



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 MARS 2021

fibrinogène humain 80 UI/mL et thrombine humaine 500 UI/mL
VERASEAL, solutions pour colle seringue pré-remplie (en verre)

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes :

- pour l'amélioration de l'hémostase ;
- pour le renforcement de suture : en chirurgie vasculaire.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Toute procédure chirurgicale doit se terminer par l'obtention d'une hémostase complète et soignée 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 :

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

- 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 conventionnelles sont insuffisantes, les hémostatiques chirurgicaux peuvent être utilisés en tant que complément de l'hémostase.

Place du médicament

Compte tenu de données d'efficacité certes limitées mais similaires à celles des autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, la Commission de la Transparence considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, au même titre que les autres hémostatiques chirurgicaux, pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	Traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes : - pour l'amélioration de l'hémostase ; - pour le renforcement de suture : en chirurgie vasculaire.
SMR	IMPORTANT dans les indications de l'AMM
ASMR	<u>Dans l'amélioration de l'hémostase :</u> Compte tenu : - de la démonstration, versus SURGICEL (matrice de cellulose), d'une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase en chirurgie hépatique, et de la non-infériorité en termes de succès de l'hémostase peropératoire à 4 minutes en chirurgie des tissus mous, - de la faible clinique pertinence de ces critères de jugement, de nature intermédiaire, - de l'absence d'impact démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que les complications postopératoires incluant les pertes sanguines, le recours aux transfusions, les réinterventions ou la durée d'intervention, non évalué dans ces études, - de l'absence d'étude ayant comparé VERASEAL (fibrinogène/thrombine) à un autre produit à base de fibrine ou de thrombine, la Commission considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle des adultes pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. <u>Dans le renforcement de suture en chirurgie vasculaire</u> Compte tenu : - de la démonstration d'une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase en chirurgie vasculaire versus compression manuelle, - de la faible pertinence clinique de ce critère de jugement, de nature intermédiaire, - de l'absence d'impact démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que les complications postopératoires incluant les pertes sanguines, le recours aux transfusions, les réinterventions ou la durée d'intervention, non évalué dans ces études, - de l'absence d'étude ayant comparé VERASEAL (fibrinogène/thrombine) à un autre produit à base de fibrine ou de thrombine, la Commission considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle des adultes pour le renfort des sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.
ISP	VERASEAL (fibrinogène/thrombine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les deux indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de données d'efficacité certes limitées mais similaires à celles des autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, la Commission de la Transparence considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, au même titre que les autres hémostatiques chirurgicaux, pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. Conformément à son libellé d'indication, son utilisation est limitée à la population adulte. Par ailleurs, en l'absence de données cliniques spécifiques, VERASEAL ne dispose pas d'AMM pour le collage de tissus, en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un

	endoscope flexible ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales.
Population cible	La population cible de VERASEAL (fibrinogène/thrombine) dans ses 2 indications ne peut être estimée faute de données.
Recommandations	► Conditionnements Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Dans la mesure où, selon les informations transmises par le laboratoire, VERASEAL (fibrinogène/thrombine) est destiné à se substituer à EVICEL (fibrinogène/thrombine/fibronectine), la Commission regrette que sa durée de conservation après décongélation soit moindre (jusqu'à 48h pour VERASEAL et 30 jours pour EVICEL).

Il s'agit d'une demande d'inscription de VERASEAL (fibrinogène humain et thrombine humaine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités qui a obtenu une AMM centralisée le 10 novembre 2017 dans les indications : « Traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes :

- Pour l'amélioration de l'hémostase ;
- Pour le renforcement de suture : en chirurgie vasculaire ».

VERASEAL a le statut de médicament dérivé du sang. Il s'agit d'une colle de fibrine sous forme de solutions congelées qui peut s'appliquer en épilésionnelle à l'aide d'un embout pulvérisateur sans air¹ ou en goutte à goutte.

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 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, VERASEAL ne dispose pas d'AMM dans le collage de tissus, en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales, comme mentionné dans son RCP.

D'autres hémostatiques chirurgicaux sont actuellement disponibles, certains avec le statut de médicament et d'autres avec celui de dispositif médical. A ce jour trois médicaments sont autorisés et remboursés comme traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour l'amélioration de l'hémostase et le renforcement de suture en chirurgie vasculaire comme VERASEAL. Tous contiennent également du fibrinogène et de la thrombine dans leur composition :

- Deux autres colles de fibrine sous forme de solutions congelées : TISSEEL², qui à la différence de VERASEAL contient de l'aprotinine synthétique, et EVICEL³ qui à la différence de VERASEAL contient de la fibronectine de façon minoritaire.
- Une matrice pour collage cellulaire qui se conserve à température ambiante : TACHOSIL⁴.

Les modalités de conservation de ces différentes spécialités diffèrent⁵.

Lors de ses dernières évaluations, la Commission a considéré que les hémostatiques² chirurgicaux, dont les colles de fibrine, étaient des traitements d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, et qu'ils avaient un SMR important dans ces situations (rapport efficacité/effets indésirables moyen).

¹ Les études cliniques présentées dans le présent dossier ont été conduites avec l'ancien dispositif de pulvérisation qui nécessitait de l'air ou du gaz comprimé.

² Avis de la Commission de la Transparence d'inscription de TISSEEL du 1^{er} juillet 2015 (SMR important, ASRM V dans les deux indications).

³ Avis de la Commission de la Transparence d'inscription d'EVICEL du 4 novembre 2009 (SMR important, ASRM V dans les deux indications).

⁴ Avis de la Commission de la Transparence d'inscription de TACHOSIL du 10 novembre 2004 (amélioration de l'hémostase en chirurgie hépatique : SMR important, ASMR IV), du 13 décembre 2006 (amélioration de l'hémostase dans les autres types de chirurgie : SMR important, ASMR V) et 2 décembre 2009 (renforcement suture en chirurgie vasculaire : SMR important, ASMR V).

⁵ VERASEAL : après décongélation : 48 h à une température entre 2 °C et 8 °C ou 24 h à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

EVICEL : après décongélation : 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière jusqu'à 30 jours OU à température ambiante pendant 24 heures.

TISSEEL : après décongélation : si décongelé à température ambiante peut être conservé jusqu'à 72 h à température ambiante contrôlée (ne dépassant pas 25 °C) OU si décongelé à 33/37° peut être conservé jusqu'à 12 h.

TACHOSIL : 3 ans à température ambiante (prêt à l'emploi).

Le laboratoire indique dans son dossier que VERASEAL est destiné à remplacer EVICEL, exploité par le même laboratoire (ETHICON, filiale de JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS).

02 INDICATIONS

Traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes :

- Pour l'amélioration de l'hémostase ;
- Pour le renforcement de suture : en chirurgie vasculaire.

03 POSOLOGIE

L'utilisation de VERASEAL est restreinte aux chirurgiens expérimentés ayant été formés à l'utilisation de ce médicament.

Posologie

Le volume de VERASEAL 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 (sans s'y limiter), à savoir : le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application prévu, ainsi que le nombre d'applications.

L'utilisation du produit doit être adaptée au cas par cas par le médecin traitant. Dans les études cliniques, les posologies individuelles varient généralement entre 0,3 et 12 ml. Pour d'autres interventions, des volumes plus élevés peuvent être nécessaires.

Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement le site d'application prévu. L'application peut être répétée si nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VERASEAL chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie épilésionnelle.

[...] »

04 BESOIN MEDICAL⁶

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 :

- mécaniques :
 - o pression ;
 - o sutures et ligature des vaisseaux (fils, agrafes ou clips).

⁶ HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011.

- thermiques :
 - o par production de courants électriques alternatifs à haute fréquence :
 - 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.

Différents produits sont actuellement disponibles, certains ont le statut de médicament et d'autres le statut de dispositif médical.

S'agissant des médicaments, ceux disponibles contiennent tous du fibrinogène et de la thrombine et ont un statut de médicament dérivé du sang. Ils peuvent être utilisés dans différentes indications selon leur AMM (amélioration de l'hémostase, collage pour favoriser l'adhésion, renforcement tissulaire). Trois spécialités sont notamment autorisées et remboursées comme traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes à la fois pour l'amélioration de l'hémostase et pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire : deux utilisées sous forme liquide dites « colles de fibrine » (TISSEEL et EVICEL), une sous forme de matrice pour collage cellulaire (TACHOSIL).

On ne dispose à ce jour pas d'une liste exhaustive des hémostatiques chirurgicaux ayant le statut de dispositif médical disponibles sur le marché.

Le besoin médical lorsque les techniques d'hémostase chirurgicale conventionnelle sont insuffisantes est actuellement couvert par les hémostatiques chirurgicaux disponibles ayant le statut de médicament (colles de fibrine TISSEEL et EVICEL, matrice pour collage cellulaire TACHOSIL) ou de dispositif médical.

A noter que le laboratoire indique dans son dossier que VERASEAL est destiné à remplacer EVICEL.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VERASEAL (fibrinogène humain-thrombine humaine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être utilisés en tant que traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes dans les 2 indications suivantes :

- pour améliorer l'hémostase ;
- pour le renforcement des sutures en chirurgie vasculaire.

Plusieurs médicaments n'ont pas été retenus comme CCP car leur AMM a été abrogée ou archivée : EVARREST (AMM abrogée le 15 novembre 2017), TISSUCOL (AMM abrogée le 30 août 2017), RAPLIXA (AMM abrogée le 27 mars 2018), BERIPLAST (AMM archivée le 2 janvier 2019).

05.1 Médicaments

5.1.1 Amélioration de l'hémostase

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TACHOSIL, matrice pour collage tissulaire (matrice de collagène équin ; fibrinogène 5,5 mg/cm ² et thrombine 2,0 UI mg/cm ² humains) <i>Takeda</i>	Oui	Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique.	Inscription 10/11/2004	Important	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 niveau IV).	Oui
		<u>Autres types de chirurgie :</u> Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.	Extension d'indication 13/12/2006	Important	TACHOSIL, moyen médicamenteux supplémentaire en pratique chirurgicale pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).	
EVICEL, solutions pour colle (fibrinogène et fibronectine ; thrombine)	Oui	Traitement adjuvant chez l'adulte en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.	Inscription 04/11/2009	Important	ASMR V par rapport aux autres traitements adjuvants en chirurgie quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture. En effet, si EVICEL augmente les succès de l'hémostase en chirurgie	Oui

humaine 800 à 1200 UI/ml) <i>Ethicon</i>					rétropéritonéale et intra-abdominale et en chirurgie vasculaire, il ne modifie pas les complications liées à l'hémorragie et on ne dispose pas de comparaison à un traitement adjuvant des méthodes conventionnelles de l'hémostase (autre que SURGICEL).	
TISSEEL, solutions pour colle (fibrinogène humain 91 mg/ml et aprotinine synthétique, thrombine humaine 500 UI/ml) <i>Baxter</i>	Oui	Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes pour l'amélioration de l'hémostase L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés.	Inscription 01/07/2015	Important	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

* classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Renforcement des sutures en chirurgie vasculaire

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
EVICEL, solutions pour colle (protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine ; thrombine humaine) <i>Ethicon</i>	Oui	EVICEL est également indiqué chez l'adulte comme renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire.	Inscription 04/11/2009	Important	ASMR V par rapport aux autres traitements adjuvants en chirurgie quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture. En effet, si EVICEL augmente les succès de l'hémostase en chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale et en chirurgie vasculaire, il ne modifie pas les complications liées à l'hémorragie et on ne dispose pas de comparaison à un traitement adjuvant des méthodes conventionnelles de l'hémostase (autre que SURGICEL).	
TACHOSIL, matrice pour collage tissulaire (matrice de collagène équin ; fibrinogène 5,5 mg/cm ² et thrombine 2,0 UI mg/cm ² humains) <i>Takeda</i>		<u>Collage tissulaire et la chirurgie vasculaire</u> : 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	Extension d'indication 02/12/2009	Important	ASMR V par rapport aux autres traitements adjuvants pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire, 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.	
TISSEEL, solutions pour colle (fibrinogène humain 91 mg/ml et aprotinine synthétique, thrombine humaine 500 UI/ml) <i>Baxter</i>	Oui	Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés.	Inscription 01/07/2015	Important	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.	

05.2 Compérateurs non médicamenteux

D'autres traitements adjuvants non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical existent, notamment à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginates, 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. On ne dispose pas d'une liste exhaustive de ceux disponibles sur le marché. Ces dispositifs médicaux ne font pas l'objet d'une évaluation par la CNEDIMTS.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents de VERASEAL (fibrinogène humain - thrombine humaine) selon l'indication considérée sont les suivants :

- pour l'amélioration de l'hémostase : TACHOSIL (matrice pour collage tissulaire), EVICEL (solution pour colle), TISSEEL (solution pour colle) ;
- pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire : TACHOSIL (matrice pour collage tissulaire), EVICEL (solution pour colle), TISSEEL (solution pour colle).

Des traitements adjuvants non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical sont également disponibles et considérés comme des CCP de VERASEAL, la liste exhaustive de ces DM non évalués par la CNEDIMTS n'est pas disponible.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité VERASEAL (fibrinogène humain / thrombine humaine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis sous le nom de VISTASEAL depuis le 1^{er} novembre 2017, avec un libellé superposable (commercialisé depuis décembre 2019).

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (non requise)	AMM
Allemagne	Non (non requise)	AMM
Pays-Bas	Non (non requise)	AMM
Belgique	En cours	AMM
Espagne	En cours	AMM
Italie	En cours	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription repose sur 3 études cliniques de phase III randomisées, comparatives, en simple aveugle, ayant évalué l'efficacité hémostatique de VERASEAL (fibrinogène humain / thrombine humaine) :

- **En chirurgie vasculaire** : l'étude IG1101, comparative versus compression manuelle,
- **En chirurgie hépatique** : l'étude IG1102, comparative versus SURGICEL (matrice de cellulose oxydée régénérée ayant le statut de dispositif médical, disponible en France),
- **En chirurgie des tissus mous** : l'étude IG1103, comparative versus SURGICEL.

Aucune étude comparative versus une autre colle de fibrine ou un produit à base de thrombine n'a été fournie.

Le laboratoire a par ailleurs cité dans son dossier une étude de phase II/III (étude IG402, NCT00684047)⁷ ayant évalué VERASEAL versus la compression manuelle dans le renforcement des sutures en chirurgie vasculaire, étude conduite entre octobre 2008 et mai 2014. Cette étude avait été déposée par le laboratoire auprès de l'EMA en 2015 à l'appui d'une première demande d'AMM. Compte tenu notamment du dépôt de cette seule étude clinique, des nombreuses questions du CHMP concernant la qualité et l'intégrité des résultats de cette étude, et dans un contexte où les résultats des trois études de phase III ci-dessus étaient attendues, le CHMP avait considéré que l'AMM ne pouvait être octroyée⁸ et le laboratoire avait donc retiré cette première demande d'AMM. Cette étude n'a pas été prise en compte dans le rapport d'évaluation européen ayant conduit à l'octroi de l'AMM de VERASEAL en 2017. Pour ces différentes raisons, cette étude ne sera pas présentée dans le présent avis.

⁷ Chetter I, Stansby G, Sarralde JA et col; Investigators of the Fibrin Sealant Grifols Study Group. A Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Trial on the Safety and Efficacy of a Ready-to-Use Fibrin Sealant as an Adjunct to Hemostasis during Vascular Surgery. Ann Vasc Surg 2017;45:127-137.

⁸ European Medicines Agency. 22 October 2015. EMA/674875/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report VERASEAL. Procedure No. EMEA/H/C/003914/0000.

07.1 Efficacité

7.1.1 Renforcement des sutures en chirurgie vasculaire : étude IG1101

7.1.1.1 Méthode

Référence	Nenezić D, Ayguasanosa J, Menyhei G et col.; investigators of the Fibrin Sealant Grifols in Vascular Surgery Clinical Investigation Study Group. A prospective, single-blind, randomized, phase III study to evaluate the safety and efficacy of Fibrin Sealant Grifols as an adjunct to hemostasis compared with manual compression in vascular surgery. J Vasc Surg 2019;70(5):1642-1651.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01662856
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité hémostatique et la tolérance de la colle VERASEAL en comparaison à la compression manuelle chez des patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire avec mise en place d'une prothèse en PTFE sur l'anastomose latéro-terminale ou sur l'extrémité supérieure de l'anastomose artérielle d'abord vasculaire. L'étude a été réalisée en 2 parties : - Une partie préliminaire non comparative (partie 1), qui avait pour principal objectif de former les chirurgiens à la technique d'application de VERASEAL. Pendant cette période, tous les patients inclus ont reçu du VERASEAL, et les données d'efficacité et de tolérance ont également été collectées. - Une partie principale (partie 2), randomisée comparative versus compression manuelle, qui avait pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée versus compression manuelle, en simple aveugle⁹, en groupes parallèles. La randomisation était stratifiée sur le centre et le type d'intervention (pontage artériel périphérique / accès vasculaire d'un membre supérieur pour hémodialyse).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 2 août 2012 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 26 décembre 2015. Etude conduite dans 35 centres investigateur dans 4 pays (Etats-Unis, Hongrie, Serbie et Russie) ayant inclus au moins 1 patient. Aucun patient n'a été inclus en France.
Principaux critères d'inclusion	- Patients majeurs, hommes ou femmes, - Hémoglobine ≥ 8 g/dl (9 g/dl initialement porté à 8 g/dl par amendement du 16 décembre 2014), - Intervention chirurgicale vasculaire périphérique programmée (non urgente) et ouverte (interventions par laparoscopie et endovasculaires exclues) - Intervention avec pose de greffon en PTFE (polytétrafluoroéthylène) sur l'anastomose latéro-terminale (pontage fémoro-fémoral, fémoro-poplité, fémoro-distal, ilio-iliaque, ilio-fémoral, ilio-poplité, aorto-iliaque, aorto-fémoral, axillo-fémoral) ou accès vasculaire d'un membre supérieur pour hémodialyse (pontage artério-veineux). Ce dernier groupe ne devait pas représenter plus de 15% des patients randomisés. - Critères intra-opératoires : - o zone de saignement cible identifiable et d'intensité modérée¹⁰. - o saignement cible dont le contrôle par les techniques conventionnelles (dont sutures, ligatures, cautérisation) était jugé inefficace ou impraticable et nécessitait une méthode complémentaire afin d'assurer l'hémostase
Principaux critères de non inclusion	- Patients subissant une nouvelle intervention définie par une seconde intervention ou interventions successives de même localisation anatomique,

⁹ Les données des sujets participant à la partie principale (II) de l'étude, incluant l'attribution des traitements et les données d'efficacité accumulées, n'étaient pas connues promoteur, sauf pour le personnel en charge de l'approvisionnement en traitement.

	- Patients nécessitant d'autres procédures vasculaires pendant la même intervention (la pose d'un stent et/ou une endartériectomie de la même artère étaient autorisées), - Infection du site de l'intervention, - Antécédent de réaction sévère (anaphylaxie) au sang ou dérivés sanguins, ou à l'un des composants du traitement, à l'héparine ou à la protamine, - Antécédent d'intervention chirurgicale pendant les 30 jours précédant la visite de sélection, - Critères pendant l'intervention : saignement léger ou sévère¹⁰, complication pendant l'intervention ayant nécessité une réanimation ou un changement par rapport à l'intervention telle qu'initialement prévue, tout événement intervenu pendant l'intervention ayant entraîné le non-respect des critères d'inclusion (par exemple abandon de la pose de greffon en polytétrafluoro-éthylène), - Femmes enceintes.
Schéma de l'étude	Etude IG1101 Partie préliminaire Partie Principale
Traitements étudiés	Pendant l'intervention, les saignements étaient évalués après retrait du clamp ; en cas de saignement éligible à l'étude, le clamp était remplacé et l'enveloppe de randomisation ouverte. Les patients étaient alors traités par l'un des deux traitements de l'étude. Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir : Groupe VERASEAL : Le traitement était appliqué en goutte à goutte. Le clamp était maintenu en place pendant l'application puis enlevé 2 minutes après la fin de l'application du traitement. Si l'hémostase était insuffisante après l'application initiale (et avant la fin de la 4^{ème} minute à laquelle était évalué le critère de jugement principal), l'application était répétée, sans dépasser le volume maximal autorisé de 6 ml, et le clamp était enlevé 2 minutes après la fin de la 2^{ème} application. Aucune nouvelle application de VERASEAL n'était autorisée après la 4^{ème} minute. Groupe compressions manuelle :

¹⁰ Evaluation selon une échelle à 3 scores prédéfinie :

- Saignement léger : saignement affectant moins de 25% de la ligne de suture ou moins de 5 saignements sur la ligne de suture (saignements non pulsatiles, non en jet)
- **Saignement modéré** : saignement affectant au moins 25% de la ligne de suture ou plus de 5 saignements sur la ligne de suture ou présence d'au moins un saignement pulsatile sur la ligne de suture
- Saignement sévère : plus d'un saignement pulsatile sur la ligne de suture ou au moins 1 saignement en jet continu sur la ligne de suture.

	L'hémostase était recherchée au moyen de gazes ou d'éponges de laparotomie. La compression manuelle était poursuivie tant que nécessaire pendant les 10 minutes d'observation, y compris après l'évaluation de la 4^{ème} minute. Dans les deux groupes, les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement complémentaire (par exemple sutures additionnelles, et compression manuelle dans le groupe VERASEAL) pendant les 10 minutes de la période d'observation. Si un traitement complémentaire était nécessaire en raison d'un saignement mettant en jeu la sécurité du patient, il était prévu de comptabiliser le patient comme un échec. Dans ce cas, l'utilisation de VERASEAL ou d'un autre hémostatique dérivé du sang n'était pas autorisé.
Critère de jugement principal	<u>Proportion de patients ayant obtenu une hémostase à 4^{ème} minute après le début de l'administration du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale.</u> Etaient considérés comme des échecs tout nouveau saignement ou toute nouvelle application du traitement de l'étude après la 4^{ème} minute, et tout saignement abondant avec utilisation d'un autre traitement hémostatique que celui étudié entre le début de l'application du traitement de l'étude et la fermeture. L'hémostase était définie par l'absence ou l'arrêt du saignement étudié, selon le jugement de l'investigateur, autorisant la fermeture. Un nouveau saignement était défini par un saignement du site étudié nécessitant une nouvelle prise en charge (par exemple sutures additionnelles, compression manuelle) après l'obtention d'une hémostase initiale.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> - Délai d'obtention de l'hémostase, défini par le délai entre le début de l'application du traitement et le temps d'obtention de l'hémostase ou la fin de la période d'observation de 10 minutes si l'hémostase n'a pas été obtenue à ce moment (dans ce cas, le délai d'obtention de l'hémostase était censuré à la 10^{ème} minute), - Pourcentage cumulé de patients ayant présenté une hémostase du site étudié à la 5^{ème} minute, - Pourcentage cumulé de patients ayant présenté une hémostase du site étudié à la 7^{ème} minute, - Pourcentage cumulé de patients ayant présenté une hémostase du site étudié à la 10^{ème} minute. <u>Critères de jugement secondaires à visée exploratoire (sans gestion de la multiplicité)</u> Parmi les critères secondaires évalués à titre exploratoire (non inclus dans la hiérarchie prédéfinie) figurait la prévalence des échecs du traitement. Etaient considérés comme des échecs : - La persistance du saignement du site cible au-delà de la 4^{ème} minute, - Tout saignement soudain susceptible d'affecter la sécurité du patient, observé pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture chirurgicale, - Tout nouveau saignement du site cible après l'évaluation du critère principal à la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture chirurgicale, - Le recours à un traitement hémostatique alternatif ou toute manœuvre complémentaire pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture (y compris les traitements de l'étude).
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon de la partie 2 de l'étude reposait sur les hypothèses suivantes concernant le critère de jugement principal : - Une puissance d'au moins 80%, - Un pourcentage de patients chez lesquels l'hémostase serait obtenue à la 4^{ème} minute : 35% dans le groupe compression manuelle et 60% dans le groupe VERASEAL, - Un test exact de Fisher avec un risque α bilatéral fixé à 5%. Selon ces hypothèses, un total de 156 patients (104 patients dans le groupe VERASEAL et 52 dans le groupe compression manuelle) devait permettre de conclure avec une puissance de 80%. Afin de tenir compte que 5% des patients ne termineraient pas l'étude après la randomisation, cet effectif a été porté à 165 patients (110 patients dans le groupe VERASEAL et 55 dans le groupe compression manuelle).

Méthode d'analyse des résultats	<u>Les analyses principales comparatives de l'efficacité portaient uniquement sur la partie 2 de l'étude. Les résultats d'efficacité au cours de la phase 1 ont uniquement été décrits de façon descriptive.</u>
	Les analyses d'efficacité devaient être réalisées en population ITT. Il était également prévu d'analyser le critère de jugement principal en population PP. <u>Analyse du critère de jugement principal</u> L'analyse de la différence entre les groupes a été réalisée par un test exact de Fischer et en population ITT. En cas d'évaluation à la 4^{ème} minute manquante, le patient devait être comptabilisé comme un échec. VERASEAL était considéré comme supérieur à la compression manuelle si la différence entre les groupes était statistiquement significative et en faveur de VERASEAL. <u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> Le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une hémostase du site étudié à la 5^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} minute a été analysé de la même façon que le critère principal. Le délai d'obtention de l'hémostase a été analysé par un test du Log Rank, et estimé par un estimateur de Kaplan Meier (les patients chez lesquels l'hémostase n'était pas obtenue à la 10^{ème} minute étaient censurés à cette évaluation). La supériorité pouvait être testée sur ces critères, selon l'ordre prédéfini, uniquement si la supériorité de VERASEAL était démontrée sur le critère principal. <u>Populations d'analyse</u> - Population en intention de traiter (ITT) : Partie 1 : patients ayant satisfait les critères d'inclusion pendant l'intervention et que l'investigateur avait prévu de traiter par VERASEAL, Partie 2 : patients randomisés dans l'un des deux groupes. - Population per-protocole (PP) : patients de la population ITT après exclusion des patients ayant présenté au moins une déviation majeure du protocole susceptible d'affecter le critère principal de jugement. Les déviations majeures du protocole ont été analysées à l'occasion d'une réunion de revue ayant fait l'objet d'un rapport avant la clôture de la base. - Population d'analyse de la tolérance : patients ayant reçu le traitement de l'étude.

7.1.1.2 Résultats

L'analyse principale comparative n'ayant porté que sur la partie 2 de l'étude, seuls les données issues de cette partie sont détaillées dans l'avis. Les principaux résultats descriptifs issus de la partie 1 préliminaire sont mentionnés à titre indicatif.

► Effectifs (partie principale)

Au total, 166 patients ont été randomisés dans la partie principale de l'étude, dont 109 patients dans le groupe VERASEAL et 57 dans le groupe compression manuelle (populations ITT).

Dans les 2 groupes, la grande majorité des patients (> 97%) a terminé les 6 semaines de suivi. Les arrêts prématurés d'étude ont été peu fréquents.

Une déviation majeure au protocole considérée comme susceptible d'affecter les résultats du critère de jugement principal de l'efficacité a été rapportée pour 12 patients (11,0%) du groupe VERASEAL et 5 patients (8,8%) du groupe compression manuelle, patients qui n'ont donc pas été inclus dans la population per protocole (cf. tableau ci-après).

La disposition des patients est présentée dans la figure et le tableau ci-après.

Figure 1. Effectifs des patients de la partie principale de l'étude IG1101

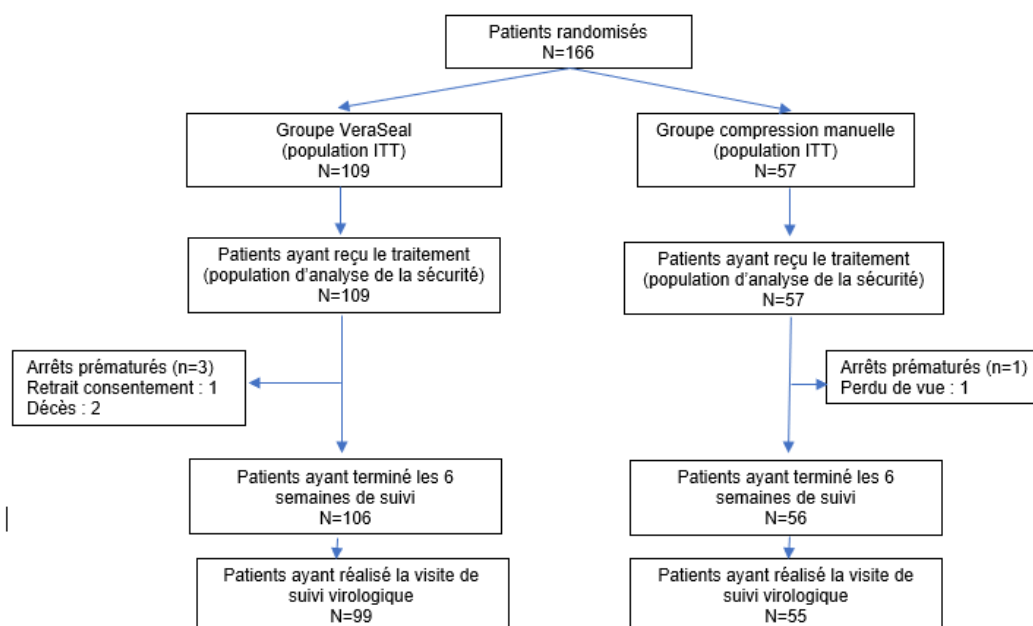


Tableau 1. Populations d'analyse de l'étude IG1101

	Groupe VERASEAL n, (%)	Groupe compression manuelle n, (%)
Patients randomisés	109	57
Population de tolérance	109 (100)	57 (100)
Population ITT	109 (100)	57 (100)
Population PP	97 (89)	52 (91,2)
Arrêts prématurés avant la semaine 6	3 (2,8)	1 (1,8)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (partie principale)

L'âge moyen des patients inclus était de 63,2 ans, avec près de la moitié des patients âgés d'au moins 65 ans. Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables dans les deux groupes (cf. tableau 2), bien que dans le groupe VERASEAL la proportion d'hommes et de patients caucasiens étaient plus élevées que dans le groupe compression manuelle.

L'indication chirurgicale la plus fréquente a été le pontage fémoro-poplité (48,6 % dans le groupe VERASEAL et 54,4 % dans le groupe compression manuelle), suivi du pontage ilio-fémoral et du pontage artérioveineux d'un membre supérieur pour hémodialyse.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IG1101

	Partie principale	
	VERASEAL (n=109)	Compression manuelle (n=57)
Age, ans		
Moyenne (ET)	63,72 (8,908)	62,04 (10,734)
Médiane	64,0	61,0
Groupes d'âges, n (%)		
Moins de 18 ans	0	0
18 à 64 ans	58 (53,2)	32 (56,1)
65 à 84 ans	51 (46,8)	25 (43,9)
85 ans et plus	0	0
Sexe, hommes, n (%)	76 (69,7)	31 (54,4)
Race, n (%)		
Caucasien	101 (92,7)	49 (86,0)
Noir ou américain d'origine africaine	6 (5,5)	8 (14,0)
Asiatique	2 (1,8)	0
Natif d'Hawaï ou autres îles du Pacifique	0	0
Multiple	0	0
Type de chirurgie, n (%)		
Pontage aorto-fémoral	5 (4,6)	1 (1,8)
Pontage aorto-iliaque	2 (1,8)	1 (1,8)
Pontage axillo-fémoral	4 (3,7)	1 (1,8)
Pontage fémoro-distal	2 (1,8)	0
Pontage fémoro-fémoral	6 (5,5)	4 (7,0)
Pontage fémoro-poplité	53 (48,6)	31 (54,4)
Pontage ilio-fémoral	20 (18,3)	8 (14,0)
Pontage ilio-iliaque	2 (1,8)	0
Pontage ilio-poplité	1 (0,9)	1 (1,8)
Pontage artérioveineux d'un membre supérieur pour hémodialyse	14 (12,8)	10 (17,5)

► Exposition au traitement (partie principale)

Pendant la partie principale de l'étude, le volume moyen de VERASEAL utilisé a été de 4,31 ml (médiane : 4,5 ; min-max : 0,3-9,0).

Vingt patients (18,3%, n=20/109) ont nécessité une nouvelle application de VERASEAL avant l'évaluation de la 4^{ème} minute, le plus souvent en raison d'un saignement résiduel à l'ouverture du clamp (n=18/20 ; 16,5% de la population totale). Pour 2 patients (1,8%) le motif était la survenue d'un nouveau saignement sur le site de l'intervention après obtention de l'hémostase et pour 1 patient (0,9%) un problème d'adhérence du produit.

Pour information, au cours de la phase préliminaire, le taux de ré-application au cours des 4 premières minutes a été de 50,8%% (n=30/59).

► Recours aux produits sanguins (partie principale)

Période intra-opératoire (à partir du début de l'application du traitement jusqu'à la fermeture chirurgicale)

Pendant l'intervention, un « produit sanguin » a été administré à 19,3% (n=21/109) des patients du groupe VERASEAL et 12,3% (n=7/57) des patients du groupe compression manuelle. Il s'agissait essentiellement de « substituts du plasma ou de fractions protéiques plasmatiques » (respectivement 18,3% et 8,8% des patients), et dans une moindre mesure d'un « autre produit sanguin » (respectivement 1,8% et 3,5% des patients).

Période post-opératoire (à partir de la fermeture chirurgicale et jusqu'à la fin de l'étude)

Après l'intervention, un « produit sanguin » a été administré à 45,9% (n=50/109) des patients du groupe VERASEAL et 29,8% (n=17/57) des patients du groupe compression manuelle. Il s'agissait essentiellement de « substituts du plasma ou de fractions protéiques plasmatiques » (respectivement 41,3% et 24,6% des patients), et dans une moindre mesure d'un « autre produit sanguin » (respectivement 13,8% et 12,3% des patients).

► **Critère de jugement principal : hémostase atteinte à 4 min après application du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale, évalué par l'investigateur, en population ITT (partie 2 de l'étude)**

La proportion de patients ayant obtenu une hémostase à 4 min après le début de l'application du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale a été plus élevée dans le groupe VERASEAL que dans le groupe compression manuelle : 76,1 % (n=83/101) versus 22,8% (n=13/57), soit un RR de 3,337 IC95% [2,047 ;5,445] (p<0,001).

Ce résultat a été conforté par l'analyse réalisée sur la population per protocole (77,3% versus 23,1% ; p<0,001).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés.

A titre informatif, au cours de la partie préliminaire de l'étude, 55,9 % (n=33/59) des patients traités par VERASEAL ont obtenu une hémostase à la 4^{ème} minute.

► **Critères de jugement secondaires, évalués par l'investigateur, avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)**

La supériorité de VERASEAL par rapport à la compression manuelle ayant été démontrée sur le critère principal de l'étude, l'analyse séquentielle (supériorité) des 4 critères secondaires prédéfinis a été réalisée : délai jusqu'à obtention de l'hémostase, pourcentages cumulés de patients ayant obtenu une hémostase du site cible à la 5^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} minute.

La supériorité de VERASEAL en comparaison à la compression manuelle a été démontrée sur ces différents critères. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés (en population ITT) – partie principale de l'étude IG1101

	Groupe VERASEAL (n=109)	Groupe compression manuelle (n=57)	Odds ratio* (IC95%)	p
1. Délai moyen hémostase, min (ET)	5,1 (0,21)	8,2 (0,35)		<0,001
2. Hémostase* à la 5 ^{ème} minute, n (%)	88 (80,7)	16 (28,1)	2,876 (1,879; 4,402)	<0,001
3. Hémostase* à la 7 ^{ème} minute, n (%)	92 (84,4)	20 (35,1)	2,406 (1,675; 3,455)	<0,001
4. Hémostase* à la 10 ^{ème} minute, n (%)	96 (88,1)	26 (45,6)	1,931 (1,442; 2,585)	<0,001

* Proportion cumulée de patients

► **Critères de jugement secondaire exploratoire évalué par l'investigateur sans gestion de la multiplicité des analyses**

Les résultats sur le taux d'échec au traitement, analysé sans gestion de la multiplicité des analyses et donc à titre exploratoire, sont présentés dans le tableau ci-dessous à titre informatif. Il apparaît que le principal motif d'échec a été la persistance du saignement au-delà de la 4^{ème} minute.

Tableau 4. Echecs du traitement évalué (population ITT) – partie principale de l'étude IG1101

	VERASEAL (n=109) n (%)	Compression manuelle (n=57) n (%)
Echec du traitement	26 (23,9)	44 (77,2)
Motif (plusieurs motifs possibles)		
Persistance du saignement au-delà de la 4 ^{ème} minute	25 (22,9)	44 (77,2)
Saignement brutal susceptible d'affecter la sécurité du patient*	4 (3,7)	2 (3,5)
Nouveau saignement du site après la 4 ^{ème} minute **	1 (0,9)	3 (5,3)
Recours à un autre traitement hémostatique ou prise en charge complémentaire ***	2 (1,8)	6 (10,5)
Ré-application du traitement de l'étude après la 4 ^{ème} minute \$	0	24 (42,1)

* observé pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture

** après l'évaluation de la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture

*** pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture (y compris les traitements de l'étude)

\$ uniquement dans le groupe compression manuelle, le traitement pouvait être réappliqué après la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture chirurgicale, mais comptabilisé comme un échec du traitement.

A titre informatif, pendant la phase préliminaire de l'étude, 26 des 59 patients traités par VERASEAL (44,1%) ont eu un échec du traitement.

7.1.2 Amélioration de l'hémostase : étude IG1102 en chirurgie hépatique et étude IG1103 dans la chirurgie des tissus mous

7.1.2.1 Méthode

	Etude IG1102	Etude IG1103
Référence	Bjelović M, Ayguasanosa J, Kim RD et col. A Prospective, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant Grifols as an Adjunct to Hemostasis as Compared to Cellulose Sheets in Hepatic Surgery Resections. J Gastrointest Surg 2018;22(11):1939-1949.	Lakshman S, Aqua K, Stefanovic A et col. A Prospective, Single-Blind, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fibrin Sealant Grifols as an Adjunct to Hemostasis During Soft Tissue Open Surgery. J Invest Surg;33(3):218-230.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01754480	N° d'enregistrement : NCT01731938
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité hémostatique de la colle VERASEAL chez des patients bénéficiant : d'une chirurgie de résection hépatique. d'une chirurgie ouverte d'un tissu mou.	
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité sur le critère de jugement principal (avec analyse de supériorité en cas de démonstration de la non-infériorité), multicentrique, internationale, randomisée, versus SURGICEL (dispositif médical à base de cellulose oxydée régénérée) ¹¹ , en simple aveugle ¹² , en groupes parallèles. Ces études ont été réalisées en 2 parties : - Une partie préliminaire (partie 1), qui avait pour principal objectif de former les chirurgiens à la technique d'application de VERASEAL. Pendant cette période, les données d'efficacité et de tolérance ont également été collectées. - Une partie principale (partie 2), qui avait pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance. Dans les deux parties de l'étude, les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 (VERASEAL/SURGICEL) au moyen d'enveloppes scellées. La randomisation était stratifiée par centre.	
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 22 mars 2013 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 28 décembre 2015 Etude conduite dans 37 centres investigateur dans 4 pays (Etats-Unis, Hongrie, Serbie et Russie) ont inclus au moins 1 patient (dont aucun centre en France)	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 19 novembre 2012 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 4 juin 2015 Etude conduite dans 32 centres investigateur dans 3 pays (Etats-Unis, Hongrie et Serbie) ont inclus au moins 1 patient (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	- Patients des deux sexes, sans limite d'âge ¹³ - Hémoglobine ≥ 8 g/dl - Intervention chirurgicale programmée (non-urgente), ouverte (non laparoscopique) - Critères intra-opératoires : o zone de saignement cible identifiable et saignement d'intensité modérée ¹⁰ .	

¹¹ Hémostatique d'origine végétale, résorbable sur le site d'application et dont l'action principale est mécanique

¹² Les données des sujets participant à la partie principale (II) de l'étude, incluant l'attribution des traitements et les données d'efficacité accumulées, n'étaient pas connues promoteur, sauf pour le personnel en charge de l'approvisionnement en traitement.

¹³ Etude IG1102 : restriction à l'adulte par amendement au protocole en mars 2015.

	○ saignement cible dont le contrôle par les techniques conventionnelles (dont sutures, ligatures, clips, cautérisation, ablation par radiofréquence...) était jugé inefficace ou impraticable et nécessitait une méthode complémentaire afin d'assurer l'hémostase.	
	- Résection hépatique (résection cunéiforme ou anatomique d'au moins un segment ou d'un volume tissulaire équivalent).	- Intervention chirurgicale touchant un tissu mou rétropéritonéal ou pelvien¹⁴.
Principaux critères de non-inclusion	- Infection du site opératoire, - Antécédent de réaction sévère (anaphylaxie) au sang ou dérivés sanguins, - Antécédent de sensibilité à l'un des composants de VERASEAL ou SURGICEL, - Antécédent d'intervention chirurgicale à visée thérapeutique pendant les 30 jours précédant la visite de sélection, - Critères pendant l'intervention : saignement léger* ou sévère*, complication pendant l'intervention ayant nécessité une réanimation ou un changement par rapport à l'intervention telle qu'initialement prévue, application d'un hémostatique sur le site opératoire avant l'application du traitement de l'étude.	
	- Résection liée à un traumatisme, - Patients devant bénéficier d'une transplantation d'organe ou d'une autre intervention majeure (les interventions sur le pancréas, la vésicule biliaire, le canal biliaire ou les intestins étaient autorisées) pendant la même intervention chirurgicale.	- Intervention liée à un traumatisme, - Patients devant bénéficier d'une transplantation d'organe pendant la même intervention chirurgicale.
Schéma de l'étude	Etudes IG1102 et IG1103 Partie Principale <pre> graph LR A[Pré-sélection] --> B[Visite initiale] B --> C[Randomisation] C --> D[VeraSeal] C --> E[Surgicel] D --> F[Jour 2] E --> F F --> G[Jour 7] G --> H[Jour 14] H --> I[Sem. 6] I --> J[Mois 3] </pre> Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une phase de pré-sélection, suivie d'une visite initiale. Les patients sont ensuite randomisés dans l'un des deux groupes de traitement : VeraSeal ou Surgicel. L'intervention a lieu le Jour 0. Une évaluation est réalisée 6 heures après la fermeture. Les évaluations post-opératoires sont effectuées aux Jours 2, 7, 14, à la Semaine 6, et au Mois 3.	
Traitements étudiés	Groupe VERASEAL : Le traitement devait être appliqué sur toute la surface cible, par pulvérisation dans l'étude IG1102 et par en goutte à goutte ou par pulvérisation dans l'étude IG1103. Si l'hémostase était jugée insuffisante avant l'évaluation à la 4^{ème} minute, une quantité supplémentaire du traitement pouvait être appliquée, sans dépasser le volume total autorisé de 12 ml. Groupe SURGICEL : L'investigateur devait appliquer des compresses de dimension adaptée. Si l'hémostase était jugée insuffisante avant l'évaluation à la 4^{ème} minute, de nouvelles compresses pouvaient être appliquées, dans la limite des 4 compresses fournies. Après la 4^{ème} minute, aucune nouvelle application de VERASEAL ou SURGICEL n'était autorisée. Dans les deux groupes, pendant les 10 minutes de la période d'observation,	

¹⁴ Les interventions chirurgicales urologiques, gynécologiques, pelviennes ou rétropéritonéales générales suivantes étaient éligibles : néphrectomie simple ou radicale, surrénalectomie totale, prostatectomie totale, pyéloplastie, cystectomie radicale, hystérectomie simple ou totale, lymphadénectomies, résections tumorales rétropéritonéales, mastopexies et abdominoplasties.

	les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement complémentaire, dont les hémostatiques (y compris la compression manuelle). Si un traitement complémentaire était néanmoins nécessaire en raison d'un saignement mettant en jeu la sécurité du patient, il était prévu de comptabiliser le patient comme un échec. Dans ce cas, l'utilisation de VERASEAL ou d'un autre hémostatique dérivé du sang n'était pas autorisé.
Critère de jugement principal	<u>Hémostase à la 4^{ème} minute après le début de l'administration du traitement, évaluée par l'investigateur, définie par le pourcentage de patients chez lesquels l'hémostase était obtenue à la 4^{ème} minute (T₄) et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale.</u> La définition des échecs et de l'hémostase étaient identiques à l'étude IG1101 (cf. 7.1.1.1).
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec gestion de la multiplicité)</u> - Pourcentage cumulé de patients ayant obtenu une hémostase à la 3^{ème} minute, - Délai d'obtention de l'hémostase, défini par le délai entre le début de l'application du traitement et le temps d'obtention de l'hémostase ou la fin de la période d'observation de 10 minutes si l'hémostase n'a pas été obtenue à ce moment (dans ce cas, le délai d'obtention de l'hémostase était censuré à la 10^{ème} minute), - Pourcentage de patients ayant présenté une hémostase à la 2^{ème} minute. <u>Critères de jugement secondaires à visée exploratoire (sans gestion de la multiplicité)</u> Parmi les critères secondaires évalués à titre exploratoire (non inclus dans la hiérarchie prédéfinie) figurait la prévalence des échecs du traitement. La définition des échecs étaient identiques à l'étude IG1101 (cf. 7.1.1.1).
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon de la partie principale de l'étude (partie 2) reposait sur les hypothèses suivantes relatifs au critère de jugement principal : - Démonstration de la non-infériorité avec une puissance d'au moins 80%, - Pourcentage de patients obtenant une hémostase à la 4^{ème} minute : 60% dans le groupe SURGICEL et 65% dans le groupe VERASEAL, - Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des pourcentages de succès (VERASEAL versus SURGICEL) $\geq 80\%$ pour conclure à la non-infériorité, - 5% d'arrêts prématurés. Selon ces hypothèses et avec une randomisation 1 :1, un total de 224 patients (112 dans chaque groupe) devait être inclus. Selon l'hypothèse que 50% des patients présélectionnés ne présenteraient pas les critères d'éligibilité intra-opératoire, il était prévu de présélectionner environ 448 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Les analyses principales comparatives de l'efficacité portaient uniquement sur la partie 2 de l'étude. Les résultats d'efficacité au cours de la phase 1 ont été décrits de façon descriptive.</u> Les analyses d'efficacité devaient être réalisées en population ITT. Il était également prévu d'analyser le critère de jugement principal en population PP. <u>Analyse du critère de jugement principal</u> La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport du pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase à la 4^{ème} minute (VERASEAL versus SURGICEL) était supérieure à 0,8. En cas de démonstration de la non-infériorité, la supériorité serait déclarée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était supérieure à 1. En cas d'évaluation manquante à la 4^{ème} minute, le patient était comptabilisé comme un échec. <u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> Si la non-infériorité du critère de jugement principal était démontrée, il était prévu d'analyser les critères secondaires avec une hypothèse de supériorité, selon l'ordre prédéfini. Pour le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une hémostase, la comparaison intergroupe était réalisée un modèle logistique ordinal à odds proportionnels. Pour le délai d'obtention de l'hémostase, un test du Log Rank était utilisé, et il était estimé par un estimateur de Kaplan Meier (les patients chez lesquels l'hémostase n'était pas obtenue à la 10^{ème} minute étaient censurés à cette évaluation).

7.1.2.2 Résultats de l'étude IG1102 en chirurgie hépatique

L'analyse principale comparative n'ayant porté que sur la partie 2 de l'étude, seuls les données issues de cette partie sont détaillées dans l'avis. Les principaux résultats descriptifs issus de la partie 1 préliminaire sont mentionnés à titre indicatif.

► Effectifs (partie principale)

Au total, 224 patients ont été randomisés dans la partie principale de l'étude, dont 111 patients dans le groupe VERASEAL et 113 dans le groupe SURGICEL. Environ 90% des patients du groupe VERASEAL et 89% des patients du groupe SURGICEL ont terminé les 6 semaines de suivi. La disposition des patients est présentée dans la figure et le tableau ci-après.

Figure 2 : Effectifs des patients de l'étude IG1102 – partie principale

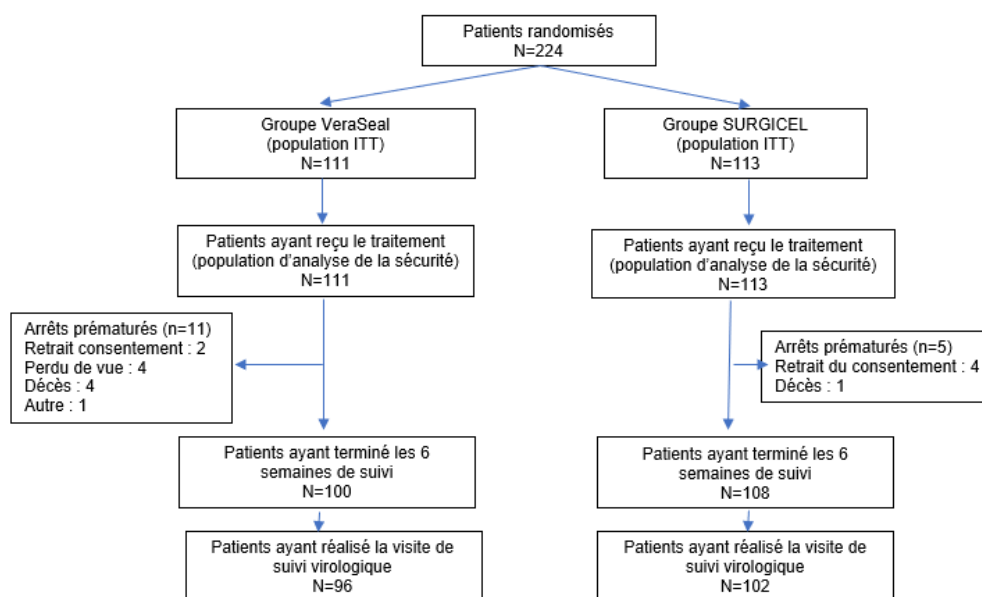


Tableau 5. Populations d'analyse de l'étude IGG1102

	Groupe VERASEAL n, (%)	Groupe SURGICEL n, (%)
Patients randomisés	111 (100)	113 (100)
Population de tolérance	111 (100)	113 (100)
Population ITT	111 (100)	113 (100)
Population PP	87 (78,4)	100 (88,5)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (partie principale)

L'âge moyen des patients dans le groupe VERASEAL était de 59,9 ans et dans le groupe SURGICEL de 57,7 ans, avec environ un tiers des patients âgés de plus de 65 ans. Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables dans les deux groupes (cf. tableau 6).

La surface de la zone de saignement était majoritairement moyenne (>10 et < 100 cm²), pour plus de 83 % des patients de chaque groupe.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie, étude IG1102 (partie principale)

	Partie principale	
	VeraSeal (n=111)	SURGICEL (n=113)
Age, ans		
Moyenne (ET)	59,87 (12,222)	57,71 (13,595)
Médiane	61,00	61,00
Groupes d'âges, n (%)		
Moins de 18 ans	0	0
18 à 64 ans	70 (63,1)	76 (67,3)
65 à 84 ans	41 (36,9)	37 (32,7)
85 ans et plus	0	0
Sexe, hommes, n (%)	59 (53,2)	63 (55,8)
Race, n (%)		
Caucasien	106 (95,5)	103 (91,2)
Noir ou américain d'origine africaine	1 (0,9)	2 (1,8)
Asiatique	4 (3,6)	6 (5,3)
Autre, multiple ou non précisé	0	2 (1,8)
Surface de la zone de saignement traitée, n (%)		
Petite (≤ 10 cm ²)	10 (9,0)	13 (11,5)
Moyenne (>10 et ≤ 100 cm ²)	93 (83,8)	94 (83,2)
Grande (>100 cm ²)	8 (7,2)	6 (5,3)

► Exposition au traitement (partie principale)

Le volume moyen de VERASEAL utilisé a été de 8,61 ml (médiane : 6 ; min-max : 3-12).

Dix patients (9%, n=10/111) ont nécessité une nouvelle application de VERASEAL avant l'évaluation de la 4^{ème} minute, le plus souvent en raison d'un saignement résiduel à l'ouverture du clamp (n=6/10 ; 5,4% de la population totale). Pour 3 patients (2,7%) le motif était un volume insuffisant pour couvrir entièrement le domaine d'application prévu, et pour un patient (0,9%) la survenue d'un nouveau saignement sur le site de l'intervention après obtention de l'hémostase.

Le nombre de compresses de SURGICEL utilisées a été de 1,6 en moyenne (médiane : 2). Dix-sept patients (15 % n=17/113) ont nécessité une nouvelle utilisation de SURGICEL avant l'évaluation de la 4^{ème} minute, le plus souvent en raison d'un saignement résiduel (n=12/17 ; 10,6 % de la population totale). Pour 4 patients (n=4/17 ; 3,5 % de la population totale) le motif était la survenue d'un nouveau saignement sur le site de l'intervention après obtention de l'hémostase, et pour un patient (n=1/17 ; 0,9 % de la population totale) il s'agissait d'un volume insuffisant pour couvrir entièrement le domaine d'application prévu.

► Critères de jugement principal : hémostase atteinte à 4 min après application du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale, évalué par l'investigateur, en population ITT (partie principale)

Le pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase à 4 minutes après le début de l'application du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale a été de 92,8% dans le groupe VERASEAL (n=103/111) et de 80,5% dans le groupe SURGICEL (n=91/113), soit un RR de 1,152 (IC95% [1,038 ; 1,279]).

Conformément au protocole, la non-infériorité (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% supérieure à 0,8) puis la supériorité infériorité (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% supérieure à 1 ; p=0,01) de VERASEAL par rapport à la compression manuelle ont été démontrées. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% étant supérieure au seuil prédéfini de 1, la supériorité a également été démontrée (p=0,01).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés. Ces résultats ont été confortés par l'analyse en population per protocole (98,9 % versus 85 %, RR=1,163 (IC95% [1,068 ; 1,267], p<0,001 pour la supériorité).

A titre informatif, lors de la phase préliminaire de l'étude, 80,8 % des patients du groupe VERASEAL, et 55,1 % des patients du groupe SURGICEL ont obtenu une hémostase à la 4^{ème} minute (population ITT).

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation), évalués par l'investigateur (partie principale de l'étude)

Conformément au protocole, la non-infériorité de VERASEAL par rapport à SURGICEL ayant été démontrée sur le critère principal de l'étude, l'analyse des critères secondaires hiérarchisés (supériorité) a été réalisée.

La supériorité de VERASEAL par rapport à SURGICEL a été démontrée sur les 3 critères prédéfinis. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 7. Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés (en population ITT) – partie principale de l'étude IG1102

	VERASEAL (n=111)	SURGICEL (n=113)	RR (IC95%)	p
1. Hémostase* à la 3 ^{ème} minute, n (%)	95 (85,6)	71 (62,8)	1,36 (1,16;1,60)	<0,001
2. Délai médian hémostase, min	2,0 IC95% [2 ;3]	3,0 IC95% [2 ;3]	-	<0,001
3. Hémostase* à la 2 ^{ème} minute, n (%)	62 (55,9)	47 (41,6)	1,34 (1,02, 1,77)	p=0,045

* Proportion cumulée de patients

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

Les résultats sur le taux d'échec au traitement, analysé sans gestion de la multiplicité des analyses et donc à titre exploratoire, sont présentés dans le tableau ci-dessous à titre informatif.

Tableau 8. Echec du traitement évalué (population ITT) – partie principale de l'étude IG1102

	VERASEAL (n=111) n (%)	SURGICEL (n=113) n (%)
Echec du traitement	8 (7,2)	22 (19,5)
Motif (plusieurs motifs possibles)		
Persistance du saignement au-delà de la 4 ^{ème} minute	8 (7,2)	21 (18,6)
Saignement brutal susceptible d'affecter la sécurité du patient *	0	1 (0,9)
Nouveau saignement du site après la 4 ^{ème} minute **	0	4 (3,5)
Recours à un autre traitement hémostatique ou prise en charge complémentaire ***	1 (0,9)	9 (8,0)
Ré-application du traitement de l'étude après la 4 ^{ème} minute [§]	1 (0,9)	1 (0,9)

* observé pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture

** après l'évaluation de la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture

*** pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture (y compris les traitements de l'étude)

§ : le traitement de l'étude pouvait être réappliqué après la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture chirurgicale, mais comptabilisé comme un échec du traitement.

A titre informatif, pendant la phase préliminaire de l'étude, 19,2% (n=10/52) des patients traités par VERASEAL et 44,9% (n=22/49) des patients traités par SURGICEL ont été en échec du traitement.

7.1.2.3 Résultats de l'étude IG1103 en chirurgie des tissus mous

L'analyse principale comparative n'ayant porté que sur la partie 2 de l'étude, seuls les données issues de cette partie sont détaillées dans l'avis. Les principaux résultats descriptifs issus de la partie 1 préliminaire sont mentionnés à titre indicatif.

► Effectifs (partie principale)

Au total, 224 patients ont été inclus dans la partie principale de l'étude, dont 116 dans le groupe VERASEAL et 108 dans le groupe SURGICEL.

Une proportion similaire de patients a arrêté prématurément le traitement dans les deux groupes de traitement (entre 11 et 12%) et n'a pas été au terme des 6 semaines de suivi.

La disposition des patients est présentée dans la figure et le tableau ci-après.

Figure 3. Effectifs des patients de l'étude IG1103 – partie principale

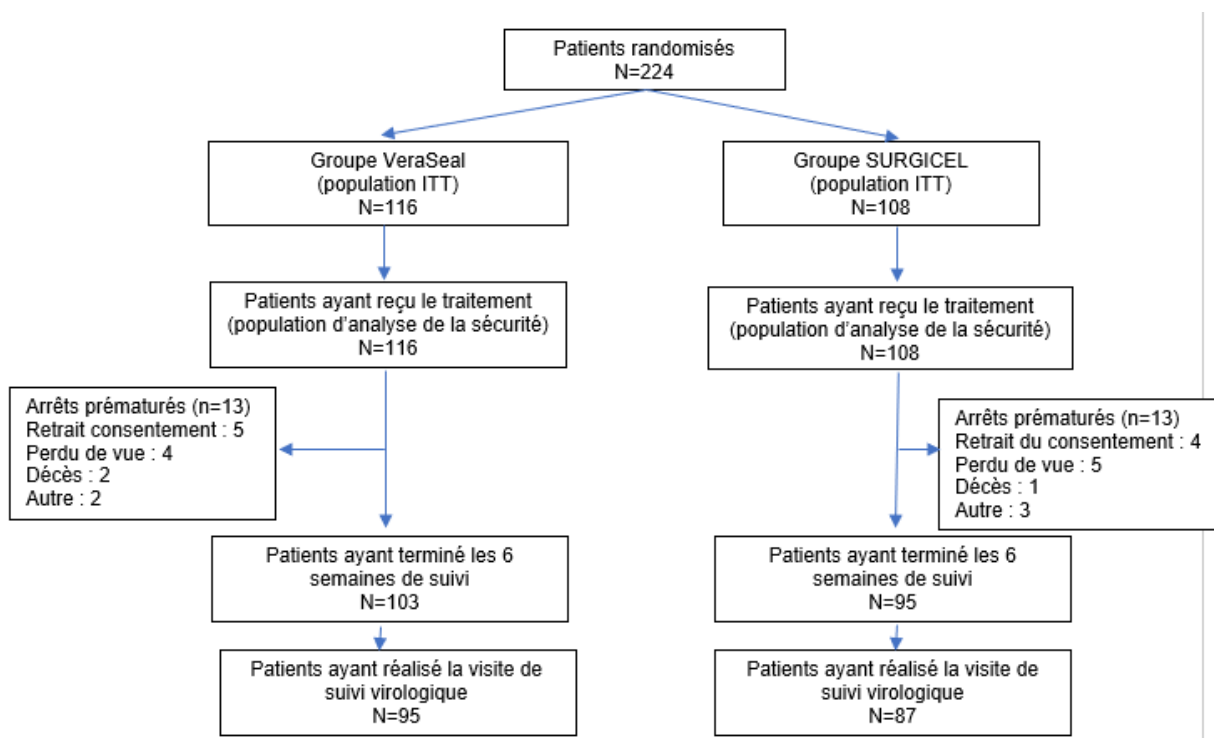


Tableau 9. Populations d'analyse de l'étude IG1103

	Groupe VERASEAL n, (%)	Groupe SURGICEL n, (%)
Patients randomisés	116	108
Population ITT	116 (100)	108 (100)
Population PP	104 (89,7)	102 (94,4)
Population de tolérance	116 (100)	108 (100)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (partie principale)

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables dans les deux groupes (cf. tableau ci-dessous). L'âge moyen des patients était inférieur à 50 ans dans les deux groupes de traitement, et les femmes représentaient plus de 75% des patients inclus.

Les indications chirurgicales les plus fréquentes étaient l'abdominoplastie et l'hystérectomie simple ou radicale, représentant chacune environ un tiers des interventions.

La surface de la zone de saignement était petite (<10 cm²) ou moyenne (>10 et <100 cm²) pour la quasi-totalité des patients.

Tableau 10. Caractéristiques des patients et de la maladie inclus dans l'étude IG1103 (population ITT - partie principale)

	Partie principale	
	VERASEAL (n=116)	SURGICEL (n=108)
Age, ans		
Moyenne (ET)	48,51 (14,369)	46,72 (14,330)
Médiane	46,00	45,00
Groupes d'âges, n (%)		
Moins de 18 ans	1 (0,9)	0
18 à 64 ans	98 (84,5)	90 (83,3)
65 à 84 ans	16 (13,8)	18 (16,7)
85 ans et plus	1 (0,9)	0
Sexe, hommes, n (%)	29 (25,0)	22 (20,4)
Race, n (%)		
Caucasien	93 (80,2)	81 (75,0)
Noir ou américain d'origine africaine	22 (19,0)	25 (23,1)
Asiatique	1 (0,9)	1 (0,9)
Autre, multiple ou non précisé	0	1 (0,9)
Type de chirurgie		
Abdominoplastie	40 (34,5)	37 (34,3)
Lymphadénectomie	2 (1,7)	1 (0,9)
Mastopexie	0	2 (1,9)
Pyéloplastie	1 (0,9)	0
Cystectomie radicale	14 (12,1)	8 (7,4)
Prostatectomie radicale	8 (6,9)	7 (6,5)
Résection tumorale rétropéritonéale	0	0
Hystérectomie simple ou radicale	39 (33,6)	39 (36,1)
Néphrectomie simple ou radicale	10 (8,6)	14 (13,0)
Chirurgie hors définition du protocole	2 (1,7)	0
Surface de la zone de saignement traitée, n (%)		
Petite (≤ 10 cm ²)	54 (46,6)	51 (48,6)
Moyenne (>10 et ≤ 100 cm ²)	60 (51,7)	56 (53,3)
Grande (>100 cm ²)	2 (1,7)	1 (1,0)

► Exposition au traitement (partie principale)

Le volume moyen de VERASEAL utilisé a été de 8,27 ml (médiane : 8,40 ; min-max : 1,2-18). Quarante-trois patients (37,1%) ont nécessité une nouvelle application de VERASEAL avant l'évaluation de la 4^{ème} minute, le plus souvent en raison d'un saignement résiduel à l'ouverture du clamp (n=30/43 ; 25,9%). Pour 7 patients (6%) le motif était un volume insuffisant pour couvrir entièrement le domaine d'application prévu. Pour cinq patients (4,3%) la nouvelle application était due à la survenue d'un nouveau saignement sur le site de l'intervention après obtention de l'hémostase, et pour un patient (0,9 %), le film n'a pas adhéré fermement à la zone d'application prévue.

Le nombre de compresses de SURGICEL utilisées a été de 1,5 en moyenne (médiane : 1). Quarante-cinq patients (41,7%) ont nécessité une nouvelle utilisation de SURGICEL avant l'évaluation de la 4^{ème} minute, le plus souvent en raison d'un saignement résiduel (n=41/45 ; 38 %). Pour un patient (n=1/45, 0,9 %) le motif était la survenue d'un nouveau saignement sur le site de l'intervention après obtention de l'hémostase, et pour quatre patients (n=4/45, 3,7 %) il s'agissait d'un volume insuffisant pour couvrir entièrement le domaine d'application prévu.

► Critères de jugement principal : hémostase atteinte à 4 min après application du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale, évalué par l'investigateur, en population ITT (partie principale)

Le pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase 4 minutes après le début de l'application du traitement et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale a été de 82,8% dans le groupe VERASEAL (n=96/116) et de 77,8% dans le groupe SURGICEL (n=84/108), soit un rapport de 1,094 IC95% [0,934 ; 1,213] (p= NS pour la supériorité).

Conformément au protocole, la non-infériorité de VERASEAL par rapport à SURGICEL a été démontrée (borne inférieure de l'IC95% > 0,8), mais pas sa supériorité (borne inférieure de l'IC95% < 1).

Ces résultats ont été confortés par l'analyse dans la population per protocole.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés.

A titre informatif, lors de la période préliminaire de l'étude, 90,2 % des patients du groupe VERASEAL et 78,8 % des patients du groupe SURGICEL ont obtenu une hémostase à la 4^{ème} minute.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation), évalués par l'investigateur (partie principale)

Conformément au protocole, la non-infériorité de VERASEAL par rapport à SURGICEL ayant été démontrée sur le critère principal de l'étude, l'analyse des critères secondaires hiérarchisés a été réalisée (test de supériorité) :

- Le pourcentage cumulé de patients ayant obtenu une hémostase à la 3^{ème} minute a été supérieur dans le groupe VERASEAL en comparaison au groupe SURGICEL : 75,9% versus, 60,2 %, soit un RR=1,26 IC95% [1,048 ; 1,516], p=0,015.
- La supériorité du VERASEAL n'a pas été démontrée sur le critère suivant de la hiérarchie, le délai médian d'obtention de l'hémostase : 2 minutes (IC95% [2 ;3]) dans le groupe VERASEAL et 3 minutes (IC95% [2 ;3]) dans le groupe SURGICEL (p=0,06). L'analyse séquentielle a donc été interrompue.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses (partie principale)

Les résultats sur le taux d'échec au traitement, analysé sans gestion de la multiplicité des analyses et donc à titre exploratoire, sont présentés dans le tableau ci-dessous à titre informatif.

Tableau 11. Echecs du traitement évalué (population ITT) – partie principale de l'étude IG1103

	VERASEAL (n=116) n (%)	SURGICEL (n=108) n (%)
Echec du traitement	20 (17,2)	24 (22,2)
Motif (plusieurs motifs possibles)		
Persistance du saignement au-delà de la 4 ^{ème} minute	16 (13,8)	23 (21,3)
Saignement brutal susceptible d'affecter la sécurité du patient *	3 (2,6)	3 (2,8)
Nouveau saignement du site **	5 (4,3)	3 (2,8)
Recours à un autre traitement hémostatique ou prise en charge complémentaire ***	9 (7,8)	18 (16,7)
Ré-application du traitement de l'étude\$	2 (1,7)	0

* observé pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture

** après l'évaluation de la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture

*** pendant les 10 minutes d'observation et jusqu'à la fermeture (y compris les traitements de l'étude)

\$: le traitement de l'étude pouvait être réappliqué après la 4^{ème} minute et jusqu'à la fermeture chirurgicale, mais comptabilisé comme un échec du traitement.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études IG1101, IG1102, IG1103, dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

La population d'analyse pour la tolérance a inclus 500 patients traités par VERASEAL au cours des 3 études cliniques IG1101, IG1102 et IG1103 (168 patients ayant reçu une chirurgie vasculaire, 163 une chirurgie de résection hépatique et 169 une chirurgie des tissus mous).

L'analyse a porté sur les données recueillies sur l'ensemble des études, partie I préliminaire et partie II principale.

Les événements indésirables (EI) pris en compte pour cette analyse ont été ceux observés entre le début de l'application du traitement et la visite de la 6^{ème} semaine.

7.3.1.1 Etude IG1101 : chirurgie vasculaire

Sur l'ensemble de l'étude (partie préliminaire et partie principale), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 81 % (n=136/168) dans le groupe VERASEAL et de 77,2 % (n=44/57) dans le groupe compression manuelle.

Au total 4 patients (2,4%) des groupes VERASEAL et 3 (5,3%) du groupe compression manuelle ont eu une thrombose ou une ré-occlusion du greffon. Une infection du site opératoire a été rapportée chez 5 patients (3,0%) traités par VERASEAL et 1 patient (1,8%) traité par compression manuelle.

Les EI les plus fréquents, rapportés chez au moins 5% des patients de l'un des groupes, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 82. Evénements indésirables survenus chez au moins 5% des patients (population tolérance)

	Partie préliminaire	Partie principale	
	VERASEAL (n=59)	VERASEAL (n=109)	Compression manuelle (n=57)
Patients avec au moins 1 EI	45 (76,3)	91 (83,5)	44 (77,2)
Douleur liée à la procédure	24 (40,7)	34 (31,2)	21 (36,8)
Pyrexie	5 (8,5)	14 (12,8)	6 (10,5)
Hyperthermie	3 (5,1)	7 (6,4)	4 (7)
Oedème périphérique	8 (13,6)	5 (4,6)	1 (1,8)
Anémie	3 (5,1)	7 (6,4)	2 (3,5)
Nausée	5 (8,5)	5 (4,6)	2 (3,5)
Anémie post-opératoire	0	9 (8,3)	2 (3,5)
Constipation	4 (6,8)	3 (2,8)	4 (7)
Vomissements	3 (5,1)	1 (0,9)	3 (5,3)
Thrombose sur greffon	1 (1,7)	1 (0,9)	3 (5,3)
Hypotension	0	2 (1,8)	3 (5,3)

Un total de 60 événements indésirables graves a été rapporté chez 20,2 % (n=34/168) des patients du groupe VERASEAL et de 34 EI graves chez 19,3 % (n=11/57) des patients du groupe compression manuelle. Ces différents EI graves ont été rapportés par 1 seul patient de chaque groupe à l'exception des suivants :

- groupe VERASEAL : infections de la plaie en postopératoire (1,8%, n=3), pneumonies (1,8%, n=3), infarctus du myocarde (1,2%, n=2), hémorragie gastro-intestinales (1,2%, n=2), cellulite (1,2%, n=2), ré-occlusion de la plaie (1,2%, n=2), dyspnée (1,2%, n=2), insuffisance respiratoire (1,2%, n=2), et ischémie périphérique (1,2%, n=2). Deux patients du groupe compression manuelle ont rapporté l'un de ces EI graves (1 cas d'infarctus et 1 cas d'infection postopératoire de la plaie, soit une incidence de 1,8% pour chacun d'eux).
- groupe compression manuelle : gangrène (n=2, 1,8%) et une thrombose du greffon (n=2, 1,8%).

Parmi ces EI graves, 4 (2,4 %) ont conduit au décès dans le groupe VERASEAL (infarctus du myocarde, hémorragie gastro-intestinale, défaillance multi-organe et décès de cause inconnue), aucun dans le groupe compression manuelle. Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme susceptible d'avoir un lien de causalité avec le traitement.

Aucun EI n'a été considéré comme lié à la technique d'application.
Aucun EI n'a conduit à la sortie prématurée de l'étude.

7.3.1.2 Etude IG1102 : chirurgie de résection hépatique

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 82,2 % (n=134/163) dans le groupe VERASEAL et de 85,8 % (n=139/162) dans le groupe SURGICEL. Les EI les plus fréquents, rapportés chez au moins 5% des patients de l'un des groupes, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Evénements indésirables survenus chez au moins 5% des patients (population tolérance)

	VERASEAL (n=163) n (%)	SURGICEL (n=57) n (%)
Patients avec au moins 1 EI	134 (82,2)	139 (85,8)
Douleur liée à la procédure	59 (36,2)	61 (37,7)
Nausée	34 (20,9)	38 (23,5)
Hypotension	23 (14,1)	10 (6,2)
Anémie	22 (13,5)	26 (16)
Constipation	20 (12,3)	23 (14,2)
Pyrexie	17 (10,4)	20 (12,3)
Tachycardie	14 (8,6)	24 (14,8)
Hypertension	14 (8,6)	12 (7,4)
Œdème périphérique	14 (8,6)	11 (6,8)
Vomissements	13 (8)	17 (10,5)
Prurit	12 (7,4)	12 (7,4)
Douleur au site de l'incision	12 (7,4)	11 (6,8)
Epanchement pleural	12 (7,4)	9 (5,6)
Atélectasie	11 (6,7)	10 (6,2)
Douleur abdominale	11 (6,7)	3 (1,9)
Hémorragie procédurale	9 (5,5)	4 (2,5)
Hypophosphatémie	8 (4,9)	15 (9,3)
Hypokaliémie	6 (3,7)	11 (6,8)
Hyperglycémie	6 (3,7)	11 (6,8)
Dyspnée	3 (1,8)	11 (6,8)

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 18,4 % (n=30/163 ; 78 EI) des patients du groupe VERASEAL et 14,2 % (n=23/162 ; 38 EI) des patients du groupe SURGICEL. Ces différents EI graves ont été rapportés par 1 seul patient de chaque groupe à l'exception des suivants :

- Groupe VERASEAL : fuites de bile post-opératoire (n=4 ; 2,5%), épanchement pleural (n=4 ; 2,5%), insuffisance rénale aiguë (n=3, 1,8%), embolie pulmonaire aiguë (n=3, 1,8%), thrombose veineuse profonde aiguë (n=3, 1,8%), insuffisance respiratoire (n=3, 1,8%), iléus (n=2 ; 1,2%), insuffisance hépatique (n=2 ; 1,2%), abcès hépatique (n=2 ; 1,2%), pneumonie (n=2 ; 1,2%), , insuffisance cardiaque congestive (n=2 ; 1,2%), collecte de liquide intra-abdominal localisé (n=2 ; 1,2%), déshydratation (n=2 ; 1,2%), et hypotension (n=2 ; 1,2%).
- Groupe SURGICEL : fibrillation auriculaire (n=2 ; 1,2%), abcès abdominal (n=2 ; 1,2%), infection des voies respiratoires supérieures (n=2 ; 1,2%) et des fuites de bile post-opératoires (n=2 ; 1,2%).

Ces EI ont conduit à 7 (4,3 %) décès dans le groupe VERASEAL et 3 (1,9 %) dans le groupe SURGICEL. Aucun n'a été considéré par l'investigateur comme susceptible d'avoir un lien de causalité avec le traitement.

L'incidence des EI, en particulier des EI graves, a été globalement plus élevée au cours de la partie I préliminaire qu'au cours de la partie II principale. S'agissant des EI graves, leur incidence a été de 30,8% au cours de la partie I et de 12,6% au cours de la partie II dans le groupe VERASEAL, et respectivement de 24,5% et 9,7% dans le groupe SURGICEL.

Aucun EI n'a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

7.3.1.3 Etude IG1103 : chirurgie des tissus mous

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable a été de 88,2 % (n=149/169) dans le groupe VERASEAL et de 88,0 % (n=139/158) dans le groupe SURGICEL.

Les EI les plus fréquents, rapportés chez au moins 5% des patients de l'un des groupes, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 104. Evénements indésirables survenus chez au moins 5% des patients (population tolérance)

	Partie principale	
	VERASEAL (n=169) n (%)	SURGICEL (n=158) n (%)
Patients avec au moins 1 EI	149 (88,2)	139 (88,0)
Douleur liée à la procédure	92 (54,4)	86 (54,4)
Nausée procédurale	24 (14,2)	31 (19,6)
Nausée	23 (13,6)	18 (11,4)
Constipation	19 (11,2)	11 (7,0)
Pyrexie	14 (8,3)	15 (9,5)
Anémie	13 (7,7)	14 (8,9)
Hypertension	13 (7,7)	12 (7,6)
Vomissements	12 (7,1)	9 (5,7)
Hypotension	11 (6,5)	5 (3,2)
Prurit	9 (5,3)	10 (6,3)
Douleur au point d'incision	9 (5,3)	7 (4,4)
Cervicite	9 (5,3)	6 (3,8)
Infection du tractus urinaire	1 (0,6)	9 (5,7)

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 10,1 % (n=17/169 ; 29 EI) des patients du groupe VERASEAL et chez 11,4 % (n=18/158 ; 27 EI) des patients du groupe SURGICEL. Ces différents EI graves ont été rapportés par 1 seul patient de chaque groupe à l'exception des EI suivants :

- groupe VERASEAL : malaise, pyrexie, déhiscence de la plaie abdominale, iléus postopératoire et insuffisance respiratoire, chacun rapporté chez 2 patients (1,2%).
- groupe SURGICEL : septicémie, rapportée chez 2 patients (1,3%).

Ces EI ont conduit au décès de 2 patients (1,2 %) dans le groupe VERASEAL et de 1 patient (0,6 %) dans le groupe SURGICEL.

L'incidence des EI, en particulier des EI graves, a été globalement plus élevée au cours de la partie I préliminaire qu'au cours de la partie II principale. S'agissant des EI graves, leur incidence a été de 15,1% au cours de la partie I et de 7,8% au cours de la partie II dans le groupe VERASEAL, et respectivement de 14,0% et 10,2% dans le groupe SURGICEL.

Aucun EI n'a conduit à un arrêt prématuré de l'étude.

7.3.1.4 Données de tolérance colligées

Le laboratoire a fourni une analyse combinant les données issues des 3 études cliniques de phase III IG1101, IG1102, IG1103 au cours desquelles un total de 500 patients a reçu VERASEAL. Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- VERASEAL (≥ 10%) : douleur liée à la procédure (41,8%), nausée (13,8%) et pyrexie (10,0%) ;
- SURGICEL (≥10 %) : douleur liée à la procédure (45,9 %), nausées (17,5 %), pyrexie (10,9 %), anémie (12,5 %), constipation (10,6 %), nausées liées à la procédure (10%) ;
- compression manuelle (>10 %) : douleur liée à la procédure (36,8 %) et pyrexie (10,5 %).

La fréquence des événements indésirables d'intérêt dans les différents groupes de traitement, tels que mentionnés dans l'EPAR¹⁵, sont présentés dans le tableau ci-après.

¹⁵ EPAR (European Assessment Report) VERASEAL. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 14 September 2017. Procedure No. EMEA/H/C/004446/0000.

Tableau 11 Evénements indésirables d'intérêt colligés dans les études IG1101, IG1102, IG1103 (population tolérance – source EPAR15)

% (nombre de patients)	VERASEAL (n=500)	SURGICEL (n=320)	Compression manuelle (n=57)
Au moins un EI d'intérêt	12,0% (60)	6,6% (21)	ND*
Réaction d'hypersensibilité	2,0% (10)	0,6% (2)	0% (0)
EI grave consistant en un nouveau saignement (potentiellement lié à un manque d'efficacité)	2,6% (13)	1,9% (6)	0% (0)
EI grave pouvant être considéré comme une complication locale	5,0% (25)	4,1% (13)	5,3% (3)
Evénement thrombotique grave	3,4% (17)	1,9% (6)	5,3% (3)

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La version actuellement en vigueur est la version 4.1 du 21 octobre 2019. Celui-ci ne mentionne aucun risque important identifié ou potentiel, ni aucune information manquante.

Risques importants identifiés	-	Aucun risque identifié
Risques importants potentiels	-	Aucun risque identifié
Informations manquantes	-	Aucun risque identifié

7.3.3 Données issues des PSUR

VERASEAL est autorisé en Europe depuis le 10 novembre 2017 et aux Etats-Unis depuis le 1^{er} novembre 2017, sous le nom de marque VISTASEAL.

La première commercialisation a eu lieu aux Etats-Unis pendant la période couverte par le dernier PSUR (9 juin 2019 au 8 juin 2020). A la date du 8 juin 2020, VERASEAL n'était commercialisé dans aucun autre pays. Pendant cette période, un total de 135 020 doses de VISTASEAL a été distribué aux Etats-Unis. Aucun cas n'a été déclaré pendant la période couverte par ce PSUR.

7.3.4 Données issues du RCP

7.3.4.1 Résumé du profil de sécurité

« Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (pouvant inclure angioedème, brûlure et picotements au site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées congestives, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, sibilances) peuvent survenir dans de rares cas chez les patients traités par des colles de fibrine/produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont progressé en anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée chez des patients présentant une hypersensibilité connue aux composants du produit.

Le développement d'anticorps contre les composants des produits hémostatiques/colles de fibrine peut être observé dans de rares cas.

Une injection intravasculaire accidentelle peut entraîner un événement thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi qu'un risque de réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4). »

« Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau est présenté ci-dessous conformément aux classes de systèmes d'organes (SOC) et termes préférentiels MedDRA.

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ;
- très rare ($< 1/10000$) ;
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 12 Fréquence des événements indésirables (EI) rapportés dans les études cliniques de VERASEAL

Classe de système d'organes MedDRA (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Abcès abdominal, cellulite, abcès hépatique, péritonite, infection de plaie postopératoire, infection de plaie, infection au site d'incision, infection postopératoire	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Myélome à plasmocytes	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, anémie hémorragique, leucocytose, leucopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypoprotéinémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, somnolence	Peu fréquent
Affections oculaires	Irritation conjonctivale	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde, hypertension, hypotension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural, pleurésie, œdème pulmonaire, ronchi, sibilances	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Constipation, flatulences, iléus, hématome rétropéritonéal, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Ecchymose, érythème	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies, extrémités douloureuses	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Spasme vésical, dysurie, rétention urinaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons, hyperthermie, œdème périphérique, douleur, pyrexie, hématome au site de ponction vasculaire	Peu fréquent
Investigations	Sérologie parvovirus B19 positive, allongement du temps de céphaline activée, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la glycémie, augmentation de l'INR, allongement du temps de Quick, augmentation des transaminases, oligurie	Peu fréquent
	Présence d'anticorps spécifiques à un médicament*	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Douleur liée à l'intervention	Fréquent
	Déhiscence d'une plaie abdominale, fuite biliaire postopératoire, contusion, érythème au site d'incision, douleur au site d'incision, hémorragie postopératoire, hypotension peropératoire, complication liée au greffon vasculaire, thrombose du greffon vasculaire, suintement de plaie	Peu fréquent

* Toutes ces réactions sont un effet de classe. Aucune n'a été rapportée dans les études cliniques et les fréquences ne peuvent donc pas être déterminées.

7.3.4.2 Contre-indications

- « VERASEAL ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire¹⁶.
- VERASEAL ne doit pas être utilisé pour le traitement des saignements artériels sévères ou abondants.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ».

07.4 Résumé & discussion

L'efficacité hémostatique peropératoire et la tolérance de la colle de fibrine VERASEAL (fibrinogène/thrombine) ont été évaluées dans 3 études randomisées de phase III en tant que traitement adjuvant aux méthodes conventionnelles d'hémostase, lorsque celles-ci ont été insuffisantes ou jugées irréalisables par l'investigateur, au cours de chirurgies programmées ouvertes (non laparoscopiques) et pour des saignements d'intensité modérée.

Une étude a évalué VERASEAL versus la compression manuelle seule pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire avec mise en place d'un greffon de PTFE pour la réalisation d'une anastomose fémorale termino-latérale ou d'une anastomose artérielle lors de la réalisation d'une voie d'accès vasculaire pour hémodialyse au niveau du membre supérieur, et deux études l'ont évalué versus SURGICEL (matrice de cellulose oxydée régénérée ayant le statut de dispositif médical, disponible en France) pour l'amélioration de l'hémostase, l'une en chirurgie hépatique et l'autre en chirurgie des tissus mous (urologiques, gynécologiques, pelviennes ou rétropéritonéales).

Le schéma de ces 3 études était similaire, avec une 1^{ère} partie préliminaire ayant pour objectif de familiariser les chirurgiens à l'application du traitement et une 2^{ème} dite « principale » sur laquelle ont porté les analyses de l'efficacité comparatives versus le groupe contrôle.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Pour le renforcement de sutures en chirurgie vasculaire ouverte, l'efficacité de VERASEAL par rapport à la compression manuelle a été démontrée en termes d'hémostase obtenue 4 minutes après le début de l'application et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale (critère principal), observée chez 76,1% (n=83/101) des patients du groupe VERASEAL et chez 22,8% (n=13/57) des patients du groupe compression manuelle (RR=3,337 IC95% [2,047 ;5,445] ; p<0,001 pour la supériorité). Cette efficacité a également été démontrée en termes de délai médian d'obtention de l'hémostase (2 minutes versus 3 minutes) et de pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase à la 5^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} minutes (critères hiérarchisés, p<0,001 pour la supériorité). Dans cette étude, l'indication chirurgicale la plus fréquente était le pontage fémoro-poplité (environ 50%).

Pour l'amélioration de l'hémostase, l'efficacité de VERASEAL versus SURGICEL a été démontrée en termes de succès de l'hémostase peropératoire obtenue 4 minutes après le début de l'application et maintenue jusqu'à la fermeture chirurgicale (critère principal) :

- au cours de chirurgies ouvertes de résection hépatique : 92,8% (n=103/111) dans le groupe VERASEAL et 80,5% (n=91/113) dans le groupe SURGICEL (RR=1,152 IC95% [1,038 ;1,279], p=0,01 pour la supériorité). Cette efficacité a également été démontrée en termes de délai médian d'obtention de l'hémostase (2 minutes versus 3 minutes) et de pourcentage de patients ayant présenté une hémostase à la 2^{ème} et à la 3^{ème} (critères hiérarchisés, p<0,001 pour la supériorité).
- au cours de chirurgies ouvertes des tissus mous (chirurgie pelvienne ou rétropéritonéale, abdominoplastie, mastopexie) : 82,8% (n=96/116) dans le groupe VERASEAL et 77,8% (n=84/108) dans le groupe SURGICEL (RR=1,094 IC95% [0,934 ;1,213]). Conformément au protocole, seule la non-infériorité a été démontrée (p=NS pour la supériorité). La supériorité de VERASEAL n'a par ailleurs pas été démontrée en termes de délai médian d'obtention de l'hémostase, critère secondaire hiérarchisé (p=NS). Les indications chirurgicales les plus

¹⁶ Une injection intravasculaire accidentelle peut entraîner un événement thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi qu'un risque de réaction anaphylactique.

fréquentes étaient l'abdominoplastie et l'hystérectomie simple ou radicale, chacune ayant concerné environ 30% des patients.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans ces études.

► Tolérance

Le profil de tolérance est apparu similaire à celui connu pour les hémostatiques à base de fibrine.

Le PGR de VERASEAL ne mentionne aucun risque important identifié ou potentiel.

Sur l'ensemble des études de phases III, incluant les parties 1 préliminaires de ces études, les effets indésirables les plus fréquents ont été nausée, prurit et douleur liée à l'intervention. Un EI grave a été rapporté par 16,2% (n=81/500) des patients traités par VERASEAL, 12,8% (n=64/320) de ceux traités par SURGICEL et 19,3% (n=11/57) des patients pris en charge par compression manuelle. Treize patients (2,6%) traités par VERASEAL et 4 patients (1,3%) traités par SURGICEL sont décédés pendant les études (aucun dans le groupe compression manuelle). Aucun de ces décès n'a été jugé lié au traitement.

Dans la partie principale de l'étude en chirurgie vasculaire, au moins un événement indésirable (EI) grave a été rapporté par 20,2 % des patients du groupe VERASEAL et 19,3 % des patients du groupe compression manuelle. Quatre patients (2,4%) du groupe VERASEAL et 3 (5,3%) du groupe compression manuelle ont eu une thrombose ou une ré-occlusion du greffon. Une infection du site opératoire a été rapportée chez 5 patients (3,0%) traités par VERASEAL et 1 patient (1,8%) traité par compression manuelle.

Dans l'étude en chirurgie hépatique, des EI graves ont été rapportés chez 18,4 % des patients du groupe VERASEAL et 14,2 % des patients du groupe SURGICEL. Dans l'étude en chirurgie des tissus mous, ces EI graves ont été rapportés par respectivement 10,1% et 11,4%. Les EI, dont les EI graves, ont été globalement plus fréquents au cours de la partie préliminaire que de la partie principale de ces études.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- le critère principal d'évaluation de nature intermédiaire, plutôt que clinique, avec une évaluation en partie « subjective » de la qualité de l'hémostase, ce qui limite le niveau de preuve.
- l'intérêt de VERASEAL non démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que les complications postopératoires incluant les pertes sanguines, le recours aux transfusions, les réinterventions, la durée d'intervention ou la mortalité. Aucun de ces critères ne faisait partie des critères secondaires d'évaluation.
- l'absence d'étude comparant VERASEAL à un traitement adjuvant des méthodes conventionnelles d'hémostase autre que SURGICEL, notamment à une autre colle de fibrine.
- le choix du traitement du groupe contrôle (compression manuelle et SURGICEL selon l'étude), qui est discutable dans la mesure où l'utilisation d'un traitement complémentaire incluant un hémostatique à base de fibrine ou de thrombine n'était pas autorisée dans le groupe contrôle en cas de persistance d'un saignement pendant les 10 minutes de la période d'observation malgré les méthodes conventionnelles, ce qui ne permet pas de déterminer l'apport thérapeutique de VERASEAL par rapport à la pratique chirurgicale actuelle.
- l'absence d'évaluation d'une exposition ultérieure à une colle de fibrine (notamment en termes d'immunogénicité).
- le schéma de ces 3 études, qui comportait une 1^{ère} partie préliminaire d'apprentissage des chirurgiens à l'application du traitement, contrairement aux études ayant évalué d'autres colles de fibrine déjà analysées par la CT. Les données issues de cette phase d'apprentissage n'étaient pas prises en compte pour l'analyse de l'efficacité versus le groupe contrôle, ce qui est discutable. A titre indicatif, au cours de cette phase les pourcentages de patients ayant obtenu une hémostase à la 4^{ème} minute (critère principal) ont été dans l'étude en chirurgie vasculaire de 55,9 % (n=33/59) des patients du groupe VERASEAL, dans l'étude en chirurgie hépatique de 80,8 % des patients du groupe VERASEAL et 55,1 % des patients du groupe SURGICEL et dans

l'étude en chirurgie des tissus mous de 90,2 % des patients du groupe VERASEAL et 78,8 % des patients du groupe SURGICEL.

- VERASEAL n'a pas été évalué au cours de saignements sévères, mais uniquement au cours de saignements qualifiés de modérés, en notant l'absence de définition standardisée de la sévérité des saignements.

Au total, si VERASEAL a démontré :

- une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase en chirurgie hépatique versus SURGICEL et en chirurgie vasculaire versus compression manuelle.
- sa non-infériorité versus SURGICEL sur le temps d'obtention de l'hémostase en chirurgie des tissus mous (rétropéritonéaux, pelviens, mastopexies et abdominoplasties), son impact en termes de morbi-mortalité (durée d'intervention et/ou d'hospitalisation, transfusions, réinterventions, décès, etc.) n'a pas été démontré.

De plus, cette spécialité n'a pas été comparée à d'autres produits à base de fibrine ou de thrombine. En conséquence, VERASEAL n'apporte pas, en l'état actuel du dossier, de réponse supplémentaire, par rapport aux autres hémostatiques chirurgicaux, au besoin médical déjà couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Une étude pour une indication pédiatrique de VERASEAL est en cours de développement, à l'initiative du laboratoire :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude IG1405 (NCT03461406)	Etude prospective, randomisée, en simple aveugle, contrôlée versus EVICEL, en groupes parallèles, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité de VERASEAL pour améliorer l'hémostase chez des enfants âgés de moins de 18 ans bénéficiant d'une intervention chirurgicale (chirurgie hépatique ou des tissus mous).	Rapport prévu en septembre 2021

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 :

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

Place de VERASEAL dans la stratégie thérapeutique :

Les hémostatiques chirurgicaux, dont les colles de fibrine, ont fait l'objet d'une évaluation par la HAS¹⁷ 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.

Comme pour les autres hémostatiques chirurgicaux, les données actuellement disponibles pour VERASEAL ont démontré une réduction cliniquement 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.) en chirurgie hépatique (versus SURGICEL) et en chirurgie vasculaire (versus compression manuelle). En chirurgie des tissus mous (rétropéritonéaux, pelviens, mastopexies et abdominoplasties), seule la non-infériorité de VERASEAL a été démontrée versus SURGICEL sur le temps d'obtention de l'hémostase.

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.

Parmi les hémostatiques chirurgicaux disponibles, certains ont un statut de médicament, d'autres celui de dispositif médical. Trois médicaments sont actuellement remboursés dans les mêmes indications que VERASEAL, tous trois des médicaments dérivés du sang contenant notamment du fibrinogène et de la thrombine également : deux colles de fibrine sous forme de solutions congelées comme VERASEAL (TISSEEL et EVICEL) et une matrice pour collage cellulaire imbibée qui se conserve à température ambiante (TACHOSIL). Le laboratoire indique que VERASEAL vise à remplacer EVICEL dont la production devrait être interrompue courant 2022.

Ces médicaments se distinguent notamment en termes de composition (quantité de fibrinogène et de thrombine, ajout d'autres principes actifs) et de commodité d'emploi (modalités de conservation, délai de préparation, ...).

S'agissant des colles de fibrine liquides, qui se présentent toutes sous forme de solutions congelées, les modalités de conservation après décongélation sont variables : pour EVICEL jusqu'à 30 jours au réfrigérateur s'il n'a pas atteint la température ambiante et pour TISSEEL jusqu'à 72h à température ambiante si produit décongelé à température ambiante ou 12h si produit décongelé à 33/37°. Pour VERASEAL, la durée de conservation maximale est de 48h au réfrigérateur. Toutes ces colles peuvent être décongelées au bain-marie stérile en 5 à 10 min selon le produit et/ou le volume de la seringue. Néanmoins les méthodes de décongélation à privilégier d'après les RCP diffèrent : rapide au bain-marie pour TISSEEL, et décongélation à température ambiante en 70 à 90 min pour VERASEAL (non précisé pour EVICEL).

¹⁷ HAS, hémostatiques chirurgicaux, rapport d'évaluation technologique, juin 2011.

Les hémostatiques chirurgicaux ayant le statut de dispositif médical qui existent sont 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. On ne dispose pas d'une liste exhaustive de ceux disponibles sur le marché.

Compte tenu de données d'efficacité certes limitées mais similaires à celles des autres hémostatiques chirurgicaux dont les colles de fibrine, la Commission de la Transparence considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, au même titre que les autres hémostatiques chirurgicaux, pour améliorer l'hémostase ou pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

Conformément à son libellé d'indication, son utilisation est limitée à la population adulte. Par ailleurs, en l'absence de données cliniques spécifiques, VERASEAL ne dispose pas d'AMM pour le collage de tissus, en neurochirurgie, dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales, comme mentionné dans son RCP.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour l'amélioration de l'hémostase

► Les affections dans lesquelles s'inscrivent les indications de VERASEAL engagent le pronostic vital. Les indications de VERASEAL visent à réduire les saignements survenant après le geste chirurgical et notamment dans des contextes particuliers (foie congestif au terme de l'hépatectomie, troubles de l'hémostase).

► Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative, pour assurer l'hémostase lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen, compte tenu des résultats d'efficacité issus de deux études de phase III ayant comparé VERASEAL à SURGICEL (dispositif médical à base de cellulose oxydée régénérée), l'une en chirurgie hépatique ayant démontré une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase avec VERASEAL, l'autre en chirurgie des tissus mous ayant uniquement démontré la non-infériorité de VERASEAL en termes de succès de l'hémostase peropératoire à 4 minutes, sans impact démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que le recours aux transfusions, les réinterventions ou les décès.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, médicamenteuses et non médicamenteuses (dispositifs médicaux).

► 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 (cf. 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des affections concernées,

- du besoin médical couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin déjà couvert en raison de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie versus un produit à base de fibrine ou de thrombine,
- de l'absence de données permettant d'étayer un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ou le parcours du patient,

VERASEAL (fibrinogène humain/thrombine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERASEAL est important, en tant que traitement adjuvant, chez les adultes, lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour l'amélioration de l'hémostase.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

9.1.2 Traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire

▮ Les affections dans lesquelles s'inscrivent les indications de VERASEAL engagent le pronostic vital. Les indications de VERASEAL visent à réduire les saignements survenant après le geste chirurgical.

▮ Il s'agit d'un traitement adjuvant à visée curative, pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen, compte tenu des résultats d'efficacité démontrant une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase versus compression manuelle, sans impact démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que le recours aux transfusions, les réinterventions ou les décès.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, médicamenteuses et non médicamenteuses (dispositifs médicaux).

▮ Cette spécialité est un traitement d'appoint, de dernière intention, dans les situations de recours, en complément des méthodes conventionnelles, pour le renfort de suture en chirurgie vasculaire quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes (cf. 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des affections concernées,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin déjà couvert en raison de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie versus un produit à base de fibrine ou de thrombine,
- de l'absence de données permettant d'étayer un impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

VERASEAL (fibrinogène humain/thrombine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERASEAL est important, en tant que traitement adjuvant, chez les adultes,

lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes pour le renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'amélioration de l'hémostase :

Compte tenu :

- de la démonstration, versus SURGICEL (matrice de cellulose), d'une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase en chirurgie hépatique, et de la non-infériorité en termes de succès de l'hémostase peropératoire à 4 minutes en chirurgie des tissus mous,
- de la faible clinique pertinence de ces critères de jugement, de nature intermédiaire,
- de l'absence d'impact démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que les complications postopératoires incluant les pertes sanguines, le recours aux transfusions, les réinterventions ou la durée d'intervention, non évalué dans ces études,
- de l'absence d'étude ayant comparé VERASEAL (fibrinogène/thrombine) à un autre produit à base de fibrine ou de thrombine,

la Commission considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle des adultes pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

Dans le renforcement de suture en chirurgie vasculaire

Compte tenu :

- de la démonstration d'une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase en chirurgie vasculaire versus compression manuelle,
- de la faible pertinence clinique de ce critère de jugement, de nature intermédiaire,
- de l'absence d'impact démontré sur des critères cliniquement pertinents tels que les complications postopératoires incluant les pertes sanguines, le recours aux transfusions, les réinterventions ou la durée d'intervention, non évalué dans ces études,
- de l'absence d'étude ayant comparé VERASEAL (fibrinogène/thrombine) à un autre produit à base de fibrine ou de thrombine,

la Commission considère que VERASEAL (fibrinogène/thrombine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chirurgicale actuelle des adultes pour le renfort des sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.

09.3 Population cible

La population correspondant à l'utilisation de VERASEAL est représentée par les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et nécessitant un traitement adjuvant de l'hémostase ou le renfort de suture en chirurgie vasculaire.

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 VERASEAL pour chaque type d'acte chirurgical et dans les situations de recours.

Ainsi, la population cible de VERASEAL (fibrinogène/thrombine) dans ses 2 indications ne peut être estimée faute de données.

► Conditionnements

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

Dans la mesure où, selon les informations transmises par le laboratoire, VERASEAL (fibrinogène/thrombine) est destiné à se substituer à EVICEL (fibrinogène/thrombine/fibronectine), la Commission regrette que sa durée de conservation après décongélation soit moindre (jusqu'à 48h pour VERASEAL et 30 jours pour EVICEL).

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18 septembre 2020 Date d'examen : 6 janvier 2021 Date d'adoption : 20 janvier 2021 Date d'audition et d'adoption : 10 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	VERASEAL, solutions pour colle Boite de 1 seringue préremplie de 2 ml (1 ml + 1 ml) (CIP : 34009 550 707 8 8) Boite de 1 seringue préremplie de 4 ml (2 ml + 2 ml) (CIP : 34009 550 707 9 5) Boite de 1 seringue préremplie de 6 ml (3 ml + 3 ml) (CIP : 34009 550 708 0 1) Boite de 1 seringue préremplie de 10 ml (5 ml + 5 ml) CIP : 34009 550 708 1 8)
Demandeur	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10 novembre 2017 Date des rectificatifs et teneur : - 14 novembre 2019 : nouveau dispositif d'administration ne nécessitant pas de générateur de gaz externe pour l'administration par pulvérisation Plan de gestion des risques (dernière mise à jour : 21 octobre 2019)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament dérivé du sang humain
Code ATC	B02BC

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire