

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} octobre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 14 mai 2014
a fait l'objet d'une audition le 1 octobre 2014.*

EVICEL, solution pour colle

B/2 flacons de 1 ml (CIP : 34009575 463-7)

B/2 flacons de 2 ml (CIP : 34009575 464-3)

B/2 flacons de 5 ml (CIP : 34009575 466-6)

Laboratoire ETHICON SAS

DCI	Composant 1 : Protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine Composant 2 : Thrombine humaine
Code ATC (année)	B02BC (hémostatique local)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« EVICEL est également indiqué comme renforcement de suture afin d'assurer [...] l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère. »

SMR	insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans renforcement de suture afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère
ASMR	sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	EVICEL n'a pas démontré son intérêt dans la prise en charge thérapeutique en l'état actuel des données (cf paragraphe 09 Place dans la stratégie thérapeutique).
Recommandations	Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication en neurochirurgie pour le renforcement de suture afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) ; 06/10/2008 Rectificatifs du 26/07/2013 (extension d'indication), 03/01/2014 (renouvellement de l'AMM)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2013 B : sang et organes hématopoïétiques B02 : anti-hémorragiques B02B : vitamine K et autres hémostatiques B02BC : hémostatiques locaux

02 CONTEXTE

Depuis octobre 2008, la solution congelée EVICEL qui est un médicament dérivé du sang à base de fibrinogène et de thrombine humains, dispose d'une AMM en tant que traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture pour assurer l'hémostase en chirurgie vasculaire.

La Commission de la transparence a rendu le 4 novembre 2009 un avis favorable à son inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. La Commission a estimé que le service médical rendu était important et que EVICEL n'apportait 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 chirurgie vasculaire.

Le présent avis concerne une demande d'inscription d'EVICEL sur la liste Collectivités, suite à l'obtention d'une extension d'indication en neurochirurgie chez l'adulte pour le renforcement de suture, afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère.

Les colles de fibrine peuvent être utilisées dans différentes indications (amélioration de l'hémostase, collage pour favoriser l'adhésion, renforcement tissulaire) qui doivent avoir spécifiquement fait la démonstration de leur rapport bénéfice risque pour obtenir une AMM. En particulier, en neurochirurgie, afin de revendiquer une indication dans le renforcement des sutures, des données spécifiques sont nécessaires selon la recommandation de l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) de 2004 sur les colles de fibrine ayant le statut de médicament dérivé du sang.

Initialement, le laboratoire a revendiqué un libellé d'indication plus large (favoriser l'adhérence/collage tissulaire et le renforcement des sutures en neurochirurgie dans les procédures chirurgicales au cours desquelles un contact avec le liquide cébrospinal ou avec la dure-mère peut survenir) que celui finalement validé par l'AMM (renforcement de suture afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère).

A noter que les hémostatiques chirurgicaux, dont les colles de fibrine, ont fait l'objet d'une évaluation par la HAS¹ qui n'a concerné que les dispositifs médicaux et les médicaments agissant, spécifiquement ou non, sur l'hémostase et la cascade de la coagulation et qui sont indiqués dans la prévention et/ou le traitement des saignements, par voie locale, en chirurgie peropératoire. L'utilisation de ces produits, dans l'objectif de diminuer des fuites autres que sanguines (telles que les fuites d'air, de liquides lymphatiques, de LCR ou de bile), a été exclue de cette évaluation.

¹ Hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EVICEL est utilisé comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes (voir rubrique 5.1).

EVICEL est également indiqué comme renforcement de suture afin d'assurer l'hémostase en chirurgie vasculaire, et l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère. »

04 CONTRE-INDICATIONS

« EVICEL ne doit pas être appliqué en intravasculaire.

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La vaporisation d'EVICEL ne doit pas être utilisée dans les procédures endoscopiques. Pour la laparoscopie, voir la rubrique 4.4.

S'il persiste des déhiscences de plus de 2 mm après la suture des berges de la dure-mère, EVICEL ne doit pas être utilisé pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture.

EVICEL ne doit pas être utilisé comme colle pour la fixation de patchs pour dure-mère.

EVICEL ne doit pas être utilisé comme colle si la dure-mère ne peut être suturée. »

05 POSOLOGIE

« L'utilisation d'EVICEL est réservée aux chirurgiens expérimentés qui ont été formés à l'utilisation d'EVICEL.

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 adaptée à chaque individu par le médecin traitant. Lors des essais cliniques en chirurgie vasculaire, la dose individuelle utilisée allait jusqu'à 4 ml ; pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère, des doses allant jusqu'à 8 ml ont été utilisées, tandis qu'en chirurgie rétro-péritonéale ou intra-abdominale la dose individuelle 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.

Mode d'administration

Pour application épi-lésionnelle.

Afin d'éviter tout risque potentiel d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital, EVICEL doit être vaporisé uniquement à l'aide de CO₂ sous pression.

Avant d'appliquer EVICEL, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par ex. application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).

Le produit doit être strictement reconstitué et administré conformément aux instructions et uniquement avec les dispositifs recommandés pour ce produit.

Voir les rubriques 4.4 et 6.6 pour les recommandations spécifiques de vaporisation, concernant la pression et la distance à respecter par rapport au tissu, selon le type d'intervention chirurgicale et la longueur de l'embout d'application. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

Lors des interventions de neurochirurgie qui nécessitent une ouverture de la dure-mère, l'obtention d'une fermeture durale la plus étanche possible permet de minimiser les fuites de liquide cébrospinal à travers la dure-mère dont les conséquences sont très variables : simple méningocèle traité par diurétique et/ou ponction, fistulisation à la peau à l'origine de complications notamment infectieuse (infection cutanée, méningite, abcès cérébral, ostéite) justifiant un traitement antibiotique et parfois une reprise chirurgicale. Cette fermeture durale est plus ou moins facile en fonction de :

- l'âge (dure-mère plus fine, adhérente à la corticale interne et facilement déchirée à l'abord chez les personnes âgées),
- du type d'intervention réalisée (résection ou coagulation durale du fait d'envahissement de la dure-mère par une tumeur),
- de la localisation de l'intervention (plus grande difficulté dans les pathologies touchant la fosse cérébrale postérieure ou la base du crâne).

La fermeture de la dure-mère repose sur la suture soit par un surjet, soit par des points séparés. De nombreuses techniques complémentaires sont utilisées en pratique courante pour améliorer l'étanchéité. Celles-ci varient avec le choix de l'opérateur, le type de geste à réaliser (renforcement de suture, plastie autologue ou synthétique de comblement d'une large perte de substance durale, apposition de colle en cas d'impossibilité de suture dans les déchirures siégeant niveau de la base du crâne). Ces différentes techniques et biomatériaux ont tous leurs limites et ont rarement fait l'objet d'études avec niveau de preuve satisfaisant.

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les autres colles de fibrine ou colles biologiques (BERIPLAST, TACHOSIL, TISSUCOL KIT) n'ont pas d'AMM en neurochirurgie ou sont contre-indiquées (QUIXIL, n'est plus commercialisé).

En effet, bien que leurs libellés d'indications soient larges, elles ne sont pas indiquées en neurochirurgie car des données spécifiques sont nécessaires pour obtenir une indication validée par l'AMM au regard de la recommandation de l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) de 2004.

BERIPLAST, poudres et solvants pour colle (AMM du 25/11/1998)

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-duodéal hémorragique)
- de favoriser l'adhérence/collage tissulaire ou le renforcement des sutures.

TACHOSIL, éponge médicamenteuse (AMM du 08/06/2004)

Traitement adjuvant 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 chez l'adulte (voir rubrique 5.1. du RCP).

TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle (AMM du 03/02/1999)

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

Note : de par la présence d'acide tranexamique (antifibrinolytique) dans la solution pour colle intralésionnelle QUIXIL, cette colle est contre-indiquée en neurochirurgie ou pour toute intervention chirurgicale au cours de laquelle un contact avec le liquide céphalo-rachidien ou la dure-mère peut

se produire (par ex. otologie, rhinologie, ophtalmologie et chirurgie vertébrale), ceci en raison d'un risque de toxicité cérébrale neurologique (tels que œdème et convulsion) potentiellement fatale. QUIXIL n'est plus commercialisé depuis mars 2012.

07.2 Autres technologies de santé

Des traitements non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical existent. Leur financement est inclus dans le tarif des Groupes Homogènes de Séjour.
Des plasties autologues ou synthétiques peuvent être réalisées.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM dans cette indication. Différentes techniques adjuvantes incluant des dispositifs médicaux sont utilisées en pratique courante.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON	Populations
Etats-Unis	NON Cf paragraphe 09.4	

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	Oui depuis le 1 ^{er} août 2013. L'évaluation a été faite par la Commission de Remboursement des Médicaments. Pas d'évaluation par le KCE.	Les spécialités pharmaceutiques en fonction de la présentation sont remboursables depuis le 01-08-2013 comme spécialités originales avec les codes INAMI respectifs 01106810, 01106911, 01107012. Si elles sont utilisées comme traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, ou bien, comme renforcement de suture pour l'hémostase, au cours d'une intervention chirurgicale correspondant à un des numéros de nomenclature suivants.
Portugal	Evaluation par l'Autoridade Nacional do Medicamento Infarmed le 20 juillet 2012	Usage hospitalier
Allemagne	oui	prise en charge à l'hôpital
Royaume-Uni	oui	

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'EVICEL dans cette extension d'indication, le renforcement de sutures afin d'en assurer l'étanchéité lors de la fermeture de la dure-mère, ont été évaluées dans une étude, randomisée, ouverte 400-09-001 par rapport à la poursuite de la méthode conventionnelle (sutures supplémentaires).

09.1 Efficacité

L'objectif principal de cette étude multicentrique, randomisée, ouverte réalisée chez 139 patients bénéficiant d'une chirurgie intracrânienne programmée était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'EVICEL en tant que traitement adjuvant aux sutures, par rapport à des sutures supplémentaires, pour obtenir une fermeture peropératoire étanche de la dure-mère.

Critères d'inclusion :

En pré-opératoire :

- patients d'âge ≥ 18 ans bénéficiant d'une craniotomie ou une craniectomie programmée en raison d'une pathologie de la fosse postérieure (telle qu'une tumeur maligne ou bénigne, malformation vasculaire, ou malformation de Chiari type 1) ou supra-tentorielle et ayant une fuite de liquide céphalorachidien en peropératoire, persistante malgré la fermeture de première intention par suture de la dure-mère
- antibioprophylaxie péri-opératoire.

En peropératoire :

- plaie opératoire de classe I de contamination avec autorisation d'ouverture des cellules mastoïdiennes lors de mastoïdectomies partielles
- berges de la dure-mère suffisamment larges de chaque côté de la craniotomie pour permettre, selon l'avis de l'investigateur, les sutures et ayant une surface suffisante pour permettre l'adhérence du produit étudié.

Critères de non-inclusion :

En pré-opératoire :

- lésion de la dure-mère résultant d'une chirurgie récente et susceptible d'entraîner une fuite de liquide céphalorachidien
- chimiothérapie ou radiothérapie de la tête programmées dans les 7 jours post-opératoires
- traitement au long cours par corticoïdes (6 mois) à faible dose pour une maladie inflammatoire ou chronique et devant être repris dans les 7 jours suivant la chirurgie
- insuffisance rénale et/ou insuffisance hépatique sévères, infection en cours, altération du système immunitaire (telle que l'infection par le VIH)
- hypersensibilité connue aux composants du produit étudié
- insuffisance ou non observance de traitement antidiabétique
- hydrocéphalie
- présence de drains pour drainage du liquide céphalorachidien, dérivation ventriculaire ou trou de trépan susceptibles d'endommager la dure-mère.

En peropératoire

- lésion de la dure-mère pendant la crano/craniectomie qui ne peut pas être rectifiée par agrandissement de la crano/craniectomie afin de retrouver un tissu dure-mérien sain
- utilisation d'implants synthétiques en contact direct avec la dure-mère (patchs, dérivations, drains ventriculaires ou sous-duraux)
- utilisation programmée de patchs durs après la suture directe de la dure-mère, utilisation d'implant de Gliadel, signes persistants d'œdème cérébral
- écart des berges de la durotomie de plus de 2 mm après la fermeture primaire.

La Commission de la transparence constate que ces critères reflètent l'inclusion de patients caractérisés par une situation chirurgicale simple ce qui ne permet pas de démontrer l'efficacité d'EVICEL dans les situations les plus délicates, où le risque de complications post-opératoires est plus élevé, telles que :

- l'obtention d'une étanchéité lorsque l'utilisation d'un patch ou d'un implant est nécessaire,
- lorsque les berges dures ne sont pas suturables en cas de tumeurs de la base ou de fracture de l'étage antérieur,
- lors de reprises opératoires.

Traitements :

Les patients ont été randomisés (2 :1) :

- groupe EVICEL : une première couche devait être appliquée sur toute la ligne de suture en débordant d'au moins 5 mm, si nécessaire une seconde couche pouvait être appliquée. Après décongélation de la solution, l'application pouvait être réalisée au goutte à goutte ou par vaporisation.
- groupe contrôle : sutures additionnelles si cela est jugé nécessaire par le chirurgien.

Le choix de de groupe contrôle est discutable dans la mesure où l'utilisation de sutures additionnelles sans autre traitement adjuvant, en présence d'une fuite de liquide céphalorachidien, ne reflète pas la pratique chirurgicale.

La randomisation était stratifiée selon la procédure chirurgicale, la localisation à la fosse postérieure ou supratentorielle.

L'étanchéité était évaluée par une manœuvre de Valsalva 20-25 cm H₂O pendant 5 à 10 secondes. Si la fuite persistait, un second traitement pouvait être appliqué (jusqu'à 2 couches) et l'étanchéité réévaluée de la même façon.

Si la fuite persistait, le patient était considéré comme un échec et l'investigateur pouvait avoir recours à la technique habituelle, il pouvait alors s'agir d'une autre colle ou d'un patch.

Critère principal : pourcentage de patients chez lesquels l'étanchéité de la fermeture dure était obtenue en peropératoire. Le succès était défini par l'absence de fuite du liquide céphalorachidien en peropératoire durant la manœuvre de Valsalva 20-25 cm H₂O pendant 5 à 10 secondes.

L'étude a été analysée selon une méthode séquentielle triangulaire. La première analyse intermédiaire était prévue après la randomisation du 135^{ème} patient, puis tous les 45 patients supplémentaires. Pour le critère principal de jugement, une valeur de p (<0,025) significative devait permettre de conclure à la supériorité d'EVICEL.

Aucun critère secondaire n'a été défini dans le protocole.

Les fuites post-opératoires de liquide céphalorachidien dans les 5 et 30 jours suivant l'intervention ont été évaluées dans cette étude en tant que critères de tolérance. C'est pourquoi les résultats sur ces critères qui permettent d'évaluer le maintien de l'efficacité peropératoire et de démontrer la réduction des complications post-opératoires seront présentés dans le paragraphe 08.2 Tolérance/effets indésirables.

Résultats :

Un total de 194 patients ont été pré-inclus dans cette étude, parmi lesquels 139 ont été randomisés : 89 pour être traités par EVICEL et 50 pour être traités par la poursuite des sutures.

L'âge médian des patients était plus élevé dans le groupe sutures que dans le groupe EVICEL (59,5 versus 56 ans). L'indication chirurgicale la plus fréquente était une tumeur (77,7%). Les craniotomies ont représenté 90,6% des chirurgies. L'approche a été majoritairement supratentorielle (77,7%). Or, l'obtention d'une étanchéité est plus importante à obtenir lors de la chirurgie de la fosse postérieure (infratentorielle) et de la base du crâne, situations plus à risque de fuite de liquide céphalorachidien.

Avant la randomisation, tous les patients avaient une fuite de LCR qui était le plus souvent spontanée (75,3% dans le groupe EVICEL et 68% dans le groupe suture), cf tableau 1.

La majorité des patients a reçu une application d'EVICEL par pulvérisation (92,9%). Le volume médian utilisé a été de 2 mL (de 0,5 à 8 mL).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des interventions (étude 400-09-001)

ITT	EVICEL N=89	Sutures supplémentaires N=50	Total N=139
Age médian (années)	56	59,5	56
Indications chirurgicales (% de patients)			
Tumeur	71 (79,8)	37 (74,0)	108 (77,7)
Anévrisme	9 (10,1)	5 (10,0)	14 (10,1)
Décompression microvasculaire	8 (9,0)	4 (8,0)	12 (8,6)
Lésions inflammatoires	1 (1,1)	1 (2,0)	2 (1,4)
Epilepsie	0	1 (2,0)	1 (0,7)
Malformation artério-veineuse	0	1 (2,0)	1 (0,7)
Lésion du IVème ventricule	0	1 (2,0)	1 (0,7)
Procédure opératoire			
Craniotomie	80 (89,9)	46 (92,0)	126 (90,6)
Craniectomie	9 (10,1)	4 (8,0)	13 (9,4)
Type d'abord			
Fosse postérieure	21 (23,6)	10 (20,0)	31 (22,3)
Supratentorial	68 (76,4)	40 (80,0)	108 (77,7)
Dépistage de la fuite de LCR avant la randomisation	89 (100)	50 (100)	nd
Spontanée	67 (75,3)	34 (68,0)	nd
Manœuvre de Valsalva	22 (24,7)	16 (32,0)	nd
Durée médiane de l'intervention en minutes (extrêmes)	155,5 [50,0 ; 579,0]	165,0 [64,0 ; 448,0]	nd
Durée médiane du séjour au bloc en minutes (extrêmes)	229 [103,0 ; 658,0]	249 [108,0 ; 534,0]	nd
Délai médian entre l'intervention et la sortie de l'hôpital en jours (extrêmes)	6 [1 ; 56]	5 [2 ; 28]	nd

Résultat du critère principal

Lors de l'analyse intermédiaire, une fermeture étanche de la dure-mère en peropératoire (critère principal) a été observée chez 92,1% des patients du groupe EVICEL (82/89) et chez 38% des patients du groupe sutures supplémentaires (19/50), $p < 0,001$. Il est à noter que dans le protocole de l'étude, les hypothèses statistiques ont été notamment basées sur un pourcentage de patients chez lesquels l'étanchéité de la fermeture durale était obtenue en peropératoire estimé à 70% dans le groupe sutures supplémentaires.

Compte tenu des résultats observés, l'étude a été interrompue à la suite de cette analyse.

Dans le groupe EVICEL, parmi les 7 patients considérés comme des échecs (7,9%), 5 (5,6%) n'avaient finalement pas été traités par EVICEL et 4 (4,5%) ont été traités par un traitement de secours. Le traitement utilisé a été une colle synthétique, une colle de fibrine ou un patch dural autologue), cf tableau 2.

Dans le groupe sutures supplémentaires, parmi les 31 patients considérés comme des échecs (62%), 28 (56%) ont été traités par un traitement de secours. Il s'agissait le plus souvent d'une matrice hémostatique (SURGICEL) ou d'une colle, d'un patch autologue. Le recours à plusieurs techniques additionnelles a été fréquent (cf tableau 2).

Tableau 2 : Traitements de secours

n (%)	EVICEL N=89	Sutures supplémentaires N=50
Patients en échec	7 (7,9)	31 (62,0)
Patients ayant reçu un traitement de secours	4* (4,5)	28 (56,0)
Colle		
DURASEAL (colle synthétique à base de polyéthylène glycol et d'amine trilycine)	0	3 (6,0)
BIOGLUE (colle synthétique à base d'albumine bovine et de glutaraldéhyde)	1 (1,1)	2 (4,0)
Autre	1 (1,1)	6 (12,0)
Agent hémostatique ayant le statut de médicament ou de dispositif médical		
SURGICEL (cellulose)	1 (1,1)	16 (32,0)
TACHOSIL (éponge médicamenteuse à base de fibrinogène et de thrombine d'origine humaine)	1 (1,1)	0
GELFOAM (éponge de gélatine d'origine porcine)	0	4 (8,0)
Autre	2 (2,2)	3 (6,0)
Patch dural autologue		
Fascia	1 (1,1)	1 (2,0)
Péricrâne	1 (1,1)	2 (4,0)
Muscle	0	1 (2,0)
Patch dural biologique	0	1 (2,0)

* : chez 2 patients EVICEL n'avait pas été administré

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude 400-09-001

Fréquence des événements indésirables

Au moins un événement indésirable a été observé chez 64% (57/89) des patients du groupe EVICEL et chez 62% (31/50) des patients randomisés dans le groupe sutures supplémentaires. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 11,2% (10/89) des patients du groupe EVICEL et chez 8% (4/50) des patients du groupe sutures supplémentaires.

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe EVICEL versus sutures supplémentaires ont été : céphalées (19,1% versus 12%), hypertension artérielle (13,5% versus 16%), hypotension artérielle (6,7% versus 2%), nausées (10,1% versus 6%) et vomissements (10,1% versus 2%).

Des événements indésirables liés à l'étanchéité durale ont été observés chez 7,9% (7/89) des patients du groupe EVICEL et chez 4% (2/50) des patients du groupe sutures supplémentaires. Il s'agissait d'hypotension intracrânienne (fuite de LCR), rhinorrhée de LCR, méningite, maux de tête, hydrocéphalie, hygroma sous-dural et hématome.

Il est à souligner que cinq des événements indésirables liés à l'étanchéité durale dans le groupe EVICEL ont nécessité une intervention chirurgicale durant la période post-opératoire en comparaison à un seul sujet dans le groupe sutures supplémentaires qui a eu recours à une intervention chirurgicale pour fuite de LCR².

² EPAR EVICEL, 27 juin 2013, page 42/47

Fréquence des fuites post-opératoires de LCR

- Dans les 5 jours après l'intervention, une fuite de LCR a été observée chez 1 patient du groupe EVICEL (1,1%) et a été traitée par une suture supplémentaire. Aucune fuite de LCR n'a été observée dans le groupe sutures.
- Dans les 30 jours après l'intervention, une fuite de LCR post-opératoire est survenue chez 4 patients sur 89 (4,5%) traités par EVICEL (2 cas de fuite du LCR avec mauvaise cicatrisation des plaies et 2 cas de rhinorrhée) et chez 1 patient sur 50 (2%) qui a été réopéré et traité avec des sutures supplémentaires. Les données étaient manquantes pour 10 des 89 patients du groupe EVICEL (11,2%) et pour 3 des 50 patients du groupe sutures supplémentaires (6%).

Fréquence des infections du site opératoire

L'incidence des infections du site opératoire a été similaire dans les deux groupes, dans les 30 jours suivant l'intervention : un patient dans chacun des groupes a eu une méningite (groupe EVICEL : 1,1% ; groupe sutures supplémentaires : 2%).

9.2.2 Autres données

Comme pour tout produit d'origine protéique, des réactions allergiques d'hypersensibilité peuvent survenir dans de rares cas. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent éruptions cutanées, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

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

Pour la sécurité en matière de transmission virale se référer à la rubrique 4.4 du RCP. Un risque biologique, comme pour tous les médicaments dérivés du sang, impose une surveillance et traçabilité particulière.

Depuis le dernier avis rendu par la Commission de la Transparence le 4 novembre 2009, l'EMA a procédé à la réévaluation la sécurité et de l'efficacité des colles à base de fibrine EVICEL et QUIXIL appliquées par vaporisation, en raison de plusieurs signalements d'embolies gazeuses survenues lors de l'utilisation de ces médicaments (15 novembre 2012).

Suite à cinq cas d'embolie gazeuse rapportés depuis 2008 impliquant EVICEL ou QUIXIL appliqué par vaporisation, des mesures avaient été prises en août 2010 pour minimiser ce risque. Elles visaient à spécifier la pression maximale de vaporisation à utiliser pendant l'application et la distance de la surface du tissu recommandée pour la vaporisation. Malgré ces mesures, trois cas supplémentaires d'embolie gazeuse ont été signalés avec EVICEL.

Ainsi, dans le but d'éviter des embolies gazeuses, des contre-indications et des précautions d'emploi doivent impérativement être respectées avec EVICEL (cf RCP).

09.3 Résumé & discussion

Dans l'extension d'indication en neurochirurgie, l'efficacité de la colle de fibrine, 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).

La solution pour colle EVICEL, utilisée en complément des sutures en cas de persistance d'une fuite de LCR, a démontré son efficacité en termes de fermeture étanche de la dure-mère en peropératoire (critère principal) par rapport au recours à d'éventuelles 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 similaire 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), évaluées en tant que critère de tolérance dans cette étude, 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). Enfin, le recul est limité dans cette étude. Aucune donnée au-delà de 30 jours n'est disponible.

En l'absence d'étude comparant EVICEL à un autre traitement adjuvant (tel qu'un dispositif médical), l'apport thérapeutique d'EVICEL ne peut être apprécié par rapport aux alternatives utilisées en pratique.

Discussion :

La Commission souligne les limites suivantes :

- les données disponibles dans cette étude n'ont porté que sur des situations chirurgicales simples. En effet, les critères de sélection des patients prévoyaient d'exclure les situations les plus délicates, par exemple lorsque l'obtention de l'étanchéité durale nécessite l'utilisation d'un patch, lorsque les berges durales ne sont pas suturables en cas de tumeurs de la base du crâne ou de fracture de l'étage antérieur, lors de reprises opératoires. Dans moins d'un quart des cas, l'abord de la chirurgie a été infratentorial. Les résultats issus de cette étude ne peuvent donc pas être extrapolés à ces situations plus à risque de complications. En conséquence, l'utilisation d'EVICEL n'est pas recommandée dans ces situations plus à risque de complications post-opératoires et fait même l'objet de contre-indications (cf rubrique 04).
- au regard de la fréquence plus élevée des complications post-opératoires par rapport au groupe sutures supplémentaires, en particulier les fuites de LCR dans les 30 jours après l'intervention, la contribution d'EVICEL pour prévenir les complications post-opératoires n'est pas démontrée.
- enfin, dans la mesure où les critères d'évaluation les plus pertinents pour juger de l'intérêt clinique de cette spécialité sont les complications post-opératoires associées (en particulier les fuites de LCR et les infections), la portée des conclusions de cette étude est limitée.

Au total, si EVICEL améliore l'étanchéité peropératoire lorsque que l'écart des berges est inférieur à 2 mm après la fermeture primaire, sa contribution pour réduire les complications post-opératoires associées (fuites de LCR et infections) n'est pas démontrée et 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.

09.4 Programme d'études

EVICEL ne dispose pas d'AMM en neurochirurgie aux USA. En effet, les exigences en termes de preuve clinique sont différentes de ceux requis par l'Agence européenne du médicament. Un protocole d'étude pour y répondre est en cours de discussion.

Par ailleurs, dans le cadre du PGR, une étude observationnelle a été demandée afin d'étudier la sécurité d'utilisation d'EVICEL comme adjuvant à l'hémostase en chirurgie vasculaire. Cette étude a débuté en juin 2010 et devrait se terminer en février 2016.

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 LCR qui peuvent être à l'origine de complications. L'obtention de l'étanchéité de la dure-mère est influencée en premier lieu par la maîtrise du geste chirurgical et le soin que met le chirurgien à ce temps opératoire.

Lorsque les sutures s'avèrent insuffisantes, par exemple en raison de l'état de la dure-mère (notamment chez le sujet âgé, dans les localisations frontales) ou dans certaines situations chirurgicales, un traitement adjuvant peut être nécessaire particulièrement dans les situations les plus à risque de complications post-opératoires. De nombreuses techniques complémentaires aux sutures sont utilisées en pratique courante pour améliorer l'étanchéité. Celles-ci varient avec le choix de l'opérateur, le type de geste à réaliser (renforcement de suture, plastie autologue ou synthétique de comblement d'une large perte de substance durale, apposition de colle en cas d'impossibilité de suture dans les déchirures siégeant niveau de la base). Ces techniques comprennent l'utilisation de produits ayant le statut de dispositif médical ou des substituts durs (patches tissulaires ou synthétiques). 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 d'EVICEL dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre de son indication AMM restreinte au renfort de la ligne de suture durale, EVICEL n'a pas démontré son intérêt dans la prise en charge thérapeutique, au regard des données actuellement disponibles :

- l'efficacité d'EVICEL, dans le renforcement de sutures de la dure-mère, en cas de persistance d'une fuite de LCR, a été démontrée uniquement :
 - o sur les fuites peropératoires,
 - o par rapport à des sutures supplémentaires,
 - o dans le but d'assurer l'étanchéité (pas l'hémostase) ;
- cette évaluation a été réalisée dans des chirurgies à faible risque de complications post-opératoires (écart des berges de la durotomie inférieure à 2 mm après la fermeture primaire, obtention de l'étanchéité durale ne nécessitant pas l'utilisation d'un patch, interventions qui n'étaient pas des reprises opératoires et au niveau de la fosse supratentorielle dans trois quarts des cas) ;
- il n'y a pas de démonstration de l'intérêt clinique d'EVICEL pour diminuer les complications neurochirurgicales, notamment infections, fuites postopératoires de LCR, réinterventions. Au contraire, les fuites post-opératoires de LCR (évaluées en tant que critère de tolérance dans cette étude) 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 n'est pas indiqué pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture durale dans les situations suivantes qui font l'objet de contre-indications ou de mises en garde (en l'absence d'évaluation) :

- si la dure-mère ne peut être suturée,
- s'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 matières synthétiques ou patches pour dure-mère,
- si une hémostase complète n'est pas obtenue avant l'application d'EVICEL,
- chez des patients recevant une radiothérapie dans les 7 jours suivant l'intervention chirurgicale,
- dans les chirurgies par voie transphénoïdales et les procédures otoneurochirurgicales.

Il existe un risque de mésusage (avis d'experts) en lieu et place de sutures méticuleuses ou dans des situations chirurgicales listées ci-dessus qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique rigoureuse. Des données complémentaires sont attendues pour étayer l'intérêt d'EVICEL dans ces situations.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- Le renforcement de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère vise à réduire les complications post-opératoires.
- Il s'agit d'un traitement adjuvant, à visée curative pour assurer l'étanchéité peropératoire de la ligne de suture durale.
- L'efficacité peropératoire de ce traitement adjuvant a été démontrée en termes d'étanchéité lors de sutures de la dure-mère dont l'écart des berges est inférieur à 2 mm après la fermeture primaire. Dans ce type de chirurgie, le rapport efficacité/effets indésirables est faible. Le rapport efficacité/effets indésirables à moyen terme reste à déterminer (cf Discussion paragraphe 09.3).
- Il existe des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

Les fuites de LCR sont un facteur important de complications postopératoires lors des interventions neurochirurgicales nécessitant une ouverture de la dure-mère. En termes de santé publique, le poids représenté par les fuites de LCR qui relèvent d'un traitement adjuvant peut être considéré comme faible.

La spécialité EVICEL pourrait contribuer à la réduction de la morbidité post-opératoire, tout comme les autres traitements adjuvants. Toutefois, au vu des données disponibles (étanchéité peropératoire de la fermeture durale mais bénéfice non démontré sur les complications post-opératoires, notamment fuites post-opératoires de LCR), et en absence de données comparatives versus la prise en charge habituelle, il ne peut être attendu d'impact en termes de morbidité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de ce médicament sur la santé publique.

- EVICEL n'a pas démontré son intérêt dans la prise en charge thérapeutique en l'état actuel des données (cf paragraphe 10 Place dans la stratégie thérapeutique).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EVICEL afin d'assurer l'étanchéité peropératoire de la ligne de suture est insuffisant dans le renforcement de sutures durales lorsque que l'écart des berges est inférieur à 2 mm après la fermeture primaire.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « renforcement de sutures afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère » et aux posologies de l'AMM.