



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 mars 2013
EMA/785380/2012 rev.1
EMA/H/A-31/1337

Questions et réponses relatives à l'examen des colles à base de fibrine Tisseel, Tissucol, Artiss et Beriplast P (et noms associés) appliquées par vaporisation

Résultat d'une procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée

Le 13 décembre 2012, l'Agence européenne des médicaments a terminé un examen de la sécurité et de l'efficacité des colles à base de fibrine Tisseel, Tissucol, Artiss et Beriplast P (et noms associés), suite à des inquiétudes concernant le risque d'embolie gazeuse lorsque ces médicaments sont appliqués par vaporisation. 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 d'optimiser l'utilisation sûre de ces médicaments lorsqu'ils sont appliqués par vaporisation lors d'interventions chirurgicales.

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.

Plusieurs colles à base de fibrine ont été autorisées dans des États membres de l'Union européenne (UE) via des procédures nationales. Il s'agit notamment de Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss et Beriplast P (et noms associés). Evicel est la seule colle à base de fibrine ayant été autorisée via la procédure centralisée pour une utilisation par vaporisation.

Les colles à base de fibrine peuvent être appliquées par dépôt ou vaporisation de solution sur le tissu qui saigne. Pour Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol et Artiss, la solution est actuellement vaporisée à l'aide d'un dispositif à air ou à dioxyde de carbone (CO₂) comprimé. Beriplast P ne nécessite pas de dispositif à gaz comprimé.



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

Suite à des cas d'embolie gazeuse (présence d'une bulle de gaz dans le sang, qui gêne la circulation sanguine) signalés en association avec l'utilisation d'Evicel et de Quixil, en mai 2012, la Commission européenne a demandé au CHMP de publier un avis sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché pour Evicel doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée dans l'ensemble de l'UE. Simultanément, l'agence britannique de réglementation des médicaments a demandé la même évaluation pour Quixil et pour les autres colles à base de fibrine autorisées dans des pays de l'UE, le risque d'embolie gazeuse n'ayant pas pu être exclu pour ces produits. En raison de l'étroite similitude entre Evicel et Quixil, le CHMP a terminé son examen d'Evicel et de Quixil en novembre 2012¹. Les conclusions actuelles concernent Tisseel, Tissucol, Artiss et Beriplast P (et noms associés).

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 tous les cas d'embolie gazeuse observés avec Evicel et Quixil étaient liés à l'utilisation du dispositif de vaporisation à des pressions supérieures ou à une distance du tissu inférieure à celles recommandées.

Beriplast P (et noms associés) ne nécessitant pas de dispositif de vaporisation à gaz comprimé, le CHMP a estimé qu'il n'y a pas de risque d'embolie gazeuse avec ce produit, lorsqu'il est utilisé conformément aux conseils de prescription et avec le dispositif recommandé.

Concernant Tisseel, Tissucol et Artiss (et noms associés), le CHMP a considéré que, malgré un risque d'embolie gazeuse jugé très faible, des mesures de minimisation des risques doivent être mises en œuvre lorsque ces médicaments sont appliqués par vaporisation, afin de bien s'assurer qu'ils sont utilisés en toute sécurité. Ces mesures concernent les points suivants:

- 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;
- la société qui commercialise Tisseel, Tissucol et Artiss 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;
- les informations sur le produit doivent comprendre une mise en garde indiquant que le risque d'embolie gazeuse s'avère être plus élevé quand le gaz comprimé utilisé pour la vaporisation des colles à base de fibrine est l'air, par comparaison avec le CO₂, et que les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe pouvant indiquer une embolie gazeuse.

¹ Des informations sur le résultat du présent examen sont disponibles à l'adresse suivante:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Fibrinogen-containing_solutions_for_sealant_authorised_for_administration_by_spray_application/human_referral_000329.jsp&mid=W00b01ac05805c516f

L'ensemble des modifications apportées aux informations destinées aux médecins et aux patients sont présentées en détail [ici](#).

Le comité a également convenu que la société qui commercialise Tisseel, Tissucol et Artiss doit fournir une lettre destinée aux professionnels de la santé concernés dans l'UE, contenant des informations importantes sur l'utilisation sûre de ces médicaments.

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 de Tisseel, Tissucol et Artiss et prendre les précautions nécessaires exposées en détail dans les conseils actualisés pour la prescription de ces médicaments. En particulier, lors de la vaporisation de ces produits:
 - les pressions recommandées ne doivent pas être dépassées et la colle ne doit pas être vaporisée à une distance inférieure à celle recommandée;
 - les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe pouvant indiquer une embolie gazeuse (en mesurant la pression artérielle, la fréquence du pouls et les concentrations d'oxygène et de CO₂ dans le sang).
- Il n'y a pas de risque d'embolie gazeuse avec Beriplast P, lorsque ce médicament est utilisé conformément aux conseils de prescription et avec le dispositif recommandé.

La Commission européenne a publié une décision, le 15 mars 2013.