


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

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



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

Rédaction

Alexandre Paré
Joël Brabant

Collaboration

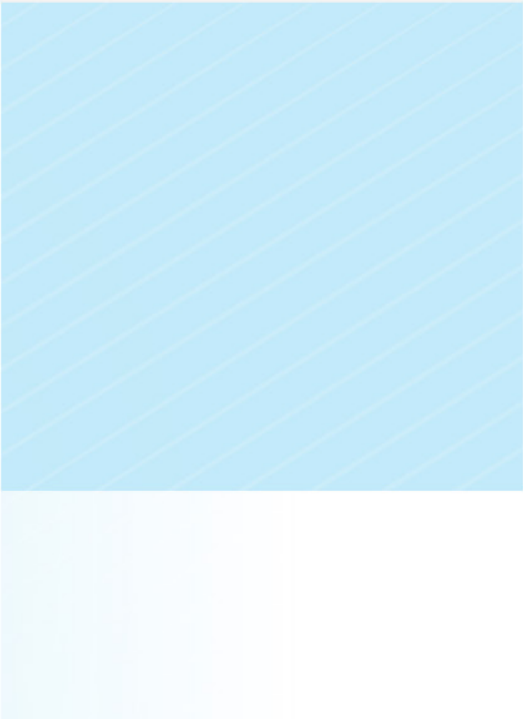
Julie Nieminen

Coordination scientifique

Sara Beha

Direction

Sylvie Bouchard



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 24 mars 2022.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Alexandre Paré, Ph. D.

Joël Brabant, M. Sc.

Collaboratrice interne

Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Sara Beha, M. Sc.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-92074-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de Fibryga^{MC} (concentré de fibrinogène humain) – Déficit acquis en fibrinogène. Avis rédigé par Alexandre Paré et Joël Brabant. Québec, Qc : INESSS; 2022. 23 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M. Martin Darveau, pharmacien, chef au Département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

D^e Marianne Lavoie, hématologue, CHU de Québec

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, CHUM, et membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT)

Consultation *ad hoc*

Pour ce rapport, une consultation *ad hoc* a été réalisée avec l'expert suivant :

D^r François-Martin Carrier, anesthésiste et intensiviste, CHUM

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Présidente

D^e Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, B., pharm., Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Martin Darveau, pharmacien, chef au Département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^e Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS de la Montérégie-Est, Hôpital Pierre-Boucher, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier Saint-Jacques

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

Le **D^r François-Martin Carrier** est titulaire de la chaire de médecine transfusionnelle Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal; il est coauteur d'une lettre rédigée à l'intention du CCNMT demandant de considérer l'approbation du fibrinogène dans les cas d'hypofibrinogénémie acquise.

Le **D^r Benjamin Rioux-Massé** est membre du CCNMT et du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
1 MANDAT.....	1
1.1 Information présentée par le fabricant.....	1
1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS.....	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1 Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2 Données issues du processus de consultation.....	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3 DIMENSIONS SOCIOCULTURELLE ET POPULATIONNELLE.....	3
3.1 Hypofibrinogénémie acquise.....	3
3.1.1 Description de la condition.....	3
3.1.2 Prise en charge.....	3
3.2 Besoin non comblé.....	5
4 DIMENSION CLINIQUE – DESCRIPTION DU PRODUIT.....	6
4.1 Composition et mode d'action.....	6
4.2 Avis des agences réglementaires et de remboursement.....	6
5 DIMENSION CLINIQUE – VOLET THÉRAPEUTIQUE.....	7
5.1 Résultat de la recherche documentaire.....	7
5.2 Études retenues.....	7
5.2.1 Étude FIBRES.....	7
5.2.2 Étude FORMA-05.....	9
5.3 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle, socioculturelle et clinique.....	11
5.3.1 Dimensions socioculturelle et populationnelle.....	11
5.3.2 Dimension clinique.....	11
5.3.3 Incertitudes.....	11
6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE FIBRYGA ^{MC}	12
7 DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	13
7.1 Liste des produits du système du sang du Québec et processus d'appel d'offres d'Héma-Québec.....	13
7.2 Production et distribution des produits du sang labiles.....	13
7.3 Utilisation des cryoprécipités et du fibrinogène en contexte réel de soins.....	13
8 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	15
8.1 Analyse d'efficience.....	15
8.1.1 Revue de la littérature.....	15

8.1.2	Modèle économique utilisé.....	15
8.1.3	Intrants cliniques et économiques.....	16
8.1.4	Résultats.....	16
8.1.5	Analyse secondaire.....	17
8.2	Analyse d'impact budgétaire.....	17
8.2.1	Interventions, comparateurs et parts de marché.....	18
8.2.2	Résultats.....	18
8.3	Principaux constats et incertitudes – dimensions organisationnelle et économique.....	19
9	DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES.....	21
	RÉFÉRENCES.....	22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Information relative à la demande d'évaluation du fabricant.....	1
Tableau 2	Principaux résultats sur l'efficacité de l'étude FIBRES.....	8
Tableau 3	Principaux résultats sur l'efficacité <i>per protocol</i> de l'étude FORMA-05.....	10
Tableau 4	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts.....	17
Tableau 5	Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS.....	18
Tableau 6	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	19

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Octapharma Canada Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Fibryga^{MC}, un concentré de fibrinogène humain. Ce produit est indiqué « *pour le traitement d'épisodes de saignement aigus et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitale* » ainsi que « *comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène* ». La présente évaluation porte sur l'indication ciblant le déficit acquis en fibrinogène.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience du concentré de fibrinogène humain Fibryga^{MC}. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts sont également présentées.

Dimensions socioculturelle et populationnelle

Le déficit acquis en fibrinogène, aussi appelé hypofibrinogénémie acquise, est généralement causé par l'utilisation de facteurs de coagulation à la suite de saignements importants. L'hypofibrinogénémie acquise peut survenir de façon imprévisible chez les adultes et les enfants au cours d'interventions chirurgicales, de traumatismes importants, durant la période post-partum ou dans le cas de certaines maladies.

Les cryoprécipités sont présentement utilisés pour compenser le déficit en fibrinogène. Ceux-ci sont produits par Héma-Québec en congelant et en décongelant du plasma et contiennent principalement du fibrinogène ainsi que d'autres facteurs de coagulation.

Les besoins à combler pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical sont limités. Des options thérapeutiques permettant une administration plus rapide et sans aucun risque de transmission d'agents infectieux pourraient toutefois représenter un certain avantage par rapport à la situation actuelle.

Dimension clinique

Efficacité

- Les principales données d'efficacité et d'innocuité pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical proviennent de l'étude canadienne FIBRES jugée de bonne qualité méthodologique comparant le concentré de fibrinogène et les cryoprécipités pour les chirurgies cardiaques avec circulation extracorporelle. Les résultats montrent qu'une dose de 4 g de

concentré de fibrinogène est non inférieure à 10 unités de cryoprécipités pour la prise en charge des saignements périopératoires dans les cas de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.

- Une seconde étude jugée de faible qualité méthodologique comparant le concentré de fibrinogène aux cryoprécipités dans le cas de la chirurgie cytoréductrice pour un pseudomyxome péritonéal, a été retenue. Les résultats de cette étude suggèrent que l'efficacité du concentré de fibrinogène est non inférieure à celle des cryoprécipités pour la prise en charge des saignements périopératoires lors de la chirurgie cytoréductrice pour un pseudomyxome péritonéal. Ces résultats appuient ceux de l'étude FIBRES.

Innocuité

- Le profil d'innocuité du concentré de fibrinogène est jugé satisfaisant et comparable à celui des cryoprécipités.
- Des risques rares de réactions transfusionnelles ou de contamination des cryoprécipités par un agent pathogène émergent demeurent toutefois associés à l'utilisation des cryoprécipités. Ces risques sont jugés très faibles par les experts consultés et ne remettent pas en question l'utilisation des cryoprécipités au Québec.

Perspective des experts

- Les experts précisent que l'étude FIBRES permet de conclure que la dose de 4 g de concentrés de fibrinogène est non inférieure à 10 unités de cryoprécipités dans le contexte de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Ces données ne permettent toutefois pas d'affirmer que ces doses sont les quantités minimales requises pour traiter l'hypofibrinogénémie acquise.
- Les experts consultés jugent que le système du sang du Québec est très sécuritaire. Les risques de transmission d'agents infectieux et de réactions transfusionnelles sont présents, mais extrêmement rares.
- Selon les experts, l'administration plus rapide du concentré de fibrinogène de 0,40 h comparativement au cryoprécipité dans l'étude FORMA-05 est de l'ordre de ce qui est attendu lorsque les concentrés de fibrinogène sont disponibles et préparés au bloc opératoire comparativement à ceux provenant de la banque de sang.

Dimension organisationnelle

- Les concentrés de fibrinogène ont la capacité de réduire les délais d'administration au bloc opératoire en cas d'hypofibrinogénémie acquise si leur distribution est décentralisée, si le bloc opératoire est adéquatement équipé et si le personnel a reçu la formation nécessaire.

Dimension économique

Analyse d'efficience

- Au prix soumis par le fabricant, le traitement par Fibryga^{MC} est une option thérapeutique plus efficiente que les cryoprécipités actuellement utilisés au Québec pour le traitement du déficit acquis en fibrinogène.

Analyse d'impact budgétaire

- Au prix soumis par le fabricant, la distribution de Fibryga^{MC} pour la prise en charge de l'hypofibrinogénémie acquise pourrait entraîner une diminution des dépenses estimée à 7,4 M\$ pour les trois prochaines années.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du concentré de fibrinogène Fibryga^{MC} est reconnue comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats de l'étude canadienne FIBRES sont suffisants pour reconnaître la non-infériorité du concentré de fibrinogène comparativement aux cryoprécipités dans la prise en charge des saignements liés à l'hypofibrinogénémie acquise en contexte de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.
- Les résultats de l'étude FORMA-05 appuient l'utilisation du concentré de fibrinogène dans des contextes chirurgicaux autres que la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.
- Les membres reconnaissent que le concentré de fibrinogène et les cryoprécipités partagent un profil d'effets indésirables similaire. Ils estiment par ailleurs que les risques de réactions transfusionnelles et de transmission d'agents infectieux inconnus associés aux cryoprécipités sont très faibles.
- Le concentré de fibrinogène représente une option thérapeutique de remplacement par rapport aux cryoprécipités, qui comblerait en partie le besoin de santé jugé faible pour le contexte de prise en charge de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical.
- Selon les membres du comité, les conclusions sur la valeur thérapeutique du concentré de fibrinogène s'appliquent aux conditions médicales où l'hypofibrinogénémie acquise est clairement démontrée.

Délibération sur l'ensemble des critères

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis d'ajouter le concentré de fibrinogène Fibryga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent une valeur thérapeutique non inférieure au concentré de fibrinogène par rapport aux cryoprécipités pour la prise en charge des saignements périopératoires chez les patients atteints d'hypofibrinogénémie acquise.
- Au prix soumis par le fabricant, le traitement par Fibryga^{MC} est une option thérapeutique plus efficiente que les cryoprécipités actuellement distribués au Québec.
- Les membres soulignent que l'utilisation des cryoprécipités est associée à des pertes. Ils rappellent que le sang est une ressource précieuse et limitée dont l'utilisation doit être faite judicieusement par le système de soins. Toute réduction des pertes de produits sanguins devrait donc être valorisée.
- La distribution de Fibryga^{MC} pour la prise en charge de l'hypofibrinogénémie acquise engendrerait une réduction des coûts estimée à 7,4 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des trois prochaines années.
- Les membres sont d'avis que le concentré de fibrinogène a le potentiel de réduire les délais d'administration en contexte chirurgical si sa préparation est faite au bloc opératoire plutôt qu'à la banque de sang. Ils ajoutent toutefois que les conséquences d'une administration plus rapide du concentré de fibrinogène n'ont pas été investiguées.

Recommandation de l'INESSS sur Fibryga^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter le concentré de fibrinogène Fibryga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.

SUMMARY

Evaluation of Fibryga™ (human fibrinogen concentrate) – Acquired fibrinogen deficiency

Mandate

At the request of the manufacturer, Octapharma Canada Inc., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated Fibryga™, a human fibrinogen concentrate. This product is indicated “for the treatment of acute bleeding episodes and perioperative prophylaxis in adult and pediatric patients with congenital afibrinogenemia and hypofibrinogenemia” and “as a complementary therapy during the management of uncontrolled severe bleeding in patients with acquired fibrinogen deficiency in the course of surgical interventions”. The present evaluation concerns the indication involving acquired fibrinogen deficiency.

Evaluation process

Data from the scientific literature and those provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and cost-effectiveness of the human fibrinogen concentrate Fibryga™. Contextual and experiential data from the expert consultations are also presented. Lastly, INESSS performed a cost-effectiveness and budget impact analysis.

Sociocultural and populational dimensions

Acquired fibrinogen deficiency, also known as acquired hypofibrinogenemia, is usually caused by the consumption of coagulation factors following major bleeding. Acquired hypofibrinogenemia can occur unpredictably in adults and children during surgical interventions, major trauma, during the postpartum period, and in certain diseases.

Cryoprecipitate is currently used to compensate for fibrinogen deficiency. It is produced by Héma-Québec by freezing and thawing plasma and contains mainly fibrinogen and other coagulation factors.

The need regarding the treatment of acquired hypofibrinogenemia in the surgical context is limited. However, therapeutic options that allow faster fibrinogen administration without the risk of transmitting infectious agents could offer a certain advantage over the current situation.

Clinical dimension

Efficacy

- The main efficacy and safety data on the treatment of acquired hypofibrinogenemia in the surgical context come from the Canadian study FIBRES, considered to be of good methodological quality, which compared fibrinogen concentrate and cryoprecipitate in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The results showed that a dose of 4 g of fibrinogen concentrate is noninferior to 10 units of cryoprecipitate for the management of perioperative bleeding in cardiac surgery with extracorporeal circulation.
- A second study, considered to be of low methodological quality, comparing fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei was included. The results of this study suggest that fibrinogen concentrate is noninferior to cryoprecipitate in the management of perioperative bleeding during cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. These results support those of the FIBRES study.

Safety

- The safety profile of fibrinogen concentrate is considered acceptable and comparable to that of cryoprecipitate.
- However, the use of cryoprecipitate is still associated with the rare risk of transfusion reactions or its contamination with an emerging pathogen. These risks are considered very low by the experts consulted and do not call into question the use of cryoprecipitate in Québec.

Expert perspective

- The experts note that the FIBRES study's conclusion is that a dose of 4 g of fibrinogen concentrate is noninferior to 10 units of cryoprecipitate in the context of cardiac surgery with extracorporeal circulation. However, these data do not establish that these doses are the minimum quantities needed to treat acquired hypofibrinogenemia.
- The experts consulted consider Québec's blood system to be very safe. The risks of transmission of infectious agents and of transfusion reactions do exist but are extremely rare.
- According to the experts, the faster administration of fibrinogen concentrate by 0.40 h compared to cryoprecipitate in the FORMA-05 study is of the order of what is expected when fibrinogen concentrates are prepared in the operating room compared to those ordered and prepared at the blood bank.

Organizational dimension

- Fibrinogen concentrates could reduce operating room administration times in the event of acquired hypofibrinogenemia if they are distributed in a decentralized manner, if the operating room is adequately equipped, and if the staff is adequately trained.

Economic dimension

Cost-effectiveness analysis

- At the price submitted by the manufacturer, Fibryga™ is a more cost-effective treatment option than the cryoprecipitate currently used in Québec for the treatment of acquired fibrinogen deficiency.

Budget impact analysis

- At the price submitted by the manufacturer, distributing Fibryga™ for the management of acquired hypofibrinogenemia could result in an estimated reduction of \$7.4 million in expenditures over the next 3 years.

Deliberation regarding therapeutic value

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) are of the unanimous opinion that the therapeutic value of the fibrinogen concentrate Fibryga™ is recognized when used as complementary therapy during the management of severe uncontrolled bleeding during surgical interventions in patients with acquired fibrinogen deficiency.

Reasons for the unanimous position

- The members feel that the results of the Canadian study FIBRES are sufficient to recognize the noninferiority of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in the management of bleeding related to acquired hypofibrinogenemia in the context of cardiac surgery with extracorporeal circulation.
- The results of the FORMA-05 study support the use of fibrinogen concentrate during surgery other than cardiac surgery with extracorporeal circulation.
- The members recognize that fibrinogen concentrate and cryoprecipitate have a similar adverse effect profile. They also feel that the risks of transfusion related reactions and transmission of unknown infectious agents associated with cryoprecipitate are very low.
- Fibrinogen concentrate represents an alternative therapeutic option to cryoprecipitate that would address, in part, the health need associated with the management of acquired hypofibrinogenemia in a surgical context, which is considered small.
- According to the committee members, the conclusions regarding the therapeutic value of fibrinogen concentrate also apply to the medical conditions in which acquired hypofibrinogenemia is clearly demonstrated.

Deliberation regarding all the criteria

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) are of the unanimous opinion that the fibrinogen concentrate Fibryga™ should be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* as complementary therapy during the management of severe uncontrolled bleeding during surgical interventions in patients with acquired fibrinogen deficiency.

Reasons for the unanimous position

- The members recognize the noninferior therapeutic value of fibrinogen concentrate relative to cryoprecipitate for the management of perioperative bleeding in patients with acquired hypofibrinogenemia.
- At the price submitted by the manufacturer, Fibryga™ is a more cost-effective treatment option than the cryoprecipitate currently distributed in Québec.
- The members note that the use of cryoprecipitate is associated with wastage. They stated that blood is a precious and limited resource that should be used judiciously by the health-care system. Any reduction in blood product wastage should therefore be valued.
- Distributing Fibryga™ for the management of acquired hypofibrinogenemia would result in an estimated \$7.4 million in cost savings in the health-care facility budget over the next 3 years.
- The members believe that fibrinogen concentrate has the potential to reduce administration times in surgical context if it is prepared in the operating room instead of the blood bank. However, they add that the impact of faster administration of fibrinogen concentrate has not been investigated.

INESSS's recommendation concerning Fibryga™

In light of the available data, INESSS recommends that the fibrinogen concentrate Fibryga™ be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* as complementary therapy during the management of severe uncontrolled bleeding during surgical interventions in patients with acquired fibrinogen deficiency.

1 MANDAT

1.1 Information présentée par le fabricant

À la demande d'Héma-Québec en prévision des prochains appels d'offres, le fabricant Octapharma Canada Inc. a soumis à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) une demande d'évaluation du produit Fibryga^{MC} (concentré de fibrinogène humain). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 Information relative à la demande d'évaluation du fabricant

Fabricant	Octapharma Canada Inc.
Marque de commerce	Fibryga ^{MC}
Dénomination commune	Concentré de fibrinogène (humain)
Forme pharmaceutique	Pd. Inj. I.V.
Teneur	1 g/flacon (environ 20 mg/mL)
Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada	2020-11-19 <input type="checkbox"/> Avec condition(s) <input checked="" type="checkbox"/> Sans condition
Indication reconnue par Santé Canada	FIBRYGA est indiqué pour le traitement d'épisodes de saignement aigu et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitale. FIBRYGA peut également être utilisé comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.
Indication demandée à l'INESSS	Comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit de la deuxième évaluation du concentré de fibrinogène humain Fibryga^{MC} par l'INESSS. L'INESSS a publié une recommandation favorable d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec* en 2018 pour « *le traitement d'épisodes de saignement aigu et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitale* » [INESSS, 2018a].

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont les patients subissant une intervention chirurgicale et atteints d'un déficit acquis en fibrinogène, le concentré de fibrinogène humain Fibryga, d'autres concentrés de fibrinogène humain ou cryoprécipités humains. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews ont été interrogées les 7 et 10 janvier 2022. Les critères de repérage incluaient tout type d'études de langue anglaise et française publiées entre 2010 et 2022. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A. Ce repérage complète l'information soumise par le fabricant et les recommandations des autres organismes et agences (annexe B).
- Évaluation de la qualité des études, appréciation de la preuve et extraction des données scientifiques complémentaires (annexes C, D et E).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
 - d'une rencontre avec un groupe d'experts regroupant 2 hématologues et un membre du CSEMI;
 - d'une rencontre *ad hoc* avec un clinicien spécialisé en anesthésiologie et en soins intensifs.

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété avec un outil d'aide à la délibération afin de faciliter le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes concernées ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêts ou de rôles par les membres du CSEMI.

3 DIMENSIONS SOCIOCULTURELLE ET POPULATIONNELLE

3.1 Hypofibrinogénémie acquise

3.1.1 Description de la condition

Le déficit acquis en fibrinogène, aussi appelé hypofibrinogénémie acquise, se distingue du déficit congénital en fibrinogène par différents paramètres cliniques. Il est généralement causé par un épuisement des réserves plasmatiques de ce facteur de coagulation à la suite de saignements importants [INESSS, 2018a; Mumford *et al.*, 2014]. L'hypofibrinogénémie acquise peut survenir de façon imprévisible chez les adultes et les enfants au cours d'interventions chirurgicales, de traumatismes importants, durant la période post-partum ou dans le cas de certaines maladies [Mumford *et al.*, 2014].

Le fibrinogène est souvent le premier facteur de coagulation à passer sous les seuils critiques lors de saignements. À défaut d'une réserve de fibrinogène en dehors du plasma, la mobilisation rapide de ce facteur de coagulation ne peut être adéquatement compensée [Spahn *et al.*, 2019]. En contexte opératoire, une concentration en fibrinogène de moins de 1,5 à 2,0 g/L est considérée comme une hypofibrinogénémie acquise et elle augmente les risques de saignements ainsi que les besoins transfusionnels [Boer *et al.*, 2018; Kozek-Langenecker *et al.*, 2017].

3.1.2 Prise en charge

Les cryoprécipités sont présentement utilisés pour compenser le déficit en fibrinogène. Ceux-ci sont produits par Héma-Québec en congelant et en décongelant du plasma; ils contiennent principalement du fibrinogène (environ 500 mg) et d'autres facteurs de coagulation (FVIII, FXIII, facteur de Von Willebrand) [Héma-Québec, 2021]. Le dernier guide canadien de médecine transfusionnelle paru en 2016 favorise l'utilisation des cryoprécipités en milieu hospitalier pour le traitement des saignements chirurgicaux et post-partum [Callum *et al.*, 2016]. Selon la documentation d'Héma-Québec sur les produits labiles, les cryoprécipités sont indiqués dans certains cas d'hémorragie massive pour compenser la perte en fibrinogène, ainsi que pour des déficiences isolées en facteurs de coagulation (déficiences en facteur XIII, hypofibrinogénémie congénitale ou dysfibrinogénémie) si des produits commerciaux ne sont pas disponibles [Héma-Québec, 2021].

Les concentrés de fibrinogène et les cryoprécipités sont produits à partir de plusieurs dons de sang humain mis en commun. Les concentrés de fibrinogène contiennent également du facteur XIII et ils sont soumis à des méthodes d'inactivation des pathogènes. Les organismes européens tels l'European Society of Anaesthesiology, l'European Society of Intensive Care Medicine et le United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization privilégient l'utilisation de concentrés de fibrinogène plutôt que les

cryoprécipités, lorsque ceux-ci sont disponibles [Vlaar *et al.*, 2021; Kozek-Langenecker *et al.*, 2017; Mumford *et al.*, 2014].

Deux concentrés de fibrinogène sont présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soient le RiaSTAP^{MC} (CSL Behring) et le Fibryga^{MC} (Octapharma). Tous deux sont indiqués pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène. Sur la base des données pharmacocinétiques et d'innocuité, l'INESSS juge les concentrés de fibrinogène RiaSTAP^{MC} et Fibryga^{MC} comparables pour cette indication [INESSS, 2018a]. Le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins (CCNSPS) estime que les concentrés de fibrinogène et les cryoprécipités sont interchangeables pour le traitement des déficits congénitaux ou acquis en fibrinogène [CCNSPS, 2021].

Perspective des experts

Selon les experts consultés, les principales situations cliniques dans lesquelles le déficit acquis en fibrinogène est observé sont les chirurgies cardiaques, y compris la transplantation pulmonaire avec circulation extracorporelle (CEC), les chirurgies hépatiques, y compris la transplantation de foie, ainsi que les hémorragies obstétricales. D'autres facteurs de risque de l'hypofibrinogénémie acquise incluent les chirurgies d'urgence, la coagulation intravasculaire disséminée, les transfusions massives et les chocs septiques.

Les experts précisent que les cryoprécipités représentent le standard de soins au Québec pour corriger le déficit acquis en fibrinogène. En général, la dose de cryoprécipités est de 10 unités, soit environ 200 mL. Les cryoprécipités, et le système du sang du Québec en général, sont jugés très sécuritaires par certains experts. L'utilisation de produits sanguins labiles est tout de même associée à un risque faible de réactions transfusionnelles, les plus sévères étant le TRALI (*Transfusion-related acute lung injury*) et le TACO (*Transfusion-Associated Circulatory Overload*). Le risque de transmission d'agents infectieux inconnus demeure une possibilité, mais les experts sont d'avis que les systèmes de surveillance en place les réduisent à un minimum.

Bien que la concentration en fibrinogène varie d'un cryoprécipité à l'autre, les experts sont d'avis que leur concentration moyenne permet de traiter adéquatement l'hypofibrinogénémie acquise. Comme les cryoprécipités contiennent également d'autres facteurs de coagulation (facteur VIII, facteur XIII et facteur de von Willebrand), ceux-ci peuvent répondre à différents besoins de coagulation. Les experts notent par ailleurs qu'il est important de distinguer les patients dont les besoins principaux sont un apport en fibrinogène de ceux qui subissent une hémorragie massive et pour lesquels le fibrinogène ne comble qu'une partie de leurs besoins.

Selon certains experts, la publication de l'étude FIBRES a généré un engouement pour l'utilisation de concentrés de fibrinogène comme traitement de l'hypofibrinogénémie acquise. Une lettre demandant d'envisager l'approbation du fibrinogène dans les cas d'hypofibrinogénémie acquise a d'ailleurs été envoyée au Comité consultatif national en médecine transfusionnelle (CCNMT) par un regroupement de cliniciens.

3.2 Besoin non comblé

Actuellement, l'utilisation des cryoprécipités est associée à des délais de l'ordre de 45 min entre la commande du produit et son administration. Ces délais sont principalement liés à la décongélation du produit, aux exigences administratives en termes de traçabilité et à l'acheminement du produit au bloc opératoire. Puisque les cryoprécipités doivent être utilisés au cours des heures suivant leur décongélation et qu'ils ne peuvent être recongelés, des pertes de produits sont possibles. L'utilisation de produits labiles comme les cryoprécipités est associée à des réactions transfusionnelles, peu fréquentes mais sévères, ainsi qu'à un certain potentiel de transmission d'agents infectieux. Les besoins à combler pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical sont donc limités. Des options thérapeutiques supplémentaires permettant une administration plus rapide et sans les risques associés aux cryoprécipités pourraient toutefois représenter un certain avantage par rapport à la situation actuelle.

4 DIMENSION CLINIQUE – DESCRIPTION DU PRODUIT

4.1 Composition et mode d'action

Fibryga^{MC} (concentré de fibrinogène humain) est une préparation lyophilisée stérile composée de fibrinogène purifié. Fibryga^{MC} est préparé à partir de plasma humain à la suite d'une série d'étapes de précipitation, de filtration et de chromatographie.

L'inactivation et l'élimination des agents pathogènes sont effectuées au moyen d'une méthode solvant/détergent (S/D) et d'une nanofiltration (20 nm). Après reconstitution avec 50 mL d'eau pour injection, Fibryga^{MC} contient environ 20 mg/mL de fibrinogène humain [Octapharma Canada, 2021].

Le fibrinogène (ou facteur I) est une protéine plasmatique soluble qui, durant le processus de coagulation, est convertie en fibrine, l'un des éléments clés du caillot sanguin. Lors du processus de coagulation, le fibrinogène est clivé en monomères de fibrine (facteur Ia) par la thrombine (facteur IIa). Une fois formés, les monomères de fibrine seront polymérisés. La stabilisation des polymères de fibrine sera effectuée en présence d'ions calcium par l'activation du facteur XIII. L'activation du facteur XIII permet au caillot de fibrine d'être plus résistant à la fibrinolyse en formant la fibrine réticulée. C'est la fibrine réticulée qui stabilisera le caillot plaquettaire primaire [Octapharma Canada, 2021; INESSS, 2018a].

4.2 Avis des agences réglementaires et de remboursement

Fibryga^{MC} est homologué aux États-Unis pour le traitement des épisodes hémorragiques aigus chez les adultes et les adolescents présentant un déficit congénital en fibrinogène. Fibryga^{MC} est également homologué en Europe (détails l'annexe B). Selon l'information repérée dans la littérature grise, le remboursement a été autorisé par la France pour l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical. Les détails sont présentés à l'annexe B.

5 DIMENSION CLINIQUE – VOLET THÉRAPEUTIQUE

5.1 Résultat de la recherche documentaire

Au total, deux études soumises par le fabricant ont été retenues pour l'évaluation du concentré de fibrinogène humain Fibryga^{MC} comme traitement de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical [Roy *et al.*, 2020; Callum *et al.*, 2019]. L'évaluation de la qualité des études et certains détails supplémentaires sur celles-ci sont présentés aux annexes C et D. L'appréciation de l'ensemble de la preuve est présentée à l'annexe E.

5.2 Études retenues

5.2.1 Étude FIBRES

L'étude FIBRES est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le cryoprécipité et réalisé dans 11 centres hospitaliers canadiens [Callum *et al.*, 2019]. Son objectif est de déterminer si le concentré de fibrinogène est non inférieur au cryoprécipité pour le traitement des saignements liés à l'hypofibrinogénémie après une chirurgie cardiaque. L'étude a été réalisée sur 827 adultes subissant une chirurgie cardiaque avec CEC et chez qui une supplémentation en fibrinogène était prescrite post-chirurgie conformément aux normes cliniques acceptées (hémorragie importante et hypofibrinogénémie connue ou présumée). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le centre hospitalier. Les patients ont été répartis selon un ratio 1:1 pour recevoir 4 g de concentré de fibrinogène ou 10 unités de cryoprécipités après la fin de la chirurgie cardiaque avec CEC. Les patients ne pouvaient recevoir leur produit de fibrinogène à l'aveugle que pendant les 24 h suivant la chirurgie, après quoi seuls les cryoprécipités étaient administrés. L'utilisation d'acide tranexamique était courante dans tous les centres.

Le paramètre d'évaluation principal était le nombre d'unités cumulatives de composants allogéniques du sang (globules rouges, plaquettes et plasma) administrées durant les 24 h suivant la fin de la CEC. Le critère de non-infériorité était satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 97,5 % du ratio concentré de fibrinogène/cryoprécipité était inférieure à 1,2. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était réalisé pour évaluer si le ratio était supérieur ou égal à 1,0 à l'aide d'un test unilatéral avec un α de 0,025. Une analyse intermédiaire prédéfinie pour l'arrêt de l'étude en raison de la non-infériorité ou pour futilité a été réalisée après le recrutement d'environ 50 % des 1 200 patients évaluables prévus. Les principaux résultats d'intérêt sont présentés au [tableau 2](#).

L'étude est jugée de bonne qualité méthodologique (détails à l'annexe C). Elle inclut un bon nombre de sujets et la répartition aléatoire de ceux-ci a été effectuée de façon adéquate. La durée de l'étude est appropriée pour évaluer l'efficacité hémostatique des produits de fibrinogène à la suite d'une chirurgie cardiaque avec CEC. Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les

groupes. Il y a plus de patients dans un état critique avant leur chirurgie dans le groupe recevant le concentré de fibrinogène comparativement à celui recevant le cryoprécipité (16,9 % versus à 10,5 %). Cette différence avantage toutefois le comparateur et ne devrait pas affecter de façon significative les résultats. Notons que l'analyse des paramètres principaux et secondaires a été ajustée *post hoc* pour tenir compte de la proportion de patients dans un état critique. Le comparateur est adéquat, puisqu'il s'agit du standard de soins pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise. Le paramètre d'évaluation principal est pertinent. La période d'évaluation de 24 h est jugée adéquate, car les saignements suivant une chirurgie cardiaque sont généralement réglés durant cette période.

Tableau 2 Principaux résultats sur l'efficacité de l'étude FIBRES

Paramètre d'évaluation	Concentré de fibrinogène (N = 372)	Cryoprécipité (N = 363)	Ratio non ajusté ^a (IC97,5% unilatéral) et valeur p ^b
Nombre d'unités cumulatives de composantes allogéniques du sang ^c (IC95%)	16,3 (14,9 à 17,8)	17,0 (15,6 à 18,6)	0,96 (–∞ à 1,09) p < 0,001
<i>Autres paramètres d'intérêt</i>			
Nombre d'unités cumulatives de globules rouges ^c (IC95%)	3,3 (3,0 à 3,7)	3,3 (2,9 à 3,7)	1,00 (0 à 1,18) p = 0,02
Nombre d'unités cumulatives de plaquettes ^c (IC95%)	9,1 (8,3 à 9,9)	9,7 (8,9 à 10,5)	0,94 (–∞ à 1,06) p < 0,001
Nombre d'unités cumulatives de plasma ^c (IC95%)	3,9 (3,5 à 4,4)	4,1 (3,6 à 4,6)	0,96 (–∞ à 1,15) p = 0,008
Nombre moyen d'unités cumulatives de composantes allogéniques du sang après 7 jours (IC95%)	22,5 (20,5 à 24,7)	22,3 (20,3 à 24,5)	1,01 (0 à 1,15) p = 0,005

Abréviation : IC : intervalle de confiance.

^a Ratio des moyennes des moindres carrés entre les groupes.

^b Valeur de p au test de non-infériorité.

^c Nombre d'unités cumulatives moyen (moindres carrés) de globules rouges, de plaquettes ou de plasma administrées au cours des 24 heures suivant la fin de la CEC.

Les résultats montrent que la dose de 4 g de concentré de fibrinogène est non inférieure à 10 unités de cryoprécipités quant au nombre d'unités cumulatives de composantes allogéniques du sang administrés au cours des 24 h suivant la fin de la CEC. Les paramètres d'évaluation exploratoires, dont le nombre d'unités cumulatives des composantes allogéniques individuelles (globules rouges, plaquettes et plasma) après 24 h et le nombre d'unités cumulatives après 7 jours, sont également non inférieurs entre les deux produits de fibrinogène.

Le profil d'innocuité du concentré de fibrinogène est jugé adéquat et comparable à celui du cryoprécipité. Les événements indésirables rapportés dans l'étude apparaissent majoritairement liés à l'intervention chirurgicale plutôt qu'aux produits d'investigation. Le pourcentage plus élevé de mortalité à 28 jours pour les patients traités avec le concentré de fibrinogène (1,6 %) est conséquent avec le nombre plus élevé de patients en état critique à leur entrée en chirurgie dans ce même groupe.

Perspective des experts

Le délai de réception d'environ 45 min pour les produits de fibrinogène rapporté dans l'étude FIBRES est similaire à ceux observés au Québec, surtout dans les grands centres. Les experts sont d'avis qu'une période d'observation de 48 h pour l'évaluation du paramètre d'évaluation principal aurait été préférable pour couvrir l'entièreté des besoins transfusionnels. Cette décision ne remet pas en question la validité interne du paramètre principal d'évaluation.

Les experts précisent que l'étude permet de conclure que la dose de 4 g de concentrés de fibrinogène est non inférieure à 10 unités de cryoprécipités dans le contexte de la chirurgie cardiaque avec CEC. Toutefois, les données présentées ne permettent pas de conclure que ces doses sont les quantités minimales requises pour traiter l'hypofibrinogénémie acquise. En contexte de soins, les besoins du patient sont constamment réévalués et les doses de fibrinogène ou de cryoprécipités doivent être ajustées en conséquence.

5.2.2 Étude FORMA-05

L'étude FORMA-05 est un essai de phase II, monocentrique, à répartition aléatoire et contrôlé par le cryoprécipité [Roy *et al.*, 2020]. L'objectif était de comparer l'efficacité hémostatique et l'innocuité du concentré de fibrinogène humain comparativement au cryoprécipité comme source de fibrinogène pour les patients hémorragiques présentant un déficit acquis en fibrinogène en cas de chirurgie cytoréductrice pour un pseudomyxome péritonéal. L'étude a été réalisée chez 45 adultes qui ont subi une chirurgie cytoréductrice avec chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique pour un pseudomyxome péritonéal et chez qui le risque de saignement, estimé entre 60 et 90 min après le début de la chirurgie, était ≥ 2 L. Les patients ont été répartis selon un ratio de 1:1 pour recevoir 4 g de concentré de fibrinogène ou 10 unités de cryoprécipités durant l'intervention chirurgicale. Des doses intraopératoires supplémentaires et des doses postopératoires pouvaient être administrées selon la qualité du caillot et le jugement du clinicien. L'utilisation d'acide tranexamique était permise selon les pratiques cliniques.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était l'efficacité hémostatique globale, sous forme binaire de succès ou d'échec, combinant l'efficacité hémostatique intraopératoire et 24 h postchirurgie selon un algorithme prédéfini. Le chirurgien et l'anesthésiste ont évalué l'efficacité hémostatique intraopératoire et postopératoire selon deux échelles prédéfinies (détails à l'annexe D). Le Comité indépendant de surveillance des données et d'évaluation des effets (IDMEAC, Independent Data Monitoring and Endpoint Adjudication Committee) a également évalué l'efficacité hémostatique intraopératoire. L'évaluation de la non-infériorité entre le concentré de fibrinogène et le cryoprécipité a été réalisée *post hoc* à l'aide du test Farrington-Manning avec une marge de 0,2.

Globalement, l'étude est jugée de faible qualité méthodologique (détails à l'annexe C). L'étude était initialement construite pour l'évaluation de la supériorité du concentré de fibrinogène par rapport aux cryoprécipités. Le nombre de patients est trop faible pour apprécier la non-infériorité du concentré de fibrinogène. La répartition aléatoire a été

réalisée adéquatement (1:1). Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population *per protocol*, ce qui représente une faiblesse importante.

Tableau 3 Principaux résultats sur l'efficacité *per protocol* de l'étude FORMA-05

Paramètre d'évaluation	Concentré de fibrinogène humain (N = 21)	Cryoprécipité (N = 22)
Évaluation du taux de succès ^a (IC 95%)	100 % (83,9-100,0) ^b	100 % (84,6-100,0)
Efficacité hémostatique intrachirurgicale évaluée par les chirurgiens et anesthésistes	Excellente : 61,9 % Bonne : 33,3 % Modérée : 4,8 %	Excellente : 54,6 % Bonne : 27,3 % Modérée : 18,2 %
Efficacité hémostatique intrachirurgicale évaluée par l'IDMEAC	Excellente : 61,9 % Bonne : 33,3 % Modérée : 4,8 %	Excellente : 50,0 % Bonne : 22,7 % Modérée : 27,3 %
Autres paramètres d'intérêt		
Unités moyennes de globules rouges reçues pendant la chirurgie jusqu'à 10 jours après ^c (ET)	2,7 (2,0)	2,1 (1,8)
Délai entre le début de la chirurgie et la disponibilité du produit, heures (ET)	1,52 (0,13) ^d	2,30 (0,33)
Délai entre le début de la chirurgie et l'administration du produit, heures (ET)	2,02 (0,22) ^d	2,42 (0,33)

Abréviations et acronyme : ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IDMEAC : Independent Data Monitoring and Endpoint Adjudication Committee.

^a Le taux de succès était prédéfini selon un algorithme comprenant l'efficacité hémostatique évaluée à la fin de la chirurgie et 24 h plus tard. L'hématologue et l'IDMEAC ont jugé l'efficacité hémostatique postopératoire excellente pour tous les patients traités avec le concentré de fibrinogène ou le cryoprécipité.

^b Valeur de p pour l'analyse de non-infériorité (*post hoc*) de 0,0095.

^c Valeurs pour la population en intention de traiter.

^d Valeur de p < 0,0001 (test de t bilatéral apparié avec un niveau de confiance de 5 %).

Les résultats au paramètre principal suggèrent une efficacité hémostatique comparable entre le concentré de fibrinogène et les cryoprécipités. Les résultats aux paramètres secondaires d'intérêt abondent dans le même sens. Le fait que les scores à l'échelle d'efficacité hémostatique intraopératoire sont comparables entre les deux groupes d'évaluateurs confirme une faible variabilité selon la méthode d'évaluation employée.

Le profil d'innocuité du concentré de fibrinogène est jugé adéquat et comparable à celui du cryoprécipité. Le nombre de patients est toutefois trop faible pour tirer des conclusions uniquement sur les résultats d'innocuité de l'étude FORMA-05.

Perspective des experts

Les experts jugent que les grilles employées pour l'évaluation du paramètre principal dans l'étude FORMA-05 sont empreintes de biais importants qui rendent l'évaluation de l'efficacité hémostatique difficile. Ceux-ci notent toutefois que la répartition aléatoire des patients devrait distribuer ces biais en parts égales entre les deux groupes.

L'administration exclusive de culots de globules rouges postchirurgie est conséquente avec ce qui est attendu pour ce type d'intervention chirurgicale.

Le délai entre le début de la chirurgie et l'administration du concentré de fibrinogène s'est effectué en moyenne 0,40 h plus rapidement qu'avec les cryoprécipités. Selon les

experts, cette différence est de l'ordre de ce qui est attendu lorsque les concentrés de fibrinogène sont directement disponibles au bloc opératoire comparativement à la banque de sang.

5.3 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle, socioculturelle et clinique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique.

5.3.1 Dimensions socioculturelle et populationnelle

- Depuis la publication de l'étude FIBRES, il y a un engouement pour l'utilisation de concentrés de fibrinogène comme traitement de l'hypofibrinogénémie acquise.
- Le concentré de fibrinogène humain Fibryga^{MC} est le seul à avoir obtenu une homologation de Santé Canada pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical.
- Le standard de soin pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical est le cryoprécipité. L'administration de cryoprécipités est associée à des risques très faibles de réactions transfusionnelles et de contamination par un agent pathogène émergent.

5.3.2 Dimension clinique

- Une dose de 4 g de concentré de fibrinogène est jugée non inférieure à 10 unités de cryoprécipités dans le contexte de chirurgie cardiaque avec CEC.
- Le profil d'innocuité du concentré de fibrinogène apparaît satisfaisant et comparable à celui des cryoprécipités.
- Les conclusions de l'étude FIBRES sont généralisables aux conditions médicales où l'hypofibrinogénémie acquise est clairement démontrée (p. ex. la CEC, les hémorragies obstétricales et les chirurgies hépatiques).
- Les experts consultés n'anticipent pas d'enjeux pour l'utilisation du concentré de fibrinogène pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise chez la population pédiatrique.

5.3.3 Incertitudes

- Les conséquences de l'utilisation du concentré de fibrinogène sur les délais d'administration demeurent incertaines.
- Aucune donnée relative aux avantages potentiels du produit sur la qualité de vie n'a été repérée.

6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE FIBRYGA^{MC}

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du concentré de fibrinogène Fibryga^{MC} est reconnue comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats de l'étude canadienne FIBRES sont suffisants pour reconnaître la non-infériorité du concentré de fibrinogène comparativement aux cryoprécipités dans la prise en charge des saignements liés à l'hypofibrinogénémie acquise en contexte de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.
- Les résultats de l'étude FORMA-05 appuient l'utilisation du concentré de fibrinogène dans des contextes chirurgicaux autres que la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.
- Les membres reconnaissent que le concentré de fibrinogène et les cryoprécipités partagent un profil d'effets indésirables similaire. Ils estiment par ailleurs que les risques de réactions transfusionnelles et de transmission d'agents infectieux inconnus associés aux cryoprécipités sont très faibles.
- Le concentré de fibrinogène représente une option thérapeutique de remplacement par rapport aux cryoprécipités, qui comblerait en partie le besoin de santé jugé faible pour le contexte de prise en charge de l'hypofibrinogénémie acquise en contexte chirurgical.
- Selon les membres du comité, les conclusions sur la valeur thérapeutique du concentré de fibrinogène s'appliquent aux conditions médicales où l'hypofibrinogénémie acquise est clairement démontrée.

7 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

7.1 Liste des produits du système du sang du Québec et processus d'appel d'offres d'Héma-Québec

Pour qu'un agent thérapeutique dérivé du sang ou qui remplace un facteur sanguin puisse être distribué et utilisé au Québec, deux étapes doivent être franchies :

- L'agent thérapeutique doit être inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ajoute les produits à la *Liste* à la suite des recommandations de l'INESSS et du CCNMT.
- L'agent thérapeutique doit remporter un appel d'offres publié par Héma-Québec pour l'approvisionnement de plusieurs de ses produits. Seuls les agents thérapeutiques inscrits sur la *Liste* peuvent participer à ces appels d'offres. Ainsi, ce ne sont pas tous les produits inscrits sur la *Liste* qui peuvent être distribués à un moment donné.

Dans certains scénarios, par exemple afin d'éviter les ruptures de stock ou de continuer le traitement des patients en cas d'intolérance à un produit, Héma-Québec peut désigner plus d'un produit par catégorie à des fins de distribution pour la même indication. Un de ces produits sera toutefois privilégié pour la distribution. Des contrats de gré à gré peuvent également être établis entre Héma-Québec et certains fournisseurs, selon les circonstances et les besoins.

7.2 Production et distribution des produits du sang labiles

Héma-Québec est responsable de l'approvisionnement en produits sanguins et de la distribution de ces produits dans les centres hospitaliers qui possèdent une banque de sang. Ces produits comprennent les culots globulaires, les plaquettes, les granulocytes, le plasma et les cryoprécipités. Le Québec couvre généralement ses besoins en produits labiles, bien qu'il ne soit pas à l'abri de pénuries et que la recherche de donneurs soit une activité constante. De plus, certains dons prélevés au Québec peuvent entrer dans la fabrication de produits sanguins stables qui seront par la suite redistribués à la population québécoise (facteurs de coagulation, fibrinogène, albumine).

7.3 Utilisation des cryoprécipités et du fibrinogène en contexte réel de soins

Contrairement aux cryoprécipités qui doivent demeurer congelés jusqu'à leur utilisation, la stabilité à température ambiante du concentré de fibrinogène lui permettrait d'être disponible directement au bloc opératoire. Pour cette raison, les experts sont d'avis que les concentrés de fibrinogène ont la capacité de réduire les délais d'administration en cas d'hypofibrinogénémie acquise. Toutefois, afin que cette réduction des délais se concrétise, plusieurs conditions devront être remplies. En effet, une décentralisation de la

gestion des stocks est possible pour le fibrinogène, mais pas pour les cryoprécipités. Le fibrinogène pourrait être préparé directement à la salle d'opération plutôt qu'à la banque de sang comme c'est le cas actuellement. Toutefois, des changements organisationnels permettant d'assurer le respect des normes de formation et de traçabilité des produits seraient requis.

Le plasma, à partir duquel plusieurs produits sanguins labiles dont les cryoprécipités sont fabriqués, est une denrée rare et précieuse pour Héma-Québec. Advenant la distribution de Fibryga^{MC}, une réduction de la demande en cryoprécipités ne devrait pas mener à des surplus ou à des pertes de cryoprécipités. Une production minimale de cryoprécipités doit être prévue pour maintenir une expertise dans leur production.

Perspective des experts

Les experts soulignent l'absence de mesures de contrôle strictes liées à l'utilisation des produits sanguins labiles dans les banques de sang. Par conséquent, advenant l'ajout de Fibryga^{MC} sur la *Liste* pour traiter l'hypofibrinogénémie acquise, une restriction de son utilisation à l'aide de critères est peu réaliste et un usage non optimal, notamment associé à une utilisation hors indication, est possible. Les experts sont toutefois d'avis que des recommandations plus restrictives que l'indication reconnue par Santé Canada pourraient aider les banques de sang à mieux circonscrire l'utilisation potentielle du concentré de fibrinogène pour l'hypofibrinogénémie acquise.

Contrairement aux cryoprécipités qui doivent demeurer congelés jusqu'à leur utilisation, la stabilité à température ambiante du concentré de fibrinogène lui permettrait d'être disponible directement au bloc opératoire. Pour cette raison, les experts sont d'avis que les concentrés de fibrinogène ont la capacité de réduire les délais d'administration en cas d'hypofibrinogénémie acquise. Toutefois, afin que cette réduction des délais se réalise, plusieurs conditions devront être remplies. En effet, la décentralisation de la gestion des stocks est possible pour le fibrinogène, mais pas pour les cryoprécipités. Le fibrinogène pourrait être préparé directement à la salle d'opération plutôt qu'à la banque de sang comme c'est le cas actuellement pour les cryoprécipités. La formation d'autres professionnels de la santé pourrait par ailleurs permettre de libérer les technologistes dans les banques de sang. À cet égard, des changements organisationnels permettant d'assurer le respect des normes de formation et de traçabilité des produits seraient requis.

Concernant l'expertise nécessaire pour la transformation de produits labiles en produits sanguins stables, les experts sont d'avis que l'augmentation de l'utilisation de concentré de fibrinogène au détriment des cryoprécipités pourrait compromettre la capacité de transformation du Québec à produire ces derniers. Puisque les cryoprécipités sont utilisés pour le traitement d'autres conditions que le déficit acquis en fibrinogène, l'impact de la distribution des concentrés de fibrinogène sur les capacités de transformation du Québec devrait être faible.

8 DIMENSION ÉCONOMIQUE

8.1 Analyse d'efficacité

8.1.1 Revue de la littérature

En raison du contexte de la demande (détails à la section 1.1), aucune analyse (efficacité et impact budgétaire) n'a été soumise par le fabricant.

Lors de la revue rapide de la littérature scientifique, une étude économique américaine a été repérée dans laquelle l'utilisation de cryoprécipités était comparée à celle du concentré de fibrinogène lors d'interventions chirurgicales dans une analyse de minimisation des coûts [Okerberg *et al.*, 2016]. Bien que les résultats de cette étude ne soient pas transférables au contexte de soins du Québec, l'analyse réalisée par l'INESSS reprend partiellement la méthodologie employée en incluant des pertes et le temps de préparation.

8.1.2 Modèle économique utilisé

Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité présumées similaires entre l'utilisation de cryoprécipités et de concentré de fibrinogène pour le traitement de patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène lors d'interventions chirurgicales, une analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS pour évaluer l'efficacité de Fibryga^{MC} par rapport au cryoprécipité distribué par Héma-Québec.

Fibryga^{MC} est indiqué pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène qui comprend l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie ainsi que le traitement d'un déficit acquis en fibrinogène lors d'interventions chirurgicales. Pour l'analyse principale, le comparateur sélectionné est le cryoprécipité en raison de son indication reconnue pour le traitement de patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène lors d'interventions chirurgicales.

Un autre concentré de fibrinogène, RiaSTAP^{MC}, est actuellement distribué par Héma-Québec¹ pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène, qui comprend l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie, au coût de ■■■ \$ le gramme pour l'année financière 2021-2022. Puisque les deux concentrés de fibrinogène ont été jugés comparables par l'INESSS lors de leur évaluation pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène [INESSS, 2018a; INESSS, 2018b] et compte tenu des risques d'un usage non optimal soulevés par les experts (section 7.3), RiaSTAP^{MC} a été inclus comme comparateur en analyse secondaire.

¹ Liste des produits stables distribués par Héma-Québec (15-07-2021). Disponible à : <https://www.hema-quebec.gc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/produits/Liste-PS-HQ.pdf> (consulté le 13 avril 2022).

Les conclusions de l'analyse d'efficacité excluent des impacts potentiels sur le prix d'autres produits qui peuvent être affectés par des ententes commerciales confidentielles. Par exemple, le concentré de fibrinogène étant obtenu à partir du plasma sanguin, certaines ententes commerciales pourraient couvrir l'achat de surplus de plasma et contenir des rabais conditionnels sur divers produits dérivés à partir du plasma sanguin comme les immunoglobulines, l'albumine et le complexe prothrombinique.

Tableau 4 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts

Produit du système du sang	Coût d'acquisition	Temps préparation ^a (minutes)	Coût préparation ^b	Perte considérée ^c	Coût total
	(1)	(2)	(3) = (2) x Taux horaire.	(4)	(5) = (1) + (3)
Fibryga ^{MC} , 5 grammes	■ \$	45	32,94 \$	4 %	■ \$
Cryoprécipité, 13 unités	■ \$	45	32,94 \$	2 %	■ \$

^a Le temps de préparation est tiré de l'étude FIBRES.

^b Le coût de préparation est calculé à partir du temps de préparation et du taux horaire d'un employé régulier travaillant au centre d'activité 6600 Laboratoires de biologie médicale en tenant compte des heures travaillées et non travaillées évaluées à 43,92 \$ par heure travaillée.

^c La proportion de perte est calculée à partir des doses moyennes de l'étude FIBRES et du format commercialement distribué.

8.1.5 Analyse secondaire

En comparaison avec l'autre concentré de fibrinogène humain, RiaSTAP^{MC} de CSL Behring, indiqué pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène, le coût par gramme de Fibryga^{MC} ■■■■■, toutes choses étant égales par ailleurs.

Au prix soumis par le fabricant, le traitement par Fibryga^{MC} est une option thérapeutique plus efficace que les cryoprécipités actuellement distribués au Québec. Fibryga^{MC} est une option thérapeutique ■■■■■ que le second concentré de fibrinogène humain inscrit à la Liste, soit RiaSTAP^{MC}.

8.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à la distribution potentielle de Fibryga^{MC} pour le traitement de patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène lors d'interventions chirurgicales. Les données relatives aux parts de marché de différentes stratégies ont été prises auprès d'experts consultés œuvrant en contexte de soins du Québec et basées sur les prévisions provinciales en produits du système du sang effectuées par le MSSS, en collaboration avec le CCNMT et Héma-Québec.

nécessiteraient un apport en fibrinogène attribuable à une hypofibrinogénémie acquise. Le nombre a été établi entre 5 164 et 14 127 interventions lors de l'analyse de sensibilité déterministe.

Tableau 6 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT						
INESSS	Établissement	2 135 385 \$	3 202 049 \$	3 202 049 \$	8 539 484 \$	
	Intervention	2 078	3 116	3 116	8 310	
IMPACT NET						
INESSS	Établissement	- 1 844 939 \$	- 2 766 521 \$	- 2 766 521 \$	- 7 377 980 \$	
	Total	- 1 844 939 \$	- 2 766 521 \$	- 2 766 521 \$	- 7 377 980 \$	
	Analyse de sensibilité	Sur 3 ans, la réduction des coûts inférieure ^a				- 1 951 646 \$
		Sur 3 ans, la réduction des coûts supérieure ^b				- 14 200 162 \$

^a basé sur un scénario où le prix du Fibryga^{MC} est de ■■■ \$, perte minimale (■■■ %), des parts de marché de ■■■ % à l'an 1, ■■■ % pour les années subséquentes et 28 % d'augmentation liée à un usage non optimal du produit.

^b basé sur un scénario où le prix du Fibryga^{MC} est de ■■■ \$, perte maximale (■■■ %), des parts de marché de ■■■ % à l'an 1 et ■■■ % pour les années subséquentes.

Au prix soumis par le fabricant, la distribution de Fibryga^{MC} pour la prise en charge de l'hypofibrinogénémie acquise pourrait entraîner une diminution des dépenses estimée à 7,4 M\$ pour les trois prochaines années.

8.3 Principaux constats et incertitudes – dimensions organisationnelle et économique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des critères.

Dimension organisationnelle

- Selon les experts, il y a des risques de dérapage dans l'utilisation des concentrés de fibrinogène. Des critères d'utilisation plus restrictifs pourraient aider à mieux circonscrire leur usage en contexte opératoire.
- Les concentrés de fibrinogène ont la capacité de réduire les délais d'administration en cas d'hypofibrinogénémie acquise si leur distribution est décentralisée et si le personnel du bloc opératoire est adéquatement formé.
- Une augmentation de l'utilisation des concentrés de fibrinogène au détriment des cryoprécipités pourrait avoir un impact à moyen terme sur la capacité de transformation des produits sanguins et soulève l'enjeu de l'expertise minimale à conserver pour maintenir un certain niveau d'autonomie et d'indépendance dans le domaine médical.

Dimension économique

- Le coût du traitement avec Fibryga^{MC} est moins élevé que celui avec ses comparateurs. Sur la base d'une valeur thérapeutique jugée comparable à celle des cryoprécipités et de l'autre concentré fibrinogène humain, Fibryga^{MC} est considéré efficient.
- Pour obtenir un coût de traitement identique [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Pour obtenir un coût de traitement identique
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Au prix actuellement soumis, la distribution de Fibryga^{MC} entraînerait une réduction des coûts d'environ 7,4 M\$ sur 3 ans.

9 DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES

Délibération sur l'ensemble des critères

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis d'ajouter le concentré de fibrinogène Fibryga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent une valeur thérapeutique non inférieure au concentré de fibrinogène par rapport aux cryoprécipités pour la prise en charge des saignements périopératoires chez les patients atteints d'hypofibrinogénémie acquise.
- Au prix soumis par le fabricant, le traitement par Fibryga^{MC} est une option thérapeutique plus efficiente que les cryoprécipités actuellement distribués au Québec.
- Les membres soulignent que l'utilisation des cryoprécipités est associée à des pertes. Ils rappellent que le sang est une ressource précieuse et limitée dont l'utilisation doit être faite judicieusement par le système de soins. Toute réduction des pertes de produits sanguins devrait donc être valorisée.
- La distribution de Fibryga^{MC} pour la prise en charge de l'hypofibrinogénémie acquise engendrerait une réduction des coûts estimée à 7,4 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des trois prochaines années.
- Les membres sont d'avis que le concentré de fibrinogène a le potentiel de réduire les délais d'administration en contexte chirurgical si sa préparation est faite au bloc opératoire plutôt qu'à la banque de sang. Ils ajoutent toutefois que les conséquences d'une administration plus rapide du concentré de fibrinogène n'ont pas été investiguées.

Recommandation de l'INESSS sur Fibryga^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter le concentré de fibrinogène Fibryga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement complémentaire durant la prise en charge de saignements sévères non contrôlés survenant au cours d'interventions chirurgicales chez les patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène.

RÉFÉRENCES

- Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32(1):88-120.
- Callum J, Farkouh ME, Scales DC, Heddle NM, Crowther M, Rao V, et al. Effect of fibrinogen concentrate vs cryoprecipitate on blood component transfusion after cardiac surgery: The FIBRES randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(20):1966-76.
- 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.
- Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins (CCNSPS). Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise. Ottawa, ON : CCNSPS; 2018. Disponible à : https://nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/NAC_fibrinogen_concentrate_FINAL_FR.pdf.
- Héma-Québec. Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Édition septembre 2021. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2021. Disponible à : <https://www.hema-quebec.gc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/PUB-00035.pdf>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Fibryga^{MC} – Concentré de fibrinogène (humain). Québec, Qc : INESSS; 2018a. Disponible à : https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Juillet_2018/INESSS_Fibriga_300718.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). RiaSTAP^{MC} – Concentré de fibrinogène (humain). Québec, Qc : INESSS; 2018b. Disponible à : https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Juillet_2018/INESSS_RiaSTAP_300718.pdf.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(6):332-95.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(3):304-26.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : Fibryga® – Concentré de fibrinogène (humain). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064283.PDF.

- Okerberg CK, Williams LA 3rd, Kilgore ML, Kim CH, Marques MB, Schwartz J, Pham HP. Cryoprecipitate AHF vs. fibrinogen concentrates for fibrinogen replacement in acquired bleeding patients – An economic evaluation. *Vox Sang* 2016;111(3):292-8.
- 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.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fifth edition. *Crit Care* 2019;23(1):98.
- Vlaar AP, Dionne JC, de Bruin S, Wijnberge M, Raasveld SJ, van Baarle FE, et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: A clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2021;47(12):1368-92.

*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

