



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 février 2013
EMA/734308/2012 rev.1
EMA/H/C/000898/A20/18
EMA/H/A-31/1337

Questions et réponses relatives à l'examen des colles à base de fibrine Evicel et Quixil appliquées par vaporisation

Résultat de procédures au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et de l'article 31 de la directive 2001/83/CE

Le 15 novembre 2012, l'Agence européenne des médicaments a terminé un examen de la sécurité et de l'efficacité des colles à base de fibrine Evicel et Quixil appliquées par vaporisation, suite à des cas d'embolie gazeuse signalés avec ces médicaments. Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence (CHMP) a conclu que les bénéfices de ces médicaments appliqués par vaporisation restent supérieurs à leurs risques, mais que des mesures appropriées doivent être mises en place, afin de minimiser le risque d'embolie gazeuse.

Qu'est-ce que les colles à base de fibrine?

Les colles à base de fibrine sont des médicaments qui sont utilisés comme colle au cours des interventions chirurgicales, pour aider à réduire les saignements locaux. Elles sont composées de deux solutions contenant l'une du fibrinogène et l'autre de la thrombine, deux protéines qui interviennent dans le processus de la coagulation sanguine. Lorsque les deux solutions sont mélangées, la thrombine scinde le fibrinogène en unités plus petites constituant la fibrine. Puis les particules de fibrine s'agrègent (se collent les unes aux autres), pour former un caillot de fibrine, qui aide la plaie à cicatriser en arrêtant le saignement.

Les colles à base de fibrine peuvent être appliquées par dépôt ou vaporisation de solution sur le tissu qui saigne. Actuellement, la solution est vaporisée à l'aide d'un dispositif à air ou à dioxyde de carbone (CO₂) comprimé.

Evicel est la seule colle à base de fibrine ayant été autorisée via la procédure centralisée, en octobre 2008; elle est disponible dans 11 États membres de l'UE¹. D'autres colles à base de fibrine ont été autorisées dans l'UE via des procédures nationales, notamment Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss et Beriplast P (et noms associés).

¹ Autriche, Danemark, Estonie, France, Finlande, Allemagne, Irlande, Pays-Bas, Espagne, Suède et Royaume-Uni, ainsi que Norvège.



Quelles étaient les raisons de l'examen des colles à base de fibrine?

En août 2010, des mesures ont été prises pour minimiser le risque d'embolie gazeuse (présence d'une bulle de gaz dans le sang, qui gêne la circulation sanguine), suite à cinq cas rapportés impliquant Evicel ou Quixil appliqué par vaporisation. Ces mesures incluaient des modifications apportées aux informations sur le produit, visant à spécifier la pression maximale de vaporisation à utiliser pendant l'application et la distance de la surface du tissu recommandée pour la vaporisation. Pourtant, depuis lors, trois cas supplémentaires d'embolie gazeuse ont été signalés avec Evicel, qui étaient dus à une distance insuffisante entre l'applicateur et le tissu ou à une pression de vaporisation trop élevée. Cela indique que les mesures de minimisation des risques sont insuffisantes.

Par conséquent, en mai 2012, la Commission européenne a demandé au CHMP de publier un avis sur les questions de savoir si des mesures supplémentaires sont nécessaires pour assurer une utilisation sûre d'Evicel et si son autorisation de mise sur le marché doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée dans l'ensemble de l'UE. Simultanément, l'agence britannique de réglementation des médicaments a demandé au CHMP de procéder à la même évaluation pour Quixil et pour les autres colles à base de fibrine disponibles dans l'UE.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le CHMP a examiné les données de sécurité disponibles pour les colles à base de fibrine, issues d'études cliniques, de l'utilisation post-commercialisation et de la littérature publiée, en se concentrant sur les cas rapportés d'embolie gazeuse confirmée ou suspectée. Le comité a également tenu compte des dispositifs de vaporisation utilisés avec ces médicaments, ainsi que du bénéfice de l'application par vaporisation des colles à base de fibrine. Un groupe d'experts en produits sanguins, en hémostase (arrêt des saignements) et en chirurgie a également été consulté.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP a noté que les colles à base de fibrine peuvent permettre de sauver des vies dans certaines circonstances et que l'application de ces médicaments par vaporisation est considérée comme étant bénéfique, lorsqu'il y a une surface étendue de saignement pendant certaines procédures chirurgicales. Le CHMP a également noté que, bien que les cas d'embolie gazeuse soient rares, il est nécessaire de prendre des mesures supplémentaires pour prévenir ce risque susceptible d'engager le pronostic vital.

Se fondant sur l'évaluation des données actuellement disponibles et sur la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a estimé que les bénéfices d'Evicel et de Quixil restent supérieurs à leurs risques, mais que des mesures supplémentaires de minimisation des risques doivent être mises en œuvre, lorsque ces médicaments sont appliqués par vaporisation, afin de s'assurer qu'ils sont utilisés correctement. Le comité a formulé les recommandations suivantes:

- Evicel et Quixil doivent être vaporisés uniquement en utilisant du CO₂ et non de l'air comprimé, car la plus grande solubilité du CO₂ dans le sang diminue le risque d'embolie;
- les formulations des informations sur le produit doivent être renforcées et les matériels éducatifs actualisés, afin de fournir aux chirurgiens des informations claires et cohérentes concernant la pression et la distance recommandées pendant l'application par vaporisation;
- ces médicaments ne doivent pas être vaporisés en chirurgie endoscopique (un type de procédure chirurgicale moins invasive). De plus, en chirurgie laparoscopique (un autre type de procédure chirurgicale moins invasive), il convient de veiller à ce que la distance minimale des tissus recommandée pour la sécurité soit respectée;

- la société qui commercialise Evicel et Quixil doit s'assurer que ces produits sont utilisés avec des régulateurs de pression qui ne dépassent pas la pression maximale requise pour l'application de la colle à base de fibrine et qu'ils sont munis d'étiquettes indiquant la pression et la distance recommandées.

L'ensemble des modifications apportées aux informations sur le produit pour Evicel sont présentées en détail [ici](#) et pour Quixil [ici](#).

Le comité a également convenu que la société qui commercialise ces médicaments doit fournir une lettre destinée aux professionnels de la santé concernés dans l'UE, expliquant ces mesures de minimisation des risques.

Le CHMP examine encore quatre autres colles à base de fibrine: Tisseel, Tissucol, Artiss et Beriplast P (et noms associés).

Quelles sont les recommandations pour les chirurgiens?

- Les chirurgiens doivent prendre note du risque potentiel d'embolie gazeuse lors d'une application par vaporisation incorrecte d'Evicel et de Quixil et prendre les précautions nécessaires exposées en détail dans les conseils actualisés pour la prescription de ces médicaments.
- Evicel et Quixil ne doivent être vaporisés qu'en utilisant du CO₂.
- La vaporisation d'Evicel ou de Quixil en chirurgie endoscopique est contre-indiquée.
- L'application d'Evicel ou de Quixil par vaporisation ne doit être envisagée que s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de vaporisation.

La Commission européenne a publié une décision pour Evicel, le 13 février 2013, et pour Quixil, le 20 février 2013.