

Vistaseal^{MC} – Saignement
peropératoire

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

Vistaseal^{MC} – Saignement peropératoire

Rédaction

Richard Bisailon
Christian Kouakou
Julie Nieminen
Rania Saidi

Coordination scientifique

Sara Beha

Coordination économique

Joël Brabant

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent avis a été présenté au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 16 juin 2022.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs et auteures principaux

Richard Bisailon, Ph. D.
Christian Kouakou, Ph. D.
Julie Nieminen, Ph. D.
Rania Saidi, M. Sc., D.E.S.S.

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Coordonnatrice scientifique

Sara Beha, M. Sc.

Coordonnateur économique

Joël Brabant, M. Sc.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-92851-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Vistasea^{IMC} – Saignement peropérateur. Avis rédigé par Richard Bisailon, Christian Kouakou, Julie Nieminen et Rania Saidi. Québec, QC : INESSS; 2022. 21 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien général oncologique, CHU (Centre hospitalier universitaire) de Québec – Hôtel-Dieu de Québec

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal) – Hôpital Notre-Dame

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – CUSM (Centre universitaire de santé McGill)

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS (Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux) de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, et professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – CUSM

M. Kristian Fillion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, et chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, CUSM – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS (Centre intégré de santé et de services sociaux) de la Montérégie-Est, Hôpital Pierre-Boucher, et chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier Saint-Jacques

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, MédiClinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, et professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres des comités consultatif et délibérant :

D^r Benjamin Rioux-Massé est membre du Comité consultatif national en médecine transfusionnelle (CCNMT) et du consortium de la Chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
1 MANDAT.....	1
1.1 Informations soumises par le demandeur.....	1
1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS.....	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1 Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2 Données issues du processus de consultation.....	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	3
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	4
3.1 Saignements peropératoires.....	4
3.2 Contexte québécois.....	4
3.2.1 Contexte des produits du système du sang du Québec.....	4
3.2.2 Prévalence et prise en charge.....	4
3.2.3 Caractéristiques des produits comparateurs.....	5
3.2.4 Situation actuelle au Québec concernant l'usage des agents hémostatiques en contexte chirurgical.....	5
3.2.5 Perspectives des experts consultés.....	6
3.3 Besoins non comblés.....	7
3.3.1 Perspective des experts.....	8
4 DIMENSION CLINIQUE.....	9
4.1 Description du produit Vistaseal ^{MC} (colle de fibrine humaine).....	9
4.1.1 Composition et mode d'action.....	9
4.2 Avis des organismes réglementaires.....	9
4.3 Repérage scientifique.....	10
4.3.1 Résultats de la recherche documentaire.....	10
4.4 Efficacité.....	10
4.4.1 Paramètres d'évaluation.....	10
4.4.2 Résultats.....	10
4.4.3 Biais et limites des études.....	13
4.4.4 Perspective des experts.....	14
4.4.5 Autres considérations.....	14
4.5 Innocuité.....	15
4.5.1 Événements indésirables et décès.....	15
4.5.2 Autres éléments d'innocuité.....	16
4.5.3 Perspective des experts.....	16

4.6	Qualité de vie.....	17
4.7	Principaux constats et incertitudes – valeur thérapeutique.....	17
4.7.1	Dimension populationnelle	17
4.7.2	Dimension clinique	17
5	DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE	19
	RÉFÉRENCES	21

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du demandeur	1
Tableau 2	Résultats du paramètre principal de l'efficacité des différentes études	11
Tableau 3	Sommaire des résultats secondaires d'efficacité hémostatique des différentes études	12
Tableau 4	Efficacité hémostatique comparative des colles de fibrine à prise rapide selon la méta-analyse en réseau, effet fixe.....	13
Tableau 5	Sommaire des résultats d'innocuité des études cliniques.....	16

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Utilisation des différents agents hémostatiques disponibles commercialement	6
----------	---	---

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Compagnies médicales Johnson and Johnson, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Vistaseal^{MC} (colle de fibrine humaine) pour son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour l'indication suivante : « *chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales habituelles sont insuffisantes* ».

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la colle de fibrine Vistaseal^{MC}. Des données contextuelles et expérientielles issues d'un sondage en ligne et de la consultation d'experts sont également présentées.

Dimension populationnelle

De multiples outils, techniques et produits sont utilisés pour la prise en charge des saignements chirurgicaux. Les colles de fibrine font partie des produits utilisés lorsque les techniques manuelles conventionnelles s'avèrent difficilement applicables, par exemple en raison de la localisation du saignement, ou insuffisantes pour atteindre l'hémostase. Les types de chirurgie pour lesquels une colle de fibrine pourrait s'avérer utile ne sont pas circonscrits. Par conséquent, la population potentiellement ciblée par ce produit est vaste.

Bien que plusieurs autres produits et techniques soient disponibles pour l'indication demandée, les comparateurs directs du produit Vistaseal^{MC} pour cette évaluation sont les autres colles de fibrine inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Tisseel^{MC} et Evicel^{MC}. Le produit Evicel^{MC} est présentement distribué en tant que source de thrombine, mais serait appelé à être retiré du marché d'ici la fin de l'année.

Dans un contexte chirurgical pour la prise en charge d'un saignement persistant malgré l'usage de techniques conventionnelles, il existe un besoin de santé pour un produit adjuvant hémostatique efficace, présentant un profil d'innocuité favorable et facile d'utilisation. Dans le contexte actuel, les besoins à combler sont limités.

Dimension clinique

Les principales données d'efficacité et d'innocuité de la colle de fibrine Vistaseal^{MC} proviennent de 4 essais contrôlés à répartition aléatoire et d'une méta-analyse en réseau. Bien que l'ensemble de la preuve ait été jugée de qualité modérée, plusieurs biais ont été décelés et limitent la portée des résultats.

Efficacité

- Vistaseal^{MC} est efficace pour assurer l'hémostase dans un contexte de chirurgie vasculaire, de résection hépatique et de chirurgie des tissus mous comparativement aux compressions manuelles et au Surgicel^{MC}.

Innocuité

- Le profil d'innocuité de Vistaseal^{MC} est jugé satisfaisant et comparable à celui des autres colles de fibrine.

Perspective des experts

- Les experts estiment que le positionnement du produit comme agent hémostatique n'est pas représentatif de la pratique au Québec, où les colles de fibrine sont majoritairement utilisées en tant que colles tissulaires. Ils déplorent l'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité de Vistaseal^{MC} dans ce contexte.
- Les experts consultés déplorent également l'absence de données comparatives pour évaluer l'efficacité hémostatique de Vistaseal^{MC} par rapport à d'autres agents hémostatiques avec une application similaire. Toutefois, ils estiment que les études disponibles sont suffisantes pour démontrer l'efficacité de Vistaseal^{MC} comme agent hémostatique.

Autres considérations

Bien que les colles de fibrine aient des caractéristiques similaires, elles diffèrent légèrement quant à leur composition, leur indication reconnue et leur utilisation clinique recommandée.

Les colles de fibrine Tisseel^{MC} et Evicel^{MC} n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Toutefois, ces deux produits jouissent d'un long historique d'utilisation dans une grande variété de contextes chirurgicaux.

Puisque l'utilisation des produits sanguins dans les banques de sang n'est pas assujettie à une vérification stricte des indications, un risque d'usages cliniques qui dépassent les indications reconnues par Santé Canada est présent.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis de ne pas reconnaître la valeur thérapeutique de la colle de fibrine Vistaseal^{MC} chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales habituelles sont insuffisantes.

Arguments de la position majoritaire

- Les membres estiment que le besoin de santé en hémostase lors de chirurgies est adéquatement comblé.
- Dans ce contexte, la démonstration de la valeur d'une alternative thérapeutique doit prendre en considération la qualité de la preuve dans l'établissement de l'équivalence d'efficacité et d'innocuité par rapport à celles des produits comparateurs. Or, la majorité des membres ont jugé la preuve présentée insuffisante à plusieurs égards, notamment en ce qui concerne les éléments suivants :
 1. Pertinence clinique du paramètre principal d'évaluation de l'efficacité : Une comparaison interproduits sur la base d'un paramètre principal objectif et centré sur le patient (*hard endpoint*) aurait été plus appropriée, particulièrement dans un devis à simple insu. Un paramètre tel que le recours aux transfusions de produits du sang rapporté par type de chirurgie aurait été possible;
 2. Pertinence du comparateur direct : Un comparateur direct telle une colle de fibrine aurait été plus informatif pour l'appréciation d'une équivalence thérapeutique. De tels produits comparateurs étaient disponibles au moment des études cliniques du produit Vistaseal^{MC};
 3. Composition du produit : L'incertitude entourant la comparabilité des colles de fibrine en l'absence de comparaison directe est exacerbée par certaines caractéristiques distinctes de Vistaseal^{MC}, comme l'absence de facteur XIII et d'aprotinine.

Arguments de la position minoritaire

- Certains membres estiment que les données disponibles appuient la position de non-infériorité de Vistaseal^{MC} par rapport aux autres colles de fibrine et que les limites rapportées ne justifient pas de s'opposer à sa mise en concurrence.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS considère que l'ajout de Vistaseal^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, comme traitement adjuvant en chirurgie chez l'adulte pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire chez l'adulte, lorsque les techniques chirurgicales habituelles sont insuffisantes, ne constitue pas une option juste et raisonnable.

SUMMARY

Vistaseal™ – Intraoperative bleeding

Mandate

At the request of the manufacturer, Johnson and Johnson Medical Companies, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated Vistaseal™ (human fibrin sealant) for its inscription on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the following indication: "in adults for supportive treatment in surgery for improvement of hemostasis, and for suture support in vascular surgery, where standard techniques are insufficient".

Evaluation approach

Literature data and data provided by the manufacturer were reviewed to evaluate the efficacy and safety of the human fibrin sealant Vistaseal™. Contextual and experiential data from an online survey and expert consultations are presented as well.

Populational dimension

Multiple tools, techniques and products are used to manage surgical bleeding. Fibrin sealants are among the products used when conventional manual techniques are unsuitable, for example, because of the location of the bleeding, or are insufficient to achieve hemostasis. The types of surgery for which a fibrin sealant may be useful have not been circumscribed. Therefore, the target population for this product is potentially vast.

Although several other products and techniques are available for the requested indication, the direct comparators for Vistaseal™ for this evaluation are the other fibrin sealants on the *Liste des produits du système du sang du Québec*, namely, Tisseel™ and Evicel™. Evicel™ is currently distributed as a source of thrombin but could potentially be withdrawn from the market by the end of the year.

In a surgical setting, there is a health need for an effective and easy-to-use adjunctive hemostatic agent with a favourable safety profile for the management of persistent bleeding despite the use of conventional techniques. In the current context, the needs to be met are limited.

Clinical dimension

The main efficacy and safety data for Vistaseal™ fibrin sealant come from 4 randomized controlled trials and a network meta-analysis. Although the overall evidence was considered to be of moderate quality, several biases were identified that limit the significance of the results.

Efficacy

- Vistaseal™ is effective in providing hemostasis in the context of vascular surgery, liver resection and soft tissue surgery compared to manual compression and Surgicel™.

Safety

- The safety profile of Vistaseal™ is considered satisfactory and comparable to that of the other fibrin sealants.

Expert perspective

- The experts believe that the positioning of the product as a hemostatic agent is not representative of the practice in Québec, where fibrin sealants are used mostly as tissue glues. They find the lack of data for evaluating the efficacy of Vistaseal™ in this context unfortunate.
- The experts consulted also regret the lack of comparative data for evaluating the hemostatic efficacy of Vistaseal™ relative to other hemostatic agents with a similar application. However, they feel that the available studies are sufficient to demonstrate the efficacy of Vistaseal™ as a hemostatic agent.

Other considerations

Although the fibrin sealants share similar characteristics, they differ slightly in terms of product composition, approved indications and recommended clinical uses.

The fibrin sealants Tisseel™ and Evicel™ have not been evaluated by INESSS. However, both of these products have a long history of use in a wide variety of surgical contexts.

Since the use of blood products available through blood banks is not subjected to strict indication verification, there is a risk of clinical uses outside the indications recognized by Health Canada.

Deliberation concerning therapeutic value

Most of the members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription who exercised their right to vote are of the opinion that the therapeutic value of Vistaseal™ fibrin sealant should not be recognized in adults as supportive treatment in surgery for improvement of hemostasis or as suture support in vascular surgery, where standard techniques are insufficient

Arguments for the majority position

- The members felt that the health need for hemostasis in surgery is adequately addressed.
- In this context, the demonstration of the value of a therapeutic alternative must take into consideration the quality of the evidence for establishing the equivalence of efficacy and safety relative to those of the comparator products. However, most of the members found the evidence presented insufficient in several respects, including the following:
 1. The clinical relevance of the primary efficacy endpoint: An interproduct comparison based on a hard endpoint would have been more appropriate, particularly in a single-blind design. An endpoint such as blood product transfusion utilization reported by type of surgery would have been possible;
 2. The relevance of the direct comparator: A direct comparator such as a fibrin sealant would have been more informative for assessing therapeutic equivalence. Such comparators were available at the time of the clinical studies of Vistaseal;
 3. The product's composition: The uncertainty surrounding the comparability of fibrin sealants in the absence of a direct comparison is exacerbated by certain distinct characteristics of Vistaseal™, such as not containing any factor XIII or aprotinin.

Arguments for the minority position

- Some members felt that the available data support the non-inferiority of Vistaseal™ relative to the other fibrin sealants and that the reported limitations do not justify opposing its inclusion as a competitor.

INESSS's recommendation

In light of the available data, INESSS considers that adding Vistaseal™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* as an adjuvant treatment in surgery in adults for supportive treatment in surgery for improvement of hemostasis, or for suture support in vascular surgery, where standard techniques are insufficient, would not constitute a fair and reasonable option.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CSEMI	Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
ECRA	Essai contrôlé à répartition aléatoire
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MAR	Méta-analyse en réseau

1 MANDAT

1.1 Informations soumises par le demandeur

Le demandeur Compagnies médicales Johnson and Johnson a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Vistaseal^{MC} (colle de fibrine humaine). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du demandeur

Fabricant / Demandeur	Instituto Grifols S.A. / Compagnies médicales Johnson and Johnson
Marque de commerce	Vistaseal
Dénomination commune	Colle de fibrine (humaine)
Ingrédients actifs	Fibrinogène (humain) et thrombine (humaine)
Forme pharmaceutique	Solution stérile congelée à usage topique
Teneur	Fibrinogène à 80 mg/ml et thrombine à 500 UI/ml, en format de 2, 4 ou 10 ml
Posologie	Environ 1 ml par surface de 8 à 11 cm ²
Date d'émission de l'avis de conformité par Santé Canada	25 mars 2021
Indication reconnue par Santé Canada	Vistaseal (colle de fibrine [humaine]) est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales habituelles sont insuffisantes. Vistaseal est efficace chez les patients sous héparine.
Indication demandée à l'INESSS	Identique à celle reconnue par Santé Canada
Liste pour laquelle la demande est faite	Liste des produits du système du sang du Québec

Abréviations : cm² : centimètre carré; mg : milligramme; ml : millilitre; UI : unité internationale.

1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit de la première évaluation du produit Vistaseal^{MC} par l'INESSS.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont les patients subissant une intervention chirurgicale, les colles de fibrine humaine et l'efficacité hémostatique. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database ont été interrogées en mars 2022. Les critères de repérage incluaient tous types d'études de langues anglaise et française. La stratégie a permis de repérer 1969 articles scientifiques. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A. Cette revue rapide de la littérature a permis de compléter l'information soumise par le fabricant.
- L'évaluation de la qualité des études, l'extraction des données complémentaires et l'appréciation de la preuve sont également rapportées (annexes B, C, et D).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

- Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes a été réalisée par l'entremise :
 - d'un comité consultatif constitué d'un hématologue et d'un chirurgien oncologue;
 - d'un questionnaire d'enquête réalisé par l'INESSS et distribué aux associations de chirurgie suivantes : Association de chirurgie vasculaire et endovasculaire du Québec (ACVEQ), Association des chirurgiens cardiovasculaires et thoraciques du Québec (CCVT), Association de neurochirurgie du Québec (ANCQ) et Association québécoise de chirurgie (AQC) (annexe E).

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'un outil d'aide à la délibération afin de faciliter le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes concernées ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêts et de rôles par les membres du CSEMI.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Saignements peropératoires

Les saignements représentent une préoccupation constante pour l'équipe de soins lors d'interventions chirurgicales. En effet, les complications liées à ces derniers peuvent entraîner plusieurs conséquences négatives pour le patient et le système de santé [Shander *et al.*, 2014; Stokes *et al.*, 2011]. Des études ont démontré que les saignements chirurgicaux peuvent être associés à des taux de mortalité plus élevés, représentent des entraves à la visualisation continue du champ opératoire et peuvent ralentir la progression des interventions [Corral *et al.*, 2015; Marietta *et al.*, 2006; Farnworth *et al.*, 2001]. Certains facteurs liés aux patients peuvent également accroître le risque de saignements chirurgicaux, notamment certaines comorbidités telles qu'un diabète non contrôlé, une coagulopathie ou un traitement chronique par anticoagulants ou antiplaquettaires [Parekh et Barton, 2010].

3.2 Contexte québécois

3.2.1 Contexte des produits du système du sang du Québec

Pour qu'un agent thérapeutique dérivé du sang, ou qui remplace un facteur sanguin, puisse être distribué au Québec, deux préalables sont habituellement requis :

- L'agent thérapeutique doit être inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ajoute les produits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour donner suite aux recommandations de l'INESSS et du CCNMT.
- Lorsque plusieurs produits inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* ont des propriétés et des indications similaires, Héma-Québec peut lancer un appel d'offres afin d'en sélectionner un ou plusieurs pour une utilisation par les établissements de santé du Québec.

Certaines circonstances peuvent également nécessiter la création de contrats de gré à gré entre Héma-Québec et certains fournisseurs.

3.2.2 Prévalence et prise en charge

Au Québec, la prise en charge des saignements chirurgicaux s'effectue à l'aide de multiples outils, techniques et produits selon les circonstances spécifiques à l'intervention et les caractéristiques du patient. Parmi les techniques disponibles, on compte la compresse manuelle, la mise en place d'un point hémostatique, l'utilisation de l'électrocautère ou d'un instrument à haute énergie tel le LigaSure^{MC}, la pince bipolaire et le scalpel harmonique.

Lorsque les techniques manuelles conventionnelles s'avèrent difficilement applicables, par exemple en raison de la localisation du saignement, ou insuffisantes pour atteindre l'hémostase, différents produits hémostatiques peuvent être utilisés. Une liste exhaustive des principaux produits disponibles et utilisés au Québec pour l'hémostase est présentée à l'annexe C-3, parmi lesquels se trouvent les colles de fibrine à prise rapide, principaux comparateurs du produit Vistaseal^{MC}. Les types de chirurgie pour lesquels une colle de fibrine pourrait s'avérer utile ne sont pas circonscrits. Par conséquent, la population potentiellement ciblée par ce produit est vaste.

3.2.3 Caractéristiques des produits comparateurs

Les caractéristiques des colles de fibrine à prise rapide inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Tisseel^{MC} et Evicel^{MC}, sont détaillées à l'annexe C-3. Les autres produits listés au tableau 5 de l'annexe C-3 sont utilisés dans des situations semblables et pour répondre à des besoins similaires, mais ne sont pas considérés comme comparateurs pour cette évaluation.

Bien que les colles de fibrine à prise rapide aient des caractéristiques similaires, les monographies rapportent des usages cliniques qui diffèrent à quelques égards. Par exemple, en plus de la fonction hémostatique, Tisseel^{MC} peut être utilisé comme colle tissulaire et Evicel^{MC}, comme imperméabilisant dans la fermeture de la dure-mère. Selon le fabricant, la colle Evicel^{MC} sera retirée du marché prochainement. Bien que la colle de fibrine présentement distribuée au Québec soit Tisseel^{MC}, le produit Evicel^{MC} est également distribué comme source de thrombine.

3.2.4 Situation actuelle au Québec concernant l'usage des agents hémostatiques en contexte chirurgical

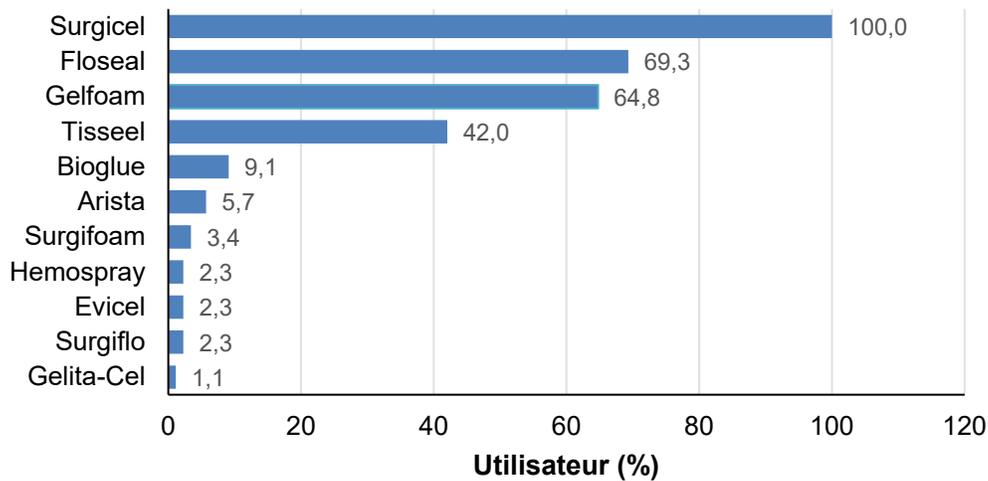
Afin d'obtenir davantage d'information sur les habitudes d'utilisation des produits hémostatiques en contexte chirurgical dans les établissements de santé, un questionnaire d'enquête électronique a été envoyé aux différentes associations de chirurgie du Québec afin qu'il soit distribué à l'ensemble de leurs membres (annexe E-1).

3.2.4.1 Résultats

Un total de 88 chirurgiens, pratiquant dans diverses régions du Québec, ont répondu au sondage en ligne de l'INESSS. Les spécialités davantage représentées sont la chirurgie générale (52 %), la neurochirurgie (14 %) et la chirurgie colorectale (9 %) (annexe E-2).

Les réponses obtenues à la question relative aux stratégies employées pour favoriser l'hémostase confirment que les méthodes manuelles, telles la cautérisation, les compresses manuelles et les sutures, sont privilégiées en première intention, suivies des agents hémostatiques, s'il y a un besoin et si les conditions sont favorables. Les principaux agents hémostatiques employés sont illustrés à la [figure 1](#) et rapportés par pourcentage d'utilisateurs parmi les répondants. La fréquence d'utilisation de ces produits est présentée à l'annexe E-3.

Figure 1 Utilisation des différents agents hémostatiques disponibles commercialement



Questionnés spécifiquement sur l'utilisation des colles de fibrine, 49 % des répondants disent ne jamais en utiliser, et 31 % en utilisent moins de 5 fois par an. Les colles de fibrine sont utilisées à raison d'une ou plusieurs fois par mois par 21 % des chirurgiens du sondage, la majorité d'entre eux pratiquant la neurochirurgie (61 %). Les objectifs principaux visés par ces utilisations sont le colmatage de fuites de liquide céphalorachidien ou la fermeture étanche de la dure-mère et l'hémostase.

3.2.4.2 Limites

Bien que l'échantillonnage ait été en partie contrôlé en ayant recours à certaines associations professionnelles, ce sondage ne constitue pas une représentation proportionnelle de la pratique chirurgicale au Québec. De plus, même si le sondage en ligne a permis de couvrir un bassin géographique étendu, ce ne sont pas tous les centres du Québec qui sont représentés par les répondants. Par ailleurs, un nombre limité de répondants ont participé au sondage et certaines spécialités, comme la chirurgie vasculaire, ne sont pas représentées. L'interprétation des pourcentages doit donc se faire avec prudence. Finalement, le choix méthodologique de recourir à des questions à choix multiples fermées peut limiter l'apport de nuances ou d'informations supplémentaires dans les réponses.

3.2.5 Perspectives des experts consultés

Une distinction conceptuelle est apportée par les experts sur les types de fonctions attendues de ces agents hémostatiques :

- 1) La fonction de colle tissulaire, qui sert, en combinaison avec d'autres techniques manuelles, à faire adhérer des tissus ensemble, par exemple lors d'une greffe de peau, une intervention au tympan ou une anastomose vasculaire. Typiquement, une colle de fibrine est employée à cet effet;

2) La fonction hémostatique, pour laquelle d'autres types de produits comme Floseal^{MC} sont typiquement utilisés. Selon eux, l'utilisation d'une colle telle que Tisseel^{MC} ou Bioglue^{MC} sur une surface cruentée qui saigne ne fonctionne pas.

Selon les experts, et pour le contrôle des saignements, les techniques manuelles sont tentées avant l'utilisation d'agents hémostatiques, sauf exception. Ces derniers sont souvent utilisés en dernier recours, parfois en combinaison. Le contexte chirurgical influence également le type de produit sélectionné. Par exemple, la colle de fibrine à prise lente Artiss^{MC} est souvent utilisée pour des chirurgies oto-rhino-laryngologiques ou de peau alors que les experts estiment qu'un produit comme Hemopatch^{MC} est utilisé dans environ 3 % des résections hépatiques, souvent chez des patients cirrhotiques qui saignent plus abondamment. Finalement, plusieurs de ces produits sont employés selon la préférence du chirurgien et selon les cultures locales des différents centres. Ces préférences s'appuient sur des facteurs comme le temps de préparation d'un produit, la longueur des embouts, le mode d'application, etc.

Les experts rapportent que les besoins pour des agents hémostatiques, et pour des colles de fibrine en particulier, varient énormément d'un contexte chirurgical à un autre. Pour plusieurs types de chirurgies, le recours à une colle n'est pas jugé optimal ou pertinent, tandis que pour d'autres elles sont utilisées de manière systématique, notamment en neurochirurgie.

Concernant le processus d'appel d'offres, certains experts consultés sont d'avis que, bien que les produits Floseal^{MC} et Vistaseal^{MC} aient un potentiel hémostatique, ils ne devraient pas être considérés comme interchangeables. Certains soulèvent par ailleurs que le remplacement d'un produit à la suite d'un appel d'offres peut entraîner des changements non désirés à la pratique clinique importants à considérer.

3.3 Besoins non comblés

Dans un contexte chirurgical pour la prise en charge d'un saignement persistant malgré l'usage de techniques conventionnelles, il existe un besoin de santé pour un produit adjuvant hémostatique efficace, présentant un profil d'innocuité favorable et facile d'utilisation. Les colles de fibrine à prise rapide présentement inscrites sur *la Liste des produits du système du sang du Québec* sont Tisseel^{MC} et Evicel^{MC}. Cette dernière est présentement distribuée en tant que source de thrombine et serait appelée, selon le fabricant, à être retirée du marché d'ici la fin de l'année.

3.3.1 Perspective des experts

Les experts consultés estiment qu'il y a déjà une quantité suffisante et diversifiée de produits disponibles. Il importe toutefois que certains de ces produits demeurent disponibles.

La gamme de produits actuellement disponible permet généralement de combler les besoins de santé imposés par le type de chirurgie et les caractéristiques du patient.

Dans le présent contexte, le besoin de santé à combler est jugé faible.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description du produit Vistaseal^{MC} (colle de fibrine humaine)

4.1.1 Composition et mode d'action

Vistaseal^{MC} est une colle de fibrine constituée de fibrinogène et de thrombine supplémentée avec du chlorure de calcium, purifiés par fractionnement de Cohn à partir de pools de plasma humain obtenus dans des centres de collecte américains certifiés par l'agence Food and Drug Administration. Le produit est distribué sous forme de solutions stériles congelées en seringues préremplies et est destiné à un usage unique. La trousse comprend également un applicateur double qui permet la mixtion des 2 ingrédients actifs et l'application du produit par pulvérisation sans air ou au goutte-à-goutte.

Le produit Vistaseal^{MC} ne contient pas d'aprotinine ni de thrombine provenant de source bovine, 2 produits pouvant entraîner des réactions allergiques ou anaphylactiques. En comparaison, les colles de fibrine Evicel^{MC} et Tisseel^{MC} contiennent du facteur XIII, alors que Tisseel^{MC} contient de l'aprotinine. Finalement, la monographie de Vistaseal^{MC} précise qu'il n'y a pas de données d'utilisation comme colle tissulaire, comme agent imperméabilisant ou en neurochirurgie.

Les dons de plasma à l'origine de la fabrication de Vistaseal^{MC} ont fait l'objet de dépistages viraux par test des acides nucléiques. La préparation du fibrinogène humain comporte des étapes de traitement par solvant-détergent, une précipitation à la glycine et une double nanofiltration de 35 et 20 nm. La préparation de la thrombine humaine comporte des étapes de précipitation de la fraction I, de traitement par solvant-détergent, de chromatographie échangeuse de cation et une double nanofiltration de 15 nm.

Les colles de fibrine sont des hémostatiques d'appoint qui imitent l'étape finale commune de la coagulation, au point de convergence de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque de la cascade, pour former un bouchon hémostatique stable [Shander *et al.*, 2014]. La thrombine transforme le fibrinogène exogène en bouchon de fibrine et contribue aussi à amplifier la cascade de coagulation, à activer les plaquettes et à stabiliser le caillot par l'activation du facteur XIII [Bjelović *et al.*, 2018].

4.2 Avis des organismes réglementaires

Vistaseal^{MC} est homologué aux États-Unis pour le traitement d'appoint à l'hémostase des saignements légers à modérés chez les adultes lors de chirurgies lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles, telles la suture, la ligature et la cautérisation, sont inefficaces ou impraticables. Vistaseal^{MC} est également homologué en Europe, sous le nom de Veraseal^{MC}, comme traitement d'appoint chez les adultes lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour l'amélioration de l'hémostase et comme adjuvant à la suture lors de chirurgies vasculaires. Les détails de ces décisions sont disponibles à l'annexe C-2.

4.3 Repérage scientifique

4.3.1 Résultats de la recherche documentaire

L'analyse de l'efficacité repose sur 4 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) comparant l'activité hémostatique de Vistaseal^{MC} à celle de compresses manuelles lors de chirurgies vasculaires [Nenezić *et al.*, 2019; Chetter *et al.*, 2017] et à celle du Surgicel^{MC}, constitué de feuilles de cellulose oxydée, lors de chirurgies sur tissus mous ou parenchymateux [Lakshman *et al.*, 2020; Bjelović *et al.*, 2018]. De plus, une méta-analyse en réseau (MAR) a été repérée par l'INESSS et soumise par le fabricant [Danker III *et al.*, 2021]. Elle consiste en une comparaison indirecte de l'efficacité hémostatique de 3 colles de fibrine à prise rapide, Vistaseal^{MC}, Evicel^{MC} et Tisseel^{MC}. Les études retenues sont présentées à l'annexe C-1 tandis que les principales caractéristiques des colles de fibrine sont rapportées à l'annexe C-3.

Aucune étude n'a été repérée concernant l'utilisation de Vistaseal^{MC} en tant que colle tissulaire, en neurochirurgie, avec application par un endoscope souple pour le traitement des hémorragies ou dans les anastomoses gastro-intestinales.

4.4 Efficacité

4.4.1 Paramètres d'évaluation

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients qui atteint l'hémostase en 4 minutes ou moins, ou « temps T4 », sur un site de saignement cible. Ce dernier est défini lorsque le chirurgien a déterminé que le contrôle du saignement par les méthodes chirurgicales conventionnelles ne fonctionne pas et nécessite un traitement complémentaire. Pour que le résultat soit retenu, le saignement ne doit pas reprendre et le traitement ne doit pas être réappliqué au-delà de la 4^e minute. Les paramètres secondaires sont la proportion cumulative de patients ayant atteint l'hémostase à différents intervalles de temps, le temps moyen pour atteindre l'hémostase et la proportion de patients pour lesquels l'hémostase n'a pas été atteinte.

4.4.2 Résultats

Les résultats du paramètre principal d'efficacité des 4 ECRA retenus sont présentés au [tableau 2](#). Celles-ci comprennent toutes une phase préliminaire durant laquelle les équipes de soins des différents sites pouvaient se familiariser avec le produit. La phase primaire débutait à un site donné uniquement lorsque la phase préliminaire était complétée. Les résultats d'efficacité sont tirés de la phase primaire. Les caractéristiques démographiques, les conditions médicales et la prise de médicaments étaient similaires dans les cohortes de chacune des études. Les types de chirurgie étaient similairement distribués parmi les interventions à l'étude.

Dans les 2 études de chirurgies vasculaires, la proportion de patients ayant atteint l'hémostase à la 4^e minute est significativement supérieure dans le groupe traité avec la colle de fibrine par rapport au groupe des compresses manuelles. Dans l'étude IG1101, le risque relatif (RR) calculé est de 3,3. En contexte de chirurgies hépatiques et de tissus mous, les proportions de patients pour lesquels l'hémostase est atteinte à la 4^e minute sont comparables entre les 2 interventions, ce qui appuie l'hypothèse de non-infériorité de la colle de fibrine comparativement aux feuilles de cellulose oxydée.

Tableau 2 Résultats du paramètre principal de l'efficacité des différentes études

Étude Spécialité	Hémostase à T4, %		Risque relatif IC 95 %	Valeur p
	CF	C		
IG1101 [*] [Nenezić <i>et al.</i> , 2019] Chirurgie vasculaire	76,1	22,8	3,339 2,047 à 5,445	P < 0,001
IG402 [†] [Chetter <i>et al.</i> , 2017] Chirurgie vasculaire	62,7	31,6	n.d.	P < 0,001
IG1103 [‡] [Lakshman <i>et al.</i> , 2020] Chirurgie tissus mous	82,8	77,8	1,064 0,934 à 1,213	n.d.
IG1102 ^{‡,§} [Bjelović <i>et al.</i> , 2018] Résection hépatique	98,9	85,0	1,163 1,068 à 1,267	P = 0,001

Abréviations : C : comparateur; CF : colle de fibrine Vistaseal^{MC}; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; T4 : temps en minutes après le début de l'application du traitement.

* Test de supériorité par rapport aux compresses manuelles.

† Le paramètre principal est le temps pour l'atteinte de l'hémostase, rapporté en proportion de patients par intervalles de temps.

‡ Test de non-infériorité par rapport aux feuilles de cellulose oxydée.

§ Valeur calculée à partir de la population *per protocol*.

Les résultats des paramètres secondaires d'efficacité des 4 ECRA retenus sont présentés au [tableau 3](#). En résumé, les proportions cumulatives des patients qui atteignent l'hémostase aux différents intervalles de temps ressemblent globalement à celles observées pour le paramètre principal. Les écarts entre les résultats des groupes interventionnels en chirurgie vasculaire tendent toutefois à diminuer avec le temps. Le temps moyen pour atteindre l'hémostase est significativement plus court dans 2 des 3 études pour lesquelles le résultat est rapporté. Finalement, le pourcentage d'échec hémostatique est plus petit dans les groupes ayant reçu la colle de fibrine pour les études en chirurgie vasculaire et celle en chirurgie hépatique, et comparable dans l'étude de chirurgie en tissus mous.

Tableau 3 Sommaire des résultats secondaires d'efficacité hémostatique des différentes études

Étude Spécialité	Patients qui atteignent l'hémostase au temps indiqué, % cumulatif												Temps moyen pour l'hémostase, min (et)		Non htc, %	
	T2		T3		T4		T5		T7		T10		CF	C	CF	C
	CF	C	CF	C	CF	C	CF	C	CF	C	CF	C				
IG1101* [Nenezic et al., 2019] Chirurgie vasculaire	n.d.	n.d.	76,1	22,8	80,7	28,1	84,4	35,1	88,1	45,6	■	■	23,9	77,2		
			P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	■	P < 0,001								
IG402* [Chetter et al., 2017] Chirurgie vasculaire	n.d.	46,4	26,3	62,7	31,6	74,5	49,1	■	■	■	■	n.d.	11,8	28,1		
		P < 0,05	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,05	P < 0,05								
IG1103† [Lakshman et al., 2020] Chirurgie tissus mous	53,4	43,5	75,9	60,2	82,8	77,8	83,6	78,7	86,2	81,5	89,7	83,3	■	■	17,2	22,2
	0,144	P < 0,05	n.d.	P = 0,394	P = 0,367	P = 0,176	■	■								
IG1102† [Bjelovic et al., 2018] Résection hépatique	55,9	41,6	85,6	62,8	92,8	80,5	■	■	■	■	■	■	2,8 (0,14)	3,8 (0,24)	7,2	19,5
	P = 0,045	P < 0,001	■	P = 0,002	P = 0,01	P = 0,059	P < 0,001	P = 0,01								

Abréviations : C : comparateur; CF : colle de fibrine Vistaseal^{MC}; et : écart-type; IC : intervalle de confiance; min : minute; n.d. : non disponible; Non htc : *non hemostatic time category* (échec de l'hémostase); T* : temps en minutes après le début de l'application du traitement.

* Test de supériorité par rapport aux compresses manuelles.

† Test de non-infériorité par rapport aux feuilles de cellulose oxydée.

La MAR de Danker et ses collaborateurs compare indirectement l'efficacité hémostatique de Vistaseal^{MC} (2 études) à celles de Tisseel^{MC} (2 études) et d'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. Les résultats sont stratifiés en fonction du temps pendant lequel la pince est maintenue suivant l'application du produit, soit 1 ou 2 minutes (1C et 2C, respectivement). Les résultats de la MAR sont rapportés au [tableau 4](#). Les auteurs attribuent une efficacité supérieure au produit Vistaseal^{MC} (2C) au temps T4 comparativement aux compresses manuelles, à Vistaseal^{MC} (1C) et à Tisseel^{MC} (1C et 2C). Pour ce même paramètre, les auteurs observent une efficacité similaire pour les colles Vistaseal^{MC} (2C) et Evicel^{MC} (1C). Le paramètre au temps T10 suit la tendance du temps T4, mais engendre des RR plus petits et des intervalles de crédibilité près de la valeur 1.

Tableau 4 Efficacité hémostatique comparative des colles de fibrine à prise rapide selon la méta-analyse en réseau, effet fixe

Comparateur de Vistaseal ^{MC*}	Hémostase 4 min, RR	ICr 95 %	Hémostase 10 min, RR	ICr 95 %
Compression manuelle	2,67	2,13 à 3,34	1,58	1,41 à 1,79
Vistaseal ^{MC†}	1,33	1,02 à 1,82	1,15	1,00 à 1,43
Tisseel ^{MC†}	1,90	1,18 à 3,74	1,23	1,01 à 1,76
Tisseel ^{MC*}	1,34	1,05 à 1,77	1,16	1,02 à 1,35
Evicel ^{MC†}	1,03	0,85 à 1,29	0,98	0,90 à 1,11

Abréviations : ICr : intervalle de crédibilité; min : minute; RR : risque relatif.

* 2 minutes entre l'application du produit et le retrait de la pince.

† 1 minute entre l'application du produit et le retrait de la pince.

4.4.3 Biais et limites des études

L'évaluation de la qualité méthodologique des ECRA a permis de mettre en lumière certains biais relatifs à la randomisation et à l'utilisation inadéquate du produit. En effet, l'impossibilité d'effectuer la randomisation à l'insu des investigateurs et la nature subjective du paramètre principal d'évaluation limitent la portée des résultats (annexe B). Par ailleurs, les écarts au protocole liés à une mauvaise utilisation du produit par des cliniciens, malgré une période de familiarisation, soulignent l'importance que revêt la formation des utilisateurs advenant la distribution du produit au Québec.

Un niveau modéré de qualité de preuve a été obtenu pour le paramètre principal d'efficacité, les risques de biais détaillés ci-dessus justifiant l'attribution d'une pénalité (annexe D).

Malgré une méthodologie et un protocole bien décrits, ainsi qu'une sélection de comparateurs pertinents, la MAR comporte plusieurs limites. Aucun ajustement n'a été réalisé sur des variables telles que les caractéristiques des patients ou les types de chirurgie. Plus significativement, l'intensité des saignements n'est pas prise en compte

et diffère grandement d'une étude à l'autre (annexe C-1). De plus, seules 5 études ont été retenues, ce qui confère une faible force de preuve à chaque nœud du réseau. Cette faiblesse est exacerbée par la stratification réalisée par les auteurs sur le temps pendant lequel la pince est maintenue. Finalement, la méta-analyse et les études retenues ont été financées par les fabricants.

4.4.4 Perspective des experts

Le paramètre principal d'efficacité au temps 4 minutes semble pertinent, mais les experts consultés rappellent que le contexte chirurgical au moment de l'application de ces produits ou techniques peut être très variable. Ils ajoutent que d'autres facteurs peuvent aussi compliquer la comparaison des interventions de ces ECRA. Par exemple, certains produits comme les feuilles de cellulose oxydée sont parfois retirés après l'intervention chirurgicale, au risque de réactiver le saignement, parfois laissés dans le patient, ce qui peut entraîner une variation procédurale supplémentaire. Une comparaison avec un agent hémostatique avec une application similaire tel que Floseal^{MC} aurait été plus appropriée et informative pour estimer l'efficacité hémostatique de Vistaseal^{MC}.

Les experts estiment que les caractéristiques des populations qui ont participé aux études cliniques reflètent bien celles des patients susceptibles de recevoir ces types de chirurgie au Québec. Ils ajoutent qu'il y a peu de variables interindividuelles susceptibles d'affecter le potentiel de coagulation au bloc opératoire, à l'exception des patients cirrhotiques et hémophiles. Selon eux, il ne devrait pas non plus y avoir de différences d'efficacité et d'innocuité chez un patient adulte comparativement à un patient pédiatrique.

De plus, les experts sont d'avis que les types de chirurgies retenues pour les études cliniques sont représentatifs. Ils mentionnent que, dans un cadre de recherche clinique, il importe de limiter les types de chirurgies incluses afin de minimiser les différences populationnelles ou procédurales. Une fois l'efficacité d'un produit établie, il n'y a habituellement pas de contre-indications majeures à l'utiliser dans un contexte chirurgical plutôt qu'un autre.

En considérant l'absence d'ajustement sur les variables d'intérêt dans la méta-analyse en réseau, les experts jugent qu'il n'y a pas de supériorité claire du produit Vistaseal^{MC} par rapport à Tisseel^{MC}. Par surcroît, ils estiment que le positionnement du produit est problématique. Ces colles de fibrine ne sont pas fréquemment employées à des fins hémostatiques dans la pratique des experts québécois, ce qui rend la généralisation des résultats incertaine. Parallèlement, les experts déplorent le manque de données permettant d'évaluer l'efficacité de Vistaseal^{MC} en tant que colle tissulaire.

4.4.5 Autres considérations

Certains éléments contextuels particuliers au produit Vistaseal^{MC} ont été identifiés en cours d'évaluation et pourraient avoir un impact sur l'appréciation des résultats cliniques. En effet, l'appréciation de l'équivalence clinique du produit Vistaseal^{MC} par rapport aux autres colles de fibrine est empreinte d'incertitude. Alors que les caractéristiques physiques des colles et les indications peuvent sembler similaires, les monographies précisent des usages cliniques légèrement différents. Effectivement, en plus de la

fonction hémostatique, Tisseel^{MC} peut être utilisé comme colle tissulaire et Evice^{MC}, comme imperméabilisant dans la fermeture de la dure-mère. Aucune étude fournie ou repérée ne permet d'attester l'efficacité du produit Vistaseal^{MC} comme colle tissulaire, comme agent imperméabilisant ou en neurochirurgie.

Il est à noter que l'appréciation de la preuve scientifique pour appuyer le remboursement de Tisseel^{MC} et d'Evice^{MC} pour leurs indications respectives n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Toutefois, ces deux produits jouissent d'un long historique d'utilisation dans une grande variété de contextes chirurgicaux.

Puisque l'utilisation des produits sanguins dans les banques de sang n'est pas assujettie à une vérification stricte des indications, le remplacement d'une colle de fibrine par une autre est susceptible d'entraîner des usages cliniques qui dépassent les indications reconnues par Santé Canada.

Finalement, la composition de Vistaseal^{MC}, dépourvu de facteur XIII et d'aprotinine, constitue une autre différence dont l'impact clinique reste difficile à estimer.

Vistaseal^{MC} est efficace pour assurer l'hémostase dans un contexte de chirurgie vasculaire, de résection hépatique et de chirurgie des tissus mous comparativement aux compressions manuelles et au Surgicel^{MC}.

Niveau de preuve modéré

4.5 Innocuité

4.5.1 Événements indésirables et décès

Les résultats d'innocuité associés aux événements indésirables ont été collectés lors des phases préliminaire et primaire des ECRA. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 5](#).

Tableau 5 Sommaire des résultats d'innocuité des études cliniques

Événements indésirables	IG1101 [Nenezić <i>et al.</i> , 2019]		IG402 [Chetter <i>et al.</i> , 2017]		IG1103 [Lakshman <i>et al.</i> , 2020]		IG1102 [Bjelović <i>et al.</i> , 2018]	
	CF*	CM	CF	CM	CF	FCO	CF	FCO
Patients, N	168	57	187	52	169	158	163	162
Tous types[†]	81,0 (429)	77,2 (104)	90,4 (828)	90,4 (228)	88,2 (597)	88,0 (569)	82,2 (737)	85,8 (694)
Liés au produit[†]	12,5 (39)	5,3 (5)	8,6 (44)	3,8 (3)	18,9 (65)	15,2 (55)	6,7 (24)	1,9 (10)
Graves[†]	20,2 (60)	19,3 (14)	25,1 (60)	17,3 (13)	10,1 (29)	11,4 (27)	18,4 (78)	14,2 (38)
Décès[†]	2,4 (4)	0	3,7 (7)	1,9 (1)	1,2 (2)	0,6 (1)	4,3 (7)	1,9 (3)

Abbréviations : CF : colle de fibrine; CM : compresse manuelle; FCO : feuille de cellulose oxydée.

* Calculs effectués à l'interne.

† Valeurs exprimées en pourcentage de patients affectés et (en nombre total d'événements).

Les événements rapportés par plus de 10 % des participants consistent en des complications procédurales, des troubles gastro-intestinaux et vasculaires, des infections et des conditions au site d'administration.

4.5.2 Autres éléments d'innocuité

Aucune nouvelle infection virale liée au traitement n'a été détectée pendant ces 4 études. De plus, aucune nouvelle réponse antigénique n'a été observée contre le facteur V, la thrombine humaine et le fibrinogène humain chez le sous-groupe de patients testés, qui représentent environ 10 % des cohortes.

4.5.3 Perspective des experts

Concernant les taux de décès plus élevés rapportés dans les groupes traités avec la colle de fibrine, les experts rappellent que certaines des chirurgies réalisées étaient importantes et que les taux se rapprochaient de ceux normalement observés dans la pratique.

Le profil d'innocuité de Vistaseal^{MC} est jugé satisfaisant et comparable à celui des autres colles de fibrine.

4.6 Qualité de vie

Aucun résultat sur la qualité de vie n'a été repéré dans la littérature.

4.7 Principaux constats et incertitudes – valeur thérapeutique

4.7.1 Dimension populationnelle

- La sélection des comparateurs pertinents est complexe et dépend du contexte clinique et de l'objectif visé (hémostase, adhérence, scellant).
 - Plusieurs produits, techniques et dispositifs médicaux sont disponibles et utilisés dans le système de santé québécois pour favoriser l'hémostase (suture, cautérisation, pinces, compresses, agents hémostatiques avec ou sans principe actif, etc.).
 - Dans le contexte québécois, les comparateurs directs sont les autres colles de fibrine telles que Tisseel^{MC} et Evicel^{MC}.
- Avant 2016, les produits du système du sang ne faisaient pas l'objet d'une évaluation par l'INESSS. C'est le cas des produits Tisseel^{MC}, Evicel^{MC} et Floseal^{MC}.
- L'usage des colles de fibrine varie selon le type de chirurgie et selon les préférences et habitudes des chirurgiens.
 - Certains chirurgiens considèrent que la disponibilité des colles de fibrine est essentielle alors que d'autres jugent leur utilité limitée, voire quasi inexistante.
 - On peut distinguer différents objectifs cliniques de l'utilisation des colles de fibrine : favoriser l'hémostase, l'adhérence intertissulaire et l'imperméabilisation des tissus.
- La gamme de produits actuellement disponible permet généralement de combler les besoins de santé imposés par le type de chirurgie et les caractéristiques du patient.

4.7.2 Dimension clinique

- Bien que 4 ECRA aient été repérés, aucun ne comparait directement l'efficacité des colles de fibrine entre elles.
- Vistaseal^{MC} apparaît efficace pour assurer l'hémostase dans un contexte de chirurgie vasculaire, de résection hépatique et de chirurgie des tissus mous comparativement aux compressions manuelles et au Surgicel^{MC}.
- Le profil d'innocuité de Vistaseal^{MC} est jugé satisfaisant et comparable à celui des autres colles de fibrine.
- Aucune donnée de qualité de vie n'a été repérée dans la littérature.

- Selon les experts consultés, les colles de fibrine ne constituent pas les produits de choix pour favoriser l'hémostase, mais peuvent être utilisées dans ce contexte en dernier recours.
- Contrairement aux autres colles de fibrine qui jouissent d'un long historique d'utilisation dans plusieurs contextes chirurgicaux, aucune donnée ne permet d'évaluer l'efficacité de Vistaseal^{MC} en tant que colle tissulaire, en neurochirurgie, en application par endoscope souple ou dans les anastomoses gastro-intestinales.
- Il existe des différences dans la composition (facteur XIII, aprotinine) et le mode d'application de Vistaseal^{MC} (goutte-à-goutte et pulvérisation) et des autres colles de fibrine, mais leurs répercussions cliniques restent difficiles à déterminer en l'absence de comparaison directe.

5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis de ne pas reconnaître la valeur thérapeutique de la colle de fibrine Vistaseal^{MC} chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques chirurgicales habituelles sont insuffisantes.

Arguments de la position majoritaire

- Les membres estiment que le besoin de santé en hémostase lors de chirurgies est adéquatement comblé.
- Dans ce contexte, la démonstration de la valeur d'une alternative thérapeutique doit prendre en considération la qualité de la preuve dans l'établissement de l'équivalence d'efficacité et d'innocuité par rapport à celles des produits comparateurs. Or, la majorité des membres ont jugé la preuve présentée insuffisante à plusieurs égards, notamment en ce qui concerne les éléments suivants :
 - 1) Pertinence clinique du paramètre principal d'évaluation de l'efficacité : Une comparaison interproduits sur la base d'un paramètre principal objectif et centré sur le patient (*hard endpoint*) aurait été plus appropriée, particulièrement dans un devis à simple insu. Un paramètre tel que le recours aux transfusions de produits du sang rapporté par type de chirurgie aurait été possible;
 - 2) Pertinence du comparateur direct : Un comparateur direct telle une colle de fibrine aurait été plus informatif pour l'appréciation d'une équivalence thérapeutique. De tels produits comparateurs étaient disponibles au moment des études cliniques du produit Vistaseal^{MC};
 - 3) Composition du produit : L'incertitude entourant la comparabilité des colles de fibrine en l'absence de comparaison directe est exacerbée par certaines caractéristiques distinctes de Vistaseal^{MC}, comme l'absence de facteur XIII et d'aprotinine.

Arguments de la position minoritaire

- Certains membres estiment que les données disponibles appuient la position de non-infériorité de Vistaseal^{MC} par rapport aux autres colles de fibrine et que les limites rapportées ne justifient pas de s'opposer à sa mise en concurrence.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS considère que l'ajout de Vistaseal^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement adjuvant en chirurgie chez l'adulte pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire chez l'adulte, lorsque les techniques chirurgicales habituelles sont insuffisantes, ne constitue pas une option juste et raisonnable.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Corral M, Ferko N, Hollmann S, Broder MS, Chang E. Health and economic outcomes associated with uncontrolled surgical bleeding: A retrospective analysis of the Premier Perspectives Database. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:409-21.
- 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.
- Farnworth LR, Lemay DE, Wooldridge T, Mabrey JD, Blaschak MJ, DeCoster TA, et al.
A comparison of operative times in arthroscopic ACL reconstruction between orthopaedic faculty and residents: The financial impact of orthopaedic surgical training in the operating room. *Iowa Orthop J* 2001;21:31-5.
- 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.
- Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc* 2006;38(3):812-4.
- Nenezić 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.
- Parekh AK et Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA* 2010;303(13):1303-4.
- Shander A, Kaplan LJ, Harris MT, Gross I, Nagarsheth NP, Nemeth J, et al. Topical hemostatic therapy in surgery: Bridging the knowledge and practice gap. *J Am Coll Surg* 2014;219(3):570-9.e4.
- Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MF, Hammond J. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res* 2011;11:135.

*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

