

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 octobre 2015

RAPLIXA, poudre pour colle

B/1 flacon de 0,5 g (CIP : 34009 550 064 04)

B/1 flacon de 1 g (CIP : 34009 550 064 28)

B/1 flacon de 2 g (CIP : 34009 550 064 35)

Laboratoire THE MEDECINES COMPANY FRANCE SAS

DCI	Chaque gramme de poudre contient 79 mg de fibrinogène humain et 726 UI de thrombine humaine
Code ATC	B02BC (hémostatique local)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase. Raplixa doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée (voir rubrique 5.1). Raplixa est indiqué chez les adultes âgés de plus de 18 ans. »

SMR	Important
ASMR	En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, RAPLIXA associé à une éponge de gélatine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au total, comme les autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, RAPLIXA en association à une éponge de gélatine est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/03/2015 Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé doivent signaler toute réaction indésirable suspectée. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de signalisation des réactions indésirables.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier Médicament dérivé du sang humain

Classification ATC	2013 B : sang et organes hématopoïétiques B02 : anti-hémorragiques B02B : vitamine K et autres hémostatiques B02BC : hémostatiques locaux B02BC30 : associations
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux Collectivités pour une colle hémostatique à base de fibrinogène et de thrombine d'origine humaine ayant, par rapport aux autres colles biologiques déjà disponibles, une nouvelle présentation galénique, sous forme de poudre.

Cette poudre hémostatique à usage chirurgical a obtenu une AMM centralisée le 19/03/2015 en chirurgie générale, pour le traitement d'appoint lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase. Elle doit être utilisée en association avec une éponge de gélatine ayant le marquage CE.

Les colles de fibrine peuvent être utilisées dans différentes indications (amélioration de l'hémostase, collage pour favoriser l'adhésion, renforcement tissulaire en chirurgie vasculaire) qui doivent avoir spécifiquement fait la démonstration de leur rapport bénéfice / risque pour obtenir une AMM 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.

Aussi, en l'absence de données suffisantes, cette colle hémostatique ne dispose pas d'AMM dans le collage de tissus, en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible, en chirurgie vasculaire ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales, comme mentionné dans le RCP (rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Depuis la mise en œuvre de la recommandation de l'EMA de 2004, de nouvelles colles de fibrine ont obtenu l'AMM et une actualisation de ces recommandations est en cours afin de prendre en compte l'évolution des connaissances cliniques^{1,2}. La recommandation de la FDA date de 1999.

¹ EMA, concept paper on the need for revision of the guideline on the clinical investigation of plasma derived fibrin sealant/haemostatic products and related core SmPC, draft, mai 2014

² EMA, guideline on core SmPC for plasma-derived fibrin sealant/haemostatic products, draft, décembre 2013

Pour information, dans le cadre de la demande d'AMM³, le laboratoire revendiquait une autre indication : le renforcement tissulaire en chirurgie vasculaire, qui n'a pas été validée par l'AMM. L'indication AMM est donc limitée au traitement adjuvant pour l'amélioration de l'hémostase, en chirurgie générale.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase. Raplixa doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée (voir rubrique 5.1).

Raplixa est indiqué chez les adultes âgés de plus de 18 ans.»

04 CONTRE-INDICATIONS

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

Raplixa ne doit pas être appliqué en intravasculaire.

Raplixa ne doit pas être appliqué en pulvérisation lors de procédures endoscopiques ou laparoscopiques.

Raplixa ne doit pas être utilisé en tant que colle pour la fixation de patchs. Raplixa ne doit pas être utilisé en tant que colle pour les intestins (anastomoses gastro-intestinales).

Ne pas utiliser Raplixa pour le traitement d'une hémorragie artérielle majeure. »

05 POSOLOGIE

Posologie

La quantité de Raplixa à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées aux besoins cliniques sous-jacents du patient. La dose à appliquer dépend de divers facteurs dont, entre autres, le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de l'aire de surface à traiter, la sévérité du saignement, le mode d'application sélectionné par le chirurgien et le nombre d'applications. Le chirurgien traitant doit adapter l'application du médicament pour chaque patient. Lors des essais cliniques, les doses produites avec une fine couche de Raplixa ont généralement été dans la plage de 0,3 à 2 g. Pour certaines procédures, p. ex. la résection hépatique, une quantité plus importante de Raplixa peut être nécessaire. La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application envisagé d'une fine couche de Raplixa. Une éponge de gélatine absorbable (humidifiée avec une solution physiologique salée) est ensuite placée sur ce site. L'application peut être répétée si nécessaire.

La dose requise de Raplixa peut varier en fonction de l'étendue de la zone à traiter. Lors des essais cliniques, des quantités allant de 0,5 g à 1 g en moyenne ont été appliquées sur les sites hémorragiques d'une taille relativement limitée (<10 cm²) tandis que les sites plus étendus (10-100 cm²) ont nécessité 1 à 2 grammes. D'après les expériences in vitro, il est établi que l'application de 1 g par le dispositif RaplixaSpray permet de couvrir 100 cm². La quantité maximale de Raplixa recommandée est de 3 grammes.

³ EPAR RAPLIXA du 22/01/2015, pages 6/90 et 9/90

Le tableau ci-dessous indique la dose de Raplixa qui requise en fonction de l'étendue de l'aire de surface à traiter.

Tableau 1 : Dose de Raplixa requise

Aire de surface maximale Application directe au moyen du flacon	Aire de surface maximale Application au moyen du RaplixaSpray	Modèle de conditionnement de Raplixa
25 cm ²	50 cm ²	0,5 g
50 cm ²	100 cm ²	1 g

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Raplixa chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible, et il n'est donc pas recommandé d'utiliser Raplixa chez les enfants et les adolescents.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise.

Mode et voie d'administration

[...]

Raplixa peut être appliqué conformément à l'une des méthodes suivantes, le choix dépend du type d'intervention chirurgicale, de la localisation et de l'étendue du site et de la sévérité du saignement :

Application directe suivie par la pose d'une éponge de gélatine

La poudre est appliquée directement à partir du flacon sur la surface à traiter puis sur une éponge de gélatine portant la marque CE découpée à la taille appropriée sur laquelle une pression manuelle avec une gaze stérile est appliquée.

Application directement sur une éponge de gélatine

La poudre est appliquée directement à partir du flacon sur une éponge de gélatine portant la marque CE humidifiée avec une solution physiologique salée puis celle-ci est posée sur le site hémorragique. Si une éponge de gélatine humidifiée est utilisée, il convient de déposer une fine couche de Raplixa sur l'éponge immédiatement avant l'application sur le site hémorragique.

Application en pulvérisation au moyen du dispositif RaplixaSpray suivie par la pose d'une éponge de gélatine

Le flacon et le dispositif RaplixaSpray sont retirés de leurs sachets respectifs préservant la stérilité. Raccorder le dispositif RaplixaSpray au régulateur de pression de ProFibrix réglé sur une pression de 1,5 bar (22 psi) et, par ce biais, à une unité d'alimentation en CO₂ gazeux de qualité médicale (le CO₂ est recommandé ; Raplixa peut également être utilisé avec de l'air de qualité médicale). »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE⁴

Toute procédure chirurgicale doit se terminer par l'obtention d'une hémostase complète et soigneuse du champ opératoire. La gestion de l'hémostase chirurgicale est réalisée en première intention par des méthodes conventionnelles. Différents outils sont à la disposition du chirurgien, des plus simples aux plus élaborés, ils sont :

- mécaniques :
 - o pression ;
 - o sutures et ligature des vaisseaux (fils, agrafes ou clips).
- thermiques :
 - o par production de courants électriques alternatifs à haute fréquence :

⁴ HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011

- électrocoagulation mono et bipolaire, qui utilise la résistance tissulaire au passage du courant pour générer une élévation thermique localisée ;
- électrocoagulation par plasma argon, qui utilise l'effet thermique d'un jet d'argon ionisé sur le tissu.

- o reposant sur la capacité d'un rayonnement à exciter les molécules tissulaires afin d'obtenir une élévation de température locale (photocoagulateur à infrarouge, etc.).

Lorsque ces techniques d'hémostase chirurgicale conventionnelle sont insuffisantes, les hémostatiques chirurgicaux peuvent être utilisés en tant que complément de l'hémostase.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Ce sont les autres les colles de fibrine ou colles biologiques, sous forme de matrice ou de solution, qui sont toutes indiquées pour améliorer l'hémostase, en tant que traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. Parmi ces colles, certaines disposent d'indications supplémentaires (TACHOSIL, BERIPLAST et EVICEL).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	SMR / Date de l'avis	ASMR	Prise en charge
BERIPLAST poudres et solvants pour colle <i>NYCOMED</i>	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 (AMM par reconnaissance mutuelle du 25/11/1998)	Non disponible 17/02/99	Non disponible	Oui
EVICEL solution pour colle <i>ETHICON SAS</i>	<u>Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes</u> (voir rubrique 5.1). EVICEL est également indiqué comme renforcement de suture afin d'assurer l'hémostase en chirurgie vasculaire, (AMM centralisée du 06/10/2008) et l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère (AMM centralisée du 26/07/2013)	Important 04/11/2009	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	Oui
EVARREST matrice pour colle <i>ETHICON SAS</i>	EVARREST est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase (voir la rubrique 5.1)	Insuffisant 01/10/2014	Sans objet	Non
TACHOSIL matrice pour collage tissulaire (collagène équin) <i>TAKEDA</i>	Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique (ancien libellé) (AMM centralisée du 8 juin 2004)	Important 10/11/2004	En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, EVARREST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. Dans le cadre d'un traitement adjuvant, TACHOSIL peut apporter une commodité d'emploi pour le chirurgien, qui dispose d'une alternative médicamenteuse supplémentaire pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques classiques sont insuffisantes. L'amélioration du service médical rendu de TACHOSIL peut être considérée comme mineure (de <u>niveau IV</u>)	En cours

	Traitement adjuvant en chirurgie <u>pour améliorer l'hémostase</u> quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes (nouveau libellé) (AMM centralisée du 08/06/2004)	Important 13/12/2006	<u>ASMR V</u> , moyen médicamenteux supplémentaire en pratique chirurgicale 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) (AMM centralisée du 10/02/2009)	Important 02/12/2009	<u>ASMR V</u> par rapports aux autres traitements adjuvants lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes En effet, si TACHOSIL réduit la durée des fuites d'air postopératoires en chirurgie pulmonaire et augmente les succès de l'hémostase en chirurgie cardiovasculaire par rapport aux méthodes conventionnelles seules, il ne modifie pas les complications postopératoires et on ne dispose pas de comparaison à un autre traitement adjuvant des méthodes conventionnelles. En revanche, la commission considère que TACHOSIL constitue un moyen médicamenteux supplémentaire utile.	
TISSUCOL KIT poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle BAXTER SAS	<u>Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale</u> lors d'une intervention chirurgicale (AMM nationale du 03/02/1999)	Non disponible 16/06/1999	Non disponible	Oui
TISSEEL solution pour colle BAXTER SAS	<u>Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (voir rubrique 5.1) :</u> - <u>pour l'amélioration de l'hémostase ;</u> - comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales - pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]). L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés.» (AMM par reconnaissance mutuelle du 16/12/2014)	Important 01/07/2015	Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes : - pour l'amélioration de l'hémostase ; - pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, TISSEEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort des sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.	Oui
		Insuffisant 01/07/2015	Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes : - comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales ; - pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]). Sans objet	Non

07.2 Autres technologies de santé

D'autres traitements adjuvants non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical existent, notamment à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginate, de cellulose, de collagène, de gélatine (associée ou non à la thrombine) ou de polysaccharides ainsi que des dispositifs de préparation automatisée de fibrine autologue.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

RAPLIXA dispose d'une AMM aux USA depuis le 30/04/2015 dans l'indication suivante : « an adjunct to hemostasis for mild to moderate bleeding in adults undergoing surgery when control of bleeding by standard surgical techniques (such as suture, ligature, and cautery) is ineffective or impractical. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé un dossier clinique comportant 3 études ouvertes ayant évalué RAPLIXA en association à une éponge de gélatine versus une éponge de gélatine seule en tant que traitement adjuvant de l'hémostase, lorsque le contrôle de saignements légers à modérés par les techniques conventionnelles était inefficace ou irréalisable :

- deux études de phase II (cf annexe) : FC-002 NL en chirurgie hépatique (n=56) et FC-002 US en chirurgie rachidienne, chirurgie vasculaire périphérique, chirurgie hépatique et pour la dissection des tissus mous (n=70) ;
- une étude de phase III : FC-004 ou FINISH-3 en chirurgie rachidienne, chirurgie vasculaire périphérique, chirurgie hépatique et pour la dissection des tissus mous (n=719).

Seule l'étude pivot de phase III sera détaillée ci-après.

09.1 Efficacité

Etude FINISH-3 (ou FC-004)

Etude de phase III, randomisée, ouverte réalisée chez des patients subissant une chirurgie dans quatre situations chirurgicales qui se sont déroulées en parallèle comme dans quatre études indépendantes.

Type d'étude	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert
Date et durée	21 mai 2012 - 24 avril 2013 dans 28 centres aux USA et 29 en Europe (Hollande, Belgique, et Royaume-Uni)
Objectif principal	Démontrer la supériorité de RAPLIXA + éponge de gélatine par rapport à l'éponge de gélatine utilisée seule, pour obtenir une hémostase chez des patients subissant une chirurgie rachidienne, hépatique, vasculaire ou des tissus mous, lorsque le contrôle de saignements d'intensité légère à modérée par les techniques chirurgicales conventionnelles est inefficace et/ou irréalisable.
Critères d'inclusion	Préopératoires : sujet adulte (≥18 ans) devant subir une chirurgie parmi l'une des 4 suivantes : - <u>chirurgie rachidienne</u> : discectomies, corpectomies, laminectomies et arthodèses latérales ou intersomatiques cervicales, thoraciques ou lombaires ; - <u>chirurgie hépatique</u> : résection cunéiforme ou une résection anatomique de 1 à 5 segments hépatiques contigus ;

	- <u>chirurgie vasculaire</u> : chirurgie de pontage artériel : pontage artériel utilisant un greffon artificiel (par ex : Dacron ou PTFE), pose de greffons artério-veineux pour hémodialyse, endartériectomie carotidienne ; - <u>chirurgie des tissus mous</u> notamment : abdominoplasties, résections rectales par voie abdominale, résections périnéo-abdominales, pancréatectomies distales, oesophagectomies, greffe de peau chez le brûlé et mastectomies. Peropératoires : - patients n'ayant pas reçu de transfusions sanguines entre l'inclusion et l'application du traitement à l'étude - présence de saignements/suitements d'intensité légère à modérée, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles, incluant, sans être limité aux sutures, ligatures ou la cautérisation, sont inefficaces ou irréalisables - absence de complications peropératoires autres que le saignement, qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient interférer avec l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance - pas d'utilisation peropératoire avant l'application du traitement à l'étude d'hémostatiques locaux contenant de la thrombine - surface approximative du site de saignement cible $\leq 100 \text{ cm}^2$
Principaux critères de non inclusion	- anticorps antithrombine ou hypersensibilité à la thrombine ou d'autres facteurs de coagulation - antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (uniquement chez les patients vasculaires chez qui l'utilisation de l'héparine est nécessaire) - allergie à la gélatine de porc - troubles de la coagulation cliniquement significatifs pouvant interférer avec l'évaluation de l'efficacité ou entraîner un risque de sécurité pour le patient selon l'investigateur, - INR > 2,5 ou TCA > 100 secondes à l'examen d'inclusion, non expliqué par une prise médicamenteuse (par exemple warfarine, héparine) - ASAT or ALAT > 3 x normales du laboratoire à l'inclusion, sauf pour les patients devant subir une résection hépatique - plaquettes $< 100 \times 10^9$ à l'inclusion.
Randomisation et produits étudiés	Après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase (ligatures, sutures, compression manuelle, cautérisation...) ou quand celles-ci étaient jugées impraticables, randomisation (2:1) par enveloppes scellées : - <u>groupe RAPLIXA + éponge de gélatine</u> : jusqu'à un flacon de RAPLIXA (1 g). Si nécessaire, retraitement avec 2 flacons supplémentaires de RAPLIXA pendant la période d'évaluation du délai d'obtention de l'hémostase à 5 minutes. L'une des 3 méthodes d'application devait être utilisée : • application directe suivie par la pose d'une éponge de gélatine • application directement sur une éponge de gélatine • application en pulvérisation au moyen du dispositif RaplixaSpray suivie par la pose d'une éponge de gélatine Quel que soit le mode d'application, une compression manuelle avec des compresses stériles devait être réalisée à la suite. - <u>groupe éponge de gélatine seule</u> : application d'une éponge de gélatine suivie d'une compression manuelle avec des compresses stériles. Le retraitement était également autorisé pendant cette période de 5 minutes. La randomisation a été stratifiée en fonction des 4 situations chirurgicales (chirurgie rachidienne, vasculaire, hépatique et des tissus mous).
Critère de jugement principal	Délai d'obtention de l'hémostase dans la période d'évaluation de 5 minutes par type de chirurgie. Il était évalué toutes les 30 secondes pendant 5 minutes. Si l'hémostase n'était pas obtenue dans les 5 minutes, le patient était considéré en échec et le chirurgien devait mettre en œuvre des mesures d'hémostases complémentaires, à l'exclusion d'un produit à base de thrombine chez les patients traités par RAPLIXA (afin d'éviter les problèmes d'interprétation des tests d'immunogénicité). Les patients chez lesquels une hémostase avait été obtenue dans les 5 minutes, mais avec reprise du saignement avant la fin de la période de 5 minutes étaient considérés en échec.
Critères de jugement secondaires	Les critères secondaires suivants ont été testés en utilisant une procédure hiérarchisée pour maintenir le niveau global de significativité à 5% : - moyenne restreinte du délai d'obtention de l'hémostase, - pourcentage de patients chez lesquels une hémostase était obtenue en 3 min, en 5 min, Les autres critères évalués à titre exploratoires ont été les suivants :

	- utilisation d'un autre agent hémostatique sur le site de saignement cible, - transfusions jusqu'au 29^{ème} jour, - reprise chirurgicale pour hémorragie au niveau du site de saignement cible.
Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats	Sur la base des données de phase II obtenues en chirurgie vasculaire (pour laquelle le plus faible effet de RAPLIXA avait été observé), les hypothèses de pourcentage de succès étaient de 90% dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine et de 80% dans le groupe éponge de gélatine seule. En prenant un HR=1,70, 144 événements étaient nécessaires (c'est-à-dire 144 patients obtenant une hémostase dans les 5 minutes) pour détecter une différence entre les 2 groupes de traitement avec une puissance de 85% et un seuil bilatéral de significativité de 0,05.
Durée du suivi	29 jours après l'intervention

Résultats :

Au total, 957 patients ont été pré-inclus dans cette étude, parmi lesquels 721 (75%) ont été inclus et randomisés : 482 (67%) pour être traités par RAPLIXA + éponge de gélatine et 239 (33%) par une éponge de gélatine seule dans la population en intention de traiter. Deux patients randomisés n'ont pas été traités. Ainsi, la population retenue pour l'analyse principale d'efficacité comporte 719 patients (MITT).

La moyenne d'âge était de 57,6 ans. La majorité des patients (461/721; 64%) avait moins de 65 ans, 36% (260/721) ≥ 65 ans et 11% (79/721) ≥ 75 ans.

Parmi les 721 patients, 183 patients ont bénéficié d'une chirurgie rachidienne (25%), 176 d'une chirurgie vasculaire (24%), 181 d'une résection hépatique (25%) et 181 d'une dissection de tissus mous (25%), cf tableau.

Tableau : répartition des types de chirurgie (ITT)

Type de chirurgie [n (%)]	RAPLIXA + éponge de gélatine (N=482)	Eponge de gélatine seule (N=239)	Total (N=721)
Chirurgie rachidienne	122 (25)	61 (26)	183 (25)
Chirurgie vasculaire dont :	118 (24)	58 (24)	176 (24)
Pontage artériel	92 (19)	51 (21)	143 (20)
Fistule artério-veineuse pour hémodialyse	13 (3)	3 (1)	16 (2)
Endartériectomie carotidienne	11 (2)	4 (2)	15 (2)
Résection hépatique	120 (25)	61 (26)	181 (25)
Dissection des tissus mous	122 (25)	59 (25)	181 (25)

RAPLIXA a été administré par pulvérisation au moyen du dispositif RaplixaSpray suivie par l'application d'une éponge de gélatine chez environ la moitié des patients : chez 93% des patients subissant une résection hépatique, 95% pour la dissection des tissus mous, chez près d'un quart des patients relevant d'une chirurgie rachidienne et chez moins de 1% en chirurgie vasculaire.

Pour la majorité des patients (448/480 : 93%), un seul flacon de RAPLIXA a été utilisé au site de saignement cible. La taille moyenne des zones de saignement cibles a été de 1,6 cm² pour la chirurgie rachidienne, 7,5 cm² pour la chirurgie vasculaire, 37,6 cm² en chirurgie hépatique et 43 cm² pour la chirurgie des tissus mous. Des informations sur le type de parenchyme hépatique (normal/anormal) et sur le type de saignements (artériels/veineux, pulsatiles, etc) n'ont pas été collectées.

► Résultats sur le critère principal

Le délai d'obtention de l'hémostase pour chacun des 4 types de chirurgie a été plus court dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine que dans le groupe éponge de gélatine seule (p du test du log-rank<0,0001). Le délai médian, par type de chirurgie est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau : délai médian d'obtention de l'hémostase en minutes (IC_{95%}) par type de chirurgie (mITT, critère principal d'efficacité)

Type de chirurgie	RAPLIXA + éponge de gélatine (N=480)	Eponge de gélatine seule (N=239)	Hazard Ratio	p (test du log-rank)
Chirurgie rachidienne (N=183)	n=122	n=61		
délai médian d'obtention de l'hémostase en minutes	1,0	2,5	3,3	<0,0001
IC _{95%}	(- ; -)	(2,0 ; 3,0)		
25, 75 percentiles	0,5 ; 1,5	1,5 ; 4,0		
Chirurgie vasculaire (N=175)	n=117	n=58		
délai médian d'obtention de l'hémostase en minutes	2,0	4,0	2,1	<0,0001
IC _{95%}	(1,5 ; 2,5)	(3,0 ; 5,0)		
25, 75 percentiles	1,0 ; 3,5	2,0 ; --		
Résection hépatique (N=180)	n=119	n=61		
délai médian d'obtention de l'hémostase en minutes	1,0	2,0	2,3	<0,0001
IC _{95%}	(1,0 ; 1,5)	(1,5 ; 2,5)		
25, 75 percentiles	1,0 ; 2,0	1,0 ; 4,0		
Dissection des tissus mous (N=181)	n=122	n=59		
délai médian d'obtention de l'hémostase en minutes	1,5	2,5	3,4	<0,0001
IC _{95%}	(1,0 ; 1,5)	(2,0 ; 3,5)		
25, 75 percentiles	0,5 ; 2,0	2,0 ; --		

► Résultats sur les critères secondaires

Pour chacun des 4 types de chirurgies, une différence en termes de moyenne restreinte du délai d'obtention de l'hémostase a été observée (<0,0001), cf tableau ci-dessous.

Tableau : moyennes restreintes du délai d'obtention de l'hémostase par type de chirurgie (mITT)

Type de chirurgie	RAPLIXA + éponge de gélatine (N=480) min (ESM)	Eponge de gélatine seule (N=239) min (ESM)	Différence des moyennes	Valeur de p ¹
Rachidienne (N=183)	1,2 (0,08)	2,7 (0,19)	-1,5	<0,0001
Vasculaire (N=175)	2,4 (0,14)	3,5 (0,2)	-1,1	<0,0001
Résection hépatique (N=180)	1,5 (0,09)	2,5 (0,21)	-1,0	<0,0001
Dissection des tissus mous (N=181)	1,5 (0,09)	3,1 (0,19)	-1,6	<0,0001

ESM = erreur standard de la moyenne. ¹Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

A 3 et 5 minutes, pour les quatre types de chirurgie, le pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase avec RAPLIXA + éponge de gélatine a été plus élevé qu'avec l'éponge de gélatine seule (cf tableau).

Tableau : proportion de patients ayant obtenu une hémostase à 3 et 5 min (mITT)

Critères secondaires	Chirurgie rachidienne (N=183)	Chirurgie vasculaire (N=175)	Résection hépatique (N=180)	Dissection des tissus mous (N=181)
Succès de l'hémostase à 3 min, %				
RAPLIXA + éponge de gélatine	96	74	94	94
Eponge de gélatine seule	66	40	70	56
Différence (IC _{95%})	30 (18 ; 43)	34 (19 ; 49)	24 (11 ; 36)	38 (25 ; 52)
Valeur de p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Succès de l'hémostase à 5 min, %				
RAPLIXA + éponge de gélatine	98	87	98	98
Eponge de gélatine seule	82	66	79	75
Différence (IC _{95%})	16 (6 ; 26)	22 (08 ; 35)	20 (09 ; 30)	23 (12 ; 35)
Valeur de p	0,0012	0,0019	0,0003	<0,0001

Autres résultats

Les échecs d'obtention de l'hémostase, définis par l'obtention de l'hémostase dans les 5 minutes mais avec une reprise du saignement survenue avant la fin de la période de 5 minutes d'évaluation, ont été observés chez 3% des patients (13/480) du groupe RAPLIXA + éponge de gélatine et chez 5% (13/239) du groupe éponge de gélatine seule.

La reprise du saignement au niveau du site chirurgical est survenue chez 2% des patients du groupe RAPLIXA + éponge de gélatine (9/480) et chez 3% du groupe éponge de gélatine seule (8/239), le plus fréquemment en raison de saignements postopératoires (<1% avec RAPLIXA + éponge de gélatine, 2% avec l'éponge de gélatine seule), des saignements en dehors du contexte opératoire (<1%) et des hématomes (<1%).

Pour l'ensemble des types de chirurgie, l'utilisation d'un autre agent hémostatique a été nécessaire chez 6 des 480 patients (1%) traités par RAPLIXA + éponge de gélatine et chez 7 des 239 patients (3%) traités par éponge de gélatine seule. Ces agents hémostatiques ont été la thrombine, l'épinéphrine, la cellulose oxydée et TISSUCOL. Le recours à un produit à base de thrombine était interdit.

Dans la population totale de l'étude, le recours aux transfusions a été similaire dans les deux groupes de traitement : 8% (40/480) dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine et 9% (22/239) dans le groupe éponge de gélatine seule. A noter que pour chaque type de chirurgie, le

pourcentage de sujets ayant nécessité une transfusion n'a pas différé, à l'exception de la chirurgie hépatique : 15% (18/119) dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine et 23% (14/61) dans le groupe éponge de gélatine seule.

Une ré-intervention au niveau de la zone de saignement cible en raison d'un événement indésirable hémorragique a été nécessaire chez un patient du groupe éponge de gélatine seule subissant une chirurgie vasculaire.

Une ré-intervention au site de saignement cible pour des complications autres qu'hémorragiques a été nécessaire chez deux patients du RAPLIXA + éponge de gélatine ayant subi une chirurgie vasculaire. Ces complications ont été des thromboses sévères de grade 2, (au niveau de la fistule artério-veineuse et du son greffon artério-veineux).

Pour l'ensemble des types de chirurgie, la durée moyenne de l'intervention a été de 2,9 heures dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine et de 2,7 heures dans le groupe éponge de gélatine seule. La durée moyenne de l'hospitalisation a été de 8,8 jours dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine et de 7,6 jours dans le groupe éponge de gélatine seule.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues de l'étude FINISH

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été du même ordre dans les deux groupes de traitement [RAPLIXA + éponge de gélatine : 89% (426/480) ; éponge de gélatine seule : 90% (214/239)].

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) ont été : douleur, nausées et constipation.

Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 105 patients du groupe RAPLIXA + éponge de gélatine (22%) et chez 44 patients du groupe éponge de gélatine seule (18%).

Dans les deux groupes, 3% des patients ont présenté des événements thromboemboliques. Les plus fréquents ont été (<1%) : embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde et arrêt cardiaque.

Une suspicion d'embolie gazeuse a été rapportée chez 3% des patients dans les deux groupes. Parmi les 14 événements identifiés dans le groupe RAPLIXA, le dispositif RaplixaSpray avait été utilisé dans 5 cas (3 hypotensions liées à la procédure, 2 insuffisances respiratoires survenues 1 et 9 jours après l'intervention).

► Données issues du RCP

« Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (qui peuvent se manifester par un œdème de Quincke, des sensations de brûlure et de piquûre au site d'application, un bronchospasme, des frissons, des bouffées vasomotrice, une urticaire généralisée, des céphalées, des éruptions urticariennes, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des fourmillements, des vomissements et une respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités par des colles/hémostatiques à base de fibrine : ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées surtout si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée à des patients qui présentent une hypersensibilité connue à des composants du médicament.

Des anticorps dirigés contre des composants de la colle de fibrine/des produits hémostatiques sont produits dans des rares cas.

Une injection intravasculaire accidentelle est susceptible d'entraîner un événement thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi que d'induire un risque de réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Des cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés lors de l'utilisation de dispositifs de pulvérisation équipés d'un régulateur de pression pour administrer une colle à base de fibrine. Ces événements semblent être liés à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité étroite de la surface tissulaire. Le risque semble plus élevé quand les colles à base de fibrine sont pulvérisées avec de l'air et non avec du CO₂ et, de ce fait, il ne peut pas être exclu avec Raplixa.

En ce qui concerne la sécurité relevant des agents transmissibles, voir rubrique 4.4. du RCP »

► Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques prévoit de suivre les risques suivants :

- risques important identifiés : hypersensibilité ou réactions allergiques aux principes actifs de RAPLIXA ou à ses excipients y compris hypersensibilité connue aux produits sanguins
- risques important potentiels :
 - application incorrecte (intravasculaire) pouvant conduire à un événement thromboembolique ;
 - embolie gazeuse lors de l'utilisation du dispositif de pulvérisation RaplixaSpray. Cet événement semble être lié à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité étroite de la surface tissulaire ;
 - risque de transmission d'agents infectieux par le biais de l'utilisation de médicaments préparés à partir de plasma humain.
- informations manquantes :
 - utilisation en pédiatrie ;
 - utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ;
 - données de tolérance chez les patients ayant des comorbidités telles que l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.

09.3 Résumé & discussion

L'efficacité hémostatique et la tolérance de la poudre pour colle RAPLIXA, associé à une éponge de gélatine, ont été évaluées dans 3 études randomisées ouvertes dont une étude pivot de phase III en tant que traitement adjuvant aux méthodes conventionnelles d'hémostase lorsqu'elles ont été inefficaces et/ou irréalisables, au cours de chirurgies ouvertes programmées.

Dans l'étude de phase III réalisée chez 719 patients bénéficiant d'une chirurgie rachidienne, hépatique, vasculaire ou des tissus mous, l'efficacité peropératoire de l'association RAPLIXA + éponge de gélatine, au niveau d'une zone de saignements d'intensité légère à modérée, de taille moyenne comprise entre 1,6 cm² et 43 cm², a été démontrée en termes de délai d'obtention de l'hémostase par rapport à une éponge de gélatine seule. Selon le type d'intervention chirurgicale, le délai médian d'obtention de l'hémostase a été compris entre une et deux minutes dans le groupe RAPLIXA + éponge de gélatine versus deux à quatre minutes dans le groupe éponge de gélatine seule ($p < 0,0001$).

Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 105 patients du groupe RAPLIXA + éponge de gélatine (22%) et chez 44 patients du groupe éponge de gélatine seule (18%).

Les effets indésirables particulièrement suivis concernent les réactions d'hypersensibilité ou allergiques, l'embolie gazeuse, la présence d'anticorps dirigés contre des composants de la colle de fibrine.

L'exposition ultérieure à une colle de fibrine (en termes d'immunogénicité) n'a pas été évaluée.

Sur la base des données fournies, la pertinence et la transposabilité des résultats présentés à la pratique chirurgicale actuelle sont discutables. En effet, les points suivants sont à souligner :

- les études disponibles ont été réalisées en ouvert avec un critère principal d'évaluation de nature intermédiaire, plutôt que clinique et une évaluation éventuellement « subjective » de la qualité de l'hémostase, ce qui limite le niveau de preuve ;
- l'intérêt de RAPLIXA, associé à une éponge de gélatine, sur des critères cliniquement pertinents n'est pas démontré. En particulier, parmi les complications post-opératoires, il n'y a pas de démonstration d'un moindre recours aux transfusions ;
- la durée du suivi a été courte (< 1 mois) notamment pour évaluer l'incidence de complications à long terme telles que des abcès, de la formation de granulomes et des réactions contre un corps étranger.

L'indication AMM est restreinte au traitement d'appoint pour améliorer l'hémostase, quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. L'indication pour renforcer les sutures

en chirurgie vasculaire n'est pas validée par l'AMM de RAPLIXA. Aucune donnée n'est disponible à l'appui de l'utilisation de ce produit comme colle tissulaire, lors d'interventions neurochirurgicales, dans le contrôle des saignements par application via un endoscope flexible ou pour les anastomoses gastro-intestinales.

Au total, si l'association de RAPLIXA à une éponge de gélatine, par rapport à une éponge de gélatine seule, a réduit le délai médian d'obtention de l'hémostase peropératoire de l'ordre de 2 minutes maximum, en complément des méthodes conventionnelles au cours de chirurgies programmées, sa contribution pour réduire la morbi-mortalité (notamment les transfusions, les réinterventions, la durée d'intervention et/ou d'hospitalisation, les décès) n'est pas démontrée.

En l'absence de comparaison de RAPLIXA + éponge de gélatine à un traitement adjuvant autre qu'une éponge de gélatine, l'apport thérapeutique de RAPLIXA ne peut être apprécié par rapport aux alternatives utilisées en pratique, notamment une autre colle de fibrine ou à un produit à base de thrombine.

09.4 Programme d'études

► Dans l'indication de l'AMM

Référence étude	Objectif	Phase
Etude FC-007 (plan d'investigation pédiatrique)	Etude randomisée, en ouvert pour démontrer l'efficacité supérieure de RAPLIXA plus éponge de gélatine par rapport à l'éponge de gélatine seule pour l'obtention d'une hémostase chez des enfants opérés d'une chirurgie hépatique, des tissus mous ou rachidienne, lorsque le contrôle de saignements légers ou modérés par les techniques conventionnelles n'est pas efficace ou irréalisable. Il est prévu d'inclure 108 patients dans 25 centres aux Etats-Unis.	Phase II, date estimée de dernière visite du dernier patient : mars 2017
Etude FC-005	Etude randomisée, de non-infériorité, en ouvert visant à comparer l'efficacité et la tolérance de RAPLIXA + éponge de gélatine par rapport à celles de TACHOSIL pour le contrôle de l'hémostase au niveau de saignements légers ou modérés lorsque les techniques conventionnelles sont inefficaces ou irréalisables dans le cadre de la chirurgie de résection hépatique. Il est prévu d'inclure 146 patients dans 10 à 15 centres en Allemagne et en Autriche.	Phase IIIb, date estimée de dernière visite du dernier patient : avril 2015

Les hémostatiques chirurgicaux, dont les colles de fibrine, ont fait l'objet d'une évaluation par la HAS⁵ qui a concerné 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.

La qualité de l'hémostase dépend en premier lieu de celle de la technique chirurgicale. Les hémostatiques chirurgicaux ne peuvent remplacer une hémostase méticuleuse, fondée sur les méthodes conventionnelles telles que la compression, les sutures et ligatures et différentes techniques d'électrocoagulation.

Les hémostatiques chirurgicaux sont indiqués pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes. Comme pour les autres hémostatiques chirurgicaux, les données actuellement disponibles pour RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, ont démontré une réduction modeste du temps d'obtention de l'hémostase mais sans impact démontré en termes de morbi-mortalité (durée d'intervention et/ou d'hospitalisation, transfusions, réinterventions, décès, etc.) au cours d'une chirurgie rachidienne, hépatique, vasculaire ou des tissus mous.

En l'état des connaissances, l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux n'est pas recommandée dans les situations suivantes :

- en l'absence de saignement identifié ;
- en présence d'un saignement identifié, en alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase chirurgicale.

Leur emploi ne doit pas être systématique. Une utilisation raisonnée, limitée à certaines situations de recours et à des cas particuliers est préconisée. Cette utilisation n'est préconisée qu'en dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles. Il s'agit des situations dans lesquelles la gestion de l'hémostase locale devient critique malgré la mise en œuvre de toutes les méthodes conventionnelles d'hémostase utilisables.

Bien que les hémostatiques chirurgicaux n'aient pas fait l'objet d'une évaluation spécifique (difficilement réalisable) dans ces situations à risque, leur efficacité potentielle, même modeste, suffit à imposer leur utilisation face à l'absence d'autre thérapeutique disponible.

Des données spécifiques sont attendues concernant l'utilisation de RAPLIXA dans le collage de tissus, en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible, en chirurgie vasculaire ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales et chez l'enfant (situations qui correspondent à des indications non validées par l'AMM).

Les données disponibles RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, n'étant fondé que sur des études comparatives versus une éponge de gélatine seule, ne permettent donc pas de positionner RAPLIXA par rapport aux autres techniques adjuvantes, dont les autres colles de fibrine, c'est-à-dire dans la prise en charge actuelle de l'hémostase.

Au total, comme les autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, RAPLIXA en association à une éponge de gélatine est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

⁵ HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication de RAPLIXA engagent le pronostic vital. L'indication hémostatique de RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, vise à réduire les saignements survenant après le geste chirurgical (par exemple sur la tranche de section au terme d'une hépatectomie) et notamment dans des contextes particuliers (foie congestif au terme de l'hépatectomie, troubles de l'hémostase, etc).

► Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative, appliqué avec une compression manuelle, pour assurer l'hémostase lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes en chirurgie générale.

► L'efficacité hémostatique a été démontrée en chirurgie rachidienne, hépatique, vasculaire ou des tissus mous, en termes de délai d'obtention de l'hémostase peropératoire. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette association est moyen en peropératoire.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres colles de fibrine) ou non (dispositifs médicaux).

► Intérêt de santé publique :

L'hémorragie est un facteur important de morbidité et de mortalité des interventions chirurgicales. Les hémorragies importantes (provenant notamment d'une brèche artérielle ou veineuse importante nécessitant une réparation traditionnelle par suture, d'un saignement artériel important nécessitant une suture ou une ligature mécanique) ne relèvent pas d'un traitement par colle de fibrine. La morbidité et la mortalité liées à un suintement hémorragique secondaire à des problèmes d'hémostase ne sont pas connues. Les hémorragies survenant après le geste chirurgical et qui relèvent d'un traitement adjuvant par colle de fibrine n'ont pas de poids sur la santé publique.

En l'absence d'étude comparative, les données disponibles ne permettent pas de démontrer un impact en termes de morbi-mortalité RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, par rapport aux autres colles de fibrine déjà disponibles.

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

► Cette spécialité est un traitement d'appoint de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, en tant que traitement adjuvant permettant d'améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes est important.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence d'étude comparative versus un produit à base de fibrine ou de thrombine, RAPLIXA associé à une éponge de gélatine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

011.3 Population cible

La population correspondant à l'utilisation de RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, est représentée par les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale nécessitant un complément d'hémostase, quand les techniques conventionnelles ont été insuffisantes.

Aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature sur la part des hémorragies nécessitant l'usage d'hémostatiques locaux à la suite d'un acte chirurgical.

Il est donc difficile de préciser le nombre de patients pouvant bénéficier de RAPLIXA, en association à une éponge de gélatine, pour chaque type d'acte chirurgical et dans les situations de recours.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase. Raplixia doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée » et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Méthodologie des 2 études de phase II

	Etude FC-002 NL	Etude FC-002 US
Type d'étude	Etudes multicentriques, randomisées (2:1), en ouvert	
Dates	20 Déc 2010 au 24 Oct 2011	01 Fév 2011 au 14 Oct 2011
Centres/pays	5 centres en Hollande	8 centres aux USA
Objectifs	Caractériser l'efficacité et la tolérance de RAPLIXA + éponge de gélatine par rapport à l'éponge de gélatine seule, chez des patients chirurgicaux lorsque le contrôle de saignements légers à modérés par les techniques conventionnelles demeure inefficace ou irréalisable.	
Critères d'inclusion	Patients adultes (≥ 18 ans) subissant une résection hépatique	Patients adultes (≥18 ans) subissant une chirurgie rachidienne, vasculaire périphérique, une résection hépatique ou une dissection des tissus mous.
	1. Présence de saignements ou suintements d'intensité légère ou modérée pour lesquels le contrôle par les techniques chirurgicales conventionnelles, incluant, mais non limité à, la suture, la ligature ou la cautérisation, est inefficace ou irréalisable 2. Absence de complications peropératoires autres que le saignement au niveau du site de résection qui selon l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance 3. Pas d'utilisation peropératoire d'hémostatiques locaux contenant de la thrombine 4. Zone de saignement ≤100 cm ²	
Principaux critères de non inclusion	Intolérance connue aux produits sanguins ou aux composants de RAPLIXA, ou allergie connue aux gélatines de porc, souhait de ne pas recevoir de produits provenant de sang humain, tout trouble de la coagulation pouvant interférer avec l'évaluation de l'efficacité ou comportant un risque selon l'investigateur, ASAT ou ALAT >3 x les valeurs normales du laboratoire, sauf pour les patients subissant une résection hépatique, plaquettes <100x10 ⁹ , TCA>100 sec, ou INR >2,5 au bilan préopératoire.	
Produits à l'étude	- <u>groupe RAPLIXA + éponge de gélatine</u> : la dose initiale allait jusqu'à un flacon (1,5 g) de RAPLIXA, avec ré-application jusqu'à un flacon autorisée à 3 min si l'hémostase n'avait pas été obtenue. RAPLIXA était appliqué directement à partir du flacon ou pulvérisé en utilisant RaplixaSpray sur le site de saignement cible ou sur un morceau humidifié d'éponge de gélatine qui était ensuite appliquée au niveau du site de saignement cible. RaplixaSpray devait être utilisé chez tous les patients dans l'étude FC-002 NL, et seulement chez les patients subissant une résection hépatique ou une dissection des tissus mous dans l'étude FC-002 US. - <u>groupe éponge de gélatine seule</u> : découpée à la taille appropriée et utilisée selon les recommandations du fabricant. Une nouvelle éponge de gélatine pouvait être appliquée si l'hémostase n'avait pas été obtenue après 3 minutes.	
Méthode de Randomisation	Randomisation avec stratification sur l'acte opératoire, par bloc de 3 (2 produits actifs, 1 contrôle).	Randomisation avec stratification sur l'acte opératoire, par bloc de 6 (4 produits actifs, 2 contrôles).
	La randomisation selon un ratio 2:1 a eu lieu en peropératoire, à l'aide d'enveloppes scellées, après vérification de l'éligibilité selon les critères d'inclusion.	
Durée du suivi	4 semaines après le traitement	
Critères d'efficacité	Principal : délai moyen d'obtention de l'hémostase dans les 10 min. Ce délai était défini comme le temps absolu depuis le début de l'application du traitement jusqu'à obtention de l'hémostase au site de saignement cible. La non-obtention de l'hémostase dans les 10 minutes était considérée comme un échec du traitement. Ce délai était mesuré toutes les minutes jusqu'à l'obtention de l'hémostase ou 10 minutes. Le succès était défini comme l'absence de reprise du	

	saignement au site de saignement cible après que l'hémostase ait été obtenue. Secondaires: proportion de patients chez lesquels l'hémostase était obtenue en 3, 5, and 10 min après l'application de RAPLIXA.
--	---

Tableaux : résultats d'efficacité sur le délai d'obtention de l'hémostase en minutes (ITT)

► Etude FC-002 US

Critères	RAPLIXA + éponge de gélatine N=47	Eponge de gélatine seule N=23	p
Critère principal			
moyenne	1,9	4,8	<0,001
Critères secondaires			
dans les 3 min	39 (83%)	8 (34,8%)	<0,001
dans les 5 min	44 (93,6%)	14 (60,9%)	0,001
dans les 10 min	47 (100%)	18 (78,3%)	0,003

► Etude FC-002 NL

Critères	RAPLIXA + éponge de gélatine N=39	Eponge de gélatine seule N=17	p
Critère principal			
moyenne	2,2	4,4	0,004
Critères secondaires			
dans les 3 min	30 (76,9%)	9 (52,9%)	0,113
dans les 5 min	37 (94,9%)	12 (70,6%)	0,022
dans les 10 min	39 (100%)	14 (82,4%)	0,025