

AVIS DE LA COMMISSION

10 novembre 2004

**TACHOSIL, éponges médicamenteuses (usage local)**

**Plaquette thermoformée de 1 éponge de 9,5 cm x 4,8 cm (CIP : 565 807-5)**

**Plaquette thermoformée de 2 éponges de 4,8 cm x 4,8 cm (CIP : 565 808-1)**

**Plaquette thermoformée de 1 éponge de 3,0 cm x 2,5 cm (CIP : 565 809-8)**

**Plaquette thermoformée de 5 éponges de 3,0 cm x 2,5 cm (CIP : 565 810-6)**

**Laboratoires NYCOMED**

Eponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine.

Réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM (enregistrement européen selon la procédure centralisée) : 8 juin 2004

Motif de la demande :  
inscription Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Eponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine.

### 1.2. Originalité

TACHOSIL est la première éponge à visée hémostatique chirurgicale à base de fibrine et de thrombine. Son utilisation ne nécessite pas de préparation particulière (présentations prêtes à l'emploi en emballage stérile) et le médicament se conserve à température ambiante. Après ouverture de l'enveloppe stérile interne, il doit être en revanche utilisé immédiatement et une post-stérilisation est impossible.

Tout comme QUIXIL, une colle de fibrine en solution, TACHOSIL ne contient pas d'aprotinine.

### 1.3. Indication

Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique.

### 1.4. Posologie

L'utilisation de TACHOSIL est réservée aux chirurgiens expérimentés.

Il n'y a pas suffisamment d'informations pour une utilisation chez les enfants.

Le nombre d'éponges TACHOSIL à appliquer (usage local) doit toujours être adapté au besoin clinique sous-jacent du patient. Il dépend de l'importance de la surface lésée.

Lors des essais cliniques, les dosages individuels se sont habituellement situés entre 1 et 3 éponges (9,5 cm x 4,8 cm). L'utilisation de jusqu'à 7 éponges a été rapportée. Pour des lésions plus petites, par exemple lors de chirurgie invasive minimale, il est recommandé d'utiliser des éponges de taille plus petite (4,8 cm x 4,8 cm ou 3,0 cm x 2,5 cm).

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

B : sang et organes hématopoï étiques  
B02 : antihémorragiques  
B02B : vitamines K et autres hémostatiques  
B02BC : hémostatiques locaux  
B02BC06 : thrombine

B : sang et organes hématopoï étiques  
B02 : antihémorragiques  
B02B : vitamines K et autres hémostatiques  
B02BC : hémostatiques locaux  
B02BC10 : fibrinogène humain

### 2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les colles chirurgicales humaines (colles de fibrine) :

- TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle
- BERIPLAST, poudres et solvants pour colle
- QUIXIL, solutions pour colle intralésionnelle.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire se fonde sur les résultats de deux études cliniques (TC-014-IN et TC-016-IN) qui ont comparé TACHOSIL à la technique au laser à Argon, en termes de qualité de l'hémostase et de tolérance, chez des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale partielle du foie.

Des études cliniques portant sur des médicaments (TachoComb et TachoComb H) qui diffèrent de TACHOSIL par leur composition (origine bovine de la thrombine pour TachoComb et présence d'aprotinine pour Tachocomb H) ont aussi été présentées. Ces deux études n'ayant pas été prises en compte pour l'analyse de l'efficacité lors de la procédure européenne (Cf. EPAR p 15/35) ne seront donc pas prises en compte dans la suite de cet avis.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Données cliniques disponibles pour TACHOSIL :

###### ➤ 3.1.1.1 Étude TC-014-IN

#### Méthodologie

Objectif : comparer l'efficacité hémostatique et la sécurité d'un traitement par TACHOSIL à celles de la technique au laser à Argon chez des patients devant subir une résection hépatique partielle.

Type d'étude : étude comparative en groupes parallèles, ouverte, randomisée, multicentrique.

Critère principal de jugement d'efficacité : temps médian pour obtenir l'hémostase.

Critères secondaires d'efficacité: volume de drainage, concentration d'hémoglobine dans le liquide de drainage, durée du drainage.

#### Résultats :

Cinquante neuf patients ont été inclus dans le groupe TACHOSIL et 62 dans le groupe Laser Argon.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Hommes :	53,7%
Femmes :	46,3%
Age (moyen) :	57 ans
Poids moyen (femme) :	65 kg
Poids moyen (homme) :	80 kg

Les deux groupes de patients ne différaient à l'inclusion ni pour le sexe, ni pour l'âge, ni pour le poids. En revanche, ils différaient pour la surface de la plaie traitée.

Surface de la plaie (en cm<sup>2</sup>):

	N	Moyenne (écart-type)	Médiane
TACHOSIL	59	84 (57)	71
Argon	63	65 (41)	57

La comparabilité des groupes n'ayant pas été assurée (cf. EPAR p18/35), l'interprétation des résultats doit être prudente et mérite discussion (EPAR p 25/35).

### Efficacité

Efficacité mesurée sur le critère principal : temps nécessaire à l'obtention de l'hémostase

Temps d'hémostase en min (ITT)	TACHOSIL	Laser Argon	p
Moyenne	3,9	6,3	0,0007
Médiane	3	4	0,0007
Intervalle	3-20	3-39	

Efficacité mesurée sur les critères secondaires

Critères	TACHOSIL (n=59)	Laser Argon (n=62)	p
Proportion de patients avec hémostase obtenue à 10 min	2/59 (3%)	6/62 (16%)	0,27
Volume de drainage (moyen)			
24 h	525 ml	496 ml	0,32
48 h	865 ml	730 ml	0,18
Concentration en Hb dans le drainage			
24 h	2,0 mmol/l	2,2 mmol/l	0,32
48 h	1,1 mmol/l	2,3 mmol/l	0,012
Durée moyenne de drainage	8,2 jours	5,7 jours	0,005

En comparaison de la technique au laser à Argon :

- le temps médian pour parvenir à l'hémostase (critère principal de jugement) a été plus court dans le groupe TACHOSIL, et le traitement par TACHOSIL s'est accompagné à 48 heures d'une concentration plus faible en hémoglobine dans le liquide de drainage.
- cependant, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes pour la proportion de patients chez lesquels l'hémostase a été obtenue à 10 minutes, et par ailleurs, la durée moyenne de drainage a été plus courte dans le groupe traité par la technique au laser à Argon.

### Effets indésirables :

Les effets indésirables observés ont été des complications post-opératoires : fièvre, saignements au site de l'intervention, infections locales ou générales. L'effet indésirable le plus fréquent a été l'apparition d'abcès.

Au cours de cette étude

- 50 patients (42%) ont présenté 97 événements indésirables.

Le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 26 (44%) dans le groupe TACHOSIL et de 24 (39%) dans le groupe laser à Argon.

Effets secondaires	Total	TACHOSIL N = 59	Laser Argon N = 62
Abcès	8	5	3
Fièvre	7	3	4
Troubles biliaires	6	4	2
Pneumonie	6	2	4
Infection post opératoire	6	4	2

### Décès

Huit patients sont décédés pendant la période de suivi : 6 (0,1%) dans le groupe TACHOSIL et 2 (0,03%) dans le groupe laser à Argon.

La mortalité globale pour l'ensemble des deux groupes a été de 6,6%.

#### ➤ 3.1.1.2 Étude TC-016-IN

### Méthodologie

Objectif : comparer l'efficacité hémostatique et la sécurité d'un traitement par TACHOSIL à celles de la technique au laser à Argon chez des patients devant subir une résection hépatique partielle.

Méthodologie : étude comparative en groupes parallèles, ouverte, randomisée, multicentrique.

Critère principal de jugement d'efficacité : temps nécessaire pour obtenir l'hémostase.

Critères secondaires d'efficacité : volume de drainage, concentration d'hémoglobine dans le liquide de drainage, durée du drainage.

## Résultats :

Soixante patients ont été inclus dans le groupe TACHOSIL et 59 dans le groupe Laser Argon.

### *Caractéristiques des patients à l'inclusion :*

Hommes : 59%  
Femmes : 41%  
Age (moyen) : 59 ans  
Poids moyen (femme) : 67 kg  
Poids moyen (homme) : 83 kg

Les deux groupes de patients ne différaient à l'inclusion ni pour le sexe, ni pour l'âge, ni pour le poids moyen.

## Efficacité

Efficacité mesurée sur le critère principal : temps nécessaire à l'obtention de l'hémostase

Temps d'hémostase (ITT) en min	TACHOSIL (n=60)	Laser Argon (n=59)
Moyen	3,6	5,0
Médian	3,0	3,0
Intervalle	3-8	3-23

Le temps moyen pour obtenir l'hémostase a été plus court chez les patients traités par TACHOSIL (3,6 min) que chez ceux traités par la technique au laser Argon (5 min),  $p = 0,0018$ . Le temps médian pour obtenir l'hémostase a été de 3 minutes dans les deux groupes de traitement.

### Efficacité mesurée sur les critères secondaires

	TACHOSIL (n=60)	Laser Argon (n=59)	p
Volume de drainage 24 h	3,1 l	4,1 l	0,19
48 h			
Concentration en Hb dans le drainage 24 h	Pas de différence significative entre les 2 groupes (chiffres non fournis)		
48 h			
Durée du drainage	6,6 jours	7,6 jours	0,32

TACHOSIL ne s'est pas montré statistiquement différent du laser à Argon pour le volume de drainage, la concentration en hémoglobine dans le liquide de drainage et la durée de drainage.

## Effets indésirables

Au cours de cette étude :

. 25 patients (42%) ayant reçu du TACHOSIL et 28 (48%) traités par laser à Argon ont présenté respectivement 45 et 47 événements indésirables.

29 événements indésirables graves ont été enregistrés : 14 chez 10 patients du groupe TACHOSIL et 15 chez 10 patients du groupe Argon.

La répartition des événements indésirables entre les deux groupes a été similaire.

Sur les 92 événements indésirables enregistrés, 4 abcès post-opératoires ont été considérés comme pouvant être liés au traitement dont deux dans le groupe TACHOSIL

## Décès

Le nombre de décès n'a pas différé entre les deux groupes de traitement pendant la période de suivi : 2 sont survenus dans le groupe TACHOSIL et 4 dans le groupe laser à Argon. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement.

### 3.1.1.3 Conclusion

Les études TC-014 IN et TC-016IN ont montré que le temps nécessaire pour obtenir l'hémostase a été moindre sous TACHOSIL que sous laser Argon.

Cependant, pour des raisons méthodologiques, l'interprétation des résultats de l'étude TC-14-IN doit être prudente. De plus, le bénéfice clinique observé sur les critères secondaires, chez les patients de l'étude TC-IN-14IN n'a pas été confirmé chez les patients de l'étude TC-16-IN.

La surmortalité observée chez les patients traités par TACHOSIL dans l'étude TC-014-IN n'a pas été retrouvée chez les patients de l'étude TC-016- IN.

Il semble, au vu des données limitées actuellement disponibles, que TACHOSIL n'ait pas un profil de tolérance différent de celui de la technique au laser à Argon.

On ne peut se prononcer en comparaison aux colles de fibrine.

## **3.2. Effets indésirables**

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement sur les effets indésirables.

## **3.3. Conclusion**

Deux études réalisées avec TACHOSIL ont montré l'efficacité de TACHOSIL pour l'obtention de l'hémostase, mais sa supériorité sur la technique au laser Argon n'a pas été clairement démontrée.

Il est à noter que l'on ne dispose d'aucune étude ayant comparé TACHOSIL à une colle de fibrine, notamment en termes de délai à l'obtention et de qualité de



l'hémostase. La comparaison en termes de « maniabilité - facilité de mise en œuvre » de ces deux techniques n'a pas non plus été évaluée.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication de TACHOSIL engagent le pronostic vital.

Cette spécialité est un médicament à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est utilisée comme traitement d'appoint, en adjuvant et en cas d'inefficacité des autres techniques (avis d'experts).

L'hémorragie est un facteur important de morbidité et de mortalité des interventions chirurgicales hépatiques. Les hémorragies importantes ne relèvent pas d'un traitement par colle. La morbidité et la mortalité liées à un suintement hémorragique hépatique secondaire à des problèmes d'hémostase, à l'exclusion des hémorragies importantes (situations pouvant relever d'un traitement par colle), ne sont pas connues. En termes de santé publique, le fardeau représenté par ces situations est faible.

TACHOSIL n'a pas démontré d'impact en termes de morbi-mortalité. Les performances de TACHOSIL par rapport aux colles disponibles ne sont pas connues. Néanmoins, un avantage de TACHOSIL est attendu en termes de commodité d'emploi. Cet avantage pourrait, compte tenu de la situation d'urgence dans laquelle s'effectuent les traitements hémostatiques per-opératoires des suintements hémorragiques hépatiques, contribuer à diminuer la morbidité de ce type de chirurgie.

Selon des avis d'experts, le besoin thérapeutique est actuellement insuffisamment couvert dans ces situations.

TACHOSIL pourrait donc présenter un intérêt en termes de santé publique ; celui est faible.

Le service médical rendu par TACHOSIL est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, TACHOSIL peut apporter une commodité d'emploi pour le chirurgien, qui dispose d'une alternative médicamenteuse supplémentaire pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques classiques sont insuffisantes. L'amélioration du service médical rendu de TACHOSIL peut être considérée comme mineure (de niveau IV).

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'objectif thérapeutique des éponges médicamenteuses à visée hémostatique, tout comme celui des colles de fibrine, est d'obtenir une cicatrisation plus rapide au cours des interventions chirurgicales, de limiter les pertes sanguines et le risque de complications post-opératoires, voire de réduire les besoins transfusionnels.

La qualité de l'hémostase est influencée en premier lieu par le choix de la technique et par la maîtrise du geste chirurgical.

En chirurgie hépatique, la vascularisation très importante du foie, l'absence de plan avasculaire et la consistance friable du parenchyme, expliquent le risque hémorragique lors de la section du parenchyme, au cours d'une hépatectomie ou d'une transplantation partielle. L'hémorragie de la tranche de section ne peut pas toujours être contrôlée par hémostase directe des vaisseaux. Cette hémorragie augmente le risque de transfusion et de complications postopératoires.

L'hémostase de la tranche est obtenue par coagulation directe et suture des vaisseaux qui ont été sectionnés, mais ce procédé n'est pas toujours efficace en raison de la multiplicité de vaisseaux de très petite taille non repérables qui peuvent saigner, notamment en cas d'hypertension portale. Elle peut également être obtenue par application de compresses hémostatiques, par coagulation de surface en utilisant un plasma argon et/ou par l'application de colle biologique, ou d'une éponge à visée hémostatique (TACHOSIL).

L'utilisation des colles de fibrine ou d'une éponge médicamenteuse à visée hémostatique a pour but de favoriser l'hémostase de la tranche hépatique. Ces spécialités sont considérées comme des adjuvants améliorant l'hémostase, qui ne sont pas systématiquement utilisées. Elles le sont plus spécifiquement en cas de saignement sur des sutures, de saignements en nappe, de troubles de la coagulation, et leur utilisation se justifierait essentiellement lorsqu'un suintement persistant existe (avis d'expert). Elles sont en revanche sans intérêt pour interrompre une hémorragie importante.

### **4.4. Population cible**

La population cible de TACHOSIL correspond au nombre de patients subissant chaque année une intervention chirurgicale sur le foie.

En 2004, à partir des données de la base PMSI, on peut estimer qu'ont été réalisées en France 11 833 actes de chirurgie du foie.

La proportion d'interventions justifiant l'utilisation d'éponge à visée hémostatique ou de colle biologique est estimée par les experts à moins de 5%.

La population cible de TACHOSIL serait donc de l'ordre de 600 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.