



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

6 AVRIL 2022

**Composant 1 : solution de protéines pour colle (fibrinogène humain, aprotinine)**

**Composant 2 : solution de thrombine (thrombine humaine, chlorure de calcium dihydraté)**

**ARTISS, solutions pour colle**

**Mise à disposition de nouvelles présentations**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface. 🟡

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations des spécialités ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle conditionnées en seringue PRIMA par rapport aux présentations déjà disponibles conditionnées en seringue AST.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de nouvelles présentations de la spécialité ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle dans l'indication **pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface**, indication actuellement prise en charge. Cette indication est restreinte par rapport à celle de l'AMM « en tant que colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes. De plus, ARTISS est indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées » (AMM octroyée le 15 septembre 2009 par procédure décentralisée).

Les nouvelles présentations, conditionnées en seringue PRIMA (modification de l'AMM du 3 mai 2021), sont des compléments de gamme des présentations déjà disponibles conditionnées en seringue AST. La formulation est restée inchangée.

Pour rappel, dans son avis du 20 juillet 2011, la Commission avait considéré que le service médical rendu par ARTISS (protéines pour colle, thrombine) était modéré<sup>1</sup> dans l'indication **pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface** et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux agrafes pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface.

La Commission avait considéré aussi qu'elle ne pouvait pas apprécier l'intérêt et la place d'ARTISS (protéines pour colle, thrombine) en l'absence de données, ni dans d'autres situations en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, ni en tant qu'adjuvant de l'hémostase.

## 02 INDICATION

---

« ARTISS est indiqué en tant que colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes.

De plus, ARTISS est indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées. »

## 03 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ARTISS (protéines pour colle, thrombine) dans l'indication de l'AMM sont :

- les médicaments pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes et
- les médicaments ou dispositifs médicaux utilisés en tant qu'adjuvant de l'hémostase.

### 03.1 Médicaments

#### 3.1.1 Pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes

---

<sup>1</sup> Avis CT ARTISS 20 juillet 2011 - [ARTISS - CT-9244 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-mat%C3%A9riel-m%C3%A9dical/artiss)  
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation  
Avis version définitive

Il s'agit des présentations de la spécialité ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle des laboratoires BAXTER, déjà disponibles et conditionnées en seringue AST.

Il existe d'autres spécialités ayant une indication dans le collage des tissus en chirurgie (TACHOSIL et VERASEAL à base de fibrinogène et de thrombine), toutefois, ces spécialités ne peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où leur AMM limite leur utilisation à la chirurgie vasculaire.

### 3.1.2 Adjuvants de l'hémostase (voir Tableau 1)

Tableau 1 : Médicaments qui améliorent l'hémostase

| Nom de spécialité                            | Principes actifs                                                                                                                                                                        | Laboratoire          | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARTISS, solutions pour colle en seringue AST | <u>Composant 1</u> : solution de protéines pour colle (fibrinogène humain, aprotinine)<br><u>Composant 2</u> : solution de thrombine (thrombine humaine, chlorure de calcium dihydraté) | Baxter SAS           | Indication en tant que colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes. <b>De plus, ARTISS est indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées</b>                                                                                                                                                                                                                         |
| TACHOSIL, matrice pour collage tissulaire    | fibrinogène humain, thrombine humaine                                                                                                                                                   | Takeda               | Traitement adjuvant en chirurgie <b>pour améliorer l'hémostase</b> , pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| VERASEAL, solutions pour colle               | fibrinogène humain, thrombine humaine                                                                                                                                                   | Johnson & Johnson    | Traitement adjuvant chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes :<br>- <b>Pour l'amélioration de l'hémostase</b> ;<br>- Pour le renforcement de suture : en chirurgie vasculaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| EVICEL, solution pour colle                  | Protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène, de la fibronectine et thrombine humaine                                                                         | Laboratoires ETHICON | Traitement adjuvant chez l'adulte en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| TISSEEL, solution pour colle                 | fibrinogène humain, aprotinine synthétique, polysorbate 80 et thrombine humaine                                                                                                         | Baxter               | Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes :<br>- <b>Pour l'amélioration de l'hémostase</b> ;<br>- Comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales ;<br>- Pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]). L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés. |
| EVARREST, matrice pour colle                 | Fibrinogène humain et thrombine humaine                                                                                                                                                 | Laboratoires ETHICON | Traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase chez l'adulte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                            |                                         |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RAPLIXA, poudre pour colle | Fibrinogène humain et thrombine humaine | Laboratoire THE MEDECINES COMPANY FRANCE | Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase. Raplixa doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée. Raplixa est indiqué chez les adultes âgés de plus de 18 ans. |
|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 03.2 Comparateurs non médicamenteux

Les agrafes et les sutures sont des dispositifs utilisés pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie, toutefois, ils ne peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ARTISS (protéines pour colle, thrombine) doit être utilisé en remplacement ou en complément de ces dispositifs médicaux.

D'autres traitements adjuvants non médicamenteux ayant le statut de dispositif médical existent, notamment à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginate, de cellulose, de collagène, de gélatine (associée ou non à la thrombine) ou de polysaccharides ainsi que des dispositifs de préparation automatisée de fibrine autologue. 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 cliniquement pertinents d'ARTISS (protéines pour colle, thrombine) en seringue PRIMA sont :**

- **dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission (pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes) : ARTISS (protéines pour colle, thrombine) en seringue AST ;**
- **dans le périmètre non retenu par la Commission pour le remboursement :**
  - **situations autres que pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés : ARTISS (protéines pour colle, thrombine) en seringue AST (non pris en charge).**
  - **adjuvant de l'hémostase : les médicaments cités dans le tableau 1.**

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 04.1 Service Médical Rendu

#### 4.1.1 Adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et de la chirurgie des brûlés

► Les affections dans lesquelles s'inscrivent les indications des spécialités ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle en seringue PRIMA, limitées aux petites surfaces, sont majoritairement des lésions de type brûlure, le plus souvent d'origine accidentelle, fréquente et dans la majorité des cas bénigne, relevant d'un simple traitement ambulatoire. Il existe aussi des formes plus graves qui entraînent une altération de la qualité de vie significative.

► Les spécialités ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle en seringue PRIMA, sont des médicaments à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré à court terme et le rapport efficacité/effets indésirables à moyen terme reste à déterminer. L'efficacité de ce traitement a été démontrée chez des patients brûlés lors de greffes de peau sur des surfaces peu étendues.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (agrafes, sutures).

► Ces spécialités constituent une méthode alternative de fixation des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface, en remplaçant ou en complément des sutures ou agrafes.

#### Intérêt de santé publique

Les spécialités ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle en seringue PRIMA, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites conditionnées en seringue AST.

**La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle en seringue PRIMA, est modéré pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et de la chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes**

#### 4.1.2 Autres situations chirurgicales sur les surfaces tissulaires sous-cutanées ou en tant qu'adjuvant de l'hémostase

En l'absence de données dans les autres situations chirurgicales pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et de la chirurgie des brûlés et en tant qu'adjuvant de l'hémostase, la Commission ne peut se prononcer sur le SMR des spécialités ARTISS (protéines pour colle, thrombine), solutions pour colle en seringue PRIMA, dans ces situations.

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et de la chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes.**

## 04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités conditionnées en seringue PRIMA sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à aux présentations déjà inscrites, conditionnées en seringue AST, pour adhérer/coller des tissus sous-cutanés sur des lésions de petite surface dans le cadre de la chirurgie plastique, reconstructrice et de la chirurgie des brûlés.

## 05 POPULATION CIBLE

---

L'introduction des nouveaux conditionnements d'ARTISS (protéines pour colle, thrombine) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients nécessitant une suture sous-cutanée de petite surface relevant d'un traitement par colle de fibrine.

## 06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

## 07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                          | Date de validation administrative* : 09/12/2021<br>Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Présentations concernées</b>                                         | <u>ARTISS, solution pour colle congelée</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ml de solution de protéines pour colle + 1 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) préremplie à double compartiment à usage unique fermée par un capuchon et emballée dans deux sachets + dispositif 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application. (CIP : 34009 550 817 5 3)</li> <li>- 2 ml de solution de protéines pour colle + 2 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) préremplie à double compartiment à usage unique fermée par un capuchon et emballée dans deux sachets + dispositif 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application. (CIP : 34009 550 817 6 0)</li> <li>- 5 ml de solution de protéines pour colle + 5 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) préremplie à double compartiment à usage unique fermée par un capuchon et emballée dans deux sachets + dispositif 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application. (CIP : 34009 550 817 7 7)</li> </ul> |
| <b>Demandeur</b>                                                        | BAXTER SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Listes concernées</b>                                                | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>AMM</b>                                                              | Date initiale (procédure décentralisée) : 15/09/2009<br>Date des rectificatifs et teneur :<br>03/05/2021 : variations groupées : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajout d'un conditionnement primaire du produit fini (seringue PRIMA) en plus de celui actuellement approuvé, à savoir la seringue AST.</li> <li>- Ajout d'un site de fabrication pour une partie du process de fabrication du produit fini (Baxter AG, Lange Allee 24/F, Vienne, Autriche)</li> <li>- Ajout d'un dispositif avec marquage CE (Duploject Combi) ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament en réserve hospitalière<br>Médicament de prescription réservée aux spécialistes en chirurgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Code ATC</b>                                                         | B02BC30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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