

Vistaseal^{MC} – Saignement
peropératoire
Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de
remboursement

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport d'évaluation du produit du système du sang Visteaseal^{MC} pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage

Québec (Québec) G1V 4M3

Téléphone : 418 643-1339

Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200

Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514 873-2563

Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca

www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport *Évaluation d'un produit du système du sang pour la mise à jour de la Liste des produits du système du sang du Québec* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.	STRATÉGIE DE REPÉRAGE SCIENTIFIQUE.....	1
A-1	Stratégie de repérage scientifique.....	1
ANNEXE B.	ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES	3
ANNEXE C.	EXTRACTION DES DONNÉES	4
C-1	Caractéristiques des études.....	4
C-2	Décisions d'autres juridictions.....	7
C-3	Principaux agents hémostatiques	8
ANNEXE D.	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE	12
ANNEXE E.	QUESTIONNAIRE D'ENQUÊTE AUPRÈS DES UTILISATEURS D'AGENTS HÉMOSTATIQUES	13
E-1	Questions envoyées par voie de sondage électronique aux différentes associations de chirurgies au Québec.....	13
E-2	Spécialités représentées par les répondants au sondage	14
E-3	Popularité des agents hémostatiques	14
RÉFÉRENCES	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résultats de l'analyse des risques de biais selon l'outil ROB 2	3
Tableau 2	Description sommaire des études retenues	4
Tableau 3	Extraction des caractéristiques démographiques, cliniques et chirurgicales des études de la MAR	6
Tableau 4	Indications reconnues et recommandations des différents agences réglementaires et autres organismes	7
Tableau 5	Principaux agents hémostatiques utilisées en chirurgie au Québec.....	8
Tableau 6	Comparaison des colles de fibrine et gels hémostatiques disponibles commercialement au Canada.....	10
Tableau 7	Évaluation de la qualité de la preuve GRADE pour le produit Vistaseal ^{MC}	12

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Représentation des spécialités chirurgicales pratiquées par les répondants du sondage	14
Figure 2	Popularité des agents hémostatiques lors d'interventions chirurgicales.....	14

ANNEXE A. STRATÉGIE DE REPÉRAGE SCIENTIFIQUE

A-1 Stratégie de repérage scientifique

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : mars 2022	
Limites : anglais, français	
1	exp Surgical Procedures, Operative/
2	(operation OR operative care OR operative intervention* OR operative procedure* OR operative repair* OR operative restoration* OR operative treatment* OR resection OR surger* OR surgic*).ti,ab,kf
3	(angiosurger* OR vascular intervention* OR vascular procedure* OR vascular reconstruction* OR vascular repair* OR vascular treatment*).ti,ab,kf
4	OR/1-3
5	exp Hemorrhage/
6	(bleeding* OR blood loss OR clotting OR haemorrhage* OR hemorrhage*).ti,ab,kf
7	OR/5-6
8	4 AND 7
9	exp Hemostatics/
10	(antihemorrhagic* OR haemostasis OR haemostat OR haemostatis OR haemostatic* OR hemostasis OR hemostat OR hemostatis OR hemostatic* OR sutures OR vitagel).ti,ab,kf
11	OR/9-10
12	Fibrin Tissue Adhesive/
13	(artiss OR evicel OR fibrin adhesive OR fibrin glue OR fibrin klebe system immuno OR fibrin seal OR fibrin sealant* OR fibrin tissue adhesive OR fibrinogen adhesive OR floseal OR fs grifols OR thrombin tissue adhesive OR tisseeal OR tisseal OR tisseel OR vistaseal).ti,ab,kf
14	OR/12-13
15	8 AND 11 AND 14
16	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ and exp Humans/)) OR ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR rodent* OR murine* OR hamster* OR cat OR cats OR feline* OR dog OR dogs OR canine* OR rabbit* OR pig OR pigs OR piglet* OR boar* OR porcine* OR swine* OR sheep* OR lamb OR lambs OR goat* OR monkey* OR cow OR cows OR calf OR calves OR cattle OR veterinar*).ti,ab,kf) NOT (human* OR patient*).ti,ab
17	15 NOT 16
18	(adequa* OR adverse OR allerg* OR ameliorat* OR appropriat* OR attenuat* OR avoid* OR bad OR benefi* OR best OR better OR choice OR compar* OR complication* OR danger* OR decreas* OR effect OR effective* OR effects OR efficacious OR efficacy OR efficien* OR eliminat* OR encourag* OR enhanc* OR evidence OR facilitat* OR fail* OR gain* OR good OR great* OR harmful OR hazard* OR helpful* OR high-cost* OR high-risk* OR hurtful OR hypersensitiv* OR impact* OR improv* OR inadequa* OR increas* OR ineffect* OR innocuity OR innocuous* OR low-cost* OR low-risk* OR noxious OR poison* OR positive OR potential* OR preferable OR prevent* OR progress* OR promis* OR protective* OR reduc* OR moderat* OR "no effect" OR reasonable OR rebound* OR recommend* OR reduc* OR reliable OR safe* OR sensitiv* OR success* OR tolera* OR undesirabl* OR unimprov* OR unsuccess* OR useful* OR valuable OR viable OR warrant* OR worse OR worst).ti,ab,kf
19	(adrs OR ((adverse OR harm* OR injurious OR negative OR positive OR serious OR sever* OR side OR toxic* OR undesir* OR unintended) ADJ3 (condition* OR consequence* OR effect OR effects OR event* OR events OR interaction* OR outcome* OR reaction* OR result*)) OR harms OR toxicity event*).ti,ab,kf
20	OR/18-19
21	17 AND 20

Embase (Ovid)	
Date du repérage : mars 2022	
Limites : anglais, français; Embase	
1	exp Surgery/
2	(operation OR operative care OR operative intervention* OR operative procedure* OR operative repair* OR operative restoration* OR operative treatment* OR resection OR surger* OR surgic*).ti,ab,kw
3	(angiosurger* OR vascular intervention* OR vascular procedure* OR vascular reconstruction* OR vascular repair* OR vascular treatment*).ti,ab,kw
4	OR/1-3
5	exp Bleeding/
6	(bleeding* OR blood loss OR clotting OR haemorrhage* OR hemorrhage*).ti,ab,kw
7	OR/5-6
8	4 AND 7
9	exp Hemostatic Agent/
10	(antihemorrhagic* OR haemostasis OR haemostat OR haemostatis OR haemostatic* OR hemostasis OR hemostat OR hemostatis OR hemostatic* OR sutures OR vitagel).ti,ab,kw
11	OR/9-10
12	Fibrin Glue/
13	(artiss OR evicel OR fibrin adhesive OR fibrin glue OR fibrin klebe system immuno OR fibrin seal OR fibrin sealant* OR fibrin tissue adhesive OR fibrinogen adhesive OR floseal OR fs grifols OR thrombin tissue adhesive OR tisseal OR tissel OR tisseel OR vistaseal).ti,ab,kw
14	OR/12-13
15	8 AND 11 AND 14
16	((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/) OR ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR rodent* OR murine* OR hamster* OR cat OR cats OR feline* OR dog OR dogs OR canine* OR rabbit* OR pig OR pigs OR piglet* OR boar* OR porcin* OR swine* OR sheep* OR lamb OR lambs OR goat* OR monkey* OR cow OR cows OR calf OR calves OR cattle OR veterinar*).ti,ab,kw,hw) NOT (human* OR patient*).ti,ab
17	15 NOT 16
18	(adequa* OR adverse OR allerg* OR ameliorat* OR appropriat* OR attenuat* OR avoid* OR bad OR benefi* OR best OR better OR choice OR compar* OR complication* OR danger* OR decreas* OR effect OR effective* OR effects OR efficacious OR efficacy OR efficien* OR eliminat* OR encourag* OR enhanc* OR evidence OR facilitat* OR fail* OR gain* OR good OR great* OR harmful OR hazard* OR helpful* OR high-cost* OR high-risk* OR hurtful OR hypersensitiv* OR impact* OR improv* OR inadequa* OR increas* OR ineffect* OR innocuity OR innocuous* OR low-cost* OR low-risk* OR noxious OR poison* OR positive OR potential* OR preferable OR prevent* OR progress* OR promis* OR protective* OR reduc* OR moderat* OR "no effect" OR reasonable OR rebound* OR recommend* OR reduc* OR reliable OR safe* OR sensitiv* OR success* OR tolera* OR undesirabl* OR unimprov* OR unsuccess* OR useful* OR valuable OR viable OR warrant* OR worse OR worst).ti,ab,kw
19	(adrs OR ((adverse OR harm* OR injurious OR negative OR positive OR serious OR sever* OR side OR toxic* OR undesir* OR unintended) ADJ3 (condition* OR consequence* OR effect OR effects OR event* OR events OR interaction* OR outcome* OR reaction* OR result*)) OR harms OR toxicity event*).ti,ab,kw
20	OR/18-19
21	17 AND 20

EBM Reviews : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database (Ovid)	
Date du repérage : mars 2022	
1	(artiss OR evicel OR fibrin adhesive OR fibrin glue OR fibrin klebe system immuno OR fibrin seal OR fibrin sealant* OR fibrin tissue adhesive OR fibrinogen adhesive OR floseal OR fs grifols OR thrombin tissue adhesive OR tisseal OR tissel OR tisseel OR vistaseal).mp

ANNEXE B. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES

L'évaluation de la qualité méthodologique des essais contrôlés à randomisation aléatoire (ECRA) retenus pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du Vistaseal^{MC} a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à l'aide de l'outil ROB 2 (*risk-of-bias 2* [Sterne *et al.*, 2019]). Le sommaire de cette évaluation est présenté au tableau 1.

Tableau 1 Résultats de l'analyse des risques de biais selon l'outil ROB 2

Référence	Randomisation	Écart du protocole	Données manquantes	Mesure des résultats	Sélection des résultats	Évaluation globale
Chetter 2017	+	+	+	!	-	-
Nenezić 2019	+	!	+	!	+	!
Bjelović 2018	+	!	+	!	+	!
Lakshman 2020	+	!	+	!	+	!

Légende	+	!	-
	Faible	Modéré	Élevé

ANNEXE C. EXTRACTION DES DONNÉES

C-1 Caractéristiques des études

Essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA)

Les principales caractéristiques des ECRA retenus sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Description sommaire des études retenues

Étude	Phase primaire		Paramètres d'évaluation	Suivi post-chirurgie, mois
	Intervention n	Comparateur n		
IG1101*† [Nenezic <i>et al.</i> , 2019] NCT01662856	CF, 109	CM, 57	<u>P</u> : T4 <u>S</u> : T4, T5, T7, T10; non-HTC, TTH	~ 4,5
IG402†‡ [Chetter <i>et al.</i> , 2017] NCT00684047	CF, 110	CM, 57	<u>P</u> : TTH <u>S</u> : T3, T4, T5, T7, T10, non-HTC	~ 6
IG1103*§ [Lakshman <i>et al.</i> , 2020] NCT01731938	CF, 116¶	FCO, 108	<u>P</u> : T4 <u>S</u> : T2, T3, T5, T7, T10; non-HTC; TTH	~ 3
IG1102*§ [Bjelović <i>et al.</i> , 2018] NCT01754480	CF, 111	FCO, 113	<u>P</u> : T4 <u>S</u> : TTH; T2, T3, T4, T5, T7, T10; non-HTC	~ 3

Abréviations : CF : Colle de fibrine Vistaseal^{MC}; CM : Compresses manuelles; FCO : Feuilles de cellulose oxydée; Non-HTC : *Non-hemostatic time category* (échec de l'hémostase); P : Principal; S : Secondaires; T* : Temps en minutes après le début de l'application du traitement; TTH : *Time to hemostasis*.

* Étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III et multicentrique.

† Site de saignement en contexte de chirurgies vasculaires.

‡ Étude contrôlée à répartition aléatoire de phase II/III et multicentrique.

§ Site de saignement en contexte de chirurgies hépatiques ou sur tissus mous.

|| Devis de non-infériorité.

¶ [REDACTED].

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont les suivants :

Principal

T4 : Proportion de patients avec atteinte de l'hémostase en 4 minutes ou moins.

La durée débute dès l'application du traitement. Pour que le résultat soit retenu, il ne doit pas y avoir de reprise de saignement ni d'application répétée du produit après T4 jusqu'à la fermeture de la plaie.

Secondaire

- Proportion de patients ayant atteint l'hémostase à différents temps (T5, T7, T10)
 - T5 : (...) plus de 4 min mais pas plus de 5 min
 - T7 : (...) plus de 5 min mais pas plus de 7 min
 - T10 : (...) plus de 7 min mais pas plus de 10 min

- Temps avant hémostase (TTH, ou *time to hemostasis*) : Temps requis (en minute) entre l'application du traitement et l'atteinte de l'hémostase.
- Proportion de patients avec hémostase non atteinte (non-HTC, *non-hemostatic time category*)
 - Survenue d'un saignement fort et rapide qui compromet la sécurité du patient
 - Saignement qui persiste au-delà de T4 (paramètre principal)
 - Reprise du saignement après l'évaluation du T4
 - Recours à un traitement hémostatique alternatif pendant la période d'observation de 10 minutes (excluant la protamine), ou application répétée du produit après T4.

Définition

Site de saignement cible (TBS, ou *target bleeding site*) : Un site (ou région) de saignement est défini comme le site de saignement cible lorsque le chirurgien a déterminé que le contrôle du saignement par les méthodes chirurgicales conventionnelles ne sont pas efficaces ou pratique et qu'il nécessite un traitement complémentaire.

Méta-analyse en réseau (MAR)

L'étude de Danker et ses collaborateurs compare indirectement l'efficacité hémostatique de Vistaseal^{MC} (2 études) à celles de Tisseel^{MC} (2 études) et Evicel^{MC} (1 étude), en utilisant l'efficacité des compresses manuelles comme comparateur commun [Danker III *et al.*, 2021]. L'efficacité est estimée dans un contexte de chirurgie vasculaire en considérant la proportion de patients ayant atteint l'hémostase avant le temps T4 comme paramètre principal, et le temps T10 comme paramètre secondaire.

Tableau 3 Extraction des caractéristiques démographiques, cliniques et chirurgicales des études de la MAR

Produit	Vistaseal ^{MC}				Tisseel ^{MC}					Evicel ^{MC}	
Étude	Nenezic 2019 NCT01662856		Chetter 2017 NCT00684047		Saha 2012 NCT00892957		Saha 2011 NCT00576420			Chalmers 2010 NCT00154141	
Complétion	2015		2014		2010		2008			2006	
Intervention, N	CF-2C 109	CM 57	CF-1C 110	CM 57	CF-2C 70	CM 70	CF-1C 26	CF-2C 24	CM 23	CF-1C 75	CM 72
<i>Démographie</i>											
Âge moyen	63,7	62,0	68,4	67,0	62,5	66,3	62,8	64,3	63,2	66	66
Male, %	69,7	54,4	86,4	68,4	42,9	52,9	80,8	50,0	47,8	54,7	50,0
Poids moyen, kg	77,2	73,6	79,5	74,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Condition médicale, %</i>											
Hypertension, %	86,2	71,9	69,1	70,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
etc.											
<i>Médication</i>											
Héparine pré-clampage, UI/kg	50 (AV) -100 (AA)		Standard de pratique		50 (AV) -100 (AA)		50 (AV) -100 (AA)			Standard de pratique	
Protamine (ou sulfate de)	■	■	■	■	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5,3	6,9
<i>Saignement, %</i>											
Léger	0	0	9,1	8,8	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.
Modéré	100	100	90,9	91,2	41,4	38,6	53,8	50,0	56,5	n.d.	n.d.
Sévère	0	0	0	0	58,6	61,4	46,2	50,0	43,5	n.d.	n.d.
<i>Chirurgie, %</i>											
Pontage par greffe	87,2	87,3	48,2	47,4	55,7	60,0	n.d.	n.d.	n.d.	58,7	66,7
Accès vasculaire, p. ex. pour hémodialyse	12,8	17,5	0	0	44,3	40,0	n.d.	n.d.	n.d.	36,0	29,2
Endartériectomie avec angioplastie par patch	0	0	24,5	19,3	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
Pontage	0	0	3,6	3,5	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
Réséction/greffe anévrisme	0	0	16,4	22,8	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	4,0	0
Autres	0	0	7,3	1,8	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	1,3	4,2
<i>Matériau de greffe, %</i>											
Dacron			58,2	50,9	0	0	0	0	0	0	0
PTFE			41,8	47,4	100	100	100	100	100	100	100

* Libellé « Antidotes » tiré du CSR IG1101

Abréviations : 1C : retrait de la pince 1 minute après l'application du produit; 2C : retrait de la pince 2 minutes après l'application du produit; AA : Artério-artériel; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AV : Artérioveineux; CF : Colle de fibrine. N.d. : Non disponible.

C-2 Décisions d'autres juridictions

Tableau 4 Indications reconnues et recommandations des différents agences réglementaires et autres organismes

Agences	Décision (date)	Particularités
<i>Mise en marché</i>		
FDA ¹	Approuvé (Novembre 2017)	<i>Indicated for use as an adjunct to hemostasis for mild to moderate bleeding in adults undergoing surgery when control of bleeding by standard surgical techniques (such as suture, ligature, and cautery) is ineffective or impractical. Fibrin Sealant (Human) is effective in heparinized patients.</i>
EMA ²	Approuvé (Janvier 2018)	<i>Supportive treatment in adults where standard surgical techniques are insufficient: - for improvement of haemostasis. - as suture support: in vascular surgery. This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.</i>
<i>Recommandations – remboursement</i>		
HAS ³	Remboursé (Mars 2021)	Amélioration du service médical rendu : 5 (aucune amélioration)

¹ Food and Drug Administration (FDA). VISTASEAL. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/fibrin-sealant-human>.

² European Medicines Agency (EMA). VeraSeal. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veraseal>.

³ Haute Autorité de Santé (HAS). VERASEAL (fibrinogène humain 80 UI/mL et thrombine humaine 500 UI/mL). Disponible à : https://has-sante.fr/jcms/p_3243406/fr/veraseal-fibrinogene-humain-80-ui/ml-et-thrombine-humaine-500-ui/ml.

C-3 Principaux agents hémostatiques

Tableau 5 Principaux agents hémostatiques utilisées en chirurgie au Québec

Nom commercial (fabricant)	Agent hémostatique (origine)	Indications approuvées	Utilisation clinique
Agents hémostatiques mécaniques			
SURGICEL ^{MC} (Ethicon)	Cellulose régénérée oxydée (V) 3 types : ▪ Original ▪ NU-KNIT ^{MC} ▪ Fibrillar ^{MC}	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, 2018]	Chirurgie générale, cardiaque, gynécologique, obstétrique, urologique, orthopédique, plastique, neurologie, ORL
GELFOAM ^{MC} (Pfizer Canada)	Gélatine (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, 2021]	Chirurgie
Hemopatch ^{MC} (Baxter)	Collagène (B) NHS-PEG	Destiné à des procédures lorsque la maîtrise de l'hémorragie ou de la fuite d'autres liquides biologiques ou d'air par des techniques chirurgicales conventionnelles s'avère peu pratique ou inefficace. HEMOPATCH peut être utilisé pour refermer les lésions de la dure-mère à la suite d'un traumatisme, d'une excision, d'une rétraction ou d'un rétrécissement de la dure-mère [Baxter, 2018].	Chirurgie
Arista ^{MC} AH (BD)	Polysaccharide (V)	Pour une utilisation lors de procédures chirurgicales (excluant neurologiques et ophtalmiques) comme dispositif hémostatique adjuvant lorsque le contrôle de saignement capillaire, veineux ou artériolaire par pression, ligature et autres procédés conventionnels est inefficace ou impraticable [BD, 2018]	Chirurgie (sauf neurologique et ophtalmique)
Surgifoam ^{MC} (Ethicon)	Gélatine (P)	Pour une utilisation lors de procédures chirurgicales (sauf ophtalmologiques) pour atteindre l'hémostase lorsque le contrôle de saignement capillaire, veineux ou artériolaire par pression, ligature et autres procédés conventionnels est inefficace ou impraticable [Ethicon, 2019a]	Chirurgie (sauf ophtalmique)
GELITA-CEL ^{MC} (Gelita Medical)	Cellulose régénérée oxydée (V)	Hémostatique à usage local pour renforcer une hémostase par effet de tamponnade, notamment lorsque le contrôle du saignement au niveau capillaire, veineux ou artériolaire par pression, ligature ou autres procédures conventionnelles est soit inefficace ou impraticable. [Gelita Medical, 2015]	Chirurgie

Nom commercial (fabricant)	Agent hémostatique (origine)	Indications approuvées	Utilisation clinique
Scellants et adhésifs chirurgicaux			
BioGlue ^{MC} (CryoLife)	Sérum-albumine (B) Glutaraldéhyde (S)	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, 2019; Santé Canada, 2006].	Chirurgie vasculaire
Agents hémostatiques actifs			
TISSEEL^{MC} (Corporation Baxter) Prise rapide	Fibrinogène (H) Thrombine (H) Facteur XIII (H) Aprotinine (S)	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, 2020].	Chirurgie abdominale, cardiovasculaire, orthopédique, thoracique, urologie
EVICEL^{MC} (Omxix Biopharmaceuticals) Prise rapide	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) [Omxix Biopharmaceuticals, 2017].	Résection hépatique et transplantation d'un foie réduit, chirurgie orthopédique, rétropéritonéale, intra-abdominale, vasculaire, neurochirurgie
ARTISS^{MC} (Corporation Baxter) Prise lente	Fibrinogène (H) Facteur XIII (H) Fibronectine (H) Aprotinine (S) Thrombine (H)	Indiqué pour la fixation (collage) de greffons de peau autologues et de lambeaux tissulaires, à titre d'adjuvant de l'hémostase sur des surfaces de tissu sous-cutanées, afin de traiter des brûlures chez les adultes et les enfants, et à titre d'adjuvant pour coller des lambeaux de peau pendant une rhytidectomie du visage (chirurgie esthétique du visage ou face-lift) [Corporation Baxter, 2022]	Grefe de peau autologue, chirurgie, brûlures, chirurgie plastique
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, 2016]	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, 2019b]	Chirurgie (sauf ophtalmologique)

Cellules colorées : Produits inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Abréviations : B : origine bovine; E : origine équine; H : origine humaine; N.D. : non disponible; NHS-PEG : pentaerythritol polyethylene glycol ether tetra-succinimidyl glutarate; P : origine porcine; S : synthétique; S/D : solvant-détergent; s.o. : sans objet; V : origine végétale

Tableau 6 Comparaison des colles de fibrine et gels hémostatiques disponibles commercialement au Canada

Caractéristiques	Vistaseal ^{MC} (2021)	Evicel ^{MC} (2017)	Tisseel ^{MC} (2020)	Floseal ^{MC*} (2016)
Fabricants/ Distributeur	Grifols et Ethicon / Johnson & Johnson	Omrix Biopharmaceuticals (Ethicon) / Johnson & Johnson	Baxter Corporation (2020)	Baxter Healthcare Corporation
Image du produit <i>Source : site Web du fabricant</i>				
Indication	Chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques habituelles sont insuffisantes. VISTASEAL est efficace chez les patients sous héparine.	Traitement de soutien pour favoriser l'hémostase dans le cadre d'une intervention chirurgicale, lorsque les techniques chirurgicales classiques s'avèrent insuffisantes. Également indiqué afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère.	En association avec les méthodes classiques pour obtenir l'hémostase, l'imperméabilisation ou le collage des tissus ainsi que pour faciliter la cicatrisation.	Au cours d'interventions chirurgicales (sauf ophtalmiques) en tant qu'adjuvant à l'hémostase lorsque la maîtrise des saignements aux jets de sang, par ligature ou autres procédures traditionnelles, est inefficace ou impraticable.
Usage clinique selon la monographie	Chirurgie	Chirurgie hépatique, orthopédique, rétropéritonéale, intra-abdominale, vasculaire, neurochirurgie	Chirurgie abdominale, cardiovasculaire, orthopédique, thoracique et urologique	Chirurgie
Données non disponibles	Colle tissulaire, neurochirurgie, application par endoscope, anastomose gastro-intestinale	Colle tissulaire, application par endoscope, anastomose gastro-intestinale	Neurochirurgie	Chirurgie ophtalmique
Évaluation pour population pédiatrique	Non	Non	Oui	Non
Formats	Seringues préremplies de 2 x 1 ml, 2 x 2 ml, 2 x 3 ml ou 2 x 5 ml	Trousses de 2 x 1 ml, 2 x 2 ml et 2 x 5 ml	Poudre lyophilisée avec solvants de 2 ml, 4 ml, 10 ml OU solutions congelées de 2 ml, 4 ml et 10 ml	Trousse de 5 ml

Caractéristiques	Vistaseal ^{MC} (2021)		Evicel ^{MC} (2017)		Tisseel ^{MC} (2020)		Floseal ^{MC*} (2016)
Teneurs	Fibrinogène humain	Thrombine humaine	Protéine coagulable humaine	Thrombine humaine	Colle protéinée humaine	Thrombine humaine	Thrombine humaine
	80 mg/ml	500 UI/ml	Principalement <u>fibrinogène</u> 50 à 90 mg/ml FXIII 2 à 15 UI / ml	800 à 1200 UI/ml	<u>Fibrinogène</u> 72-110 mg/ml FXIII 0,6 à 10 U/ml <u>Aprotinine</u> 3 000 UIK/ml <u>Fibronectine</u> 2-9 mg/ml <u>Plasminogène</u> 40-120 ug/ml	500 UI/ml	500 UI/ml
Préparation	Décongélation lente (70 à 90 min) ou rapide (5 min)		Décongeler les deux composantes de l'une des manières suivantes : – Réfrigérateur pour une journée – Température ambiante pour 1 heure – À 37 °C en l'espace de 10 min.		Reconstitution à l'aide de l'appareil FIBRINOTHERM OU d'un bain-marie pour 15 min. Si congelé, température ambiante pour 80 à 160 min ou bain-marie pour 5 à 12 min.		La thrombine lyophilisée est reconstituée dans une solution de chlorure de calcium avant d'être ajoutée à la matrice gélatineuse bovine.
Administration	Application au goutte à goutte ou pulvérisation sans CO₂		Application goutte à goutte ou pulvérisation avec CO₂		Application au goutte à goutte		Application au goutte à goutte
Stabilité après décongélation ou reconstitution	Pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C, ou 24 heures entre 20 °C et 25 °C.		30 jours entre 2 et 8 °C, ou 24 heures à la température ambiante.		Jusqu'à 12 heures.		Jusqu'à 8 heures

* Floseal^{MC} est soumis à un processus distinct d'appel d'offres par Héma-Québec et ne concurrence pas les autres colles de fibrine à prise rapide.

Abréviations : FXIII : Facteur XIII; mg : Milligramme; min : Minutes; ml : Millilitre; UI : Unité internationale.

ANNEXE D. APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique qui découle de l'analyse des données de la littérature et de la valeur de l'ensemble de la preuve a été basée sur l'approche proposée par le Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group. Les résultats sont présentés au tableau 7.

Tableau 7 Évaluation de la qualité de la preuve GRADE pour le produit Vistaseal^{MC}

Critère GRADE	Cotation	Commentaires	Qualité de la preuve
<i>Issu - Proportion de patients qui a atteint l'hémostase au temps T4</i>			
Devis d'étude	<input checked="" type="checkbox"/> ECR – <i>élevé</i> <input type="checkbox"/> Non ECR - <i>faible</i>	4 ECR (2 vasculaires, 1 tissus mous, 1 parenchymateux)	⊕⊕⊕⊕ Élevée ⊕⊕⊕○ Modéré ⊕⊕○○ Faible ⊕○○○ Très faible
Risque de biais	<input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Important (-1) <input type="checkbox"/> Très important (-2)	Simple insu Issu subjective Sélection de l'issu Écart au protocole Différence pince 2C vs 0	
Hétérogénéité	<input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Important (-1) <input type="checkbox"/> Très important (-2)	Cohortes représentatives	
Résultats indirects	<input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Important (-1) <input type="checkbox"/> Très important (-2)	C : non comparé aux autres CF	
Imprecision	<input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Important (-1) <input type="checkbox"/> Très important (-2)	300+ événements IC large	
Biais de publication	<input checked="" type="checkbox"/> Non détecté <input type="checkbox"/> Fortement suspecté (-1)	Cohortes de taille acceptable	
Autre (augmentation du niveau de preuve)	<input type="checkbox"/> Ampleur de l'effet (+1 ou +2) <input type="checkbox"/> Effet dose-réponse (+1 ou +2) <input type="checkbox"/> Pas de facteur de confusion plausible (+1 ou +2)	Avec risque de biais possible, pas d'augmentation	
Niveau de preuve	Évaluation	Interprétation	
Élevée	4 points	Nous sommes très confiants que l'effet réel de l'intervention est près de celui estimé par les études	
Modérée	3 points	Nous sommes modérément confiants dans l'estimation de l'effet par les études : l'effet réel est possiblement près de l'effet estimé, mais il y a une possibilité qu'il soit considérablement différent	
Faible	2 points	Notre confiance en l'estimation de l'effet par les études est limitée : l'effet réel pourrait être considérablement différent de l'effet estimé	
Très faible	1 point	Nous avons très peu confiance en l'estimation de l'effet par les études : l'effet réel est probablement considérablement différent de l'effet estimé	

Tiré du manuel GRADE, disponible à : <https://gdt.grade.pro/org/app/handbook/handbook.html>.

ANNEXE E. QUESTIONNAIRE D'ENQUÊTE AUPRÈS DES UTILISATEURS D'AGENTS HÉMOSTATIQUES

E-1 Questions envoyées par voie de sondage électronique aux différentes associations de chirurgies au Québec

État de l'utilisation des colles de fibrines en chirurgie au Québec

1. Svp nous indiquer votre nom, spécialité et/ou sous-spécialité, ainsi qu'affiliation.
2. Lesquels de ces agents hémostatiques utilisez-vous dans votre pratique?
Surgicel/Gelfoam/BioGlue/Tisseel/Evicel/Artiss/Floseal/Surgiflo/Aucun/Autre
(veuillez préciser)
3. À quelle fréquence utilisez-vous des agents hémostatiques durant vos interventions?
Jamais/Rarement (moins de 5x par année)/ Parfois (environ 1x par mois)/
Régulièrement (plusieurs fois par mois)

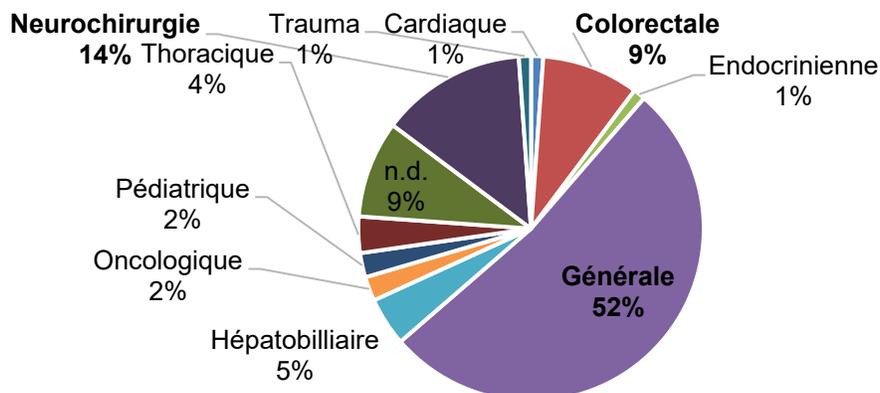
Vous pouvez fournir votre réponse sous forme de commentaire si vous le désirez.
4. Quel est votre objectif principal (ou objectifs principaux) lors de l'utilisation de ces produits?
5. Pour atteindre le ou les objectif(s) mentionné(s) à la question 4, quel produit ou intervention préférez-vous utiliser? (ex. compresses manuelles, cautérisation, suture, agents hémostatiques (précisez), etc.)
6. À quelle fréquence utilisez-vous une colle de fibrine à prise rapide (ex Tisseel) dans votre pratique?

Jamais/Rarement (moins de 5x par année)/Parfois (environ 1x par mois)/
Régulièrement (plusieurs fois par mois)

Vous pouvez transmettre votre réponse sous forme de commentaire si vous le désirez
7. Quel est votre objectif principal (ou objectifs principaux) lors de l'utilisation de ce produit?
8. Quel est votre opinion concernant l'utilité des colles de fibrine dans votre pratique chirurgicale?
9. Si vous êtes disponibles pour une courte rencontre virtuelle (plateforme Teams) afin d'approfondir vos réponses, svp nous fournir une adresse courriel à laquelle nous pouvons vous rejoindre.

E-2 Spécialités représentées par les répondants au sondage

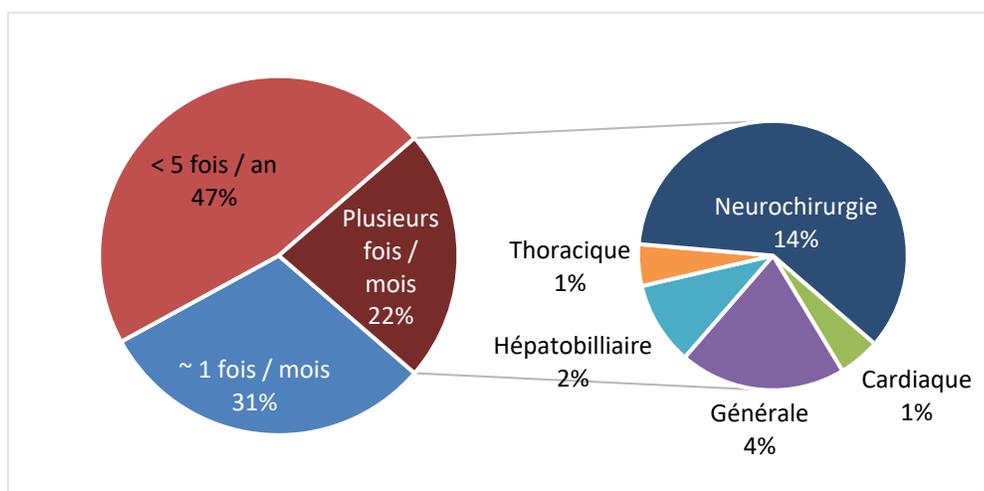
Figure 1 Représentation des spécialités chirurgicales pratiquées par les répondants du sondage



E-3 Popularité des agents hémostatiques

La fréquence d'utilisation des agents hémostatiques est détaillée à la figure 2, et ventilée par spécialité pour les utilisateurs plus fréquents. Les objectifs généralement visés sont, outre le contrôle des saignements, le colmatage de fuites d'air et de liquide céphalorachidien, la fermeture de la dure-mère, l'adhérence d'une prothèse ou d'une *mesh* ou l'atteinte de l'hémostase spécifiquement sur une surface cruentée ou difficile d'accès.

Figure 2 Popularité des agents hémostatiques lors d'interventions chirurgicales



RÉFÉRENCES

- Baxter. HEMOPATCH Sealing Hemostat (*mode d'emploi en français p. 29-32*). Zurich, Suisse : Baxter Healthcare SA; 2018. Disponible à : https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2019-09/Hemopatch_EN_FR_0.pdf.
- Baxter Healthcare Corporation. Matrice hémostatique Floseal. Hayward, CA : Baxter Healthcare Corporation; 2016. Disponible à : https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2018-11/Floseal_EN_FR.pdf.
- BD. Arista™ AH Absorbable Hemostatic Particles. Warwick, RI : Becton, Dickinson and Company; 2018. Disponible à : https://www.bd.com/assets/documents/PDH/PF10133_AristaBrochure-2018.pdf.
- Bjelović M, Ayguasanosa J, Kim RD, Stojanović M, Vereczkei A, Nikolić S, et al. A prospective, randomized, phase III study to evaluate the efficacy and safety of Fibrin Sealant Grifols as an adjunct to hemostasis as compared to cellulose sheets in hepatic surgery resections. *J Gastrointest Surg* 2018;22(11):1939-49.
- Chetter I, Stansby G, Sarralde JA, Rimbau V, Giménez-Gaibar A, MacKenzie K, et al. A prospective, randomized, multicenter clinical trial on the safety and efficacy of a ready-to-use fibrin sealant as an adjunct to hemostasis during vascular surgery. *Ann Vasc Surg* 2017;45:127-37.
- Corporation Baxter. Monographie de produit : ARTISS - Colle de fibrine (humaine), prise lente. Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064734.PDF.
- Corporation Baxter. Monographie : TISSEEL - Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent. Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058932.PDF.
- CryoLife. BioGlue® Surgical Adhesive – Instructions for Use. Kennesaw, GA : CryoLife Inc.; 2019. Disponible à : https://www.cryolife.com/wp-content/uploads/2019/08/L6312.010_IFU_BioGlue_Syringe.pdf.
- Danker III W, DeAnglis A, Ferko N, Garcia D, Hogan A. Comparison of fibrin sealants in peripheral vascular surgery: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;61:161-8.
- Ethicon. SURGIFOAM® Absorbable Gelatin Sponge [site Web]. Somerville, NJ : Ethicon Inc.; 2019a. Disponible à : <https://www.jnjmedtech.com/en-US/product/ethicon-surgifoam-absorbable-gelatin-sponge>.
- Ethicon. SURGIFLO® Hemostatic Matrix [site Web]. Somerville, NJ : Ethicon Inc.; 2019b. Disponible à : <https://www.jnjmedtech.com/en-US/product/surgiflo-gelatin-thrombin-matrix>.

Ethicon. PPE Specification. Labeling Specification RMC 038390. SURGICEL® Original, SURGICEL® NU-KNIT™ and SURGICEL® Fibrillar™ Non CE Marked IFU.

Neuchâtel, Suisse : Ethicon SARL; 2018. Disponible à :

<https://jimdanimalhealth.com/sites/default/files/2020-12/Surgicel%20Fibrillar%20IFU.pdf>.

Gelita Medical. GELITA-CEL® Standard. Gaze hémostatique résorbable de cellulose oxydée. Eberbach, Allemagne : Gelita Medical GmbH; 2015. Disponible à :

https://www.gelitamedical.com/sites/default/files/pubdownloads/OB10176.05_IFU_Cel%20Standard.pdf.

Lakshman S, Aqua K, Stefanovic A, Djurdjevic S, Nyirády P, Osváth P, et al.

A prospective, single-blind, randomized, phase III study to evaluate the safety and efficacy of Fibrin Sealant Grifols as an adjunct to hemostasis during soft tissue open surgery. *J Invest Surg* 2020;33(3):218-30.

Nenezic D, Ayguasanosa J, Menyhei G, Tamás H, Mátyás L, Muluk S, et al.

A prospective, single-blind, randomized, phase III study to evaluate the safety and efficacy of Fibrin Sealant Grifols as an adjunct to hemostasis compared with manual compression in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019;70(5):1642-51.

Pfizer Canada. GELFOAM^{MC} éponge de gélatine absorbable, USP. Kirkland, Qc : Pfizer Canada SRI; 2021. Disponible à :

https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202108/Gelfoam_PI_FR_16-Aug-2021.pdf.

Omrix Biopharmaceuticals. Monographie de produit : EVICEL® - Trousse de colle de fibrine (Ph. Eur.). Markham, ON : Produits médicaux Johnson & Johnson; 2017.

Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041913.PDF.

Santé Canada. Adhésif chirurgical BioGlue : incidents signalés d'inflammation chronique et de réactions à corps étrangers. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2006;16(4):1-2.

Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2:

A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

