

Analyse tirée de l'avis transmis au ministre le 14 octobre 2016.
Pour en savoir plus sur le *Processus et critères d'évaluation des produits sanguins stables* de l'INESSS cliquez [ici](#).

TACHOSIL^{MC} – MATRICE DE COLLAGÈNE RECOUVERTE DE FIBRINOGENÈ HUMAIN ET DE THROMBINE HUMAINE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Les agents hémostatiques sont largement utilisés, notamment, pour le contrôle des saignements peropératoires lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes ou impraticables.

TachoSil^{MC} est une matrice chirurgicale dégradable prête à l'emploi, constituée de collagène équin recouvert de fibrinogène humain et de thrombine humaine.

Au Canada, TachoSil^{MC} est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} ont été établies, entres autres, lors d'essais cliniques dans le contexte de la résection hépatique, de la résection rénale, de la chirurgie cardiovasculaire et de la chirurgie vasculaire. La littérature scientifique a notamment démontré que l'utilisation de TachoSil^{MC} entraîne une réduction statistiquement significative du délai d'hémostase peropératoire comparativement à certaines techniques hémostatiques conventionnelles.

TachoSil^{MC} est approuvé dans plus de 50 pays et a été utilisé chez plus de 5 millions de patients comme agent hémostatique adjuvant et pour le scellement des tissus en chirurgie. Selon les résultats d'une étude de surveillance, TachoSil^{MC} ne serait pas associé à un risque accru d'événement thromboembolique, de saignements majeurs ou d'événement immunologique.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : TachoSil^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Takeda Canada Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Matrice de collagène résorbable à base de fibrine, format de 9,5 cm par 4,8 cm

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 26 mars 2015

Date de la dernière mise à jour de l'avis de conformité de Santé Canada : Sans objet

Identification numérique de drogue (DIN) : 02439042

Date de commercialisation du produit au Canada : 18 septembre 2015

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Louis P. Perrault, chirurgie cardiovasculaire et thoracique, Institut de cardiologie de Montréal
- D^r Réal Lapointe, chirurgie hépatobiliaire et pancréatique, CHUM
- D^r Ricardo Ruz, chirurgie vasculaire, Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval
- D^r Jean-François B. Ouellet, chirurgie générale, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

TachoSil^{MC} est constitué d'une matrice de collagène équin, blanchâtre et à alvéoles fermées (structure alvéolaire), dont la surface active est recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine (ingrédients actifs). La surface active est indiquée par la présence de riboflavine de coloration jaune.

Les ingrédients non actifs incluent l'albumine humaine, la riboflavine (E101), le chlorure de sodium, le citrate de sodium (E331) et le chlorhydrate de L-arginine.

Chaque matrice est emballée individuellement dans une plaquette thermoformée en polyéthylène téréphtalate-glycosaminoglycane et scellée au moyen d'une feuille de polyéthylène. La plaquette thermoformée est emballée dans une pellicule d'aluminium contenant un sachet déshydrateur [Takeda Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

Le fibrinogène et la thrombine sont obtenus à partir d'un pool de plasma humain provenant de centres de prélèvement de plasma autorisés aux États-Unis, tandis que la matrice de collagène est fabriquée à partir de tendons équins [Takeda Canada, 2016].

2.3 Teneurs et formats

La quantité et la concentration des composants de Tachosil^{MC} sont présentées dans le tableau 1 [Takeda Canada, 2016].

Tableau 1 Composition de TachoSil^{MC} (matrice de 9,5 cm x 4,8 cm)

COMPOSANTS	ORIGINE	QUANTITÉ, MG	CONCENTRATION
Fibrinogène	Humaine	250,8	5,5 mg/cm ²
Thrombine	Humaine	91,2	2,0 UI/cm ²
Collagène (tropocollagène)	Équine	n.d.	2,1 mg/cm ²

Abréviation : n.d. : donnée non disponible

Au Canada, TachoSil^{MC} est offert dans les formats d'emballage suivants¹ :

- Emballage contenant 1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm (DIN 02439026)
- Emballage contenant 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm (DIN 02439034)
- Emballage contenant 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm (DIN 02439042)

La demande d'ajout de TachoSil^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* concerne uniquement le format d'emballage contenant la matrice de 9,5 cm par 4,8 cm (DIN 02439042).

¹ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 6 juin 2016).

3 INDICATION

3.1 Indication

TachoSil^{MC} est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes [Takeda Canada, 2016].

Selon la monographie de produit, l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} ont été établies lors d'essais cliniques dans les contextes suivants :

- résection hépatique;
- résection rénale;
- chirurgie cardiovasculaire; et
- chirurgie vasculaire.

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TachoSil^{MC} chez les enfants n'ont pas été établies [Takeda Canada, 2016].

Une étude prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée de phase IIIb, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité hémostatique et l'innocuité de TachoSil^{MC} pour le contrôle des saignements locaux chez les patients pédiatriques (de 6 ans et moins) subissant une résection chirurgicale du foie, avec ou sans transplantation hépatique segmentaire, est inscrite au registre de ClinicalTrials.gov (NCT00365248). Aucun résultat n'a été publié jusqu'à présent (dernière mise à jour en date du 4 mai 2012)².

Femmes enceintes et allaitement

L'innocuité des colles à base de fibrine ou des agents hémostatiques chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés [Takeda Canada, 2016].

Gériatrie (plus de 65 ans)

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} ont été évaluées chez 204 patients âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes [Takeda Canada, 2016].

² ClinicalTrials.gov. TachoSil Paediatric Liver Trial (TC-019-IN) [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2012. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00365248> (consulté le 6 juin 2016).

3.2 Contre-indications et mises en garde

TachoSil^{MC} ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés de l'emballage (voir la section 2.1 du présent avis) [Takeda Canada, 2016].

La monographie de produit comporte également certaines mises en garde et les précautions suivantes :

- TachoSil^{MC} ne doit pas être utilisé pour le traitement d'une hémorragie artérielle grave ou abondante, car il n'a pas été évalué pour ce traitement.
- TachoSil^{MC} ne doit pas être utilisé comme traitement principal pour obtenir une hémostase. Ce produit n'est pas destiné à remplacer une technique chirurgicale méticuleuse ni la bonne application des procédés de suture et de ligature, ou d'autres procédés conventionnels, relatifs à l'hémostase.
- TachoSil^{MC} ne doit pas être utilisé dans le cadre d'interventions neurochirurgicales, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées en neurochirurgie.
- TachoSil^{MC} ne doit pas être utilisé dans le cadre de procédure d'anastomose gastro-intestinale, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées pour ce type d'intervention [Takeda Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

Les agents hémostatiques sont largement utilisés, notamment, pour le contrôle des saignements peropératoires lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes ou impraticables [Genyk *et al.*, 2016]. De façon générale, les agents hémostatiques à action locale sont divisés en trois catégories [Colombo *et al.*, 2014] :

- les pansements hémostatiques;
- les scellants chirurgicaux; et
- les agents hémostatiques actifs dérivés du sang.

Les pansements hémostatiques sont des dispositifs médicaux dérivés des plantes (polysaccharides, cellulose), des animaux (collagène, gélatine) ou des minéraux (zéolite). Leur mécanisme d'action est passif. Ils agissent principalement comme barrière mécanique permettant l'agrégation des plaquettes sur la surface de la plaie, ce qui favorise le processus de la coagulation [Colombo *et al.*, 2014].

Les scellants chirurgicaux sont des dispositifs médicaux d'origine synthétique ou semi-synthétique. En présence d'eau, le matériau d'étanchéité est polymérisé et interagit avec la cascade de la coagulation par une action mécanique [Colombo *et al.*, 2014].

Pour leur part, les agents hémostatiques actifs dérivés du sang ont un mécanisme d'action métabolique. Ils interagissent, en général, avec la cascade de la coagulation sanguine. Certains ont une action mécanique comme agent hémostatique adhésif [Colombo *et al.*, 2014].

Ces différentes catégories de produits ont parfois les mêmes indications cliniques. Certains améliorent l'étanchéité et procurent un soutien aux sutures, tandis que d'autres facilitent l'hémostase [Colombo *et al.*, 2014]. TachoSil^{MC} combine les qualités de soutien mécanique

d'une matrice de collagène (pansement hémostatique) aux propriétés adhésives et actives du fibrinogène et de la thrombine (agents hémostatiques actifs dérivés du sang). Le mode d'action de TachoSil^{MC} est plus amplement présenté à la section 7.1. Les principaux agents hémostatiques et de support aux techniques chirurgicales conventionnelles utilisées au Québec sont présentés à la section 9.

3.4 Avis des agences réglementaires

TachoSil^{MC} est approuvé dans plus de 50 pays et a été utilisé chez plus de 5 millions de patients comme agent adjuvant de l'hémostase et pour le scellement des tissus en chirurgie [Genyk *et al.*, 2016]. Au Canada, TachoSil^{MC} a été approuvé et commercialisé le 18 septembre 2015 par Santé Canada³. Tel que mentionné précédemment, il est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes [Takeda Canada, 2016].

Aux États-Unis, TachoSil^{MC} a été approuvé le 5 avril 2010 par la Food and Drug Administration (FDA). Il est indiqué avec une compression manuelle chez les adultes et les patients pédiatriques en complément de l'hémostase en chirurgie cardiovasculaire et hépatique, lorsque le contrôle de l'hémorragie par des techniques chirurgicales usuelles (comme les sutures, la ligature ou la cautérisation) sont inefficaces ou impraticables⁴.

En Europe, TachoSil^{MC} a été approuvé le 8 juin 2004 par l'Agence européenne des médicaments (en anglais European Medicines Agency ou EMA). Il est indiqué chez l'adulte pour le traitement de soutien en chirurgie afin d'améliorer l'hémostase, de promouvoir l'imperméabilisation des tissus, et pour le soutien de suture en chirurgie vasculaire où les techniques conventionnelles sont insuffisantes. Le 25 février 2016, le Comité des médicaments à usage humain (en anglais *Committee for Medicinal Products for Human Use* ou CHMP) de l'EMA a émis un avis favorable recommandant une modification des indications pour ce produit. La nouvelle indication concerne la neurochirurgie où Tachosil^{MC} sera indiqué dans l'étanchéité de soutien de la dure-mère pour éviter les fuites de liquide céphalorachidien postopératoire à la suite d'une intervention neurochirurgicale⁵.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les mesures usuelles visant la prévention des infections résultant de l'utilisation de produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le contrôle des dons individuels et des pools de plasma visant à repérer des marqueurs d'infections précises, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus [Takeda Canada, 2016].

Des études de validation *in vitro* des étapes de fabrication du fibrinogène, de la thrombine et de la matrice de collagène de TachoSil^{MC} ont été menées au moyen d'échantillons de

³ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 19 mai 2016).

⁴ Food and Drug Administration (FDA). TachoSil [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasma/products/ucm207482.htm> (consulté le 19 mai 2016).

⁵ European Medicines Agency (EMA). TachoSil. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000505/WC500202364.pdf (consulté le 19 mai 2016).

produits intermédiaires fabriqués et inoculés avec des suspensions virales aux titres connus, puis soumis à d'autres transformations équivalentes à celles des étapes de fabrication respectives du produit actuel [Takeda Canada, 2016].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						
	[REDACTED]				[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁶ Informations confidentielles obtenues par courrier électronique, à la suite d'une communication avec monsieur Patrick Manfred, Affaires extérieures, Québec & Atlantique, Takeda Canada, en date du 8 juillet 2016.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						
	[REDACTED]				[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Selon la monographie de produit, les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour le virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Toutefois, les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus non enveloppés comme le parvovirus B19 [Takeda Canada, 2016].

La monographie de produit ne comporte aucune information concernant les risques potentiels de transmission de protéines infectieuses. Par ailleurs, une revue systématique publiée par Rickenbacher et ses collaborateurs [2009], traitant de l'efficacité de TachoSil^{MC} dans différents domaines de la chirurgie, mentionne qu'en dépit du fait que les prions peuvent être présents dans le sang, aucun rapport d'une telle transmission par des produits dérivés du plasma n'a été répertorié. Les auteurs mentionnent également que les procédés modernes de purification semblent présenter une capacité de réduction virale supérieure à 7,6 log, correspondant à un risque ajusté de 7×10^{-10} [Rickenbacher *et al.*, 2009].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

TachoSil^{MC} doit être entreposé entre 2 °C et 30 °C dans son emballage d'origine [Takeda Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

TachoSil^{MC} ne doit pas être congelé [Takeda Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Le nombre de matrices de TachoSil^{MC} à appliquer dépend de l'importance de la surface lésée et doit être adapté au besoin clinique sous-jacent du patient. La matrice TachoSil^{MC} doit être appliquée de sorte que ses bords dépassent de 1 cm à 2 cm les limites de la plaie. Si plus d'une matrice est utilisée, elles doivent se chevaucher. Au besoin, une matrice trop grande peut être découpée ou taillée afin d'obtenir une couverture adéquate de la surface lésée [Takeda Canada, 2016].

TachoSil^{MC} est destiné à un usage topique uniquement [Takeda Canada, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

TachoSil^{MC} ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire. Des complications thromboemboliques peuvent survenir si la préparation est involontairement appliquée par voie intravasculaire [Takeda Canada, 2016].

Avant son application, la surface lésée doit être nettoyée, notamment pour enlever le sang, les désinfectants et d'autres liquides. TachoSil^{MC} doit être utilisé dans des conditions stériles. Le sachet extérieur en papier d'aluminium peut être ouvert dans une zone opératoire non stérile. La plaquette thermoformée stérile intérieure doit être ouverte uniquement dans une zone stérile de la salle de chirurgie [Takeda Canada, 2016].

Afin d'empêcher le développement d'adhérences de tissus à des sites indésirables, les zones de tissus en dehors du site d'application doivent être adéquatement nettoyées avant l'application TachoSil^{MC}. Des événements d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux conduisant à une obstruction gastro-intestinale ont été rapportés avec une utilisation en chirurgie abdominale réalisée à proximité de l'intestin [Takeda Canada, 2016].

Une fois la matrice TachoSil^{MC} sortie de son emballage, elle doit être préhumectée dans une solution saline stérile et appliquée immédiatement. La face active de couleur jaune doit être appliquée sur la zone de l'hémorragie et maintenue contre celle-ci avec une légère pression

pendant une période de 3 à 5 minutes. La pression doit être appliquée avec des gants ou un tampon humidifié. Une fois le temps de pression écoulé, le gant ou le tampon en contact avec la matrice Tachosil^{MC} doit être retiré avec précaution. Pour éviter que la matrice ne se détache, elle peut être maintenue en place à une extrémité, notamment à l'aide d'une pince. La matrice Tachosil^{MC} doit être laissée en place lorsqu'elle adhère au tissu. Les matrices Tachosil^{MC} entières ou partielles non fixées doivent être retirées et remplacées par de nouvelles matrices [Takeda Canada, 2016].

Dans certains cas, notamment lorsque les saignements sont plus abondants ou que la surface lésée est humide, Tachosil^{MC} peut être appliqué sans être préhumecté, avec une légère pression pendant une période 3 à 5 minutes. Il est recommandé d'appliquer la pression au moyen d'un linge ou d'un tampon humide lorsque la matrice Tachosil^{MC} est appliquée à sec [Takeda Canada, 2016].

En raison de la grande affinité du collagène pour le sang, Tachosil^{MC} peut adhérer aux instruments chirurgicaux ou aux gants recouverts de sang. Cette situation peut être évitée en mouillant préalablement les instruments chirurgicaux et les gants avec une solution saline physiologique stérile [Takeda Canada, 2016].

Lorsque placé dans des cavités ou des zones fermées, un tamponnement excessif de Tachosil^{MC} est à proscrire afin d'éviter de comprimer les tissus sous-jacents [Takeda Canada, 2016].

Tachosil^{MC} peut être dénaturé à la suite d'une exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p. ex. solutions antiseptiques). De telles substances doivent être éliminées autant que possible avant l'application de Tachosil^{MC} [Takeda Canada, 2016].

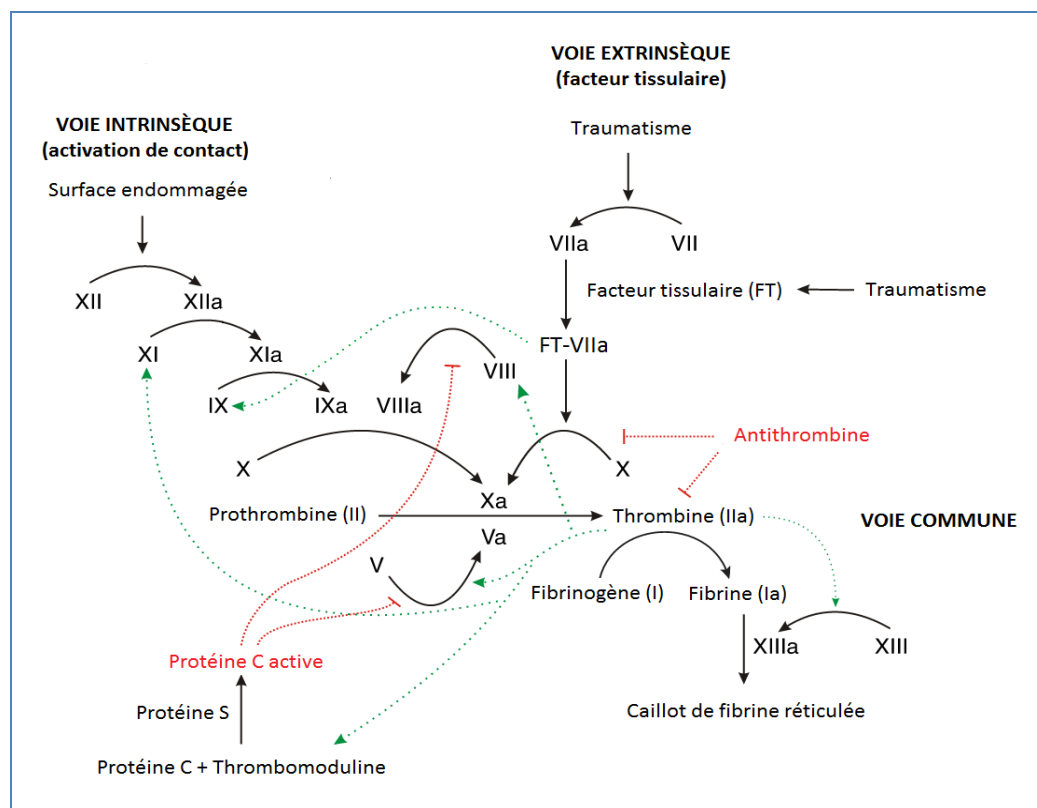
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

La thrombine et le fibrinogène sont des composants de la coagulation sanguine. Ils font partie de la voie finale commune de la coagulation, au point de convergence de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque de la cascade (Figure 1).

Lorsqu'ils entrent en contact avec des liquides physiologiques, comme le sang, la lymphe ou une solution saline physiologique, les composants de la couche active de Tachosil^{MC}, soit la thrombine et le fibrinogène, se dissolvent et diffusent partiellement à la surface de la lésion [Takeda Canada, 2016]. Au contact de la thrombine, le fibrinogène est converti en monomères de fibrine qui se polymérisent spontanément en un caillot fibrineux, qui maintient fermement la matrice de collagène contre la surface de la lésion. La fibrine se lie alors au facteur XIII endogène activé par la thrombine, créant un réseau ferme et mécaniquement stable [Takeda Canada, 2016; Rickenbacher *et al.*, 2009].

Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation



Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans dans Wikipédia, l'encyclopédie libre. Coagulation sanguine, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 11 mai 2016).

Note : Les différents facteurs de coagulation sont représentés par leur chiffre romain respectif. La lettre « a » indique la forme active du facteur.

7.2 Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique sur TachoSil^{MC} n'a été menée chez l'humain. Toutefois, dans certains cas isolés, des résidus ont été observés par pure coïncidence chez des patients qui ne présentaient aucun signe d'atteinte fonctionnelle [Takeda Canada, 2016].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Le temps d'hémostase peropératoire est considéré comme le paramètre d'efficacité standard dans l'évaluation des agents hémostatiques à base de fibrine et est recommandé par la FDA [Siemer *et al.*, 2007; FDA, 1999]. Pour ces raisons, ce paramètre constituait un des principaux critères de sélection des études concernant l'efficacité du produit dans cet avis. Selon ce critère de sélection, la recherche documentaire a permis de recenser neuf études traitant de l'efficacité de TachoSil^{MC} dans le cadre des indications et des utilisations cliniques proposées par le fabricant et approuvées par Santé Canada, soit :

- 6 études contrôlées randomisées, comportant un total de 686 patients nécessitant une chirurgie hépatique [Genyk *et al.*, 2016; Moench *et al.*, 2014; Kakaei *et al.*, 2013; Ollinger *et al.*, 2013; Fischer *et al.*, 2011; Frilling *et al.*, 2005];

- 1 étude contrôlée randomisée chez 185 patients nécessitant une chirurgie du rein [Siemer *et al.*, 2007];
- 1 étude contrôlée randomisée chez 119 patients nécessitant une chirurgie cardiovasculaire [Maisano *et al.*, 2009];
- 1 étude prospective chez 20 patients nécessitant une chirurgie vasculaire [Bajardi *et al.*, 2009].

En raison de l'apparence distinctive de TachoSil^{MC} et des particularités respectives des différentes méthodes hémostatiques, les études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité de TachoSil^{MC} ont été menées en mode ouvert. Le tableau 5 présente les données concernant l'atteinte de l'hémostase chez les patients traités avec TachoSil^{MC} comparativement à ceux traités avec les techniques hémostatiques usuelles pour chacune des neuf études retenues.

Les forces et faiblesses des études retenues sont présentées à l'annexe A.

Tableau 5 Comparaison de l'efficacité de TachoSil^{MC} et des techniques hémostatiques usuelles utilisées en chirurgie

ÉTUDE	PAYS	DEVIS	TYPE DE CHIRURGIE	TRAITEMENT HÉMOSTATIQUE (PATIENTS, N)	DÉLAI D'HÉMOSTASE*	VALEUR P
Chirurgie hépatique						
Frilling <i>et al.</i> [2005]	Allemagne	ECR, multicentrique	Résection hépatique élective	TachoSil ^{MC} (59)	3,9 min	0,0007
				Faisceau d'argon (62)	6,3 min	
Fischer <i>et al.</i> [2011]	Allemagne Autriche Danemark Italie	ECR, multicentrique	Résection d'au moins un segment hépatique	TachoSil ^{MC} (60)	3,6 min (CV : 0,9 min)	0,0018
				Faisceau d'argon (59)	5,0 min (CV : 3,6 min)	
Ollinger <i>et al.</i> [2013]	Autriche Belgique Allemagne	ECR, multicentrique	Résection hépatique	TachoSil ^{MC} (18)	3,0 min ^{†a} Après 3 min : 71 % (IC95 % : 46,0 - 88,0 %) ^b	0,001 ^a 0,034 ^b
				Veriset ^{MC} (32)	1,0 min ^{†a} Après 3 min : 94 % (IC95 % : 77,8 - 98,9 %) ^b	
Kakaei <i>et al.</i> [2013]	Iran	ECR	Résection hépatique	TachoSil ^{MC} (15)	3,00 min (± 0,84 min)	0,43
				Surgicel ^{MC} (15)	3,26 min (± 1,48 min)	
				Glubran 2 ^{MC} (15)	2,66 min (± 1,15 min)	
Moench <i>et al.</i> [2014]	Allemagne Autriche	ECR, multicentrique	Chirurgie hépatique	TachoSil ^{MC} (65)	2,2 min (CV : 1,6 min)	n.d.
				Sangustop ^{MC} (62)	3,38 min (CV : 0,88 min)	
Genyk <i>et al.</i> [2016]	États-Unis	ECR, multicentrique	Résection hépatique par laparoscopie ou par chirurgie ouverte	TachoSil ^{MC} (114)	3,5 min (CV : 1,3 min)	<0,001
				Surgicel Original ^{MC} (110)	5,5 min (CV : 4,6 min)	

Abréviations : CV : coefficient de variation; ECR : étude contrôlée randomisée; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; min : minute(s); n.d. : donnée non disponible

*Selon l'étude, le délai d'hémostase est évalué en minutes, en secondes (valeur moyenne) ou en pourcentage (%) de patients ayant atteint l'hémostase à un temps donné

[†] Première évaluation de l'hémostase à 3 minutes chez les patients traités avec TachoSil^{MC} et à 30 secondes chez les patients traités avec Veriset^{MC} (différence attribuable au mode d'emploi respectif)

^{||} Les auteurs précisent que les traitements à l'étude ne peuvent être comparés au cours des 3 premières minutes considérant les différences entre leur mode d'application respectif

Tableau 5 Comparaison de l'efficacité de TachoSil^{MC} et des techniques hémostatiques usuelles utilisées en chirurgie (suite)

ÉTUDE	PAYS	DEVIS	TYPE DE CHIRURGIE	TRAITEMENT HÉMOSTATIQUE (PATIENTS, N)	DÉLAI D'HÉMOSTASE*	VALEUR P
Chirurgie du rein						
Siemer <i>et al.</i> [2007]	Allemagne Autriche Belgique	ECR, multicentrique	Résection de tumeurs rénales	TachoSil ^{MC} (92)	5,3 min ^a Après ≤10 min : 92 % ^b	<0,0001 ^a <0,0001 ^b
				Sutures standards (93)	9,5 min ^a Après ≤10 min : 67 % ^b	
Chirurgie cardiovasculaire						
Maisano <i>et al.</i> [2009]	Allemagne France Danemark Espagne Italie	ECR, multicentrique	Intervention chirurgicale élective du cœur, de l'aorte ascendante ou de l'arche, nécessitant un pontage cardiopulmonaire	TachoSil ^{MC} (59)	Après 3 min : 75 % (IC95 % : 0,64 - 0,86) ^a Après 6 min : 95 % (IC à 95 % : 0,89 – 1,0) ^b	< 0,0001 ^a 0,0006 ^b
				Matériau hémostatique habituel (60)	Après 3 min : 33 % (IC95 % : 0,21 - 0,45) ^a Après 6 min : 72 % (IC95 % : 0,60 – 0,83) ^b	
Chirurgie vasculaire						
Bajardi <i>et al.</i> [2009]	Italie	ECR	Remplacement électif d'un anévrisme infrarénal de l'aorte abdominale par une prothèse de Dacron [‡]	TachoSil ^{MC} (10)	264,0 sec (± 127,1 sec)	0,026
				Compresse [§] (10)	408,0 (± 159,5 sec)	

Abréviations : CV : coefficient de variation; ECR : étude contrôlée randomisée; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; min : minutes; sec : secondes

*Selon l'étude, le délai d'hémostase est évalué en minutes, en secondes ou en pourcentage (%) de patients ayant atteint l'hémostase à un temps donné

[‡]Tissu étanche à usage médical, utilisé dans la fabrication de certaines prothèses et endoprothèses artérielles

[§] Compresse standard à l'aide de tampons chirurgicaux

8.1.1 Efficacité et innocuité de TachoSil^{MC} comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie hépatique

Six études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} comme traitement adjuvant pour le contrôle des saignements des plaies de résection hépatique ont été retenues, dont :

- l'étude de Frilling et ses collaborateurs [2005] et celle de Fischer et ses collaborateurs [2011] comparant l'utilisation de TachoSil^{MC} à celle du coagulateur à faisceau d'argon ;
- l'étude d'Ollinger et ses collaborateurs [2013] comparant Veriset^{MC} à TachoSil^{MC};
- l'étude de Kakaei et ses collaborateurs [2013] comparant TachoSil^{MC}, Surgicel^{MC} et Glubran 2^{MC};
- l'étude de Moench et ses collaborateurs [2014] comparant Sangustop^{MC} à TachoSil^{MC};
- l'étude de Genyk et ses collaborateurs [2016] comparant TachoSil^{MC} à Surgicel^{MC}.

L'étude clinique comparative de Frilling et ses collaborateurs [2005]

Cette étude avait comme objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité peropératoire et postopératoire de TachoSil^{MC} comparativement à celle du coagulateur à faisceau d'argon comme agent hémostatique d'appoint en chirurgie hépatique. Au total, 121 patients devant subir une résection hépatique élective dans un des sept centres (six pays) participants ont été inclus dans l'étude. Pendant la chirurgie, l'hémostase primaire était obtenue par l'application de pinces vasculaires, de sutures, de compression ou par la ligature des vaisseaux. L'application de TachoSil^{MC} (n = 59) ou le recours au coagulateur à faisceau d'argon (n = 62) constituait le traitement hémostatique secondaire.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase peropératoire à la suite de l'application de TachoSil^{MC} ou du faisceau d'argon. Une différence statistiquement significative entre les délais moyens d'hémostase a été obtenue, avec une valeur de 3,9 minutes (médiane de 3,0 minutes, entre 3 et 20 minutes) chez les patients traités avec TachoSil^{MC} et de 6,3 minutes (médiane de 4,0 minutes, entre 3 et 39 minutes) pour ceux traités avec le coagulateur à faisceau d'argon (p = 0,0007).

Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la proportion de patients ayant exigé plus de 10 minutes avant l'atteinte de l'hémostase ainsi que le volume du liquide de drainage au jour 1 et au jour 2 post-chirurgie. La concentration d'hémoglobine du liquide de drainage et la durée totale du drainage postopératoire ont également été mesurées. Une différence non statistiquement significative entre les proportions de patients ayant exigé plus de 10 minutes pour atteindre l'hémostase a été obtenue en faveur du traitement avec TachoSil^{MC} comparativement au coagulateur à faisceau d'argon (3 % contre 10 %, respectivement; p = 0,27). Une différence significative a été observée en faveur de TachoSil^{MC} concernant les concentrations d'hémoglobine du fluide de drainage au jour 2 (1,1 mmol/L contre 2,3 mmol/L; p= 0,012), et en faveur du groupe de patients traités à l'aide du coagulateur à faisceau d'argon concernant la durée totale du drainage postopératoire (8,2 jours pour les patients traités avec TachoSil^{MC} contre 5,7 jours pour ceux traités avec le faisceau d'argon; p = 0,005).

L'innocuité peropératoire et postopératoire du traitement a également été évaluée jusqu'à un mois post-chirurgie. Deux événements indésirables ont été considérés comme étant possiblement liés à l'utilisation de TachoSil^{MC}, soit un cas d'anémie et un cas d'hémorragie postopératoire jugé sérieux. En général, les événements indésirables étaient également répartis entre les groupes de traitement (en termes de nombre total, d'événements indésirables les plus fréquents et de causalité). Aucun profil spécifique d'événements indésirables n'a été détecté.

Selon les auteurs, les résultats de leur étude ont montré qu'en chirurgie hépatique, l'hémostase peropératoire est obtenue plus rapidement avec TachoSil^{MC} qu'avec l'utilisation du coagulateur à faisceau d'argon [Frilling *et al.*, 2005].

L'étude clinique comparative de Fischer et ses collaborateurs [2011]

Cette étude avait comme objectif de confirmer les résultats démontrant l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} obtenus par Frilling et ses collaborateurs [2005] (étude présentée précédemment). Au total, 119 adultes (âge moyen de 59,9 ans) subissant une résection d'au moins un segment hépatique dans l'un des dix centres européens de soins tertiaires participants, et présentant des saignements légers ou modérés persistants à la suite des procédures chirurgicales hémostatiques primaires, ont été inclus dans l'analyse.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase peropératoire à la suite de l'application de TachoSil^{MC} (n = 60) ou du faisceau d'argon (n = 59) comme traitement hémostatique d'appoint. Le délai moyen d'hémostase était de 3,6 minutes avec TachoSil^{MC} et de 5,0 minutes avec le coagulateur à faisceau d'argon (p = 0,0018). Selon une analyse paramétrique, l'estimation du ratio entre les délais moyens d'hémostase (TachoSil^{MC}/coagulateur à faisceau d'argon) était de 0,61 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,47 à 0,80; p = 0,003).

Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient le volume total du liquide de drainage postopératoire, la concentration d'hémoglobine et de bilirubine du liquide de drainage, la durée totale du drainage postopératoire et la mesure du volume de sang et de liquide au site de résection évalués par échographie deux jours post-chirurgie. Aucune différence significative n'a été observée pour ces paramètres entre les deux groupes.

L'innocuité peropératoire et postopératoire du traitement a également été évaluée jusqu'à un mois post-chirurgie. Quatre effets indésirables possiblement liés au traitement sont survenus, soit un abcès du foie et un abcès postopératoire dans le groupe de patients traités avec Tachosil^{MC}, ainsi qu'un hématome intra-abdominal et une infection dans le groupe de patients traités avec le coagulateur à faisceau d'argon. Aucune différence significative des complications postopératoires ou de mortalité entre les deux groupes n'a été observée.

Selon les auteurs, les résultats de cette étude ont montré que TachoSil^{MC} permet d'atteindre l'hémostase peropératoire plus rapidement que le coagulateur à faisceau d'argon et confirment les résultats obtenus précédemment par Frilling et ses collaborateurs [2005]. Ils ajoutent que, bien qu'une différence de 85 secondes peut sembler mineure sur l'ensemble de la durée de la chirurgie, les patients traités à l'aide de TachoSil^{MC} ont atteint l'hémostase, en moyenne, à l'intérieur de 61 % du temps nécessaire à ceux traités avec le coagulateur à faisceau d'argon (100 %) [Fischer *et al.*, 2011].

Étude clinique comparative d'Ollinger et ses collaborateurs [2013]

L'étude d'Ollinger et ses collaborateurs [2013] avait comme objectif de comparer l'innocuité et l'efficacité de Veriset^{MC} (Covidien Inc., États-Unis), une compresse hémostatique composée d'une matrice résorbable à base de cellulose oxydée et de composants d'hydrogel auto-adhésifs de source non animale, avec TachoSil^{MC} (contrôle) comme traitement hémostatique secondaire en chirurgie hépatique. Pour être admissibles, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et présenter un saignement mineur ou modéré persistant au site de résection malgré l'utilisation des procédures primaires habituelles d'hémostase (pinces, cautérisation, ligature et sutures). Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement de Veriset^{MC} (n = 32) ou de TachoSil^{MC} (n = 18)⁷ après la confirmation de saignement diffus nécessitant l'utilisation d'un agent hémostatique local.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Le paramètre d'efficacité secondaire était la proportion de patients ayant atteint l'hémostase en 3 minutes ou moins. Selon les résultats, le délai moyen d'hémostase était plus court chez les patients traités avec Veriset^{MC} qu'avec TachoSil^{MC} (1,0 minute contre 3,0 minutes, respectivement; $p < 0,001$). Précisons que l'évaluation du délai d'hémostase débutait dès l'application de la matrice hémostatique. Toutefois, afin de respecter leur mode d'emploi respectif, la première évaluation de l'hémostase a été effectuée à 3 minutes⁸ chez les patients traités avec TachoSil^{MC} et à 30 secondes chez les patients traités avec Veriset^{MC}. Des 32 patients traités avec Veriset^{MC}, 30 (94 %) ont atteint l'hémostase en moins de 3 min, contre 12 (71 %) des 17 patients traités avec TachoSil^{MC}. D'après ces résultats, 23 % (IC95 % de 1,9 % à 47,3 %) plus de patients traités avec Veriset^{MC} ont atteint l'hémostase après 3 minutes qu'avec TachoSil^{MC} ($p = 0,034$). L'hémostase a été atteinte en 4 minutes chez tous les patients (100 %) traités avec Veriset^{MC} contre 71 % des patients traités avec TachoSil^{MC}.

Aucun des patients traités avec TachoSil^{MC} n'a nécessité de traitement de secours. Toutefois, trois patients traités avec Veriset^{MC} ont nécessité un tel traitement une fois l'évaluation du délai d'hémostase terminé. Chez deux de ces patients, le dispositif s'est détaché du site de saignement avant la fin de la procédure chirurgicale. Ces événements ont été résolus par cautérisation ou par l'utilisation d'un agent hémostatique topique. Le troisième patient a développé un saignement artériel après l'atteinte initiale de l'hémostase, et ce, avant la fermeture de l'incision. Dans ce cas, le saignement émanant à travers le dispositif hémostatique a été traité avec des sutures supplémentaires.

Trois événements indésirables considérés liés à l'utilisation d'un des produits à l'étude ont été rapportés, soit deux dans le groupe de patients traités avec Veriset^{MC} (fuite biliaire post-procédurale et hématome) et un dans le groupe de patients traités avec TachoSil^{MC} (hémorragie post-procédurale). Aucune différence significative dans le nombre, la gravité ou le type d'événements indésirables (liés ou non au produit à l'étude) n'a été observée entre les traitements.

Selon les auteurs, les résultats de l'étude ont permis de conclure en la non-infériorité de Veriset^{MC} par rapport à TachoSil^{MC} comme agent hémostatique de seconde ligne en

⁷ Un patient a été exclu de l'étude parce qu'il a été traité avec une procédure autre que celles à l'étude (coagulateur à faisceau d'argon).

⁸ L'administration de TachoSil^{MC} nécessite une légère pression contre la surface lésée pendant une période de 3 à 5 minutes (voir la section 5.3 du présent avis).

chirurgie hépatique. Les résultats concernant le délai d'hémostase sont favorables à l'utilisation de Veriset^{MC}, malgré la différence d'évaluation de ce délai attribuable au mode d'emploi respectif de Veriset^{MC} et TachoSil^{MC} [Ollinger *et al.*, 2013].

L'étude clinique comparative de Kakaei et ses collaborateurs [2013]

Cette étude avait comme objectif de comparer les paramètres peropératoires et postopératoires chez des patients subissant une résection hépatique et traités avec TachoSil^{MC}, Surgicel^{MC} (Ethicon Inc.)⁹ ou Glubran 2^{MC} (GEM S.R.L., Italie)¹⁰ comme agent hémostatique d'appoint. Quarante-cinq patients, âgés de 18 à 75 ans, présentant des suintements de sang sur la surface de résection malgré l'application des techniques hémostatiques standards (ligature, suture, coagulateur à faisceau d'argon ou électro-cautérisation) ont été répartis aléatoirement pour être traités par un des trois agents à l'étude (15 patients par groupe de traitement).

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Les paramètres d'efficacité secondaires comportaient, entre autres, le taux de saignement postopératoire, les fuites biliaires, le volume total de liquide de drainage postopératoire et le volume total de transfusion de produits sanguins. Aucune différence statistiquement significative des paramètres peropératoires, incluant le délai d'hémostase, n'a été observée entre les trois groupes. Toutefois, une évaluation entre TachoSil^{MC} et Surgicel^{MC} a permis d'observer une différence statistiquement significative du taux de saignement post-hémostase (0 patient contre 5 patients (33,3 %), respectivement; $p = 0,004$), ainsi que pour le volume moyen de drainage sanguin dans les premières 24 heures suivant la chirurgie ($150,0 \pm 60,82$ mL contre $281,33 \pm 103,98$ mL, respectivement; $p = 0,02$).

Les complications postopératoires étaient plus fréquentes chez les patients traités avec Surgicel^{MC} comparativement à une incidence moindre dans le groupe de traitement avec TachoSil^{MC}. Toutefois, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

Les auteurs ont conclu que, malgré l'obtention de meilleurs résultats dans le groupe de traitement de TachoSil^{MC} et l'occurrence plus élevée de complications chez les patients traités avec Surgicel^{MC}, dans l'ensemble, les différences entre les trois groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Précisons que les auteurs font mention de la faible puissance statistique de leurs résultats, attribuable à la petite taille de l'échantillon à l'étude qui, selon eux, est justifiée par la nature invasive de la procédure et le fait que cette étude constituait la première utilisation de Glubran 2^{MC} en résection hépatique [Kakaei *et al.*, 2013].

L'étude clinique comparative de Moench et ses collaborateurs [2014]

L'étude de Moench et ses collaborateurs [2014], connue sous le nom ESSCALIVER (NCT00918619), avait comme objectif de démontrer que l'efficacité hémostatique de Sangustop^{MC} (B. Braun, Allemagne), une matrice résorbable de collagène bovin sans additif pharmacologique ou produit actif dérivé du sérum sanguin, était non-inférieure à celle de TachoSil^{MC}. À cette fin, 128 adultes subissant une chirurgie hépatique dans huit centres

⁹ Compresse hémostatique résorbable faite de polymère de cellulose régénérée et oxydée (Ethicon Inc. Instructions For Use [site Web]. Disponible à : <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/ifu> (consulté le 16 juillet 2016)).

¹⁰ Glubran 2^{MC} est une colle synthétique (cyanoacrylate de n-butyl), certifiée CE à usage interne et externe, aux propriétés hémostatique, adhésive, scellante et bactériostatique (GEM S.R.L. Glubran 2 [site Web]. Disponible à : <http://www.gemitaly.it/web/fr/glubran2.html> (consulté le 16 juillet 2016)).

européens spécialisés et présentant des saignements persistants à la suite de l'application de sutures ou de pinces vasculaires (hémostase primaire) ont été assignés aléatoirement à Sangustop^{MC} (n = 62) ou TachoSil^{MC} (n = 65) comme traitement hémostatique secondaire.

Le paramètre d'efficacité primaire était la proportion de patients ayant atteint l'hémostase après 3 minutes suivant l'application de l'agent hémostatique. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la proportion de patients ayant atteint l'hémostase après 5 minutes et après 10 minutes, ainsi que le délai d'hémostase. Les proportions de patients ayant atteint l'hémostase après 3 minutes, 5 minutes et 10 minutes montrent qu'aucune différence statistiquement significative entre l'utilisation de Sangustop^{MC} et de TachoSil^{MC} n'a été observée (Tableau 6). Le délai moyen d'hémostase était de 2,2 minutes (coefficient de variation [CV] de 1,60 minute) pour Sangustop^{MC} et de 3,38 minutes (CV de 0,88 minute) pour TachoSil^{MC} (Tableau 5). Précisons qu'en raison des différences dans leur mode d'emploi respectif, la mesure du délai d'hémostase débutait à 0 minute pour Sangustop^{MC} et à 3 minutes pour TachoSil^{MC}. La reprise de l'analyse en intention de traiter des paramètres d'efficacité primaires et secondaires a montré des résultats similaires et a permis de confirmer la non-infériorité de Sangustop^{MC} comparativement à TachoSil^{MC}. Les auteurs ont également comparé les paramètres sanguins et les besoins en transfusion. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Tableau 6 Comparaison de l'efficacité hémostatique de Sangustop^{MC} et de TachoSil^{MC} en chirurgie hépatique, résultats rapportés dans l'étude de Moench et ses collaborateurs [2014]

DÉLAI D'HÉMOSTASE	PATIENTS AYANT ATTEINT L'HÉMOSTASE, % (N)		VALEUR P
	SAGUSTOP ^{MC} (N = 61)*	TACHOSIL ^{MC} (N = 65)	
3 minutes	86,9 (53)	80,0 (52)	0,3452
5 minutes	93 (57)	95 (62)	0,7114
10 minutes	98 (60)	100 (65)	n.a. n.s. [†]

Abréviations : N : nombre; n.a. : donnée non disponible : n.s. : valeur non significative

*Un des 62 patients aléatoirement assignés au groupe de traitement de Sangustop^{MC} n'a pas été inclus dans l'analyse en intention de traiter à cause d'une utilisation inadéquate du produit

[†]Valeur statistique du test (valeur p) non fournie, mais mentionnée comme étant non significative par les auteurs

L'innocuité postopératoire des traitements a également été évaluée 1 mois et 3 mois post-chirurgie. Aucun événement indésirable lié à l'agent hémostatique à l'étude n'a été signalé par Moench et ses collaborateurs [2014].

Les auteurs ont conclu que les deux traitements sont efficaces et que Sangustop^{MC} est non-inférieur à TachoSil^{MC} comme agent hémostatique d'appoint pour le traitement des saignements résiduels en chirurgie hépatique [Moench *et al.*, 2014].

Étude clinique comparative de Genyk et ses collaborateurs [2016] (NCT01192022)

Cette étude avait comme objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} à celle de Surgicel Original^{MC} (Ethicon Inc., États-Unis) comme traitement hémostatique secondaire chez les adultes et les patients pédiatriques nécessitant une résection hépatique par laparoscopie ou par chirurgie ouverte. Précisons que les analyses effectuées chez les patients pédiatriques ne sont pas présentées dans le présent avis parce que les indications approuvées au Canada pour TachoSil^{MC} ne concernent que les adultes. Pour être éligible, le

patient devait nécessiter une résection élective de tissu hépatique équivalent à au moins un segment anatomique du foie et présenter un saignement mineur ou modéré persistant de la zone de résection, malgré l'application des mesures hémostatiques primaires habituelles des saignements artériels ou veineux (sutures, ligatures, pincés, agrafes vasculaires, électrocoagulation, radiofréquence focale). Un total de 224 patients adultes provenant de 19 centres aux États-Unis ont été inclus dans l'étude et répartis aléatoirement au groupe de traitement avec TachoSil^{MC} (n = 114) ou Surgicel Original^{MC} (n = 110).

Le paramètre d'efficacité primaire était la proportion de patients adultes ayant atteint l'hémostase peropératoire à l'intérieur de la zone cible après 3 minutes suivant l'application du traitement. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la proportion de patients ayant atteint l'hémostase dans les 5 minutes suivant l'application du traitement, ainsi que le délai d'hémostase peropératoire à l'intérieur de la zone cible maximale de 10 minutes. Une différence statistiquement significative de l'efficacité hémostatique a été observée après 3 minutes et 5 minutes chez les patients traités avec TachoSil^{MC} comparativement à ceux traités avec Surgicel Original^{MC} (Tableau 7). Le délai moyen d'hémostase était significativement plus court chez les patients traités avec TachoSil^{MC}, soit 3,5 minutes (CV de 1,3 minute) comparativement à 5,5 minutes (CV de 4,6 minutes) avec Surgicel Original^{MC} (p < 0,001) (Tableau 5) [Genyk *et al.*, 2016].

Tableau 7 Comparaison de l'efficacité hémostatique de TachoSil^{MC} et de Surgicel Original^{MC} en chirurgie hépatique, résultats rapportés dans l'étude de Genyk et ses collaborateurs [2016]

DÉLAI D'HÉMOSTASE	PATIENTS AYANT ATTEINT L'HÉMOSTASE, % (N)		RISQUE RELATIF; VALEUR P
	TACHOSIL ^{MC} (N = 114)	SURGICEL ORIGINAL ^{MC} (N = 110)	
3 minutes	80,7 (92)	50,0 (55)	4,87 (IC95 % : 2,55 - 9,29 %); p < 0,001
5 minutes	94,7 (108)	76,4 (84)	6,24 (IC95 % : 2,39 - 16,30); p < 0,001
10 minutes	100 (114)	89,1 (98)	n.d.

Abréviation : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : donnée non disponible

L'innocuité postopératoire a également été évaluée 1 mois et 3 mois post-chirurgie. Sept événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez cinq patients (4,4 %) traités avec TachoSil^{MC}. Parmi ceux-ci, des événements indésirables graves ont été observés chez 3 patients (2,6 %), soit une péritonite infectieuse, un abcès du foie et une adhérence postopératoire. Les autres événements indésirables étaient une leucocytose, un hématome hépatique, un changement de l'état mental et une fuite biliaire post-chirurgie. Les profils d'innocuité de TachoSil^{MC} et de Surgicel Original^{MC} étaient similaires [Genyk *et al.*, 2016].

Genyk et ses collaborateurs [2016] ont également effectué des tests optionnels d'immunogénicité chez 85,1 % des patients traités avec TachoSil^{MC} lors des visites à 1 mois et 3 mois suivant l'intervention, afin de vérifier la présence d'anticorps dirigés contre les composants majeurs de TachoSil^{MC} (collagène équin, thrombine humaine, fibrinogène humain et albumine humaine). Selon les résultats, des anticorps dirigés contre le collagène équin ont été détectés chez environ un quart des patients traités avec TachoSil^{MC}. Toutefois, aucune réaction croisée avec le collagène humain n'a été observée. En outre, aucun événement indésirable lié à des réactions immunologiques n'a été observé dans les

premiers 6 mois de suivi et aucune condition médicale pouvant être liée au développement d'anticorps contre le collagène équin n'a été observée lors d'un suivi prolongé pouvant aller jusqu'à 2 ans. Par conséquent, les auteurs ont conclu que les résultats d'immunogénicité ne semblaient pas être cliniquement significatifs [Genyk *et al.*, 2016].

Des tests de sérologie virale (parvovirus B19, VIH¹¹ et virus de l'hépatite A, B et C) ont également été réalisés au début de l'étude et 3 mois suivant l'exposition à TachoSil^{MC}. Aucune séroconversion pour les virus testés n'a été observée [Genyk *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que l'efficacité hémostatique de TachoSil^{MC} chez les patients adultes subissant une résection hépatique était supérieure, avec une probabilité d'atteindre l'hémostase après un délai de 3 minutes de près de 5 fois plus élevée qu'avec Surgicel Original^{MC}. Les auteurs ont accordé une importance clinique particulière au fait que l'hémostase complète a été obtenue chez tous les patients traités avec TachoSil^{MC}, alors que 11 % des patients traités avec Surgicel Original^{MC} n'ont pas atteint l'hémostase à l'intérieur du délai maximal de 10 minutes et ont nécessité un traitement de secours [Genyk *et al.*, 2016].

8.1.2 Efficacité de TachoSil^{MC} comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie du rein

L'étude clinique de phase III de Siemer et ses collaborateurs [2007]

Cette étude avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} comparativement aux sutures standards comme traitement hémostatique d'appoint à la suite de la résection d'une tumeur rénale. Les patients admissibles devaient être âgés de 18 ans ou plus et nécessiter la résection de petites tumeurs rénales superficielles sans atteinte de l'intégrité pyélocalicielle. À la suite du recrutement, 185 sujets provenant de treize centres en Autriche, en Belgique et en Allemagne ont été inclus dans l'étude. L'utilisation de sutures et de ligatures, jusqu'à l'arrêt des pulsations artérielles et des saignements veineux majeurs, constituaient les mesures hémostatiques primaires. Les patients étaient alors répartis aléatoirement au groupe de traitement avec TachoSil^{MC} (n = 92) ou avec les sutures conventionnelles (n = 93) pour le traitement des saignements résiduels de la plaie parenchymateuse de résection rénale.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient, entre autres, la proportion de sujets ayant atteint l'hémostase en 10 minutes ou moins suivant l'application de TachoSil^{MC} ou des sutures. Les résultats montrent que l'utilisation de TachoSil^{MC} a permis d'atteindre l'hémostase plus rapidement, soit en 5,3 minutes comparativement à 9,5 minutes chez les sujets traités avec des sutures (p < 0,0001). Ce résultat est supporté par une proportion plus grande de sujets ayant obtenu l'hémostase en 10 minutes ou moins dans le groupe de traitement de TachoSil^{MC} (92 %) par rapport au groupe traité à l'aide de suture (67 %) (p < 0,0001).

La formation d'hématome deux jours suivant l'intervention, le volume total de liquide de drainage, la concentration d'hémoglobine du liquide de drainage et les besoins en transfusion ont également été évalués. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée.

L'innocuité peropératoire et postopératoire, jusqu'à 30 jours post-chirurgie, a également

¹¹ VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

été évaluée. Vingt-un événements indésirables¹² considérés comme étant liés à l'utilisation de TachoSil^{MC} ont été rapportés, dont un événement jugé sévère, mais non grave, soit une extravasation d'urine. Un rétablissement complet a été observé. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement relativement à la fréquence, la gravité et la causalité des événements indésirables n'a été observée.

Les auteurs ont conclu que Tachosil^{MC} était supérieur aux sutures conventionnelles pour obtenir une hémostase peropératoire à la suite d'une résection rénale. Selon eux, la différence entre les délais d'hémostase était assez importante pour avoir une pertinence clinique directe relativement à ce type d'interventions chirurgicales. Aussi, les sutures standards sont associées à un risque d'ischémie locale, qui peut induire une nécrose du parenchyme rénal et donc, potentiellement réduire le volume de tissu néphrétique actif. Pour cette raison, TachoSil^{MC}, qui est un traitement atraumatique, constitue une alternative intéressante qui, selon les auteurs, pourrait être particulièrement utile chez les patients n'ayant qu'un seul rein [Siemer *et al.*, 2007].

8.1.3 Efficacité de TachoSil^{MC} comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie cardiovasculaire

L'étude clinique comparative de Maisano et ses collaborateurs [2009]

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC} par rapport à l'utilisation du matériau de fibre hémostatique habituellement utilisé en chirurgie cardiovasculaire comme traitement hémostatique adjuvant. À cette fin, 120 adultes nécessitant un pontage coronarien ou une intervention cardiaque et présentant des saignements à la suite de l'application des mesures hémostatiques primaires ont été répartis aléatoirement pour être traité à l'aide de TachoSil^{MC} (n = 59) ou du matériau de fibre hémostatique habituel (n = 60)¹³. Les procédures hémostatiques primaires étaient laissées à la discrétion du chirurgien et pouvaient comporter les compresses, les sutures, les pinces, l'électrocoagulation ou aucun traitement.

Les paramètres d'efficacité primaire et secondaire étaient la proportion de patients atteignant l'hémostase après 3 minutes et 6 minutes, respectivement, suivant l'application du traitement adjuvant. Une plus grande proportion de patients traités à l'aide de TachoSil^{MC} a atteint l'hémostase à l'intérieur des 3 premières minutes suivant son application, soit 75 % contre 33 % pour les patients traités à l'aide du matériau habituel (p < 0,0001). Une différence statistiquement significative a également été observée après 6 minutes, avec 95 % des patients traités avec TachoSil^{MC} ayant atteint l'hémostase comparativement à 72 % pour le groupe de patients traités avec le matériau habituel (p = 0,0006). Trois patients (5 %) traités avec TachoSil^{MC} comparativement à 17 patients (28 %) traités à l'aide du matériau habituel n'ont pas atteint l'hémostase après un délai maximal de 6 minutes et ont reçu un traitement de secours (colle de fibrine, suture seule, suture et cellulose oxydée, suture et TachoSil^{MC} ou électrocoagulation).

TachoSil^{MC} s'est également avéré efficace lorsqu'administré avant une réversion de l'héparinisation à l'aide de protamine, indiquant que les propriétés hémostatiques et

¹² La liste et le descriptif des événements indésirables liés à l'utilisation de TachoSil^{MC} ne sont pas fournis par les auteurs de l'étude.

¹³ La majorité des patients assignés à ce groupe (n = 52) ont été traités à l'aide du matériau conventionnel de fibre hémostatique, sans composés actifs additionnels stimulant la coagulation. Toutefois, certains patients ont été traités à l'aide de sutures (n = 4) ou de colle à base de fibrine (n = 1). Ces patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter.

d'étanchéité de la matrice semblent être indépendantes de la coagulabilité du sang. Dans un sous-groupe de 19 patients (TachoSil^{MC}, n = 10; fibre hémostatique habituelle, n = 9), qui a reçu un traitement d'essai avant la perfusion de protamine, 70 % des patients traités avec TachoSil^{MC} contre 56 % de ceux traités avec la fibre habituelle ont atteint l'hémostase à 3 minute. Bien que la différence ne fût pas statistiquement significative, selon les auteurs, ces résultats ont suggéré que TachoSil^{MC} peut être efficace dans un tel environnement.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée concernant la durée du drainage postopératoire, le volume total de drainage et les besoins transfusionnels.

L'innocuité peropératoire et postopératoire, jusqu'à 30 jours post-chirurgie, a également été évaluée. Un seul événement indésirable, soit une légère pyrexie, a été considéré comme possiblement lié à l'utilisation de TachoSil^{MC}. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'apparition d'effets indésirables entre les deux groupes.

Maisano et ses collaborateurs [2009] ont conclu que TachoSil^{MC} était plus efficace que le matériau à fibre hémostatique conventionnel pour le contrôle des saignements locaux lors de chirurgies cardiovasculaires. De plus, TachoSil^{MC} s'est avéré efficace lorsqu'il est appliqué à une variété de structures vasculaires, tels les vaisseaux veineux, l'aorte, l'oreillette et le ventricule. Selon les auteurs, cette versatilité de TachoSil^{MC} suggère que son utilisation pourrait être étendue à la chirurgie vasculaire périphérique [Maisano *et al.*, 2009].

8.1.4 Efficacité de TachoSil^{MC} comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie vasculaire

L'étude clinique comparative de Bajardi et ses collaborateurs [2009]

Cette étude avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil^{MC}, comparativement aux techniques de compresses usuelles, dans le contrôle des saignements des sutures en chirurgie vasculaire chez des patients nécessitant le remplacement d'un anévrisme infrarénal de l'aorte abdominale par une prothèse en Dacron Gelsoft^{MC} Plus (Vascutek, Écosse)¹⁴. À cette fin, 20 patients ont été répartis aléatoirement pour être traités à l'aide de TachoSil^{MC} (n = 10) ou par compresse à l'aide de tampons chirurgicaux (n = 10).

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Des analyses statistiques sur la perte de sang peropératoire, la perte de sang à la suite du retrait des pinces chirurgicales, le volume de drainage et les besoins en transfusion ont également été effectuées. Le délai moyen d'hémostase était de 264 secondes (180 à 600 secondes) chez les patients traités avec TachoSil^{MC} et de 408 secondes (120 à 720 secondes) chez ceux traités avec les compresses standards (p = 0,026). L'hémostase complète a été atteinte en 3 minutes chez 40 % des patients traités avec TachoSil^{MC} et 10 % des patients traités avec compresses. Après 5 minutes, 90 % des patients traités avec TachoSil^{MC} avaient atteints l'hémostase contre 30 % de ceux traités avec compresses. Les pertes de sang peropératoire (503,5 cm³ contre 615,7 cm³; p < 0,001), postopératoire (26,5 g contre 45,4 g; p < 0,001), ainsi que le volume de liquide de drainage (116,7 cm³ contre 134,5 cm³; p = 0,034), étaient également moins élevés chez les patients traités avec TachoSil^{MC} que ceux traités avec des compresses usuelles.

Aucun cas de fièvre, de réaction allergique, de thrombose ou d'embolie intravasculaire

¹⁴ Vascutek Ltd. Gelsoft™ [site Web]. Disponible à : <http://www.vascutek.com/vascutek/products/item/gelsoft> (consulté le 12 juillet 2016).

postopératoire n'a été rapporté. Aucun événement indésirable n'a été considéré lié au traitement à l'étude.

Selon les auteurs, malgré le petit nombre de patients inclus, la présente étude a montré que TachoSil^{MC} réduit de manière statistiquement significative le délai d'hémostase. De plus, les hémorragies peropératoires et postopératoires étaient réduites dans le groupe de traitement de TachoSil^{MC}. Les auteurs ont conclu que TachoSil^{MC} était efficace et sécuritaire pour le contrôle des saignements de sutures chez les patients en cours de reconstruction vasculaire à l'aide de prothèses de Dacron [Bajardi *et al.*, 2009].

8.2 Autres effets indésirables

Selon la monographie de produit, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques (déterminés par les investigateurs) sont survenus chez 6,9 % des patients traités avec TachoSil^{MC} comparativement à 7,2 % des patients recevant un traitement de comparaison. L'effet indésirable le plus fréquent était la pyrexie, qui a été observée chez 2,5 % des patients traités avec TachoSil^{MC} et chez 2,0 % des patients recevant un traitement de comparaison [Takeda Canada, 2016].

Autres effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Selon la monographie de produit, certains effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation de TachoSil^{MC} :

- Troubles immunitaires : choc anaphylactique, hypersensibilité;
- Troubles gastro-intestinaux : occlusion intestinale, iléus (en chirurgie abdominale);
- Troubles vasculaires : thrombose;
- Troubles généraux : adhérences, inefficacité du produit [Takeda Canada, 2016].

Étude de surveillance internationale

Une étude de surveillance internationale, prospective et non interventionnelle, concernant l'utilisation de TachoSil^{MC} comme agent hémostatique d'appoint en chirurgie, a été menée par Birth et ses collaborateurs [2009] (NCT00285623). L'objectif de cette étude était de confirmer le profil d'innocuité de TachoSil^{MC}, en termes d'incidence des événements thromboemboliques, des saignements majeurs et des événements immunologiques. Le paramètre primaire était la proportion de patients ayant subi un événement thromboembolique confirmé. Au total, 3 098 patients (âge moyen de 60,7 ans) ont été recrutés dans 227 centres de 12 pays européens. Parmi ceux-ci, 46 patients (1,5 %, IC95 % de 1,1 % à 2,0 %) ont eu au moins un événement thromboembolique au cours de l'étude. Pendant la période de suivi de 6 mois, 13 événements ont été considérés comme étant possiblement liés à TachoSil^{MC} par des chirurgiens participants à l'étude ou d'autres médecins, soit :

- 3 événements thromboemboliques, dont deux jugés sérieux (phlébite de sévérité modérée à la jambe gauche et embolie pulmonaire sévère) et un de sévérité modérée (thrombose de la veine porte);
- 8 hémorragies majeures chez 7 patients, dont deux de sévérité modérée et une sévère;
- 2 événements immunologiques observés chez le même patient, soit une pyrexie et une éosinophilie.

Aucune interaction médicamenteuse avec TachoSil^{MC} n'a été soupçonnée comme cause possible de la survenue d'un événement thromboembolique ou d'une hémorragie majeure par les médecins participants.

Les auteurs ont conclu que TachoSil^{MC} ne semblait pas être associé à un risque accru d'événement thromboembolique, de saignements majeurs ou d'événement immunologique chez les patients subissant une intervention chirurgicale [Birth *et al.*, 2009].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Des agents hémostatiques mécaniques (p.ex. Surgicel^{MC} et GELFOAM^{MC}), des scellants ou adhésifs chirurgicaux (p.ex. BioGlue^{MC}) ainsi que des agents hémostatiques actifs, tels des colles de fibrine (p. ex. TISSEEL^{MC}, EVICEL^{MC}, FLoSeal^{MC}, SURGIFLO^{MC}) sont utilisés au Québec et au Canada pour le traitement adjuvant des saignements en chirurgie. Le tableau 8 présente les principaux agents hémostatiques retenus pour l'évaluation de TachoSil^{MC} basée sur le profil d'usage au Québec. Les indications approuvées par Santé Canada ainsi que les utilisations cliniques établies sont également présentées.

Tableau 8 Principaux agents hémostatiques et de support aux techniques conventionnelles d'hémostase primaire utilisées en chirurgie au Québec

NOM COMMERCIAL (FABRICANT)	AGENT HÉMOSTATIQUE (ORIGINE)	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA	UTILISATION CLINIQUE
Agents hémostatiques mécaniques			
SURGICEL ^{MC} (Ethicon)	Cellulose régénérée oxydée (V)	Traitement adjuvant dans les procédures chirurgicales pour aider au contrôle des saignements capillaires, veineux et des petites artères lorsque la ligature ou d'autres procédés conventionnels sont impraticables ou inefficaces [Ethicon, 2013]	Chirurgie
GELFOAM ^{MC} (Pfizer Canada)	Gelatine (P)	Traitement hémostatique dans les procédures chirurgicales, lorsque le contrôle de l'hémorragie capillaire, veineuse ou artériolaire par ligature, pression ou autres méthodes classiques est inefficace ou peu pratique [Pfizer Canada, 2014]	Chirurgie
Scellants et adhésifs chirurgicaux			
BioGlue ^{MC} (CryoLife)	Sérum-albumine (B) Glutaraldéhyde (S)	BioGlue ^{MC} est indiqué pour une utilisation en tant que complément des méthodes hémostatiques classiques (tels que les sutures et les agrafes) chez les patients adultes, en chirurgie ouverte, pour la réparation des gros vaisseaux (comme les artères fémorales, l'aorte et les carotides) [CryoLife, 2014; Santé Canada, 2006].	Chirurgie vasculaire
Agents hémostatiques actifs			
TISSEEL ^{MC} (Corporation Baxter)	Fibrinogène (H) Thrombine (H) Facteur XIII (H) Aprotinine (S)	Tisseel ^{MC} s'utilise en association avec les méthodes classiques pour obtenir l'hémostase, l'imperméabilisation ou le collage des tissus ainsi que pour faciliter la cicatrisation en chirurgie abdominale, thoracique, cardiovasculaire, orthopédique et en urologie [Corporation Baxter, 2016].	- Chirurgie abdominale - Chirurgie cardiovasculaire - Chirurgie orthopédique - Chirurgie thoracique - Urologie

EVICEL ^{MC} (Omx Biopharmaceuticals)	Fibrinogène (H) Facteur XIII (H) Thrombine (H)	Traitement de soutien pour favoriser l'hémostase dans le cadre d'une intervention chirurgicale, lorsque les techniques chirurgicales classiques s'avèrent insuffisantes. EVICEL ^{MC} est également indiqué afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère (neurochirurgie) [Omx Biopharmaceuticals, 2016].	▪ Résection hépatique et transplantation d'un foie réduit ▪ Chirurgie orthopédique ▪ Chirurgie rétropéritonéale/ intra-abdominale ▪ Chirurgie vasculaire ▪ Neurochirurgie
FloSeal ^{MC} (Baxter Healthcare Corporation)	Gélatine (B) Thrombine (H)	Indiqué au cours d'interventions chirurgicales (sauf ophtalmologiques) en tant qu'adjuvant à l'hémostase lorsque la maîtrise des hémorragies par ligature ou autres procédures conventionnelles est inefficace ou impraticable [Baxter Healthcare Corporation, 2012]	▪ Chirurgie (sauf ophtalmologiques)
SURGIFLO ^{MC} (Ethicon)	Gélatine (P) Thrombine (H)	Traitement des saignements diffus et des saignements capillaires et veineux mineurs lors d'interventions chirurgicales lorsque les procédures habituelles (sutures, ligatures ou cautérisation) sont inefficaces ou impraticables [Ethicon, 2014]	▪ Chirurgie (sauf ophtalmologique)
Agent hémostatique mécanique et actif			
TachoSil ^{MC} (Takeda Canada)	Collagène (E) Thrombine (H) Fibrinogène (H)	Traitement de soutien en chirurgie chez l'adulte pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes [Takeda Canada, 2016]	▪ Résection hépatique ▪ Résection rénale ▪ Chirurgie cardiovasculaire ▪ Chirurgie vasculaire

Abréviations : B : origine bovine; E : origine équine; H : origine humaine; P : origine porcine; S : synthétique; s.o. : sans objet; V : origine végétale

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

TachoSil^{MC} est une matrice prête à l'emploi, combinant les qualités de soutien mécanique d'une matrice de collagène aux propriétés adhésive des facteurs I (fibrinogène) et IIa (thrombine) de la coagulation sanguine [Briceno *et al.*, 2010; Rickenbacher *et al.*, 2009].

TachoSil^{MC} peut être conservé, dans son emballage d'origine, à température ambiante (entre 2°C et 30°C) [Takeda Canada].

TachoSil^{MC} est flexible, ce qui lui permet de s'adapter aux mouvements physiologiques des tissus et des organes [Takeda Canada, 2016]. Son utilisation est simple [Rickenbacher *et al.*, 2009].

En chirurgie cardiovasculaire, la suture d'un saignement avec des points supplémentaires se traduit souvent par de nouvelles fuites, ce qui complique davantage la situation. Pour éviter ce désagrément, l'application de colle hémostatique ou de collagène est couramment utilisée. Toutefois, les saignements diffus peuvent laver le produit appliqué le rendant inefficace. Avec TachoSil^{MC}, les agents hémostatiques sont ancrés dans les alvéoles de la matrice de collagène et ne peuvent être lavés une fois la matrice fermement appliquée [Rickenbacher *et al.*, 2009].

Selon les résultats d'une revue systématique, dont l'objectif était d'analyser la littérature scientifique internationale sur l'utilisation de TachoSil^{MC} comme agent scellant et comme méthode hémostatique secondaire utilisée en chirurgie, du point de vue de son incidence économique, en termes de coûts et de conséquences sur le système de santé, Tachosil^{MC} a montré une diminution statistiquement significative des complications postopératoires par rapport aux procédures chirurgicales standards dans 13 des 15 études retenues [Colombo *et al.*, 2014].

11 IMPACTS BUDGÉTAIRES

TachoSil^{MC} est soumis à un prix de vente de ■■■ \$ de la part de son fabricant. L'analyse d'impact budgétaire lié à son usage comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase est complexe et tributaire de plusieurs facteurs liés à son utilisation et à celle de ses comparateurs. En effet, l'usage actuel des agents hémostatiques est notamment influencé par le type de chirurgie effectuée, par la nature du saignement et sa sévérité, par la configuration de la plaie et son accessibilité ainsi que par la condition peropératoire du patient. Leur utilisation dépend aussi de l'expertise et des préférences du

chirurgien pour un agent donné, de la nature même de cet agent, de ses caractéristiques, de son coût et de sa disponibilité. Il s'avère alors complexe de quantifier les coûts nets liés à l'ajout potentiel de TachoSil^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec*. Par ailleurs, la documentation scientifique consultée ne permet pas d'établir de constat clair en regard de l'utilisation actuelle des agents hémostatiques, notamment quant à la quantité d'agents utilisés en fonction des divers types de chirurgies effectuées. De plus, aucun algorithme n'a été recensé à cet effet.

Selon les experts consultés, bien que TachoSil^{MC} présente certaines caractéristiques distinctives, il constitue une alternative supplémentaire aux agents hémostatiques utilisés actuellement et il permet ainsi de diversifier l'arsenal thérapeutique sans pour autant combler un besoin de santé non couvert.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

TachoSil^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- ☐ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☒ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le produit ne comble pas un besoin de santé non couvert actuellement au Québec.
- ✓ Le coût du produit est élevé comparativement aux alternatives utilisées au Québec. Une mauvaise utilisation du produit pourrait entraîner des coûts élevés pour le système de santé.
- ✓ Selon les experts consultés, l'utilité clinique du produit n'est pas démontrée.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de TachoSil^{MC}

FORCES	LIMITES
Frilling et ses collaborateurs [2005]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Justification de la taille de l'échantillon (entre 107 et 144 patients) • Analyse effectuée en intention de traiter • Les caractéristiques des patients étaient similaires pour les deux groupes à l'entrée dans l'étude	• Étude ouverte (l'apparence de TachoSil^{MC} ne permet pas une étude à double insu) • Absence de discussion des limites possibles de l'étude de la part des auteurs
Fischer et ses collaborateurs [2011]	
• Étude enregistrée (EudraCT 2008-006407-23) • Justification de la taille de l'échantillon (120 patients) • Surveillance clinique, répartition aléatoire par ligne téléphonique centralisée, gestion des données et statistiques effectuées par Quintiles Ltd (Berkshire, R.-U.) • Analyse en intention de traiter • Les caractéristiques des patients et des procédures chirurgicales étaient similaires pour les deux groupes à l'entrée dans l'étude	• Étude ouverte (choix justifié par les auteurs, la nature de l'intervention et le paramètre d'efficacité primaire) • Répartition aléatoire des patients pendant la chirurgie peut être à l'origine de biais de sélection (décision d'inclure ou non le patient possiblement influencée par le jugement du chirurgien selon la sévérité des saignements) • Présence d'un effet selon le centre d'intervention démontré par analyse paramétrique exploratoire
Ollinger et ses collaborateurs [2013]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Groupes d'étude comparables concernant la comorbidité et les techniques procédurales • Aucune différence significative entre les groupes de traitement concernant les caractéristiques démographiques ou de référence • Analyse en intention de traiter	• Différence entre le moment initial de l'évaluation du délai d'hémostase (attribuable aux différences entre les modes d'emploi des fabricants) • Un patient a été exclu de l'étude parce qu'il a été traité avec une procédure autre que celles à l'étude (coagulateur à faisceau d'argon) • Déséquilibre du nombre total de participants entre les deux groupes (32 participants contre 18) • Changement de la méthode de répartition aléatoire (randomisation) en cours d'étude parce que la première méthode produisait une randomisation non permutée

Kakaei et ses collaborateurs [2013]	
• Étude randomisée, contrôlée et prospective • Répartition aléatoire effectuée par un calculateur disponible en ligne • Justification de la petite taille de l'échantillon selon les limites et contraintes de l'étude (nature invasive de l'intervention, première utilisation de Glubran 2^{MC} en résection hépatique) • Étude enregistrée (Iranian Registry of Clinical Trials) • Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement concernant les caractéristiques démographiques ou de référence	• Faible puissance statistique attribuable à la petite taille de l'échantillon à l'étude
Moench et ses collaborateurs [2014] – ESSCALIVER	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Groupes d'étude comparables pour tous les patients et les caractéristiques procédurales • Justification de la taille de l'échantillon en fonction du paramètre d'efficacité primaire (126 patients) • Analyse effectuée en intention de traiter • Étude enregistrée (NCT00918619) • Publication préalable du protocole expérimental [Moench <i>et al.</i>, 2010] • Surveillance clinique et gestion des données contractées au Centrial GmbH	• Étude ouverte (l'apparence de Sangustop^{MC} et de TachoSil^{MC} ne permet pas une étude à double insu) • Différence de mesure du délai d'hémostase entre les groupes (débutant à 0 minute pour Sangustop^{MC} et à 3 minutes pour TachoSil^{MC}) possiblement à l'origine d'un biais • Généralisation des résultats limitée par le recrutement des patients exclusivement dans des centres chirurgicaux à haut volume avec une grande expertise en chirurgie hépatique • Un patient a été exclu de l'analyse par protocole en raison d'une mauvaise utilisation de Sangustop^{MC} (application de la matrice mouillée plutôt que sèche)
Genyk et ses collaborateurs [2016]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Les caractéristiques des patients étaient similaires pour les deux groupes à l'entrée dans l'étude • Justification de la taille de l'échantillon (224 patients adultes, 112 dans chaque groupe) • Étude enregistrée (NCT01192022)	• Étude ouverte (l'apparence de Surgicel^{MC} et de TachoSil^{MC} ne permet pas une étude à double insu) • Absence de discussion des limites possibles de l'étude de la part des auteurs

Siemer et ses collaborateurs [2007]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective, multicentrique • Justification de la taille de l'échantillon en fonction du paramètre d'efficacité primaire (170 patients) • Analyse effectuée en intention de traiter • Normalisation de la méthode d'évaluation du délai d'hémostase assurée par une définition précise des critères et la formation des chirurgiens au début de l'étude	• Étude ouverte (l'apparence de TachoSil^{MC} ne permet pas une étude à double insu) • Liste et descriptif des 21 événements indésirables liés à l'utilisation de TachoSil^{MC} non fournis • Absence de discussion des limites possibles de l'étude de la part des auteurs
Maisano et ses collaborateurs [2009]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Étude rapportée conformément à la liste CONSORT pour les essais contrôlés randomisés • Justification de la taille de l'échantillon (120 patients, 60 par groupe de traitement) • Analyse effectuée en intention de traiter	• Étude ouverte (l'apparence de TachoSil^{MC} ne permet pas une étude à double insu) • 2 des 10 centres participants à l'étude ont inclu des patients sans effectuer de répartition aléatoire • 3 patients aléatoirement assignés au traitement standard ont été traités par erreur avec TachoSil^{MC} (les données ont été utilisées dans l'évaluation de l'innocuité seulement) • 5 patients assignés au traitement standard ont été traités à l'aide de suture (n = 4) ou de colle de fibrine (n = 1) au lieu du matériau de fibre hémostatique prévu (les données ont été utilisées dans l'analyse en intention de traiter) • Procédures complexes ou combinées, associées à un plus haut risque de saignement, plus fréquentes dans le groupe de patients traités avec le matériau habituel de fibres hémostatiques que ceux traités avec TachoSil^{MC}
Bajardi et ses collaborateurs [2009]	
• Étude randomisée, contrôlée et prospective	• Étude ouverte (la nature du traitement ne permettait pas une étude à double insu) • Petite taille de l'échantillon (20 patients, à raison de 10 sujets par groupe de traitement) • Étude réalisée dans un seul centre

Birth et ses collaborateurs [2009]	
• Étude de surveillance prospective, multicentrique et internationale • Étude effectuée dans un environnement clinique réel • Cohorte représentative des patients traités avec TachoSil^{MC} dans la pratique clinique • Justification de la taille de l'échantillon (3 000 patients) • Étude enregistrée (NCT01192022) • Établissement, avant le début du protocole, d'un comité de surveillance des données composé de trois chirurgiens ne participant pas au recrutement des patients à l'étude	• Étude non interventionnelle, non contrôlée et non randomisée • Sous-estimation possible des événements indésirables attribuable aux événements passés inaperçus, à l'enregistrement moins rigoureux des données de santé au dossier des patients que lors d'un essai contrôlé, au transfert possible des patients à d'autres centres lors du suivi post-chirurgie (6 mois) menant à une sous-déclaration des effets indésirables • Définition de « saignement majeur » potentiellement imprécise compte tenu de l'hétérogénéité de la cohorte et de la gamme d'interventions chirurgicales rapportées

RÉFÉRENCES

- Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil® patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:60.
- Baxter Healthcare Corporation. Floseal^{MC}, matrice hémostatique. Mode d'emploi. Mississauga, ON : Baxter Healthcare Corporation; 2012. Disponible à : http://www.baxter.ca/fr/downloads/product_information/FLOSEALVH_IFU_Aug052010_FR.pdf.
- Birth M, Figueras J, Bernardini S, Troen T, Gunther K, Mirza D, Mortensen FV. Collagen fleece-bound fibrin sealant is not associated with an increased risk of thromboembolic events or major bleeding after its use for haemostasis in surgery: A prospective multicentre surveillance study. *Patient Saf Surg* 2009;3(1):13.
- Briceno J, Naranjo A, Ciria R, Diaz-Nieto R, Sanchez-Hidalgo JM, Luque A, et al. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection. *Arch Surg* 2010;145(5):482-8.
- Colombo GL, Bettoni D, Di Matteo S, Grumi C, Molon C, Spinelli D, et al. Economic and outcomes consequences of TachoSil® : A systematic review. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:569-75.
- Corporation Baxter. Monographie : ^PrTISSEEL - Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent, 500 UI (prise rapide). Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.
- CryoLife. BioGlue^{MC} Surgical Adhesive – Instructions for Use. Kennesaw, GA : CryoLife, Inc.; 2014. Disponible à : http://www.cryolife.com/wp-content/uploads/stories/assets/docs/BG_Surgical_Adhesive_Syringe_IFU_dom.pdf.
- Ethicon. SURGIFLO^{MC} - Hemostatic Matrix Kit with Thrombin. Instruction for Use. Somerville, NJ : Ethicon, Inc.; 2014. Disponible à : <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/ifu>.
- Ethicon. PPE Specification. Labeling Specification 038390. SURGICEL Original/ SURGICEL NU-KNIT/ SURGICEL Fibrillar US IFU. Neuchâtel, Suisse : Ethicon SARL; 2013. Disponible à : <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/ifu>.
- Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011;149(1):48-55.
- Food and Drug Administration (FDA). Efficacy studies to support marketing of fibrin sealant products manufactured for commercial use. Guidance for Industry. Rockville, MD : FDA; 1999. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm080795.pdf>.
- Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic

- agent during liver resection: A randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(2):114-20.
- Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, Chapman WC. Fibrin sealant patch (TachoSil) vs oxidized regenerated cellulose patch (Surgicel Original) for the secondary treatment of local bleeding in patients undergoing hepatic resection: A randomized controlled trial. *J Am Coll Surg* 2016;222(3):261-8.
- Kakaei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg* 2013;2013:587608.
- Maisano F, Kjaergard HK, Bauernschmitt R, Pavie A, Rabago G, Laskar M, et al. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):708-14.
- Moench C, Mihaljevic AL, Hermanutz V, Thasler WE, Suna K, Diener MK, et al. Randomized controlled multicenter trial on the effectiveness of the collagen hemostat Sangustop[®] compared with a carrier-bound fibrin sealant during liver resection (ESSCALIVER study, NCT00918619). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(6):725-33.
- Moench C, Bechstein WO, Hermanutz V, Hoexter G, Knaebel HP. Comparison of the collagen haemostat Sangustop[®] versus a carrier-bound fibrin sealant during liver resection; ESSCALIVER-Study. *Trials* 2010;11:109.
- Ollinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, Bektas H, Vondran F, Kleine M, et al. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. *HPB (Oxford)* 2013;15(7):548-58.
- Omrix Biopharmaceuticals. Monographie de produit : EVICEL[®] - Trousse de colle de fibrine (Ph. Eur.). Markham, ON : Produits médicaux Johnson & Johnson; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.
- Pfizer Canada. Gelfoam^{MC} (éponge de gélatine absorbable, USP). Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2014. Disponible à : <http://www.pfizer.ca/fr/products/gelfoam-0>.
- Rickenbacher A, Breitenstein S, Lesurtel M, Frilling A. Efficacy of TachoSil a fibrin-based haemostat in different fields of surgery: A systematic review. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(7):897-907.
- Santé Canada. Adhésif chirurgical BioGlue : incidents signalés d'inflammation chronique et de réactions à corps étrangers. *Bulletin canadiens des effets indésirables* 2006;16(4):1-2.
- Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, et al. Efficacy and safety of TachoSil[®] as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: A randomised prospective study. *Eur Urol* 2007;52(4):1156-63.
- Takeda Canada. Monographie de produit : TachoSil^{MC} - Matrice pour collage résorbable à base de fibrine. Oakville, ON : Takeda Canada, Inc. ; 2016. Disponible à : http://www.takedacanada.com/tachosilmp/~media/countries/ca/files/product%20pdfs%20fr/tachosilpm_fre_2016may19.pdf.