



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 avril 2006

QUIXIL, solutions pour colle

1 ml de solution BAC en flacon + 1 ml de solution Thrombine en flacon + dispositif d'administration (B/1) : CIP : 565 092-6

2 ml de solution BAC en flacon + 2 ml de solution Thrombine en flacon + dispositif d'administration (B/1) : CIP : 565 093-2

5 ml de solution BAC en flacon + 5 ml de solution Thrombine en flacon + dispositif d'administration (B/1) : CIP : 565 094-9

Laboratoires ETHICON (exploitant)

(colle de fibrine)

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

- composant 1 (BAC : Biological Active Component) :

protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, et de l'acide tranéxamique

- composant 2 (thrombine) contenant de la thrombine humaine et du chlorure de calcium.

Liste I – Réserve hospitalière.

Date de l'AMM : 11 février 2004¹

(procédure d'enregistrement européenne par reconnaissance mutuelle).

Agréées aux Collectivités (depuis le 22 juillet 2004).

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription, suite à une modification du RCP portant notamment sur le libellé d'indication.

Le libellé d'indication de QUIXIL initial « 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 : chirurgie hépatique telle que la résection hépatique et la transplantation hépatique ; chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou » (A.M.M du 11 février 2004) devient : « QUIXIL est indiqué comme 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. paragraphe 5.1 du RCP) (Rectificatif A.M.M du 19 octobre 2005).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

¹ CF. Avis Commission de transparence du 19 mai 2004

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 :

- composant 1 (BAC : Biological Active Component) :

protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, et de l'acide tranéxamique

- composant 2 (thrombine) contenant de la thrombine humaine et du 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 TISSUCOL 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.

L'utilisation de QUIXIL est réservée aux chirurgiens expérimentés.

1.3. Indications

QUIXIL est indiqué comme 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. Pharmacodynamie, RCP).

« ... Des études cliniques démontrant l'hémostase et la fermeture tissulaire ont été réalisées en chirurgie hépatique (résection et transplantation hépatiques) et en chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche et prothèse totale de genou). De plus, une étude de Phase II a été réalisée en chirurgie vasculaire (endartérectomie carotidienne). »

1.4. Posologie

L'utilisation de Quixil est réservée aux chirurgiens expérimentés.

Mode d'administration : Pour application épilésionnelle.

La quantité à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées au besoin clinique sous-jacent du patient. Elle dépend de divers facteurs dont notamment le type

d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter, le mode d'application et le nombre d'applications.

L'application du produit doit être individualisée par le chirurgien. Lors des essais cliniques, les dosages se sont habituellement situés entre 5 et 10 ml du produit reconstitué. Dans certaines indications (par exemple, les traumatismes hépatiques ou le traitement de larges surfaces brûlées) des quantités plus importantes peuvent être requises.

La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique choisi ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application. L'application peut être répétée si nécessaire.

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.

La dose maximale recommandée est de 20 ml du produit reconstitué chez les adultes, 10 ml chez les enfants et 5 ml chez les nourrissons.

En chirurgie orthopédique, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'usage de QUIXIL chez des patients de moins de 18 ans.

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

Indication : Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale.

- BERIPLAST, poudres et solvants pour colle

Indication : BERIPLAST est destiné à l'usage local en tant que traitement adjuvant dans toutes les disciplines chirurgicales, y compris sous endoscopie, pour :

- l'adhésion et le collage tissulaires ;
- le renforcement des sutures ;
- l'hémostase.

Il peut également être utilisé pour l'hémostase, sous endoscopie, d'ulcères gastroduodénaux hémorragiques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont :

- les gazes et compresses résorbables
- Divers hémostatiques généraux.

- TACHOSYL, éponge médicamenteuse

Indication : Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de QUIXIL a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Les études cliniques réalisées dans ce cadre d'utilisation ont déjà été présentées et leurs résultats commentés (cf. Avis Commission de transparence du 19 mai 2004).

Aucune donnée clinique n'a été présentée en dehors de ces situations chirurgicales.

3.2 Effets indésirables

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles que angioedème, sensation de brûlure et picotements sur le site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisé, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec des colles chirurgicales ou des produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.

Des anticorps contre les composants des colles chirurgicales/hémostatiques peuvent apparaître en de rares occasions.

Des complications thrombo-emboliques et CIVD peuvent se produire si la préparation est utilisée involontairement en intravasculaire. Il existe aussi un risque de réaction anaphylactique ». Cf. RCP

3.3 Conclusion

L'efficacité de QUIXIL a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Aucune donnée clinique nouvelle ne permet de modifier les conclusions déjà rendues.

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.

L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

QUIXIL est un traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

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

Sans objet.

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.

QUIXIL est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité de cette colle a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique.

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 pose d'une prothèse de hanche ou de genou est cependant suggéré par les résultats de l'étude américaine Q THR 009 US » (Cf. Avis Commission du 19 mai 2004).

La Commission ne peut apprécier l'intérêt et la place de QUIXIL dans d'autres situations chirurgicales.

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 comme 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.