous avez six ou sept anastomoses à confectionner et que pour chaque anastomose, on perd 500 CC ou un litre de sang, cela fait quand même une différence considérable sur les résultats à court terme et à long terme. Cela augmente le séjour en réa, cela augmente la probabilité d'une insuffisance rénale aiguë. Enfin, ça pose beaucoup de problèmes.

Nous nous sommes portés assez rapidement, tous, dans cette discipline, vers des substituts

au caillot naturel, c'est-à-dire de fabriquer in situ un gel qui se substitue au caillot naturel. Il y a en gros trois catégories de ces gels :

- ceux qui ont la même composition que le caillot naturel, ce sont les colles de fibrine, et on verra pourquoi tout à l'heure elles sont absolument irremplaçables ;
- les substituts biosynthétiques, c'est-à-dire qui mélangent des produits d'origine naturelle et des produits synthétiques, qui forment un produit biosynthétique. Le meilleur exemple, c'est la BioGlue par exemple,
- des substituts complètement synthétiques qui utilisent des colles de PEG par exemple.

Je voudrais insister sur le fait que ce sont seulement les colles de fibrine qui sont considérées comme des médicaments et tous les autres sont considérés comme des dispositifs médicaux.

L'intérêt principal pour nous des colles de fibrine, et pourquoi celles-ci ne sont pas remplaçables par des produits biosynthétiques ou des produits complètement synthétiques, c'est qu'elles se comportent exactement comme le caillot naturel, ce qui les rend (*inaudible* – 13 : 09) sous peine de voir survenir des catastrophes. Elles sont particulièrement irremplaçables dans les situations où les tissus traités sont particulièrement fragiles. Je pense au contexte pédiatrique par exemple, où l'on a affaire à des tissus très fragiles, des artères très fines ou dans les situations où l'on a des tissus fragiles naturellement, comme dans la maladie de Marfan ou la maladie d'Ehlers Danlos de type quatre, ou les élastopathies.

Il y a cet avantage exclusif des colles de fibrine, qui sont les seules à être utilisables en milieu septique. De ce fait, nous pensons – nous, chirurgiens vasculaires – que le maintien des colles de fibrine dans l'arsenal thérapeutique est quelque chose d'absolument incontournable. Actuellement, avec la disparition d'Evicel, nous allons nous retrouver avec deux colles de fibrine. Il suffit que l'une des deux ne soit plus produite ou ne soit plus distribuée pour une raison ou pour une autre et l'on se retrouvera en situation de pénurie et de ne pas pouvoir honorer le contrat dans des situations de malades particulièrement fragiles.

Je passe la main à Thao.

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.** - Merci beaucoup, Professeur KOSKAS, pour cet éclairage. Dans l'avis du 6 janvier, il avait été mentionné que le besoin médical des colles de fibrine était couvert. Juste pour rappel, les colles de fibrine sont des médicaments dérivés du sang et Veraseal est doté d'une composition qui est très proche de celle d'Evicel. Evicel et Veraseal ne contiennent pas par contre d'aprotinine, contrairement à Tisseel. Cependant, si on doit distinguer Veraseal d'Evicel, Veraseal se présente sous une forme de seringue préremplie alors qu'Evicel, c'est une forme de flacon.

Notre colle de fibrine Veraseal, par son mécanisme d'action, reproduit les étapes finales de la coagulation. Comme l'a d'ailleurs indiqué le Professeur KOSKAS, l'intérêt des colles de

fibrine, c'est de pouvoir se substituer aux caillots naturels avec la même nature. Nous commercialisons actuellement Evicel, qui a été développé par Omrix et qui a été considéré par l'ANSM comme un médicament d'intérêt thérapeutique majeur. Veraseal, qui lui est développé par Grifols, est destiné à remplacer Evicel qui sera arrêtée en 2022.

Comme le Professeur KOSKAS vient de le mentionner, en l'absence d'inscription de Veraseal, Tisseel serait la seule colle de fibrine disponible, avec une composition, je le rappelle, différente d'Evicel et de Veraseal.

En cours de votre évaluation, vous avez aussi souhaité avoir des précisions sur le mode d'emploi et l'administration de Veraseal au bloc opératoire. Je voudrais juste dire que les deux méthodes de décongélation à température ambiante ou au bain-marie sont disponibles. Le choix de la méthode de décongélation est laissé à l'appréciation des chirurgiens en fonction des spécificités du patient et de la procédure chirurgicale. Le risque de saignement, comme l'a indiqué le Professeur KOSKAS, peut être anticipé.

La température ambiante au bloc est comprise entre 19 °C et 26 °C. Veraseal est utilisable directement après la décongélation, dès l'obtention de la forme liquide, donc à 2 °C. Il n'est donc pas nécessaire de réchauffer Veraseal pour l'utiliser, contrairement aux autres colles de fibrine. Comme vous pouvez le voir sur le tableau, Veraseal offre une gamme de température étendue dès 2 °C, ce qui permet d'ailleurs une meilleure flexibilité au bloc opératoire.

Il utilise également, vous pouvez le voir sur le milieu de la diapositive, un système d'application sans gaz, conformément à la recommandation du CHMP en 2015. Veraseal, c'est la seule colle de fibrine aujourd'hui avec une vaporisation uniquement sans gaz. Veraseal et Tisseel sont disponibles en seringues pré-remplies qui, comme vous pouvez le constater, présentent une durée de stockage après décongélation – selon le RCP – jusqu'à trois jours.

Les conditions d'emploi, telles que mentionnées et telles que décrites sur cette diapositive, ne représentent donc pas une limite à son utilisation en comparaison aux autres colles de fibrine disponibles, et représentent même par ailleurs une amélioration en termes de commodité d'emploi, de flexibilité d'utilisation et aussi d'ergonomie pour le chirurgien.

Veraseal a obtenu une AMM par procédure centralisée le 10 novembre 2017. Pour rappel, le RCP des colles de fibrine par procédure centralisée est standardisé selon la recommandation du CHMP en 2015. C'est-à-dire que toutes les colles de fibrine, par la procédure centralisée, ont exactement le même libellé pour une indication définie, contrairement à un RCP par la procédure nationale de reconnaissance mutuelle ou validée par la FDA où le libellé de l'indication peut être modulé.

Veraseal est également commercialisé aux États-Unis sous le nom de marque Vistaseal. Il a été évalué par la FDA à partir des mêmes études que celles présentées à l'EMA. Son indication validée aux États-Unis permet donc de préciser, comme je l'ai mentionné, la sévérité des saignements, son utilisation lorsque les traitements conventionnels sont inefficaces ou impossibles à réaliser et enfin, son efficacité sur les patients héparinés.

Les études cliniques de Veraseal sont conformes aux recommandations en vigueur applicables en termes de méthodologie des études cliniques pour évaluer les colles de fibrine, respectivement celles de l'EMA en 2015 et celles de la FDA avec la notice de 1999.

Vous vous êtes interrogés sur la pertinence du choix du comparateur et des critères primaire pour Veraseal. Les rapports de l'EMA et de la FDA ont validé l'efficacité et la sécurité de cette colle de fibrine. Les deux recommandations demandaient une démonstration pour l'enregistrement par rapport à un bras comparateur sans colle de fibrine ; ici, la compression manuelle ou le chirurgical, qui est un hémostatique chirurgical sous forme de compresse. Le temps d'hémostase comme critère primaire de l'efficacité a aussi été validé. C'est le cas aussi pour toutes les colles de fibrine, c'est le même critère. L'évidence clinique avait été considérée comme adéquate pour soutenir les indications revendiquées par Veraseal.

Je voulais revenir au Professeur KOSKAS, puisque le temps d'hémostase, c'est le critère utilisé dans toutes les études cliniques, mais dans votre pratique, quel est l'intérêt d'avoir un temps raccourci de l'hémostase de quelques minutes ?

**M. KOSKAS.-** Je l'ai dit tout à l'heure, le temps d'hémostase, ce n'est pas uniquement une question d'impatience des chirurgiens, comme cela a été écrit dans le précédent rapport. Si l'on a affaire à une intervention, qu'on a deux anastomoses à faire, c'est une chose. Lorsqu'on a affaire à une intervention où il faut faire huit anastomoses – ce qui est tout à fait courant, je vous rassure – à chaque anastomose, attendre quatre minutes et attendre sous CEC que cela saigne 500 CC par anastomose, cela fait une différence qualitative à la fin de l'intervention. Je pense qu'il faut tenir compte de cet aspect.

Autre chose, le saignement des anastomoses, c'est un saignement un petit peu particulier. C'est un saignement qui se fait par les petites imperfections de l'anastomose d'une part, et d'autre part, beaucoup par les trous d'aiguille. Les trous d'aiguille, c'est un compromis. On est obligé d'utiliser des sutures de bon calibre pour qu'il y ait une résistance mécanique de l'anastomose. On peut réduire ce saignement en utilisant des sutures plus fines, mais on prend le risque que l'anastomose casse. Quand un fil casse, l'anastomose se rompt et donne un faux anévrisme ou une hémorragie, donc on est obligé de suturer avec des fils d'une certaine épaisseur et avec plusieurs matériaux comme le PTFE, mais pas seulement.

Avec les tissus fragiles, on a un saignement à travers les trous d'aiguille. Ce saignement doit être anticipé. La compression manuelle, ça marche sur un malade qui a une hémostase à peu près normale. Cela ne marche pas sur un malade qui est sous trois milligrammes kilo d'héparine. Même après sevrage de l'héparine, les malades continuent à saigner, surtout s'ils ont eu un arrêt circulatoire. Donc on est obligé de former sur place un gel qui vient se substituer à l'hémostase naturelle et qui vient combler les petites imperfections et les trous d'aiguille. Ce gel, on ne peut pas facilement utiliser des patchs là-dessus. On est obligé d'avoir quelque chose qui polymérise in situ. Pour ce faire, il ne faut pas qu'il y ait de jet qui parte des trous d'aiguille parce que la polymérisation ne se fait pas. On est donc obligé de clamper pour appliquer l'hémostatique.

**M. COCHAT, le Président.-** Il va falloir qu'on s'en tienne là, si ça ne vous ennuie pas. Le temps est vraiment terminé. On va ouvrir un petit peu la discussion parce que je pense qu'il y a pas mal de questions de la CT. On a une première question de Françoise DEGOS.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Oui, merci beaucoup. J'ai bien compris que dans certains cas de chirurgie vasculaire, vous estimez que c'est indispensable. En revanche, à l'heure actuelle, vous avez la colle Evicel qui est disponible. Les conditions d'utilisation ne sont pas strictement les mêmes, mais en termes de résultat, est-ce qu'il y a une différence entre Veraseal et la colle qui est actuellement disponible ?

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.-** Non, il n'y a pas de différence entre les deux colles de fibrine. Vous pouvez le voir à l'écran, mais en plus, on allait vous présenter pour Veraseal trois études par rapport à Evicel. Les résultats sont les mêmes, avec un nombre de patients traités plus important dans les études Veraseal.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** C'est pareil, d'accord, mais quel est l'intérêt de quelque chose de nouveau ? Un de plus ?

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.-** C'est surtout qu'Evicel va être arrêté.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Si ça marche bien, pourquoi vous l'arrêtez ?

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.-** Evicel a été développé par Omrix. On a une demande croissante en termes de colles de fibrine. On a changé de fournisseur, donc on est passé avec un développement avec Grifols justement pour permettre de répondre à la demande croissante. De toute façon, dans tous les cas, Evicel va être arrêté par Omrix. C'est vraiment une substitution et il n'y a pas de coexistence. On amène un produit avec Grifols, qui est le premier fournisseur en plasma, et qui permettra de soutenir la demande qui est faite par les établissements.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** D'accord, merci.

**M. COCHAT, le Président.-** Jean-Clément DAUBERT.

**M. DAUBERT, membre de la CT.-** On voit bien l'intérêt particulier pour des interventions lourdes de chirurgie vasculaire, mais qu'en est-il en dehors de la chirurgie vasculaire ? Je pose la question au chirurgien.

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.-** On a également parmi les représentants de J&J le Docteur Philippe GRANGE. Philippe, si tu veux répondre à cette question pour les autres chirurgies, hors chirurgie vasculaire ?

**M. GRANGE.-** Oui, avec grand plaisir. Je suis urologue. J'ai été pendant 15 ans chef de service au King's College Hospital de Londres, où j'ai pratiqué la chirurgie de résection partielle du rein pour les tumeurs du rein, et c'est un domaine où je partage exactement les vues du Professeur KOSKAS. C'est une chirurgie majeure qui évite à bon nombre de patients le recours ultérieur à l'épuration extrarénale ou à un programme de transplantation. Cette chirurgie peut saigner énormément.

On a deux solutions : soit on clampé tout le pédicule et à ce moment-là, c'est une course contre la montre, il faut pratiquer la résection de la tumeur et la réparation du système urinaire collecteur en moins de 20 minutes, ou alors on évolue vers une technique de clamage sélectif, un peu comme font les chirurgiens du foie dans la segmentectomie

hépatique. Mais alors là, on s'expose, malgré le clampage sélectif, à des saignements abondants qui peuvent compromettre le résultat de l'opération en soi et aussi mener à des complications postopératoires.

Nous réséquons jusqu'à sept centimètres de tumeur, cela veut dire que la surface de résection est extrêmement importante et nécessitera un nombre important de sutures pour le contrôler. Et dans ce domaine, chaque minute compte. Additionner à toute l'équipe chirurgicale le stress de toutes ces longues minutes supplémentaires lorsque nous devons pratiquer à dix reprises successives des points de compression avant de pouvoir contrôler l'hémostase, ça représente un risque qui est comparable à celui qu'a décrit le Professeur KOSKAS. Nous faisons aussi face à des patients qui ne sont pas tous en extrêmement bonnes conditions. Il y a le terrain diabétique, le terrain vasculaire, la prise de corticoïdes. Nous étions à peu près dans la même situation que nos amis et collègues chirurgiens thoraciques.

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.**- Je tiens aussi à préciser que les colles de fibre ne se pulvérisent, donc elles peuvent avoir une utilisation sur une surface étendue contrairement à des compresses qui sont évidemment limitées par la forme galénique de l'hémostatique. J'espère avoir répondu à votre question.

**M. COCHAT, le Président.**- OK. Jean-Christophe LEGA.

**M. LEGA, membre de la CT.**- Merci. Vous insistez beaucoup sur l'effet cliniquement majeur sur l'arrêt du saignement pendant le temps opératoire. Pourquoi alors ne pas être partis sur des critères de jugement cliniquement plus pertinents, plus « durs », si vous me passez l'expression, comme le nombre d'unités GR passées ou la durée d'hospitalisation ou les événements graves après opération ?

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.**- On s'est conformé aux recommandations qui permettent l'autorisation de mise sur le marché des produits. Elles sont établies par l'EMA et par la FDA, qui ont considéré que le critère primaire, le temps d'hémostase, c'est le critère pertinent. Sur les autres critères, nous n'avons pas une standardisation des critères qui seraient cliniquement plus pertinents. Le critère de l'hémostase a été validé et est extrapolable à travers le raccourcissement du temps de l'hémostase, l'intérêt clinique d'avoir ce temps raccourci.

**M. LEGA, membre de la CT.**- OK, merci. En fait, dans votre présentation, on comprend l'élément méthodologique, mais on a l'impression que vous faites après des (*inaudible* – 28 : 33) pas sur l'application pour le patient.

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.**- Oui, vous avez raison, mais ne serait-ce que la standardisation ou le seuil de transfusion n'est pas le même selon les pays et selon les établissements. Ce second critère n'est pas reproductible et aussi mesurable que le temps d'hémostase en termes de critère primaire.

**M. LEGA, membre de la CT.**- Je n'insiste pas. Merci beaucoup.

**M. COCHAT, le Président.**- OK, merci. J'ai une question aux chirurgiens. Finalement, les indications que vous reprenez comme les meilleures, si j'ai bien compris, c'est une part de la

chirurgie pédiatrique, certaines pathologies vasculaires constitutionnelles, les néphrectomies partielles, la chirurgie sur des diabétiques polyvasculaires compliquées. C'est un petit peu ça, j'ai bien compris ou pas ? En d'autres termes, est-ce que les hépatectomies sur un adulte qui n'est pas trop polypathologique ou la chirurgie vasculaire standard ne sont pas les bons « clients » pour ces produits ?

**M. KOSKAS.-** Je rajouterai, parmi les indications que vous avez énumérées à juste titre, la chirurgie vasculaire septique.

**M. COCHAT, le Président.-** Vous l'avez dit, oui.

**M. KOSKAS.-** C'est vraiment une situation où on ne peut utiliser que de la colle de fibrine et c'est une chirurgie qui est particulièrement hémorragique. Je pense à des malades qui ont des prothèses vasculaires infectées. On est obligé de retirer la totalité de la prothèse, souvent les anastomoses adjacentes, et de refaire un montage en général avec du matériau biologique, des autogreffes ou des allogreffes. Ce sont des matériaux qui sont assez hémorragiques et on est obligé de compléter l'hémostase. Et là, le seul produit disponible, c'est la colle de fibrine.

**M. COCHAT, le Président.-** D'accord. Et il me semble aussi qu'il existe – je ne suis absolument pas chirurgien – d'autres colles, pas forcément classées avec celles-ci comme hémostatiques, mais il me semble qu'il y a d'autres colles dont je ne connais ni l'indication, ni d'ailleurs la composition. Vous pouvez nous en dire plus là-dessus, éventuellement ?

**M. KOSKAS.-** Bien sûr. C'est ce que j'ai énuméré sur la première diapositive. On a trois catégories de gels qui polymérisent sur place. On a les colles de fibrine, qui sont finalement un analogue du caillot naturel. On a les colles biosynthétiques qui utilisent un mélange de produits biologiques, en général de la gélatine, et qui polymérisent sur place. Et on a des produits qui sont complètement synthétiques. En général, ce sont des colles de PEG ou même des acrylamides. Ce sont des produits qui sont complètement synthétiques.

Le problème principal, c'est la durée de résorption. Quand on regarde par exemple la BioGlue qui est très utilisée, c'est un produit biosynthétique, c'est un mélange de gélatine et de produits pour polymériser. Elle est très utilisée, mais elle est résorbable en deux ans. Cela met deux ans, un gel de BioGlue à se résorber. Si l'on met en place un système comme cela chez un malade septique, on a un produit qui est en fait synthétique, qui est sur place et qui va servir de base à une réinfection. Au début de l'utilisation de ces produits, j'ai personnellement eu des décès qui étaient liés à la rémanence du produit sur place. Donc je le répète vraiment, les seuls produits que l'on peut utiliser sur le sepsis, c'est quand même les colles de fibrine.

**M. GRANGE.-** Il faudrait ajouter que sur le plan urinaire, la présence d'un corps étranger qui se résorbe au traitement au contact du système urinaire peut être cause de lithiase rénale.

**M<sup>me</sup> NGUYEN PHAN THANH.-** Je voulais juste aussi préciser, même si la question n'était pas pour moi, mais bien pour les chirurgiens, mais les autres colles sont des dispositifs médicaux qui ne sont pas évalués par la Haute Autorité de Santé.

**M. COCHAT, le Président.-** Je suis bien d'accord. C'est pour ça que je m'adressais aux chirurgiens. C'était pour connaître un petit peu leurs différences d'indication et d'emploi. On côtoie tous des chirurgiens et on sait bien qu'ils utilisent des colles, mais lesquelles et sur quels arguments ? Vous avez répondu en partie. Et celles qui sont complètement synthétiques, c'est pareil, elles ont une rémanence très importante aussi ?

**M. KOSKAS.-** Celles qui sont purement synthétiques, elles ont une rémanence qui dépend du produit utilisé. Les acrylamides restent très longtemps. On peut considérer qu'on a constitué un polymère sur place. Les gels de PEG se résorbent un peu plus rapidement. Pour la seule colle de PEG que je connaisse sur le marché, c'est 45 jours. C'est assez pour avoir des soucis chez les malades septiques.

**M. COCHAT, le Président.-** Bien sûr. D'accord. Très bien. Écoutez, on vous se remercie beaucoup pour ces échanges et on vous remercie de vous déconnecter pour que l'on puisse voter. Merci beaucoup. Bonne après-midi.

• (Philippe GRANGE, Pr Fabien KOSKAS, Thao NGUYEN, HAN THANH, Karine SZWARCENSZEIN, François VANDYCKE quittent la séance.)

**M. COCHAT, le Président.-** Merci au chef de projet pour ce rappel.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** C'est un point important, puisque vous n'évaluez pas leur AMM.

**M. COCHAT, le Président.-** OK. C'est vrai quand même que par rapport aux chirurgiens que l'on a eus comme experts, ils ont parlé d'autres populations dont nous n'avons pas parlé, mais je pense qu'il faut tenir compte de cela.

Pour mémoire, on avait la dernière fois un SMR insuffisant et pas d'ISP dans les deux indications de l'AMM. Moi, il me semble quand même que cela peut se rediscuter, ce SMR insuffisant, parce que d'une part, la deuxième colle va disparaître pour des raisons commerciales, clairement, et manifestement, l'évaluation n'est peut-être pas toujours au top, mais quand même, je trouve que ce produit a sa place et qu'on risque de se trouver en situation de ne plus en avoir.

Il y a des questions de Jean-Christophe MERCIER.

**M. MERCIER, membre de la CT.-** Je voulais juste dire que nous avons retenu deux éléments pour donner un SMR insuffisant. D'une part, le commentaire qui avait été abondamment illustré par les rapporteurs sur les trous d'aiguille et on s'était posé la question de savoir si finalement, des aiguilles fines ne pouvaient pas résoudre le problème. La réponse a été apportée par Monsieur KOSKAS, qui est quand même un chirurgien tout à fait top dans le domaine vasculaire.

Et puis le deuxième, c'était sur la préparation. On avait le sentiment qu'il fallait anticiper pendant 70 minutes la décongélation, que par conséquent, c'était autant de gâchis. Là, on nous a montré – on n'avait peut-être pas ces éléments – que ce n'est pas du tout en rapport avec des essais thérapeutiques. C'est complètement pragmatique. Finalement, ils pouvaient anticiper ces situations et cela a été un argument qui est à l'encontre de ceux que nous

avons retenus pour voter un SMR insuffisant. Personnellement, j'ai été assez convaincu par les deux chirurgiens, plus que par un représentant du laboratoire, d'ailleurs.

**M. COCHAT, le Président.-** Moi aussi. Ensuite, on a une question d'Hugues.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** Je suis très perplexe, n'ayant absolument aucune compétence en la matière, d'avoir des avis qui sont aussi divergents, voire contradictoires, entre les experts chirurgiens qu'on avait eus lors de l'analyse initiale et des chirurgiens qu'on voit maintenant. Et j'avoue que c'est extrêmement difficile pour un non-spécialiste de faire la part des choses entre ces deux avis.

**M. COCHAT, le Président.-** Je suis entièrement de ton avis. C'était un peu mon bémol. Si vous vous rappelez, quand on les a entendus, nos experts, on avait un chirurgien hépatique et un chirurgien vasculaire. Ils étaient dans leur domaine, dans leurs pratiques et on aurait bien aimé un avis plus élargi à la communauté chirurgicale. Là, on a un aperçu de deux supplémentaires, mais qui clairement est différent. Ils viennent invités par le laboratoire, mais ce qu'ils ont dit, à mon avis, c'est objectif.

**M. BONNET, membre de la CT.-** Deux commentaires. Je n'ai toujours pas compris pourquoi l'Evicel était interrompu. Ça n'a pas été clairement expliqué. D'un autre côté, c'est un commentaire subjectif, mais on voit bien effectivement, et notamment en chirurgie vasculaire, qu'ils ont besoin de colle dans certaines situations qui ont été parfaitement décrites. Ce n'est pas une étude randomisée, mais c'est vrai qu'en situation, ça résout un certain nombre de problèmes de suintement sur les trous d'aiguille, des choses comme ça. C'est une réalité.

Aussi, on peut entendre l'argument de la colle biologique qui se résorbe plus rapidement, parce que c'est vrai que ça fait moins d'appel pour les sepsis. Ce sont deux éléments, en tant que cliniciens, qu'on peut retenir.

**M. COCHAT, le Président.-** Je suis tout à fait d'accord. Par contre, l'arrêt de l'Evicel, j'ai compris que c'est parce que c'était une autre branche de Johnson & Johnson qui a décidé de l'arrêter. Comme cela leur arrive parfois, ils ont considéré que le marché ne devait pas être suffisant et ils ont décidé de l'arrêter. Elle ne l'a pas dit clairement, mais moi, je l'ai interprété comme cela.

**M. MERCIER, membre de la CT.-** Et le prix va réaugmenter.

**M. COCHAT, le Président.-** C'est probable.

**M. BINARD, membre de la CT.-** Ils ne veulent pas s'autoconcurrencer et pouvoir augmenter les prix tranquillement.

**M. COCHAT, le Président.-** C'est possible. Jean-Claude.

**M. DAUBERT, membre de la CT.-** Je crois qu'on a bien senti qu'il y avait un vrai besoin chez des patients très sélectionnés de ce type de colle biologique. Le problème, c'est qu'il y en a deux sur le marché actuellement. Si une est effectivement mise hors marché, cela va poser des problèmes pour ce type de produit. Il y a un risque de rupture de stock qui est très réel.

et je crois qu'il faut absolument maintenir, pour les chirurgiens, la disponibilité d'au moins deux colles. Sur les causes de la disparition d'Évicel, je n'en sais strictement rien. Cela semble être une réalité.

**M. COCHAT, le Président.-** Jean-Christophe LEGA, oui, je suis d'accord, beaucoup d'extrapolation, c'est vrai. Mais les experts sont quand même là pour cela aussi.

Un chef de projet nous précise que les deux autres colles de fibrine avaient un SMR important et une place dans le traitement d'appoint de dernière intention des situations de recours en complément des méthodes conventionnelles. Et une question de Bernard.

**M. GUILLOT, membre de la CT.-** Sur le dossier, c'est une nouvelle colle de fibrine avec des propriétés de présentation, de décongélation un peu particulières. Mais c'est la colle de fibrine. Moi, je trouve que c'est un peu étonnant que l'on accepte deux colles de fibrine et pas la troisième, sauf si la troisième, celle qu'on étudie aujourd'hui, avait pas d'inconvénients ou des effets secondaires particulièrement délétères et qui feraient pas bien qu'étant une colle de fibrine, à cause de ces effets secondaires, on ne la prendrait pas. Je trouve cela un peu bizarre que beaucoup de colles aient déjà été prises en dispositifs médicaux, soient disponibles pour les chirurgiens, que d'autres colles de fibrine soient acceptées par la CT avec des notations qui sont un SMR important, ce n'est pas rien si on l'a mis comme ça. Il y a quand même...

**M. COCHAT, le Président.-** Un manque de cohérence.

**M. GUILLOT, membre de la CT.-** Voilà, sauf, encore une fois, si l'on a des arguments sur la tolérance. Si vraiment il y a beaucoup plus d'accidents avec cette colle-là qu'avec les autres, cela pourrait être un argument pour donner un SMR insuffisant, mais je ne suis pas certain que nous ayons des arguments de tolérance là-dessus.

**M. COCHAT, le Président.-** Oui, ça ne semble pas être le cas.

**M. MERCIER, membre de la CT.-** Si je peux me permettre, Bernard, ça ne colle pas.

**M. GUILLOT, membre de la CT.-** Tu as raison, Christophe.

**M. COCHAT, le Président.-** Catherine nous dit qu'il vaut mieux diversifier. C'est possible, ne serait-ce même que vis-à-vis de la concurrence sur le plan commercial. Je ne sais pas, mais ce n'est pas forcément une mauvaise chose.

Et un chef de projet nous rappelle qu'il n'y a pas d'argument sur la tolérance clinique, effectivement. Et les arguments qu'il a donnés sur la rémanence des semi biosynthétiques, etc., avec le risque de réinjection, ça, c'est une réalité. Moi, je l'ai déjà entendu dire de la part des urologues et chirurgiens vasculaires.

Je propose que l'on vote sur la décision que nous avons prise et peut-être la modifier et passer d'un SMRi à un SMR important par équité par rapport aux autres produits. Du coup, il faut que l'on mette une ASMR et là, ça pourrait être une ASMR V sans trop d'état d'âme.

**Un intervenant.-** Et pour le dernier recours ?

**Sarah KONÉ, pour la HAS.-** Dans le même périmètre. Donc en dernière intention dans les situations de recours en complément des méthodes conventionnelles.

**Une intervenante.-** Quand elles sont insuffisantes, oui.

**Chef de projet, pour la HAS.-** C'est ce qui a été validé pour les autres colles.

**M. COCHAT, le Président.-** Ça paraît quand même logique.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** Oui.

**Mme GATTULLI, pour la HAS.-** Est-ce qu'on vote pour l'alignement avec les deux autres colles ?

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** On peut peut-être rappeler leurs revendications. Un chef de projet peut nous les rappeler ?

**Chef de projet, pour la HAS.-** Oui. C'était un SMR important, une ASMR V et une place dans la stratégie thérapeutique identique à celle de Tisseel et d'Evicet que l'on vient d'évoquer.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** OK, donc on peut voter un alignement sur les autres.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme GATTULLI, pour la HAS.-** Nous avons 19 voix pour l'alignement et 3 abstentions.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** Est-ce que tout est d'accord, Pierre, pour l'adopter sur table ?

**M. COCHAT, le Président.-** Absolument.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** Et la CT est d'accord aussi ?

*(La commission n'exprime aucune observation)*