

Évaluation de Fibryga^{MC} (concentré de
fibrinogène humain) - Déficit acquis en
fibrinogène

Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Le présent document contient les annexes complémentaires à l'avis *Évaluation de Fibryga^{MC} (concentré de fibrinogène humain) - Déficit acquis en fibrinogène*.

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

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation de l'avis *Évaluation de Fibryga^{MC} (concentré de fibrinogène humain) - Déficit acquis en fibrinogène* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage scientifique	1
ANNEXE B.....	4
Décisions d'autres juridictions.....	4
ANNEXE C.....	5
Évaluation de la qualité méthodologique des études cliniques	5
ANNEXE D.....	6
Données complémentaires	6
ANNEXE E.....	7
Appréciation de la preuve	7

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Bases de données consultées et stratégie de recherche.....	1
Tableau 2	Critères PICOTS considérés pour la recherche documentaire	3
Tableau 3	Recommandations des autres organismes et agences.....	4
Tableau 4	Risque de biais évalué par l'outil RoB2.0	5
Tableau 5	Description des critères d'efficacité hémostatique intra- et post-chirurgie dans l'étude FORMA-05.....	6
Tableau 6	Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le concentré de fibrinogène chez les adultes	7

ANNEXE A

Stratégie de repérage scientifique

Tableau 1 Bases de données consultées et stratégie de recherche

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : janvier 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	Afibrinogenemia/
2	(acquired fibrinogen OR acquired hypofibrinogenaemia OR acquired hypofibrinogenemia OR acquired afibrinogenaemia OR acquired afibrinogenemia OR fibrinogen defect OR fibrinogen deficien* OR hypofibrinogenaemia defect OR hypofibrinogenemia defect OR afibrinogenaemia defect OR afibrinogenemia defect OR hypofibrinogenaemia deficien* OR hypofibrinogenemia deficien* OR afibrinogenaemia deficien* OR afibrinogenemia deficien* OR clotting factor 1 defect OR clotting factor 1 deficien* OR congenital afibrinogenaemia OR congenital afibrinogenemia OR familial afibrinogenaemia OR familial afibrinogenemia OR mckusick 20240).ti,ab,kf
3	(bleeding AND (surgical OR surgeries OR surgery)).ti,ab,kf
4	OR/1-3
5	Fibrinogen/
6	("blood clotting factor 1" OR "blood clotting factor i" OR "blood coagulation factor I" OR clottagen OR "clotting factor 1" OR "coagulation factor I" OR "factor I" OR "factor i" OR fibclot OR fibryga OR gamma-fibrinogen OR human fibrinogen).ti,ab,kf
7	OR/5-6
8	cryoprecipitate*.ti,ab,kf
9	OR/7-8
10	Hemostatics/
11	(antihemorrhagic* OR haemostat OR haemostatic* OR hemostatic* OR hemostasis agent OR hemostat OR vitagel).ti,ab,kf
12	("management of bleeding" OR bleeding management OR bleeding therap* OR bleeding treatment*).ti,ab,kf
13	OR/10-12
14	4 AND 9 AND 13
15	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ and exp Humans/)) OR ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR rodent* OR murine* OR hamster* OR cat OR cats OR feline* OR dog OR dogs OR canine* OR rabbit* OR pig OR pigs OR piglet* OR boar* OR porcin* OR swine* OR sheep* OR lamb OR lambs OR goat* OR monkey* OR cow OR cows OR calf OR calves OR cattle OR veterinar*).ti,ab,kf) NOT (human* OR patient*).ti,ab
16	14 NOT 15

Embase (Ovid)	
Date du repérage : janvier 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français; Embase	
1	Afibrinogenemia/
2	(acquired fibrinogen OR acquired hypofibrinogenaemia OR acquired hypofibrinogenemia OR acquired afibrinogenaemia OR acquired afibrinogenemia OR fibrinogen defect OR fibrinogen deficien* OR hypofibrinogenaemia defect OR hypofibrinogenemia defect OR afibrinogenaemia defect OR afibrinogenemia defect OR hypofibrinogenaemia deficien* OR hypofibrinogenemia deficien* OR afibrinogenaemia deficien* OR afibrinogenemia deficien* OR clotting factor 1 defect OR clotting factor 1 deficien* OR congenital afibrinogenaemia OR congenital afibrinogenemia OR familial afibrinogenaemia OR familial afibrinogenemia OR mckusick 20240).ti,ab,kw
3	(bleeding AND (surgical OR surgeries OR surgery)).ti,ab,kw
4	OR/1-3
5	Fibrinogen/ OR Fibrinogen Defect/
6	("blood clotting factor 1" OR "blood clotting factor i" OR "blood coagulation factor I" OR clottagen OR "clotting factor 1" OR "coagulation factor I" OR "factor I" OR "factor i" OR fibclot OR fibryga OR fibrinogen).ti,ab,kw
7	OR/5-6
8	cryoprecipitate*.ti,ab,kw
9	OR/7-8
10	Hemostatic Agent/

11	(antihemorrhagic* OR haemostat OR haemostatic* OR hemostatic* OR hemostasis agent OR hemostat OR vitagel).ti,ab,kw
12	("management of bleeding" OR bleeding management OR bleeding therap* OR bleeding treatment*).ti,ab,kw
13	OR/10-12
14	4 AND 9 AND 13
15	((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/) OR ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR rodent* OR murine* OR hamster* OR cat OR cats OR feline* OR dog OR dogs OR canine* OR rabbit* OR pig OR pigs OR piglet* OR boar* OR porcin* OR swine* OR sheep* OR lamb OR lambs OR goat* OR monkey* OR cow OR cows OR calf OR calves OR cattle OR veterinar*).ti,ab,kw,hw) NOT (human* OR patient*).ti,ab
16	14 NOT 15

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : janvier 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	(afibrinogenaemia OR afibrinogenemia).mp
2	(acquired fibrinogen OR acquired hypofibrinogenaemia OR acquired hypofibrinogenemia OR acquired afibrinogenaemia OR acquired afibrinogenemia OR fibrinogen defect OR fibrinogen deficien* OR hypofibrinogenaemia defect OR hypofibrinogenemia defect OR afibrinogenaemia defect OR afibrinogenemia defect OR hypofibrinogenaemia deficien* OR hypofibrinogenemia deficien* OR afibrinogenaemia deficien* OR afibrinogenemia deficien* OR clotting factor 1 defect OR clotting factor 1 deficien* OR mckusick 20240).mp
3	(bleeding AND (surgical OR surgeries OR surgery)).mp
4	OR/1-3
5	fibrinogen.mp
6	("blood clotting factor 1" OR "blood clotting factor i" OR "blood coagulation factor I" OR clottagen OR "clotting factor 1" OR "coagulation factor I" OR "factor I" OR "factor i" OR fibclot OR fibryga OR gamma-fibrinogen OR human fibrinogen).mp
7	OR/5-6
8	cryoprecipitate*.mp
9	OR/7-8
10	(antihemorrhagic* OR haemostat OR haemostatic* OR hemostatic* OR hemostasis agent OR hemostat OR vitagel).mp
11	("management of bleeding" OR bleeding management OR bleeding therap* OR bleeding treatment*).mp
12	OR/10-11
13	4 AND 9 AND 12

Tableau 2 Critères PICOTS considérés pour la recherche documentaire

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Individus subissant une intervention chirurgicale et atteints d'un déficit acquis en fibrinogène	Déficit congénital en fibrinogène et autres pathologies
Intervention(s)	Concentré de fibrinogène humain Fibryga ^{MC}	
Comparateur(s)	Cryoprécipités humains, autres concentrés de fibrinogène humain	
Résultats d'intérêt	Efficacité hémostatique à prévenir les saignements (ex. transfusions de produits sanguins, perte de sang, etc.)	
Temporalité	Aucune restriction de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune restriction de site	
Période de recherche	À partir de janvier 2010	
Types de publications	Revue systématique, méta-analyses, évaluation de technologies de la santé, études expérimentales et observationnelles, études qualitatives	Revue littéraire, série de cas (n < 5), éditoriaux, résumés, études de cas, études <i>in vitro</i> ou sur les animaux
Langue	Anglais et français	Autres qu'anglais et français

ANNEXE B

Décisions d'autres juridictions

Tableau 3 Recommandations des autres organismes et agences

Organismes/ agences*	En cours d'évaluation	Évalué		Particularités
		Avis positif	Avis négatif	
Recommandations – Mise en marché				
FDA ¹		X		For the treatment of acute bleeding episodes in adults and adolescents with congenital fibrinogen deficiency, including afibrinogenemia and hypofibrinogenemia. Fibryga is not indicated for dysfibrinogenemia.
EMA ²				Inscrit sur la « <i>List of medicines under additional monitoring</i> » selon les critères préétablis.
Recommandations – Remboursement				
NICE				Aucun résultat.
HAS ³		X		Avis favorable au remboursement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.
Scottish/Wales				Aucun résultat.
Australie				Aucun résultat.
ACMTS				Aucun résultat.

* En date du 7 avril 2022.

¹ Food and Drug Administration (FDA). FIBRYGA [site Web]. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/fibryga> (consulté le 7 avril 2022).

² European Medicines Agency (EMA). List of medicines under additional monitoring (Fibryga) [site Web]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring> (consulté le 7 avril 2022).

³ Haute Autorité de Santé (HAS). FIBRYGA (fibrinogène humain) [site Web]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263762/fr/fibryga-fibrinogene-humain (consulté le 7 avril 2022).

ANNEXE C

Évaluation de la qualité méthodologique des études cliniques

L'évaluation de la qualité des études retenues pour l'évaluation du concentré de fibrinogène humain Fibryga^{MC} a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à l'aide de l'outil RoB 2.0.

Tableau 4 Risque de biais évalué par l'outil RoB2.0

Études	Domaine 1	Domaine 2	Domaine 3	Domaine 4	Domaine 5	Jugement global
Callum <i>et al.</i> , 2016	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Roy <i>et al.</i> , 2020	Faible	Certaines préoccupations	Faible	Certaines préoccupations	Certaines préoccupations	Certaines préoccupations

Notes : Domaine 1 : Biais provenant du processus de randomisation; Domaine 2 : Biais généré par des écarts par rapport aux interventions prévues; Domaine 3 : Biais généré par des données manquantes; Domaine 4 : Biais dans la mesure des paramètres d'intérêt; Domaine 5 : Biais dans la sélection du résultat rapporté.

ANNEXE D

Données complémentaires

Tableau 5 Description des critères d'efficacité hémostatique intra- et post-chirurgie dans l'étude FORMA-05.

Hemostatic efficacy	Intraoperative scale description	Postoperative scale description
Excellent	Intraoperative blood loss* was lower than or equal to the average intraoperative blood loss predicted** by the surgeon and anesthesiologist at the 'bleeding risk assessment' time point***	No postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving hemostatic therapy according to the clinic's standard
Good	Intraoperative blood loss* was higher than the average intraoperative blood loss predicted** by the surgeon and anesthesiologist at the 'bleeding risk assessment' time point,*** but lower than the predicted** maximum intraoperative blood loss	No postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving hemostatic therapy according to the clinic's standard. Nevertheless, the patient required increased dosing with HFC or cryoprecipitate or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure
Moderate	Intraoperative blood loss* was higher than the maximum intraoperative blood loss predicted** by the surgeon and anesthesiologist at 'bleeding risk assessment' time point,*** but hemostasis was controlled	Some postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving hemostatic therapy according to the clinic's standard. The patient required increased dosing with HFC or cryoprecipitate or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure
None	Hemostasis was uncontrolled, necessitating a change in fibrinogen replacement or rescue therapy	Extensive uncontrolled postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving hemostatic therapy according to the clinic's standard. The control of postoperative bleeding required use of an alternate fibrinogen-containing product (i.e., FFP)

Source: Roy *et al.*, 2020.

*Excluded unexpected blood loss due to surgical complications, i.e., direct injury of a vessel (artery or vein), vessel injury not adequately responding to routine hemostatic surgical procedures, or accidental injury of parenchymatous tissue (e.g., liver or lungs).

**Average and maximum blood loss were predicted by comparison with a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving hemostatic therapy according to the clinic's standard.

***The 'bleeding risk assessment' time point was the intraoperative time point when the risk of bleeding is assessed and the clinical decision for fibrinogen supplementation was made, approximately 60–90 min from the beginning of surgery. Bleeding risk assessment included recording whether predicted average intraoperative blood loss without targeted fibrinogen replacement ≥ 2 L, as well as the prediction of average intraoperative blood loss and maximum intraoperative blood loss (predicted by comparison with a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving hemostatic therapy according to the clinic's standard, which is currently represented by cryoprecipitate).

ANNEXE E

Appréciation de la preuve

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique qui découle de l'analyse des données de la littérature et de la valeur de l'ensemble de la preuve a été basée sur l'approche proposée par le *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group*⁴. Les résultats en noirs sont ceux présentés lors de l'évaluation précédente du nonacog bêta pégol. Le texte coloré en rouge représente les éléments soulevés lors de la présente évaluation. Aucune donnée de qualité de vie n'a été répertoriée.

Tableau 6 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le concentré de fibrinogène chez les adultes

	Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité								
Prise en charge des saignements périopératoires	2 ECR	Pas de limite importante*	Pas de limite importante	Pas de limite importante†	Limite importante (-1) ^{†, §}	Pas de limite importante	Pas de facteur important	Modérée
Innocuité								
Évènements indésirables	2 ECR	Pas de limite importante*	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Limite importante (-1) [§]	Pas de limite importante	Pas de facteur important	Modérée

Abréviation : ECR : essai clinique randomisé.

* Le très faible nombre de patients, l'absence de mise à l'aveugle des patients et de certains investigateurs ainsi l'analyse *per protocol* dans l'étude FORMA-05 représentent des limites significatives pour le risque de biais. Le niveau de preuve n'a toutefois pas été abaissé puisque de la preuve repose majoritairement sur l'étude FIBRES.

† Les critères utilisés dans l'étude FORMA-05 pour l'évaluation de l'efficacité hémostatique représentent une mesure indirecte et imprécise de ce paramètre. Le niveau de preuve n'a toutefois pas été abaissé puisque de la preuve repose majoritairement sur l'étude FIBRES.

§ Le faible nombre d'études ainsi que l'évaluation du produit pour seulement deux types d'interventions chirurgicales ont été jugés d'ampleur suffisante pour abaisser le niveau de preuve du paramètre évalué.

⁴ GRADE working group [site Web]. Disponible à : <https://www.gradeworkinggroup.org/>.

RÉFÉRENCES

- Callum JL, Pinkerton PH, Lima A, Lin Y, Karkouti K, Lieberman L, et al. Bloody Easy 4: Blood transfusions, blood alternatives and transfusion reactions. A guide to transfusion medicine. Fourth Edition. Toronto, ON : Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN); 2016. Disponible à : https://transfusionontario.org/wp-content/uploads/2020/06/EN_BE4-JULY11_FINAL.pdf.
- Roy A, Stanford S, Nunn S, Alves S, Sargant N, Rangarajan 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(2):352-63.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

