



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 AVRIL 2021

fibrinogène humain
FIBRYGA 1g, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion

Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement :

- Dans le traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.
- En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypo fibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux spécialités à base de fibrinogène humain déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité FIBRYGA, nouveau concentré de fibrinogène humain, ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché le 17 juillet 2020 dans les indications suivantes :

- traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.
- traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

Depuis 2017, FIBRYGA (fibrinogène humain) est mis à disposition à titre exceptionnel et transitoire dans le cadre de tensions d'approvisionnement en concentrés de fibrinogène sur le marché français¹.

A noter que deux spécialités à base de fibrinogène humain sont indiquées chez des patients ayant un déficit congénital ou acquis en fibrinogène (CLOTTAFAC[®] ayant une AMM dans les deux populations et RIASTAP uniquement en cas de déficit congénital). Ces spécialités, ainsi que FIBRYGA (fibrinogène humain), ont le statut de médicament dérivé du sang.

02 INDICATIONS

- Traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.
- Traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

¹ Point de situation sur la sécurisation de l'accès aux médicaments dérivés du sang pour les patients dans un contexte de difficultés d'approvisionnement. Publié le 10/12/2018 - Mis à jour le 16/03/2021. Consultable sur <https://ansm.sante.fr>
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 2/25
Avis version définitive modifié le 05/05/2021

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents de FIBRYGA (fibrinogène humain) a été faite dans le champ de l'AMM et sont les médicaments utilisés en 1^{ère} intention :

- Dans le traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.
- En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

03.1 Médicaments

3.1.1 Prise en charge des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT identique Oui/Non | Indication(s) | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/Non |
|---|-----------------------------|--|--|-----------|--|-------------------------------|
| CLOTTAFAC (fibrinogène humain) LFB- <i>Biomédicaments</i> <i>AMM nationale uniquement (France)</i> | Oui | « Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle , chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En raison de l'absence de donnée dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de CLOTTAFAC n'est pas recommandée dans ces situations. » | Inscription 24 juin 2009 | Important | Dans les hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles, en l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM, CLOTTAFAC apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge des patients. | Oui |
| | | « Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle , chez les adultes, enfants et adolescents présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie. » | Modification des conditions d'inscription 18 novembre 2020 | Important | L'extension d'utilisation en cas de chirurgie n'est pas susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission dans la prise en charge des patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle : CLOTTAFAC apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge de ces patients. | Oui |

| | | | | | | |
|---|-----|--|----------------------------|-----------|--|-----|
| RIASTAP (fibrinogène humain) <i>CSL Behring</i> <i>AMM par procédure de reconnaissance mutuelle incluant la France</i> | Oui | « Traitement de hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements » | Inscription 9 mars 2011 | Important | RIASTAP partage l' amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) de CLOTTAFAC dans la prise en charge des patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène. | Oui |
|---|-----|--|----------------------------|-----------|--|-----|

3.1.2 Prise en charge des patients présentant une hypofibrinogénémie acquise

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT identique Oui/Non | Indication(s) | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/Non |
|---|-----------------------------|---|-----------------------------|-----------|---|----------------------------|
| CLOTTAFAC (fibrinogène humain) <i>LFB- Biomédicaments</i> <i>AMM nationale uniquement (France)</i> | Oui | Hypofibrinogénémie acquise au cours : <ul style="list-style-type: none"> des hémorragies aiguës sévères associées à la diminution secondaire du taux de fibrinogène circulant, par exemple hémorragie aiguë sévère du post-partum (hémorragie de la délivrance) après échec du traitement utérotonique et avant le recours aux traitements invasifs, hémorragies associées à une coagulopathie de dilution par exemple en situation chirurgicale ou en traumatologie. d'un syndrome hémorragique associé à la diminution de synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase. » | Inscription 24 juin 2009 | Important | La Commission considère que CLOTTAFAC n'apporte qu'une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge des patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours des hémorragies. | Oui |

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIBRYGA (fibrinogène humain) dans chacune de ses indications sont les médicaments cités dans les tableaux.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité FIBRYGA (fibrinogène humain) dispose d'une AMM dans 28 pays d'Europe (procédure décentralisée), dans les déficits congénitaux et acquis.

La spécialité FIBRYGA (fibrinogène humain) dispose d'une AMM aux Etats-Unis, uniquement dans les déficits congénitaux. La demande d'AMM pour les déficits acquis est en cours d'évaluation par la FDA.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|-------------------------------------|---|
| | OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Allemagne | Oui | Déficits congénitaux et acquis |
| Belgique | Oui | Déficits congénitaux |
| | En cours | Déficits acquis |
| Royaume-Uni | Oui | Déficits congénitaux |
| | Au cas par cas par le NHS | Déficits acquis |
| Irlande | Oui | Déficits congénitaux et acquis |
| Canada | Oui | Déficits congénitaux et acquis |

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du concentré de fibrinogène humain FIBRYGA repose sur 5 études cliniques fournies par le laboratoire :

- **3 études dans le déficit congénital en fibrinogène :**
 - **L'étude FORMA-01** de phase II de pharmacocinétique et d'efficacité en dose unique, randomisée, contrôlée, en ouvert, en cross-over, comparant FIBRYGA (fibrinogène humain) à un autre concentré de fibrinogène (RIASTAP) chez 22 patients âgés de 12 ans et plus atteints d'afibrinogénémie. Les données relatives à l'évaluation de la pharmacocinétique ne seront pas prises en compte.
 - Deux études de phase III, ouvertes, non comparatives, évaluant FIBRYGA (fibrinogène humain) dans le traitement à la demande des épisodes hémorragiques et en prophylaxie chirurgicale chez des patients atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie sévère :
 - **Etude FORMA-02**, qui a inclus 25 patients âgés de 12 ans et plus ;
 - **Etude FORMA-04**, qui a inclus 14 patients âgés de moins de 12 ans.
- **2 études dans le déficit acquis en fibrinogène contrôlées versus cryoprécipité (thérapeutique non disponible en France) :**
 - **L'étude FORMA-05** de phase II, randomisée, prospective, contrôlée comparant l'efficacité hémostatique de FIBRYGA (fibrinogène humain) à celle du cryoprécipité chez 45 patients ayant acquis un déficit en fibrinogène consécutif à une hémorragie importante lors d'une chirurgie de cytoréduction pour le pseudomyxome péritonéal (PMP).
 - **L'étude FIBRES** de phase III, de non-infériorité, randomisée, en simple aveugle, comparant l'efficacité hémostatique de FIBRYGA (fibrinogène humain) à celle du cryoprécipité chez 827 patients ayant développé une hypofibrinogénémie au cours d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC).

05.1 Efficacité

5.1.1 Etudes dans le déficit congénital en fibrinogène

5.1.1.1 Etude FORMA-01

| Référence | Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Toogeh G, Apte S et al., <i>Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency</i> . J Thromb Haemost, 2018;16: 253–61. |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT01575756 |
| Objectifs principaux de l'étude | Evaluer chez des patients atteints d'un déficit congénital en fibrinogène, après une dose unique et en comparaison à un autre concentré de fibrinogène (RIASTAP) : - l'efficacité hémostatique de FIBRYGA à l'aide d'un critère de substitution ; - son profil pharmacocinétique. |
| Type de l'étude | Etude de pharmacocinétique de phase II, randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, en cross-over, comparative versus un autre concentré de fibrinogène (RIASTAP). |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : juin 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : janvier 2015 Etude conduite dans 10 centres dans 6 pays (Bulgarie, Suisse, Inde, Iran, Royaume-Uni et Etats-Unis) |
| Principaux critères d'inclusion | - Patients âgés de 12 ans et plus ; - Afibrinogénémie documentée : taux de fibrinogène fonctionnel et d'antigène < à la limite de détection (i.e. < 20 mg/dl) |
| Principaux critères de non inclusion | - Dysfibrinogénémie ; - Trouble de la coagulation autre que le déficit en fibrinogène ; - Patients traités par tout autre concentré de fibrinogène ou produit sanguin contenant du fibrinogène au cours des deux semaines précédant l'inclusion ; - Hémorragie aiguë ; - Antécédent hémorragique d'une varice œsophagienne ; maladie hépatique en phase terminale (Child-Pugh B ou C) ; opération chirurgicale majeure prévue nécessitant une transfusion sanguine au cours de la période de prélèvement pharmacocinétique des échantillons de sang ; - Suspicion d'un inhibiteur du fibrinogène. |
| Schéma de l'étude | <p>L'étude était divisée en 2 périodes. Pendant une 1^{ère} période de 45 jours, les patients étaient randomisés dans l'un des deux groupes de traitement, avant un crossover pour une 2^{de} période de traitement de 45 jours dans l'autre bras de l'étude.</p> <pre> graph LR subgraph Washout [Two-week washout period] direction TB HFC1[New HFC] AC1[Active control] end subgraph SP1 [Study period 1 45 days] direction TB HFC2[New HFC] AC2[Active control] end subgraph SP2 [Study period 2 45 days] direction TB HFC3[New HFC] AC3[Active control] end HFC1 --> HFC2 AC1 --> AC2 HFC2 --> HFC3 AC2 --> AC3 HFC3 --> SE[Study end] AC3 --> SE </pre> |
| Traitements étudiés | <p>Figure 1. Schéma de l'étude FORMA-01 (Ross et al.⁵³)</p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe FIBRYGA</u> : fibrinogène 1 g, perfusion IV unique de 70 mg/kg</p> <p><u>Groupe RIASTAP</u> : fibrinogène 1 g, perfusion IV unique de 70 mg/kg</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p>Les patients pouvaient recevoir leur traitement habituel à base de fibrinogène en cas d'épisode hémorragique ou en prophylaxie pendant la période de suivi, après les évaluations pharmacocinétiques et à condition qu'il y ait eu une période de wash-out d'au moins deux semaines avant le dosage pharmacocinétique suivant.</p> |

| | |
|--|---|
| Critères de jugement principaux de l'efficacité | Modification de la fermeté maximale du caillot (FMC) plasmatique mesurée par thromboélastogramme avant et 1 heure après l'administration de chacun des 2 concentrés de fibrinogène (critère de substitution de l'efficacité)². Toutes les mesures de FMC étaient effectuées dans un laboratoire centralisé. |
| Taille de l'échantillon | Compte tenu du faible nombre de patients dans cette pathologie rare, aucune estimation de la taille de l'échantillon n'était réalisée. |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion du médicament de l'étude. Population Full Analysis Set (FAS) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion du médicament de l'étude et pour lesquels des données post-traitement sont disponibles. Population Per-Protocol (PP) : tous les patients inclus dans la population FAS ayant complété l'étude sans déviation majeure au protocole. <p><u>Efficacité :</u> Pour comparer la variation moyenne de la FMC entre l'inclusion et 1h après l'administration entre FIBRYGA et RIASTAP, des IC à 95% basés sur un t-test ont été calculés. L'analyse principale du critère d'efficacité était menée sur la population FAS. Des analyses de sensibilité étaient prévues, notamment sur la population PP.</p> <p><u>Tolérance</u> Les variables de tolérance étaient analysées de manière descriptive.</p> |

► Effectifs

Un total de 22 patients a été randomisé. Tous ont été inclus dans la population FAS pour l'analyse de l'efficacité hémostatique.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 23 ans (entre 12 et 53 ans) dont six patients (27,3%) âgés de 12 à 17 ans. Il s'agissait majoritairement de femmes (68%).

Tous les patients, excepté un, avaient des antécédents d'épisodes hémorragiques et tous avaient déjà reçu des concentrés de fibrinogène.

Environ 18% des patients recevaient une prophylaxie par fibrinogène avant l'inclusion, les autres étaient traités à la demande.

► Critère de jugement principal

Fermeté maximale du caillot plasmatique (FMC)

Une heure après la perfusion, la FMC a été significativement augmentée dans les deux groupes de traitement par rapport à la valeur initiale. Les intervalles de confiance à 95% de la différence moyenne de FMC entre les traitements à 1 heure incluant le zéro, la variation de la FMC à 1 heure n'a pas été significativement différente entre les deux concentrés de fibrinogène (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Critère de jugement principal : modification de la fermeté maximale du caillot sanguin (FMC) 1h après la perfusion – étude FORMA-01 (population FAS, N=22)

| | Groupe FIBRYGA (N=22) | Groupe RIASTAP (N=22) |
|---|---|--|
| Moyenne ± écart-type IC à 95% | 9,68 ± 2,950 [8,37 ; 10,99] (p < 0,0001) | 10,00 ± 4,353 [8,07 ; 11,93] (p < 0,0001) |
| Différence moyenne ± écart-type IC à 95% | -0,32 ± 3,077 [-1,70 ; 1,07] | |

² L'indice de FMC est un paramètre fonctionnel qui dépend de l'activation de la coagulation et de la polymérisation et de la réticulation du réseau de fibrine. Il est généralement mesuré dans le sang total. Lorsqu'il est mesuré dans le plasma, la FMC dépend principalement de la teneur en fibrinogène de l'échantillon et du réseau de fibrine qui en résulte.

5.1.1.2 Etude FORMA-02

| | |
|--------------------------------------|---|
| Référence | Lissitchkov, T, Madan, B, Djambas Khayat, C, et al. <i>Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients.</i> J Thromb Haemost. 2020; 18: 815– 824. https://doi.org/10.1111/jth.14727 |
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02267226 |
| Objectif principal de l'étude | Déterminer l'efficacité de FIBRYGA pour le traitement à la demande des épisodes hémorragiques aigus chez des patients de 12 ans et plus atteints de déficit congénital en fibrinogène . L'évaluation de FIBRYGA en prophylaxie chirurgicale était un objectif secondaire. |
| Type de l'étude | Etude de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique, non contrôlée. |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13 octobre 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14 février 2018 Etude conduite dans 12 centres dans 9 pays (Etats-Unis, Bulgarie, Inde, Iran, Liban, Russie, Arabie Saoudite, Turquie et Royaume Uni). |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 12 ans et plus (≥ 18 ans en Russie), - Patients atteints de déficit congénital en fibrinogène documenté, susceptibles d'avoir besoin d'un traitement à la demande en cas d'hémorragie ou d'une prophylaxie chirurgicale : afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie sévère, ou antécédent de taux de fibrinogène plasmatique < 50 mg/dL, - Patients susceptibles d'avoir un épisode hémorragique aigu (spontané ou après un traumatisme) ou prévoyant de subir une opération chirurgicale non urgente. |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Trouble de la coagulation autre qu'un déficit congénital en fibrinogène, dont la dysfibrinogénémie ; - Traitement prophylactique par un concentré de fibrinogène ; - Traitement par : <ul style="list-style-type: none"> o Tout concentré de fibrinogène ou tout autre produit dérivé du sang contenant du fibrinogène, au cours des 2 semaines précédant le début du traitement ; o Tout traitement actif sur la coagulation au cours de la semaine précédant le début du traitement, ou en tant que traitement prévu ou attendu au cours des 24 heures après la dernière perfusion de FIBRYGA ; - Antécédent de : <ul style="list-style-type: none"> o Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, ou thrombose artérielle au cours de l'année précédant le début du traitement pour l'épisode hémorragique ou la chirurgie ; o Hémorragie d'une varice œsophagienne ; o Maladie hépatique en stade terminal (Child-Pugh B ou C) ; - Femmes enceintes dans les 20 premières semaines de grossesse ; - Antécédent ou suspicion d'un inhibiteur anti-fibrinogène neutralisant. |
| Schéma de l'étude | FIBRYGA était administré à la demande pour le traitement des épisodes hémorragiques ou en prophylaxie chirurgicale. |
| Traitements étudiés | <p>La dose de FIBRYGA était calculée individuellement afin d'atteindre le niveau plasmatique cible recommandée en fonction du type d'hémorragie ou de chirurgie.</p> <p><u>Traitement à la demande :</u> Chaque patient recevait au moins une perfusion de FIBRYGA pour le traitement d'un épisode hémorragique aigu majeur ou mineur dès le 1^{er} jour.</p> <p><u>Chirurgie :</u> Dans les 3 heures précédant l'intervention, les patients recevaient une perfusion de FIBRYGA afin d'atteindre le taux plasmatique de fibrinogène recommandé de 100 mg/dL pour les interventions chirurgicales mineures et de 150 mg/dL pour les interventions chirurgicales majeures.</p> <p>Dans les deux situations, des perfusions supplémentaires étaient administrées si le taux plasmatique de fibrinogène mesuré était en dessous de la limite inférieure du taux cible recommandé (80 mg/dL pour une chirurgie ou une hémorragie mineure,</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>130 mg/dL pour une chirurgie ou une hémorragie majeure). La décision d'administrer des doses supplémentaires était laissée à la discrétion du médecin traitant.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> L'administration concomitante de traitements n'interférant pas avec l'objectif principal de l'étude était autorisée. Si, selon l'investigateur, un épisode hémorragique n'était pas suffisamment contrôlé, ou si la prophylaxie chirurgicale n'était pas jugée adéquate après administration de la dose recommandée de FIBRYGA, un concentré de fibrinogène disposant d'une AMM par exemple RIASTAP) ou tout autre concentré de fibrinogène considéré comme faisant partie de la prise en charge standard par l'investigateur pouvait être administré. Le recours à un autre concentré de fibrinogène disposant d'une AMM était également autorisé en situation d'urgence (produit de l'étude non disponible à temps pour le patient).</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Efficacité hémostatique globale dans le traitement à la demande du 1^{er} épisode hémorragique selon une échelle de jugement à 4 points, évaluée par l'investigateur.</p> <p>L'efficacité pouvait être jugée comme excellente, bonne, modérée ou nulle³.</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p><u>Critères de jugement exploratoires</u> <i>Traitement à la demande des épisodes hémorragiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité hémostatique globale pour le traitement de tous les épisodes hémorragiques, - Augmentation de la fermeté maximale du caillot plasmatique par rapport à l'inclusion pour le traitement du premier épisode hémorragique et de tous les épisodes hémorragiques, <p><i>Traitement en prophylaxie chirurgicale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité hémostatique globale de FIBRYGA (évaluée en intra- et post-opératoire, selon une échelle à 4 points³). |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>L'évaluation de l'efficacité par l'investigateur selon l'échelle à 4 points était transformée en échelle dichotomique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « succès hémostatique » : si efficacité considérée « excellente » ou « bonne », - « absence de succès » : si efficacité considérée « modérée », « nulle » ou manquante. <p>Le traitement était considéré comme un succès si la limite inférieure de l'IC à 90% de la proportion de patients en succès hémostatique était supérieure au seuil prédéfini de 0,7.</p> <p>Toutes les évaluations cliniques d'efficacité effectuées par l'investigateur étaient également réalisées par un comité d'adjudication indépendant.</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : tous les patients répondant à l'ensemble des critères de sélection, ayant reçu au moins une perfusion de FIBRYGA. - Population FAS-Bleeding : patients de la population de tolérance qui remplissaient les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Ayant présenté un épisode hémorragique aigu, o Ayant reçu au moins une perfusion de FIBRYGA pour le traitement d'un épisode hémorragique. - Population prophylaxie chirurgicale : patients de la population de tolérance ayant subi une procédure chirurgicale nécessitant au moins une perfusion de FIBRYGA. <p>L'efficacité du traitement à la demande des épisodes hémorragiques était analysée sur la population « FAS-Bleeding ».</p> |

³ Cette évaluation prenait en compte :

- dans le traitement des hémorragies ; le délai pour contrôler l'hémorragie, la nécessité du recours à une autre intervention hémostatique, la baisse de l'hémoglobine ;
- dans la prophylaxie chirurgicale :
 - o En intra opératoire : la perte sanguine en comparaison à ce qui est attendu chez un patient sans trouble de l'hémostase, et le contrôle de l'hémostase ;
 - o En post-opératoire : l'apparition de saignements/suintements, le recours à des doses supplémentaires de FIBRYGA ou à une autre spécialité à base de fibrinogène.

► Effectifs

Au total, 33 patients ont reçu au moins une administration de FIBRYGA (fibrinogène) dans le cadre de l'étude :

- 24 patients ont reçu FIBRYGA (fibrinogène) pour traiter un épisode hémorragique aigu (population « FAS-Bleeding ») ;
- 9 patients ont reçu FIBRYGA (fibrinogène) en prophylaxie chirurgicale (population « Prophylaxie chirurgicale »).

Huit patients ont été inclus dans ces deux populations d'analyse.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen de la population « FAS-Bleeding » était de 28,5 (12,94) ans et celle de la population « Prophylaxie chirurgicale » de 31 (11,54). Sept patients étaient âgés entre 12 et 17 ans.

Une afibrinogénémie a été diagnostiquée chez l'ensemble des patients (activité plasmatique du fibrinogène inférieure à la limite de détection de 30 mg/dl).

► Critère de jugement principal : traitement du 1^{er} épisode hémorragique

L'efficacité hémostatique de FIBRYGA a été considérée comme un succès (notée « excellente » ou « bonne ») pour le traitement de l'ensemble des 24 épisodes hémorragiques traités, dont 1 épisode majeur (population FAS-Bleeding). Conformément au protocole, la borne inférieure de l'IC du taux de succès étant supérieure à 70%, FIBRYGA (fibrinogène) a démontré son efficacité en traitement à la demande des épisodes hémorragiques.

A noter que selon l'appréciation du comité indépendant d'adjudication, l'efficacité a été jugée excellente pour le traitement de 23 des 24 épisodes.

Tableau 2 : Résultats pour le critère principal : efficacité hémostatique lors du traitement du premier épisode hémorragique – étude FORMA-02 (population FAS-Bleeding, N=24)

| | FIBRYGA N=24 |
|---|--|
| Efficacité hémostatique nombre d'épisodes, n (%) | Excellente : 19 (79,2) Bonne : 5 (20,8) Modérée : 0 (0,0) Nulle : 0 (0,0) |
| Succès, n (%) | 24 (100,0) IC90% [0,885 ; 1,000] |

Au total, 21 patients ont reçu une seule perfusion de FIBRYGA (fibrinogène) (87,5%) et 3 patients en ont reçu deux chacun (12,5%). Ces saignements ont été traités avec une dose moyenne totale de 69,3 ±21,2 mg/kg de fibrinogène (médiane : 66,6 mg/kg (33,9-145,1)).

► Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Traitement à la demande des épisodes hémorragiques

- Efficacité hémostatique pour l'ensemble des épisodes hémorragiques

Au total, 89 épisodes hémorragiques ont été traités au cours de l'étude, 67 (75,3%) étaient spontanés et 22 (24,7%) étaient dus à un traumatisme. Un total de 87 épisodes (97,8%) était considéré comme mineurs et 2 (2,3%) comme des épisodes hémorragiques majeurs (hémorragie intracrânienne et saignement gastro-intestinal occulte).

L'efficacité de FIBRYGA (fibrinogène) a été jugée excellente pour 78,7% (n=70/89) des épisodes hémorragiques, bonne pour 18,0% (n=16/89) et modérée pour 1 épisode, soit un taux de succès de 96,6% (IC90% [0,920; 0,988]).

Ces saignements ont été traités avec une dose moyenne totale de 65,5 ±26,5 mg/kg de fibrinogène (médiane : 59,4 mg/kg (32,1-273,8)).

- Fermeté maximale du caillot (FMC)

L'augmentation moyenne de la fermeté maximale du caillot 1h après la perfusion a été de :

- Pour le traitement du 1^{er} épisode hémorragique (n=24) : $+6,48 \pm 3,07$ mm ;
- Pour le traitement de l'ensemble des épisodes hémorragiques (n=86) : $+5,79 \pm 2,53$.

Prophylaxie chirurgicale

Neuf patients ont reçu FIBRYGA (fibrinogène) en prophylaxie dans le cadre de 12 interventions chirurgicales (11 « mineures » : synovectomie du genou par radio-isotope [2], extraction dentaire [3], opération du canal radiculaire, circoncision [2], excision du bourgeon cicatriciel de la circoncision, biopsie de la peau et débridement de la nécrose superficielle ; une « majeure » : énucléation de l'œil avec reconstruction de l'orbite).

Pour les 12 interventions, le traitement par FIBRYGA (fibrinogène) a été jugé par le chirurgien comme un succès (efficacité hémostatique évaluée comme excellente ou bonne) dans 100 % des cas. En peropératoire, l'efficacité a été jugée excellente pour 11 opérations et bonne pour 1 opération. En postopératoire, elle a été jugée excellente pour 12 opérations.

5.1.1.3 Etude FORMA-04

| Référence | Djambas Khayat, C, Lohade, S, D'Souza, F, et al. <i>Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for on-demand treatment of bleeding and surgical prophylaxis in paediatric patients with congenital fibrinogen deficiency</i> . Haemophilia. 2020 Dec 16. doi: 10.1111/hae.14230. |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT04106895 |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer l'efficacité de FIBRYGA (fibrinogène) pour le traitement à la demande des épisodes hémorragiques aigus (spontanés ou après un traumatisme) chez des patients pédiatriques (<12 ans) atteints de déficit congénital en fibrinogène . L'évaluation de FIBRYGA en prophylaxie chirurgicale était un objectif secondaire. |
| Type de l'étude | Etude de phase III, prospective, multicentrique, en ouvert, non contrôlée. |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 5 décembre 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 11 juin 2019 Etude internationale conduite dans 5 centres en Inde, en Iran et au Liban. |
| Principaux critères d'inclusion | - Patients âgés de moins de 12 ans (au début du traitement) ; - Autres critères identiques à l'étude FORMA-02. |
| Principaux critères de non inclusion | - Identiques à l'étude FORMA-02. |
| Traitements étudiés | Identiques à l'étude FORMA-02. |
| Critère de jugement principal | Efficacité hémostatique globale dans le traitement à la demande du 1^{er} épisode hémorragique selon une échelle de jugement à 4 points, évaluée par l'investigateur (identique à celui de l'étude FORM-02). |
| Critères de jugement secondaires | <u>Critères de jugement exploratoires</u> (identiques à ceux de l'étude FORM-02) <i>Traitement à la demande des épisodes hémorragiques :</i> - Efficacité hémostatique globale pour le traitement de tous les épisodes hémorragiques, - Augmentation de la fermeté maximale du caillot plasmatique par rapport à l'inclusion pour le traitement du premier épisode hémorragique et de tous les épisodes hémorragiques, <i>Traitement en prophylaxie chirurgicale :</i> Efficacité hémostatique globale de FIBRYGA (évaluée en intra- et post-opératoire, selon une échelle à 4 points ³ , respectivement par le chirurgien et par l'hématologue). |
| Taille de l'échantillon | D'après le comité pédiatrique de l'EMA, le nombre minimum de patients pédiatriques permettant d'évaluer FIBRYGA (fibrinogène) dans le traitement à la demande d'un épisode hémorragique, était de 6. |
| Méthode d'analyse des résultats | Les analyses statistiques des critères principal, secondaires et de tolérance étaient exploratoires, et aucune hypothèse statistique n'a été testée. Les évaluations cliniques d'efficacité ont également été réalisées par un comité d'adjudication indépendant (analyses complémentaires). |

Principales populations d'analyse :

- Population de tolérance : patients inclus ayant reçu au moins une perfusion de FIBRYGA.
- Population FAS : patients inclus ayant reçu au moins une perfusion de FIBRYGA et avec un déficit congénital en fibrinogène confirmé.
- Population first-BLEED : patients de la population FAS traités pour leur 1^{er} épisode hémorragique par FIBRYGA
- Population BLEED : patients de la population FAS traités par FIBRYGA pour l'ensemble des épisodes hémorragiques rapportés.
- Population SURG : tous les patients de la population FAS ayant une intervention chirurgicale documentée avec au moins une perfusion du traitement de l'étude, au cours de la période comprise entre le jour de l'opération et l'évaluation clinique globale de l'efficacité post-opératoire.

L'analyse principale de l'efficacité dans le traitement des saignements portait sur les populations first BLEED et first BLEED-PP, L'évaluation de l'efficacité en prophylaxie chirurgicale était analysée sur les populations SURG et SURG-PP.

► **Effectifs**

Au total, 15 patients ont été sélectionnés dont 14 ont reçu au moins une administration de FIBRYGA (fibrinogène) :

- 8 patients ont été inclus dans la population d'analyse BLEED pour l'évaluation dans la prise en charge d'au moins un épisode hémorragique,
- 3 patients dans la population SURG pour l'évaluation en prophylaxie chirurgicale.

Trois patients ont quitté l'étude prématurément (2 patients pour un retrait du consentement, et 1 patient en raison d'un événement indésirable).

A noter que les populations FAS et Per Protocole étaient identiques.

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

L'âge moyen des patients inclus était de 6,0 (\pm 2,57) ans dans la population FAS. Six des 14 patients étaient âgés de moins de 6 ans.

Tous les patients étaient atteints d'afibrinogénémie.

► **Critère de jugement principal : traitement du 1^{er} épisode hémorragique**

L'efficacité hémostatique de FIBRYGA (fibrinogène) a été évaluée dans le traitement de 8 saignements survenus chez 8 patients. Il s'agissait de saignements mineurs dans 6 cas et majeurs dans 2 cas (une hémorragie du genou et de la cuisse, et hémorragie intrapéritonéale). Quatre des saignements étaient spontanés, les autres traumatiques.

Le taux de succès du traitement par FIBRYGA (fibrinogène) (efficacité jugée « excellente » ou « bonne ») a été de 75%] (n=6/8). L'investigateur a jugé l'efficacité « modérée » dans un cas et « nulle » dans un autre cas (cf. tableau ci-dessous).

A noter que selon l'appréciation du comité indépendant d'adjudication, l'efficacité a été jugée comme un succès dans 100% des cas (excellente pour le traitement de 6 saignements, modérée pour 2 saignements).

Tableau 3 : Résultats pour le critère principal : efficacité hémostatique lors du traitement du premier épisode hémorragique – étude FORMA-02 (population first-BLEED, N=8)

| | FIBRYGA N=8 |
|---|---|
| Efficacité hémostatique nombre d'épisodes, n (%) | Excellente : 5 (62,5) Bonne : 1 (12,5) Modérée : 1 (12,5) Nulle : 1 (12,5) |
| Succès | 6 (75,0) IC95% [34,91 ; 96,81] |

Le traitement du saignement a nécessité une seule perfusion de FIBRYGA (fibrinogène) pour 6 patients (75%), 3 perfusions pour 1 patient et 4 perfusions pour un patient. La dose moyenne totale de fibrinogène nécessaire pour traiter le saignement a été de 100,4 ± 70,7 mg/kg (médiane : 73,9 mg/kg (47,5-262,5)).

► Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Traitement à la demande des épisodes hémorragiques

- Efficacité hémostatique pour l'ensemble des épisodes hémorragiques

Un total de 10 épisodes hémorragiques a été traité au cours de l'étude, 50% étaient spontanés. Huit de ces épisodes (80,0%) ont été considérés comme mineurs et 2 (20,0%) comme des épisodes hémorragiques majeurs.

Le traitement par FIBRYGA (fibrinogène) a été jugé excellent pour 7 (70,0%) épisodes hémorragiques, bon pour 1 (10,0%) épisode hémorragique, modéré pour 1 (10,0%) épisode hémorragique et nul pour 1 (10,0%) épisode hémorragique, soit selon l'investigateur un taux de succès de 80,0% (IC95% [44,39 ; 97,48]).

Le nombre médian de perfusions par épisode hémorragique a été de 1,0 (1,0 à 4,0).

- Fermeté maximale du caillot sanguin (FMC)

L'augmentation moyenne de la fermeté maximale du caillot 1h après la perfusion a été de :

- Pour le traitement du 1^{er} épisode hémorragique (n=24) : 3,1 ± 1,96 mm ;
- Pour le traitement de l'ensemble des épisodes hémorragiques (n=86) : 3,3 ± 1,77 mm.

Prophylaxie chirurgicale

L'évaluation de FIBRYGA (fibrinogène) en prophylaxie des saignements peropératoires a été évaluée au cours de 3 interventions chirurgicales (chez 3 patients), dont une majeure (splénectomie) et 2 mineures (circoncision et pulpectomie dentaire).

L'efficacité hémostatique globale de FIBRYGA (fibrinogène) a été jugée comme un succès dans 100% des cas, avec une efficacité considérée « excellente » dans les 3 cas, que ce soit en intra-opératoire ou en postopératoire.

5.1.2 Etudes dans le déficit acquis en fibrinogène

Les études versées par le laboratoire ayant été réalisées en comparaison à une thérapeutique non disponible en France, la présentation ci-après sera axée sur les résultats obtenus dans le groupe FIBRYGA (fibrinogène) uniquement.

5.1.2.1 Etude FORMA-05

| Référence | Roy, A, Stanford, S, Nunn, S, et al. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery – A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. J Thromb Haemost. 2020; 18: 352– 363. https://doi.org/10.1111/jth.14665 |
|---------------------------------|---|
| Numéro EudraCT | N° d'enregistrement : 2016-003749-27 |
| Objectif principal de l'étude | Comparer l'efficacité hémostatique globale de FIBRYGA (fibrinogène) et du cryoprécipité chez les patients développant un déficit acquis en fibrinogène au décours d'une hémorragie survenant lors d'une chirurgie de cytoréduction pour le pseudomyxome péritonéal (PMP). |
| Type de l'étude | Etude pivot de phase II monocentrique, randomisée, prospective, contrôlée, comparative versus cryoprécipité, en groupes parallèles. |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13 mars 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20 juillet 2018 Etude conduite dans 1 centre au Royaume-Uni. |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patients en cours de procédure Sugarbaker pour pseudomyxome péritonéal (PMP) ; - Patients âgés de 18 ans et plus ; |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Nécessité intra-opératoire d'une supplémentation en fibrinogène d'après l'évaluation du « risque de saignement » (perte de sang intra-opératoire moyenne prévue sans apport ciblé en fibrinogène ≥ 2 L). Cette évaluation était conduite 60 à 90 minutes après le début de l'opération, avant d'avoir atteint une perte sanguine de 2 litres. |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent récent de maladie thromboembolique (infarctus du myocarde, attaque, thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire au cours des 2 mois précédant l'inclusion) ; - Intervention chirurgicale urgente en cours ; - Intervention chirurgicale pour d'autres formes de cancer péritonéal ou une infection ; - Administration de produits contenant du fibrinogène au cours des 14 jours précédant l'inclusion ; - Patients souffrant d'un autre trouble de la coagulation congénital ou acquis ou d'un trouble prothrombotique ; |
| Traitements étudiés | <p>L'exploration de la cavité abdominale a été réalisée par le chirurgien et l'anesthésiste afin d'évaluer le besoin en fibrinogène. Ce besoin a été jugé en fonction du risque hémorragique du patient (la perte de sang périopératoire moyenne prévue sans apport ciblé en fibrinogène doit être supérieure ou égale à 2 L).</p> <p><u>Groupe FIBRYGA :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o 1^{ère} dose (4g) administrée sur la base d'une évaluation effectuée au moment de l'évaluation du risque hémorragique, environ 60 à 90 minutes après le début de l'opération, avant la perte de 2L de sang, o puis injections supplémentaires si nécessaire, guidées par le test FIBTEM de l'analyse ROTEM. Un FIBTEM A20 de 12 mm ou moins déclenchait ainsi l'administration de 4 g de FIBRYGA (fibrinogène) <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>L'administration de concentrés de fibrinogène autres que FIBRYGA (fibrinogène) n'a pas été autorisée dans le cadre de l'étude. Tous les médicaments ou produits hémostatiques administrés ont été enregistrés (i.e. héparine, protamine, anti-fibrinolytiques tels que la desmopressine, acide tranexamique, facteur VII activé, le concentré de complexe prothrombinique, agents hémostatiques topiques).</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Efficacité hémostatique globale selon une échelle de jugement à 4 points, évaluée par l'investigateur, après adjudication par un comité indépendant³.</p> <p>Ce critère était évalué à partir d'un algorithme prenant en compte l'efficacité hémostatique intra- et post-opératoire.</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p><u>Parmi les critères de jugement non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité hémostatique intra-opératoire, évaluée par le chirurgien et l'anesthésiste à la fin de la chirurgie, - Efficacité hémostatique post-opératoire, évaluée 24 h \pm 30 min après la fin de la chirurgie par l'hématologue, - Dose totale de fibrinogène administrée. |
| Taille de l'échantillon | <p>Il a été prévu d'inclure 55 patients, afin d'en randomiser au moins 40 (20 patients dans chaque groupe de traitement). La taille de l'échantillon a été déterminée en fonction des considérations médicales et du potentiel de recrutement du centre d'étude.</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Toutes les évaluations cliniques d'efficacité effectuées par l'investigateur étaient ensuite adjudiquées par un comité d'adjudication indépendant.</u></p> <p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Les évaluations de l'efficacité sur les échelles à 4 niveaux étaient transformées en échelle dichotomique, avec « succès du traitement – oui » défini par les notes « excellent » ou « bon », et « succès du traitement – non » défini par les notes « modéré », « nulle » ou une note manquante.</p> <p>Le taux de succès a été ensuite calculé selon la proportion de patients en succès au traitement.</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> |

L'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires a été menée sur la population per protocole (PP). La population FAS a été utilisée pour décrire les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion.

- Population FAS (Full Analysis Set) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion du traitement de l'étude ou du comparateur.
- Population PP (Per Protocole) : correspond à un sous-ensemble de la population FAS excluant les patients présentant des déviations majeures au protocole, c'est-à-dire des déviations pouvant avoir un impact sur l'évaluation des résultats.
- Population de tolérance (SAF) : tous les patients inclus

Résultats :

Effectifs

Au total, 48 patients ont été inclus dans l'étude FORMA-05 et 45 ont été traités, dont 22 dans le groupe de traitement par FIBRYGA (fibrinogène). La population per protocole incluait 43 patients dont 21 dans le groupe FIBRYGA (fibrinogène).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle de 34 à 76 ans) et la majorité d'entre eux était des femmes (55,6%). Le score moyen total de l'index de cancer péritonéal était de 27,62 (\pm 7,834). A l'inclusion, la concentration plasmatique moyenne de fibrinogène dans le groupe FIBRYGA (fibrinogène) était de 4,79 g/L.

Critères de jugement principal

Dans la population PP (n=21), l'efficacité hémostatique globale de FIBRYGA a été considérée comme un « succès » chez 100,0% des patients (IC95% [83,89 ; 100,0%]). Le taux de succès a également été de 100% dans la population FAS.

Une médiane de 1 unité de CGR a été administrée en peropératoire aux patients traités par FIBRYGA (fibrinogène), avec une médiane de 0 unité de CGR au cours des 24 premières heures postopératoires. Aucun plasma frais congelé ou concentré plaquettaire n'a été transfusé au cours de l'étude.

Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Efficacité hémostatique intra- et post-opératoire

L'efficacité hémostatique de FIBRYGA (fibrinogène) sur les saignements intra-opératoires et sur les saignements post-opératoires 24 heures après la fin de la chirurgie a été jugée excellente ou bonne dans tous les cas sauf un (efficacité intra opératoire modérée).

Tableau 3 - Etude FORMA-05 : efficacité intra- et post-opératoire (critères de jugement secondaires évalués par l'IDMEAC - population PP)

| | FIBRYGA (n=21) |
|---|--|
| Efficacité hémostatique du contrôle des saignements intra-opératoires | |
| Nombre de patients N (%) | Excellente : 13 (61,90) Bonne : 7 (33,33) Modérée : 1 (4,76) Nulle ou manquante : 0 (0,0) |
| Efficacité hémostatique du contrôle des saignements post-opératoires | |
| Nombre de patients N (%) | Excellente : 21 (100,00) Bonne, modérée, nulle ou manquante : 0 (0,0) |

Dose totale de fibrinogène administrée

Tous les patients de la population PP ont reçu une dose préventive initiale de 4 g, suivie pour 10 patients (47,62 %) d'une dose supplémentaire de 4 g et pour 3 patients (14,29 %) de deux doses

supplémentaires de 4 g. Ainsi, pendant la période intra-opératoire, 11 patients (52,38 %) ont reçu 4 g chacun, 7 patients (33,33 %) ont reçu 8 g et 3 patients (14,29 %) ont reçu 12 g. Deux patients ont reçu une dose supplémentaire de 2g de FIBRYGA (fibrinogène) dans les 24h post-opératoires.

5.1.2.2 Etude FIBRES

| Référence | Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. <i>Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial</i> . JAMA. 2019;322(20):1966–1976. doi:10.1001/jama.2019.17312 |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT03037424 |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la non-infériorité de l'efficacité de FIBRYGA (fibrinogène) par rapport au cryoprécipité chez des patients hémorragiques ayant développé une hypofibrinogénémie requérant une substitution au cours d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC). |
| Type de l'étude | Etude de phase III de non-infériorité, prospective, randomisée, contrôlée versus cryoprécipité, en simple aveugle, multicentrique. |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 23 février 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28 novembre 2018 Etude conduite dans 11 centres au Canada. |
| Principaux critères d'inclusion | Patients adultes subissant une chirurgie cardiaque sous CEC pour lesquels une administration en fibrinogène était requise conformément aux standards cliniques approuvés, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> - Une hémorragie significative, - Et une hypofibrinogénémie (< 1,5-2,0 g/L) connue ou présumée. |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Administration de concentré de fibrinogène ou de cryoprécipité dans les 24 heures précédant la chirurgie ; - Concentration plasmatique en fibrinogène supérieure à 3,0 g/L dans les 30 min suivant la prescription du traitement (afin d'éviter d'augmenter les concentrations au-dessus de la limite normale de 4,0 g/L) ; - Grossesse connue. |
| Traitements étudiés | <p><u>Groupe FIBRYGA :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentré de fibrinogène, 4g, perfusion IV <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>L'administration de tout traitement concomitant nécessaire dans le cadre de la prise en charge globale du patient a été autorisée, et a été rapportée dans les CRF. Tous les médicaments ou produits hémostatiques administrés, ainsi que toutes les procédures pouvant avoir un impact sur le volume hémorragique (par exemple, l'amorçage autologue rétrograde du circuit de CCP, la récupération de cellules) ont été enregistrés.</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Nombre d'unités de produits sanguins (globules rouges + plasma + plaquettes) administrées dans les 24 heures suivant la fin de la chirurgie.</p> <p>L'analyse principale a été menée sur la population ITTm. L'analyse du critère principal a également été réalisée sur la population PP.</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p><u>Critères de jugement non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quantité de PS transfusés entre le début de la chirurgie et 7 jours après la fin de celle-ci - Survenue d'évènements hémorragiques majeurs au cours des 24 premières heures suivant la fin de la chirurgie cardiaque sous CEC. |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : tous les patients randomisés. - Population ITTm : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et dont la procédure était une chirurgie cardiaque. - Population du PP : patients de la population ITTm, en dehors des patients présentant des déviations majeures au protocole. |

► Effectifs

Au total, 827 patients ont été inclus dans l'analyse principale de cette étude, dont 415 patients randomisés dans le groupe FIBRYGA (fibrinogène).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients du groupe FIBRYGA (fibrinogène) était de 65 ans (17 ; 86) et la majorité était des hommes (70%). Environ 20% des patients avaient un antécédent d'IDM (< 90 jours pour 10,6%) et 72% étaient atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade II à IV selon la classification NYHA). Près de 17% des patients étaient dans un état jugé critique avant l'intervention. La concentration moyenne en fibrinogène mesurée dans les 75 min précédant le début de la première perfusion pour les patients du groupe FIBRYGA (fibrinogène) était de $1,722 \pm 0,646$ g/L, et la valeur moyenne FIBTEM 10 était de $8,675 \pm 3,097$ mm.

► Critère de jugement principal (population mITT)

Un total de $16,3 \pm 16,7$ (IC95% [14,9 ; 17,8]) unités de produits sanguins a été administré dans le groupe FIBRYGA (fibrinogène).

► Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Survenue d'événements hémorragiques majeurs au cours des 24 premières heures suivant la fin de la chirurgie (selon la Définition Universelle des Hémorragies Périscopératoires UDPB)

Une hémorragie de classe 3 (sévère) ou 4 (massive) a été rapportée pour près de 47% des patients du groupes FIBRYGA (fibrinogène) (population ITTm).

Concentrations en fibrinogène

Après la première dose de FIBRYGA (fibrinogène), les valeurs moyennes de FIBTEM10 ont augmenté de $14,3 \pm 4,0$ mm et la concentration en fibrinogène après la première perfusion du traitement a été de $0,85 \pm 0,43$ g/L.

05.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études cliniques dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Il n'existe pas de données solides sur la fréquence des effets indésirables liés à ce produit au cours des études cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été décrits au cours des études cliniques : fièvre légère décrite chez un patient, et éruption cutanée liée au médicament se présentant comme une réaction cutanée légère avec démangeaisons et rougeur après administration du produit, également décrite chez un patient.

Les effets indésirables suivants ont été décrits pour FIBRYGA et d'autres concentrés de fibrinogène :

| Classe de systèmes d'organes MedDRA usuelle | Effets indésirables | Fréquence |
|--|--|-----------|
| Affections du système immunitaire : | Réactions allergiques ou de type anaphylactique Réactions cutanées | Inconnue |

| | | |
|---|---|----------|
| Affections vasculaires : | Épisodes thromboemboliques (y compris infarctus du myocarde et embolie pulmonaire) (voir rubrique 4.4) Thrombophlébite | Inconnue |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration : | Élévation de la température corporelle (pyrexie) | Inconnue |

Population pédiatrique

Les 8 patients, âgés de 12 à 18 ans, étaient inclus dans l'analyse de la sécurité dans le déficit congénital en fibrinogène. Le profil global de sécurité des adolescents n'est pas différent de celui des adultes.

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de FIBRYGA chez les patients pédiatriques présentant un déficit acquis en fibrinogène.

5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de FIBRYGA (fibrinogène) version 05.2, 12/09/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | - Réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques - Événements thromboemboliques |
| Risques importants potentiels | - Transmission suspectée d'agents infectieux |
| Informations manquantes | - Aucune |

5.3.3 Données issues des PSUR

Entre le 1^{er} juillet 2019 et le 30 juin 2020, la quantité totale de FIBRYGA (fibrinogène) vendue dans le monde représentait approximativement 126 370 g, soit (en considérant une dose moyenne de 70 mg/kg et un poids moyen de 70 kg) environ 25 790 administrations.

Un « rapport de sécurité individuelle » (ICSR) a été rapporté sur la période couverte par ce PSUR pour la spécialité FIBRYGA (fibrinogène).

05.4 Données issues d'une étude observationnelle

Le laboratoire a présenté les données issues de l'étude FORMA-10⁴, étude observationnelle descriptive, rétrospective, non comparative, conduite dans 10 centres hospitaliers en France.

Cette étude avait pour objectif principal d'estimer, chez des patients âgés de 18 ans et plus présentant un déficit en fibrinogène (congénital ou acquis) ayant reçu FIBRYGA (fibrinogène humain) au cours de la période de collecte des données, la proportion de traitements administrés dans le cadre d'un épisode d'hémorragie en cours.

Le recueil des données a débuté en juillet 2018. Les données actuellement disponibles sont issues d'une analyse intermédiaire et concernent 110 patients inclus dans 5 centres (extraction des données au 24 décembre 2019). Le rapport d'étude n'a pas été fourni par le laboratoire.

Caractéristiques des patients traités

L'âge moyen des patients était de 56,88 (\pm 17,65) ans. 40% des patients était des femmes. Parmi elles, 65,9% n'étaient pas enceintes et 34,1% étaient en post-partum. Deux femmes (4,55%) avaient des antécédents de fausse couche.

⁴ N° d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04106895.

Les antécédents de thromboembolie étaient peu fréquents (embolie pulmonaire [5,5%] ; thrombose veineuse profonde [0,9%] ; thrombose [2,7%]).

Tous les patients étaient atteints de déficit acquis en fibrinogène : 80,9% (n=89/110) en raison d'une « perte en fibrinogène ou hémodilution » et 16,4% (n=18/110) en raison d'une consommation en fibrinogène incluant la CIVD.

Prescriptions de FIBRYGA (fibrinogène)

FIBRYGA a été administré :

- à la demande chez 69,1% des patients :
 - o lors d'hémorragies non chirurgicales chez 45 patients (40,9%). La majorité des hémorragies non chirurgicales étaient dues à des hémorragies du post-partum (33,3%, n=15/45), des hémorragies gastro-intestinales aiguës (22,2%, n=10/45) ou des hémorragies intracrâniennes (11,1%, n=5/45).
 - o lors d'hémorragies chirurgicales chez 31 patients (28,2%). La majorité des hémorragies chirurgicales (n=31) sont apparues au décours d'une chirurgie cardiaque type valvuloplastie cardiaque (38,7%, n=12), pontage coronarien (25,8%, n=8) ou chirurgie aortique (12,9%, n=4).
- en pré-opératoire chez 30,9% des patients (n=34/110). Il s'agissait le plus souvent d'une chirurgie liée à une valvulopathie cardiaque (n=17 ; 15,5%), à un pontage coronarien (n=5 ; 4,6%), à une chirurgie aortique (n=3 ; 2,7%) ou à une chirurgie aortique complexe (n=2 ; 1,8%).

Posologie de FIBRYGA (fibrinogène)

Pour le traitement des hémorragies :

- non-chirurgicales, la dose totale moyenne de FIBRYGA (fibrinogène) était de $2,95 \pm 1,66$ g ($40,04 \pm 24,71$ mg/kg) pour un nombre médian d'une seule dose. En cas d'administration de plusieurs doses, le délai médian entre la première dose et la seconde était de 6 heures.
- chirurgicales (n=32), la dose totale moyenne était de $2,00 \pm 1,37$ g ($27,55 \pm 18,17$ mg/kg). La dose était généralement unique.

Pour le traitement pré-opératoire, la dose moyenne totale de FIBRYGA (fibrinogène) était de $2,21 \pm 1,23$ g ($31,72 \pm 22,79$ mg/kg), administré en une seule perfusion.

06 RESUME

FIBRYGA est un nouveau concentré de fibrinogène humain (statut de médicament dérivé du sang), indiqué dans le traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements, et en tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypo-fibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Déficit congénital en fibrinogène

Dans le déficit congénital en fibrinogène, son efficacité hémostatique a été évaluée dans trois études cliniques ayant inclus des patients atteints d'afibrinogénémie. Dans une étude à dose unique ayant inclus des patients de 12 ans et plus, FIBRYGA (fibrinogène humain) a été comparé à un autre concentré de fibrinogène humain, RIASTAP. Une heure après la perfusion de FIBRYGA (fibrinogène humain), il a été observé une augmentation de la fermeté maximale du caillot (FMC) ($+9,68 \pm 2,96$) déterminée par thromboélastométrie (ROTEM), critère de substitution de l'efficacité hémostatique. Il n'a pas été mis en évidence de différence avec le RIASTAP sur ce critère.

Dans deux autres études non contrôlées, l'efficacité hémostatique de FIBRYGA a été évaluée dans le traitement à la demande des épisodes hémorragiques aigus ainsi qu'en prophylaxie chirurgicale. Dans une étude ayant inclus 23 patients âgés de 12 ans et plus, l'efficacité hémostatique de

FIBRYGA (fibrinogène humain) a été considérée comme un succès pour 96,6% des épisodes hémorragiques traités (n=88/89). Une augmentation de la FMC a par ailleurs été observée 1h après la perfusion. Neuf patients ont également reçu FIBRYGA (fibrinogène humain) en périopératoire dans le cadre de 12 interventions chirurgicales (dont 1 majeure). Le traitement par FIBRYGA (fibrinogène humain) a été jugé par le praticien comme un succès dans 100 % des cas.

Dans une autre étude ayant inclus 14 patients âgés de moins de 12 ans et plus, l'efficacité hémostatique de FIBRYGA (fibrinogène humain) a été considérée comme un succès pour 80,0% des épisodes hémorragiques traités (n=8/10). FIBRYGA (fibrinogène humain) a également été évalué en périopératoire dans le cadre de 3 interventions chirurgicales. Son efficacité globale a été jugée comme un succès dans les 3 cas.

Déficit acquis en fibrinogène

FIBRYGA a notamment été évalué au décours des patients développant un déficit acquis en fibrinogène au décours d'une hémorragie survenant lors d'une chirurgie de cytoréduction pour le pseudomyxome péritonéal (PMP). L'efficacité hémostatique globale de FIBRYGA (fibrinogène humain) a été considérée comme un succès chez tous les patients (n=21).

► **Tolérance**

Comme pour les deux autres concentrés de fibrinogène déjà disponibles, les effets indésirables recueillis au cours des études cliniques et en pharmacovigilance ont été des réactions allergiques incluant les réactions anaphylactiques, des accidents thromboemboliques et des élévations de la température.

Données issues d'une étude observationnelle

Le laboratoire a présenté les données issues d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective, non comparative, conduite dans 10 centres hospitaliers en France, qui visait notamment à documenter les modalités d'utilisation de FIBRYGA (fibrinogène humain) en pratique courante chez des patients adultes présentant un déficit en fibrinogène (congénital ou acquis) et en particulier la proportion de patients l'ayant reçu dans le cadre d'un épisode hémorragique en cours. Les données actuellement disponibles sont issues d'une analyse intermédiaire portant sur 110 patients inclus dans 5 centres.

Tous les patients étaient atteints de déficit acquis en fibrinogène, en majorité (80,9%) en raison d'une perte en fibrinogène ou d'une hémodilution. FIBRYGA (fibrinogène humain) a été administré à la demande lors d'une hémorragie chez 69,1% (lors d'hémorragies non chirurgicales chez 40,9% des patients et lors d'hémorragies chirurgicales chez 28,2%) et en pré-opératoire chez 30,9% des patients. A noter que seul le traitement des hémorragies survenant dans un contexte chirurgical relève du libellé d'indication validé par l'AMM dans les déficits acquis.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6,7,8}

Les déficits en fibrinogène peuvent être constitutionnels (quantitatifs ou qualitatifs) ou acquis, ces derniers étant principalement associés aux situations d'hémorragies massives (chirurgie, obstétrique ou traumatisme sévère) ou aux CIVD, en dehors de la diminution de synthèse de l'insuffisance hépatocellulaire. La concentration chez le sujet sain est de 1,5 à 3,5 g/L.

⁵ ORPHANET – déficit congénital en fibrinogène – www.orpha.net – octobre 2009.

⁶ Keeling D *et al.* Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation (UKHCDO) guideline. Approved by the british committee for standard in haematology. Haemophilia 2008 ; 14 : 671-84.

⁷ F. Bonhomme, J.-F. Schved b, M. Giansily-Blaizot, et al. Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2013 ; 32 : 198-205.

⁸ Afssaps-Point de situation sur les approvisionnements en fibrinogène pour le territoire national-Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français. 21 novembre 2008.

► Déficit constitutionnel en fibrinogène

Les formes congénitales de la maladie sont :

- l'afibrinogénémie qui représente l'absence totale de fibrinogène telle que détectée par un test antigénique ; l'afibrinogénémie est une maladie très rare (prévalence estimée à 1 sur 1 000 000), qui touche davantage les femmes, et dont les principales manifestations sont des saignements spontanés, après un traumatisme mineur et des saignements excessifs après gestes invasifs, mais aussi des thromboses. Des saignements néonataux du cordon ombilical sont des signes très fréquents chez les patients souffrant d'afibrinogénémie (85 % des cas) mais une survenue plus tardive est aussi possible.
- l'hypofibrinogénémie pour laquelle des quantités insuffisantes de fibrinogène sont produites (<1,5 g/l de sang) ; les patients atteints de déficits constitutionnels quantitatifs moins graves en fibrinogène sont également exposés à un risque thrombotique artériel et veineux. En effet, les thrombi formés chez ces patients sont fragiles, instables, avec une tendance à emboliser,
- la dysfibrinogénémie : c'est la qualité du fibrinogène qui fait défaut.

En cas d'afibrinogénémie, l'apport du fibrinogène est généralement efficace pour prévenir ou traiter des saignements à des doses permettant d'atteindre et de maintenir une concentration en fibrinogène plasmatique au-dessus de 0,5 à 1 g/L.

Il n'existe pas de preuve formelle pour favoriser une prise en charge « à la demande » ou « prophylactique » des saignements chez les patients afibrinogénémiques. L'administration d'acide tranexamique peut être suffisante lors d'hémorragies mineures.

En cas d'hypofibrinogénémie :

- Pour les sujets porteurs d'un déficit très sévère, généralement symptomatiques et donc à haut risque hémorragique, la prise en charge consiste notamment à apporter le facteur déficitaire pour maintenir un taux plasmatique au-dessus du seuil hémostatique supposé.
- Pour les patients pauci-symptomatiques, porteurs d'un déficit constitutionnel modéré, la prise en charge n'est pas immuable et identique entre les patients. Elle dépend de multiples facteurs et doit être adaptée en fonction des situations cliniques et du dosage des facteurs de la coagulation.

Au total, en cas de déficit constitutionnel en fibrinogène, l'administration de concentrés de fibrinogène est le traitement de choix à privilégier chez les patients requérant une correction du déficit en fibrinogène.

L'élaboration d'un schéma de traitement avant un geste invasif doit notamment prendre en compte le taux de fibrinogène, les manifestations cliniques du déficit, l'association à d'autres déficits de l'hémostase, le type de geste invasif et la localisation du geste (site à haute activité fibrinolytique) et le risque thrombotique.

L'effet indésirable le plus fréquent associé à ce traitement substitutif est le risque de thrombose.

Place de FIBRYGA (fibrinogène humain) dans la stratégie thérapeutique

FIBRYGA (fibrinogène humain) est un traitement de 1^{ère} intention des saignements et pour la prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements, requérant une correction du déficit en fibrinogène.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

► Déficit acquis en fibrinogène au cours d'une intervention chirurgicale

Le déficit acquis en fibrinogène complique les hémorragies sévères du post-partum, des traumatismes graves ou de la période périopératoire notamment au décours de la chirurgie cardiaque. Il est alors multifactoriel, par perte résultant du saignement, par dilution par les solutés de remplissage ou la transfusion de concentrés de globules rouges, par consommation (coagulation intravasculaire disséminé notamment) lié à une coagulopathie proportionnelle aux lésions tissulaires bien décrites chez les traumatisés graves et par fibrinogénolyse lors d'activation majeure de la fibrinolyse, favorisée par l'acidose et l'hypothermie. Le seuil critique de fibrinogène, c'est-à-dire la

concentration en fibrinogène en dessous de laquelle le déficit en fibrinogène favorise le saignement, dépend de plusieurs facteurs et notamment des circonstances de survenue de l'hémorragie massive⁹.

Dans un contexte chirurgical, le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) propose de ne pas administrer de concentrés en fibrinogène pour prévenir une potentielle hémorragie. En cas d'hémorragie, le choix d'une substitution en facteurs de coagulation incluant le fibrinogène et/ou des thérapies adjuvantes dépend du dosage de ces facteurs, de la symptomatologie clinique et surtout de l'expérience du centre et des praticiens prenant en charge le patient.

Le GIHP propose de ne pas utiliser de concentrés de fibrinogène seuls, mais d'intégrer leur utilisation uniquement en cas d'hémorragie sévère dans une prise en charge hémostatique globale. En cas d'hémorragie, il est ainsi proposé de mesurer en urgence la concentration plasmatique de fibrinogène au laboratoire de biologie ou le fibrinogène fonctionnel par des méthodes viscoélastiques, et de ne pas administrer de concentrés de fibrinogène lorsque la concentration en fibrinogène est supérieure à 1,5 g/L (ou 2 g/L en obstétrique). Leur utilisation doit donc reposer sur un monitoring biologique.

Place de FIBRYGA (fibrinogène humain) dans la stratégie thérapeutique

FIBRYGA (fibrinogène humain) est un traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale requérant une correction du déficit en fibrinogène.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

8.1.1 Hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles

- ▶ Les hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles sont des maladies rares caractérisées par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital, notamment au décours d'une chirurgie.
- ▶ La spécialité FIBRYGA (fibrinogène humain) entre dans le cadre d'un traitement substitutif à visée préventive ou curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres concentrés de fibrinogène humain CLOTTAFAC et RIASTAP).
- ▶ La spécialité FIBRYGA (fibrinogène humain) est un traitement de 1^{ère} intention des saignements et pour la prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements, requérant une correction du déficit en fibrinogène.

⁹ Samama, C. M. et al. Place des concentrés de fibrinogène dans la prise en charge des hémorragies : position du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). *Anesth. Réanimation* 4, 465–478 (2018).

Intérêt de santé publique :

FIBRYGA (fibrinogène humain) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres concentrés de fibrinogène déjà disponibles.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIBRYGA (fibrinogène humain) est important dans cette indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements » et aux posologies de l'AMM.

8.1.2 Hypofibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale

- ▶ Les hémorragies avec diminution du taux de fibrinogène circulant engagent le pronostic vital.
- ▶ La spécialité FIBRYGA (fibrinogène humain) entre dans le cadre d'un traitement substitutif à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique (autre concentré de fibrinogène humain CLOTTAFAC[®]).
- ▶ La spécialité FIBRYGA (fibrinogène humain) est un traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypo fibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale requérant une correction du déficit en fibrinogène.

Intérêt de santé publique :

FIBRYGA (fibrinogène humain) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport au concentré de fibrinogène déjà disponible.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIBRYGA (fibrinogène humain) est important dans cette indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « en tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypo fibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale » et aux posologies de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

8.2.1 Déficits constitutionnels en fibrinogène

En l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes d'efficacité ou de tolérance en comparaison à un autre concentré de fibrinogène, la Commission considère que FIBRYGA (fibrinogène humain) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres concentrés de fibrinogène disponibles dans le traitement des saignements et la prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.

8.2.2 Déficit acquis en fibrinogène

En l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes d'efficacité ou de tolérance en comparaison au concentré de fibrinogène CLOTTAFAC[®], la Commission considère que FIBRYGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au concentré de fibrinogène CLOTTAFAC[®] en tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une hypo fibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

08.3 Population cible

Déficit congénital en fibrinogène

La prévalence du déficit congénital en fibrinogène est estimée à 0,15 pour 100 000 personnes d'après les cahiers Orphanet de 2020¹⁰. En s'appuyant sur ces données épidémiologiques rapportées à la population française au 1^{er} janvier 2020¹¹, le nombre de patients souffrant de troubles congénitaux en fibrinogène serait de 101 patients.

Selon les données du réseau FranceCoag qui recense les données démographiques françaises concernant les déficits héréditaires en protéines coagulantes (DHPC), autres que les hémophilies et la maladie de Willebrand, un total de 42 patients atteints d'afibrinogénémie congénitale est rapporté. Ces données sont également mentionnées dans le rapport de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie, conduit en 2018¹².

Au total, la population cible de FIBRYGA (fibrinogène humain) dans les troubles congénitaux serait au maximum de 100 patients.

Déficit acquis en fibrinogène

Dans le déficit acquis, la population cible de FIBRYGA est représentée par les patients présentant une hypo fibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale requérant du fibrinogène en tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée.

D'après une requête réalisée par la HAS, l'analyse de la base nationale de données PMSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) et de la base DCIRs a permis d'identifier, sur l'année 2019, 20 031 patients ayant bénéficié d'un concentré de fibrinogène (RIASTAP, FIBRYGA ou CLOTTAFAC).

Ces données ont été mises au regard des résultats intermédiaires d'une étude observationnelle qui contient une évaluation de la répartition par indication des patients traités par FIBRYGA, en l'absence de donnée de meilleur niveau de preuve. Cette partie de l'enquête est basée sur un échantillon de 110 patients.

Tous les patients analysés étaient atteints d'un déficit acquis en fibrinogène. L'administration au cours d'hémorragies chirurgicales représente dans cette étude 28,2% des patients traités par FIBRYGA. Dans les autres cas il s'agissait d'un traitement pré-opératoire pour prévenir le saignement (30,9%) ou au cours d'hémorragies non chirurgicales (40,9%), non concernées par le libellé d'AMM.

Sur la base de l'étude observationnelle ayant montré que 28,2 % des prescriptions seraient dans l'indication et d'après avis d'expert, il est raisonnable de considérer qu'environ 30 % des 20 031 patients seraient éligibles à FIBRYGA (fibrinogène), soit 6000 patients, dans l'indication de l'AMM. A noter que CLOTTAFAC, autre concentré de fibrinogène indiqué dans les déficits acquis, a des indications plus larges que celles de FIBRYGA (fibrinogène). Il est par ailleurs important de noter qu'en pratique, dans un contexte d'urgence, la prescription relèverait plus souvent d'une présomption d'hypofibrinogénémie acquise que d'un diagnostic avéré.

Conclusion

Au total, la population cible de FIBRYGA (fibrinogène humain) ne peut dépasser 6100 patients (dont 100 patients ayant un déficit congénital en fibrinogène).

¹⁰ Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. [www.orpha.net https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf) (2020).

¹¹ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France - Bilan démographique 2019. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>.

¹² Réseau FranceCoag. Statistiques nationales sur les autres déficits héréditaires en protéines coagulantes. https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat5=on (2019).

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|--|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 18 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 7 avril 2021 |
| Présentations concernées | <u>FIBRYGA 1 g, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 1 g - 1 flacon en verre de 50 mL avec 1 dispositif de transfert Octajet et 1 filtre antiparticules (CIP : 34009 302 111 6 8) |
| Demandeur | OCTAPHARMA |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure décentralisée) : 17 juillet 2020 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament dérivé du sang |
| Code ATC | B02BB01 |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire