INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

AVIS

Évaluation de deux produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Transmission au ministre : 29 mai 2018
Publication officielle : 30 juillet 2018

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

Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

Québec

Évaluation de deux produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Transmission au ministre : 29 mai 2018
Publication officielle : 30 juillet 2018

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.

Chaque produit sanguin a été évalué avec une approche méthodologique qui prend en considération, notamment, les facteurs suivants :

- les indications et l'utilité clinique du produit;
- l'efficacité et la valeur thérapeutique du produit;
- l'innocuité, le mode d'administration et la méthode d'inactivation des pathogènes;
- le coût et les impacts budgétaires.

Équipe de projet

Direction
Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

Professionnels scientifiques
Simon Bélanger, M. Sc., MBA
Phuong Hua, M.Sc.,
Julie Nieminen, Ph. D.

Avec la collaboration de
Isabelle Ganache, Ph. D.

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Josée De Angelis, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018
Bibliothèque et Archives Canada, 2018
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-81992-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

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 deux produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 2018. 49 p.

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

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe d'experts :

M^{me} Suzanne Deschênes Dion est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants;

M^{me} Julie Girard est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants;

D^{r} Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

GROUPE D'EXPERTS – PRODUITS SANGUINS STABLES

Membres

Suzanne Deschênes Dion
- Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Julie Girard
- Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Saguenay - Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Marianne Lavoie, M.D.
- Hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

Anne-Sophie Lemay, M.D.
- Hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

Benjamin Rioux-Massé, M.D.
- Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

Georges-Étienne Rivard, M.D.
- Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président

Dr Stéphane P. Ahern
- Interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

M. Luc Poirier
- Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

Dre Julie Bergeron
- Interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Dr Jacques Bouchard
- Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Bournival
- Pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté
- Pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau
- Pharmacien, chef adjoint 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

Dre Sylviane Forget
- Gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfant – Centre universitaire de santé McGill

Dr 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

M. Bernard Keating
- Professeur associé, Faculté de théologie et de science religieuses, Université Laval

Me Thérèse Leroux
- Professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

Dr Jacques Morin
- Gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Daniel Reinharz
- Professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

Dr Daniel Rizzo
- Médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

Dre Geneviève Soucy
- Microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

Mme Rosanna Baraldi

Mme Marie-France Boudreault

LISTE DES PRODUITS ANALYSÉS

Fibryga[MC] – Concentré de fibrinogène (humain) 1
RiaSTAP[MC] – Concentré de fibrinogène (humain) 27

FIBRYGA[MC] – CONCENTRÉ DE FIBRINOGÈNE (HUMAIN)

Avis d'évaluation publié le 30 juillet 2018

SOMMAIRE

Les maladies liées à une déficience congénitale en fibrinogène sont l'afibrinogénémie (absence totale de fibrinogène), l'hypofibrinogénémie (quantités insuffisantes de fibrinogène produites) et la dysfibrinogénémie (mauvaise qualité du fibrinogène). Les individus qui en sont atteints souffrent de saignements excessifs ou d'épisodes thromboemboliques.

Fibryga[MC] 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.

Efficacité

- Fibryga[MC] a été jugé bioéquivalent à un comparateur par les auteurs de l'étude FORMA-01;
- Le traitement prophylactique permet de restaurer la fonction hémostatique chez les patients selon des tests en laboratoire;
- Les taux de succès clinique du traitement sont de 95,7 % (déterminé par le clinicien) et de 100 % (déterminé par un comité indépendant);
- L'efficacité périopératoire a été jugée excellente ou bonne pour la totalité des chirurgies.

Innocuité

- Deux effets indésirables ont été reliés à l'utilisation de Fibryga[MC], une pyrexie modérée ainsi qu'une réaction allergique cutanée mineure;
- Tous les autres paramètres physiologiques testés étaient normaux;
- Aucun décès, aucune réaction allergique grave, aucun événement thromboembolique n'a été répertorié;
- Aucune séroconversion n'a été observée pour le VIH, VHA, VHB, VHC ou le parvovirus B19 bien que seulement une très petite population ait été étudiée.

Recommandations des organisations d'intérêt

Selon trois organisations (CSH, AHCDO et BCSH), l'utilisation de concentré de fibrinogène pour le traitement de l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie congénitales est le produit à privilégier, par rapport au plasma et au cryoprécipité, puisqu'il comprend une étape d'inactivation des pathogènes. Une seule organisation (NORD) recommande préférablement le cryoprécipité.

Impact budgétaire

- L'ajout de Fibryga[MC] pourrait générer des coûts supplémentaires en fibrinogène d'environ [redacted] $ pour le total des trois premières années, et cela, en considérant une prise progressive du marché du fibrinogène;
- Dans l'éventualité où Fibryga[MC] détiendrait [redacted] % de ce marché, des coûts supplémentaires de près de [redacted] $ sont prévus pour cette même période.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Fibryga[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Concentré de fibrinogène (humain). Poudre lyophilisée à reconstituer pour l'obtention d'une solution injectable pour perfusion, 1 g/flacon.

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 7 juin 2017

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 10 octobre 2017

Identification numérique de drogue (DIN) : 02464616

Date de commercialisation[1] du produit au Canada : à venir

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

D[re] Stéphanie Cloutier

[1] Date à partir de laquelle le produit a été disponible sur le marché canadien.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Fibryga[MC] (concentré de fibrinogène humain) est une préparation lyophilisée stérile composée de fibrinogène purifié. Fibryga[MC] se présente sous forme de poudre à reconstituer pour obtention d'une solution injectable par voie intraveineuse (pour perfusion). Il ne contient aucun agent de conservation. Les composants utilisés pour le conditionnement ne contiennent pas de latex [Octapharma Canada, 2017].

Figure 1 Contenu du paquet de Fibryga[MC]

Source : Octapharma Canada Inc.

Chaque flacon de Fibryga[MC] reconstitué[2] contient 1 g (20 mg/ml) d'ingrédients actifs du fibrinogène humain. Chaque paquet contient un flacon en verre de Fibryga[MC], un dispositif de transfert (Octajet[MC]), un filtre à particules et la notice. Le flacon d'eau pour injection est fourni gratuitement mais doit être commandé individuellement.

La quantité (par unité posologique de 1 g) des ingrédients est présentée au Tableau 1.

Tableau 1 Liste des ingrédients après reconstitution de Fibryga[MC] (50 ml d'eau)

INGRÉDIENTS	QUANTITÉ PAR UNITÉ POSOLOGIQUE DE 1 g (mg)	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (mg/ml)
PRINCIPE ACTIF		
Fibrinogène humain	1 000	20
EXCIPIENTS		
Chlorure de sodium	300	6
Citrate de sodium dihydraté	75	1,5
Glycine	500	10
Chlorhydrate de L-arginine	500	10

Source : Octapharma Canada, 2017.

2.2 Origine du produit

Fibryga[MC] est une préparation lyophilisée stérile composée de fibrinogène purifié dérivé du plasma humain. Il est préparé à la suite d'une série d'étapes de précipitation, de filtration et de chromatographie. Le plasma utilisé pour la fabrication de Fibryga[MC]

[2] Le volume de remplissage nominal est de 50 ml.

provient de centres de plasmaphérèse et de banques communautaires de sang des États-Unis accrédités par la Food and Drug Administration (FDA) [Octapharma Canada, 2017].

3 INDICATION

3.1 Indication

Fibryga[MC] 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 congénitales [Octapharma Canada, 2017].

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans) :

Les études effectuées avec Fibryga[MC] comportaient huit sujets pédiatriques âgés de 12 à 17 ans [Octapharma Canada, 2017]. Aucune donnée relative aux patients de moins de 12 ans n'est disponible.

Femmes enceintes ou qui allaitent :

L'innocuité de Fibryga[MC] chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs. Les bienfaits et les risques d'administrer Fibryga[MC] aux femmes enceintes devraient être attentivement évalués [Octapharma Canada, 2017].

L'innocuité du Fibryga[MC] chez la femme qui allaite n'a pas été établie par des essais cliniques. Ce produit doit donc être utilisé avec la plus grande prudence chez les mères qui allaitent [Octapharma Canada, 2017].

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques effectuées avec Fibryga[MC] ne comportaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus; elles ne permettent donc pas de savoir s'ils répondent différemment par rapport aux sujets plus jeunes [Octapharma Canada, 2017].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Fibryga[MC] est contre-indiqué chez les personnes qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité graves immédiates, y compris l'anaphylaxie à Fibryga[MC] ou à ses composants [Octapharma Canada, 2017].

Risques d'infection

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies, tels que des virus et, en théorie, les prions qui sont les agents responsables de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [Octapharma Canada, 2017].

Réactions allergiques

Des réactions allergiques peuvent survenir. En cas de symptômes de réaction allergique ou de signes précoces de réactions d'hypersensibilité (notamment, l'urticaire, l'urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration sifflante, une hypotension et une anaphylaxie), l'administration du produit doit être interrompue immédiatement. Les soins requis dépendent de la nature et de la gravité de la réaction [Octapharma Canada, 2017].

Thrombose

Une thrombose peut survenir spontanément chez les patients atteints d'une déficience en fibrinogène congénitale, avec ou sans l'utilisation d'une thérapie de remplacement du fibrinogène. Les avantages de l'administration du Fibryga[MC] par rapport aux risques d'une thrombose doivent être évalués. Les patients recevant ce produit doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de thrombose [Octapharma Canada, 2017].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse du fibrinogène humain avec d'autres médicaments ni de maladies concomitantes n'a été observée.

3.3 Portrait clinique

Les maladies liées à une déficience en fibrinogène sont classées comme étant congénitales (absence ou déficit génétique en fibrinogène) ou acquises (niveaux de fibrinogène faibles liés à une condition médicale). Les formes congénitales de la maladie sont l'afibrinogénémie qui représente l'absence totale de fibrinogène telle que détectée par un test antigénique alors que dans l'hypofibrinogénémie, des quantités insuffisantes de fibrinogène sont produites (< 1,5 g/l de sang). Dans le cas de la dysfibrinogénémie, c'est la qualité du fibrinogène qui fait défaut [Stanciakova *et al.*, 2016].

D'après les données tirées d'un sondage de 2015 et réalisé dans 111 pays par la Fédération mondiale d'hémophilie, les déficiences en fibrinogène représenteraient 4,2 % des cas de maladies rares de la coagulation [WFH, 2016]. La prévalence de l'afibrinogénémie est estimée à 1 sur 1 000 000 et touche davantage les femmes que les hommes [Stanciakova *et al.*, 2016].

Les individus atteints d'une déficience congénitale en fibrinogène peuvent être asymptomatiques ou encore souffrir de saignements excessifs ou d'épisodes thromboemboliques. Des saignements néonataux du cordon ombilical sont des signes très fréquents chez les patients souffrant d'afibrinogénémie (85 % des cas) mais une survenue plus tardive est aussi possible [Stanciakova *et al.*, 2016].

Dans le passé, les premières stratégies visant à remplacer le fibrinogène faisaient appel à des transfusions de plasma ou de cryoprécipité [Costa-Filho *et al.*, 2016]. Toutefois, le plasma entraîne un risque de surcharge volémique ainsi que de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, des complications pouvant être fatales. De plus, le plasma et le cryoprécipité contiennent de grandes quantités de protéines plasmatiques pouvant entraîner des réactions allergiques [Bornikova *et al.*, 2011]. L'innocuité de ces produits est également une source de risques puisqu'ils ne sont pas traités pour l'inactivation des pathogènes. Avec l'arrivée des concentrés de fibrinogène, une nouvelle stratégie de traitement pour des déficiences congénitales en fibrinogène a vu le jour. Quelle que soit la stratégie de traitement, les profils pharmacocinétiques du fibrinogène dénotent une grande variabilité interpatient. La modulation des doses pour les traitements prophylactiques doit donc être adaptée à chaque patient [Stanciakova *et al.*, 2016].

3.4 Avis des agences réglementaires

Tableau 2 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe concernant Fibryga[MC]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (juin 2017)	Traitement d'épisodes de saignement aigus et la prophylaxie périopératoire chez les patients adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitales.
FDA* (juin 2017)	Traitement d'épisodes de saignement aigus chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans atteints d'une déficience congénitale en fibrinogène, incluant l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie.
EMA† (juillet 2017)	Traitement et prophylaxie périopératoire des hémorragies chez les patients atteints d'hypofibrinogénémie ou d'afibrinogénémie congénitales avec tendance hémorragique. Ce médicament est soumis à une surveillance supplémentaire car c'est un dérivé du sang.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais European Medicines Agency); FDA : Food and Drug Administration.
*Sous le nom Fibryna[MC]. Source : Summary Basis for Regulatory Action – FIBRYNA / Fibrinogen (Human), https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM565170.pdf (consulté le 26 février 2018).
†Source : List of medicinal products under additional monitoring, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf (consulté le 26 février 2018).

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

Trois organisations, soit la Société canadienne d'hémophilie (CSH), l'Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO) et le British Committee for Standards in Haematology (BCSH), privilégient l'utilisation du concentré de fibrinogène, par rapport au plasma et au cryoprécipité, pour le traitement de l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie congénitales puisque la production du concentré de fibrinogène comprend une étape d'inactivation des pathogènes [Mumford *et al.*, 2014; National Blood Authority, 2014; Canadian Hemophilia Society, 2004]. Seule la National Organization for Rare Disorders (NORD) des États-Unis recommande préférablement le cryoprécipité [NORD, 2007].

Canada

La Société canadienne d'hémophilie (CSH) a publié en 2004 une brochure d'information relative à la déficience en facteur 1 (fibrinogène) [Canadian Hemophilia Society, 2004]. Le traitement à l'aide de concentré de fibrinogène est mentionné comme étant le plus fréquemment utilisé au Canada. Les autres options, le plasma et les cryoprécipités, ne sont pas recommandées étant donné les risques de transmission virale et les réactions allergiques graves possibles en raison du grand nombre de substances différentes contenues dans ces produits en plus du fibrinogène.

Australie

Selon les lignes directrices du National Blood Authority (NBA) publiées en 2014, les concentrés de fibrinogène sont indiqués pour le traitement d'épisodes de saignement aigus chez les patients atteints de déficits congénitaux en fibrinogène et sont financés par le *National Blood Agreement*[3]. De plus, la décision de donner un cryoprécipité ou un concentré de fibrinogène doit prendre en compte les risques et les bénéfices relatifs pour chaque patient [National Blood Authority, 2014].

Selon les lignes directrices de *l'Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation* (AHCDO) publiées en 2010, les déficits congénitaux en fibrinogène doivent être traités de préférence à l'aide de concentrés de fibrinogène puisque ceux-ci sont traités pour l'inactivation des virus [AHCDO, 2010].

Royaume-Uni

Selon le British Committee for Standards in Haematology, des recombinants spécifiques ou des concentrés de facteurs plasmatiques ayant été traités pour l'inactivation des pathogènes (virus) doivent être utilisés plutôt que du plasma ou des cryoprécipités [Mumford *et al.*, 2014].

États-Unis

Selon la National Hemophilia Foundation (NHF), le concentré de fibrinogène peut être utilisé pour traiter les patients souffrant d'hypofibrinogénémie ou d'afibrinogénémie congénitales. Les cryoprécipités ne doivent pas être utilisés chez ces patients sauf dans les cas d'urgence lorsqu'un concentré de fibrinogène n'est pas disponible [NHF, 2018].

Selon la National Organization for Rare Disorders (NORD), le traitement de choix pour l'afibrinogénémie est le cryoprécipité. Un concentré de fibrinogène peut être administré mais un risque de maladie infectieuse est possible [NORD, 2007].

[3] Le *National Blood Agreement* détermine les objectifs primaires et secondaires des politiques du gouvernement australien en relation avec le secteur du sang.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de production de Fibryga[MC] (Figure 2) comporte plusieurs étapes permettant d'obtenir un concentré de fibrinogène sous forme de poudre lyophilisée à partir d'un cryoprécipité de plasma.

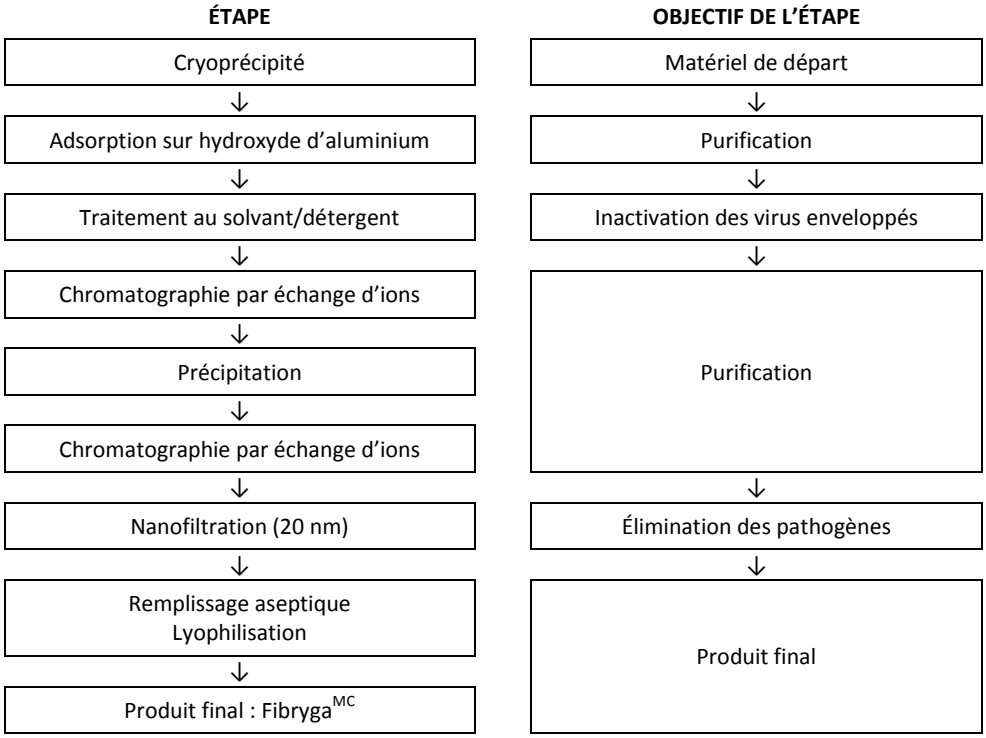


Figure 2 Procédé de fabrication de Fibryga[MC]

La fabrication de Fibryga[MC] intègre deux étapes synergiques d'inactivation des pathogènes; un traitement au solvant/détergent ainsi qu'une nanofiltration avec un filtre de 20 nm. De plus, les étapes de précipitations prévues dans le processus de production contribuent à l'innocuité du produit en réduisant les protéines de prions [Schulz *et al.*, 2018].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Fibryga[MC]

ÉTAPE DE PRODUCTION	FACTEUR DE RÉDUCTION *IN VITRO* (LOG_{10})					
	VIRUS ENVELOPPÉS			VIRUS NON ENVELOPPÉS		PRIONS
	VIH-1	VPP	VDVB	VHA	PVP	HAS 263 K
Précipitations séquentielles	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,69
Traitement S/D	≥ 5,15	6,81	≥ 5,80	n.a.	n.a.	n.a
Nanofiltration	≥ 3,89	≥ 6,34	≥ 4,97	≥ 5,21	4,53	≥ 2,70
Facteur de réduction globale	≥ 9,04	≥ 13,15	≥ 10,77	≥ 5,21	4,53	≥ 4,39

Abréviations : HAS 263K : souche de scrapie (ou tremblante du mouton) adaptée au hamster 263 K; n.a. : non applicable; n.d. : information non disponible (non effectuée); PVP : parvovirus porcin; S/D : solvant/détergent; VDVB : virus de la diarrhée virale bovine; VHA : virus de l'hépatite A; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1; VPP : virus de la pseudorage porcine.

Source : Schulz *et al.*, 2018.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Fibryga[MC] peut être conservé à une température comprise entre 2 °C et 25 °C pendant 36 mois à compter de la date de fabrication [Octapharma Canada, 2017].

La solution reconstituée est stable pendant 24 heures à 25 °C. À moins que la méthode d'ouverture ou de reconstitution empêche le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement [Octapharma Canada, 2017].

5.2 Enjeu d'entreposage

Fibryga[MC] ne doit pas être congelé ni exposé à la lumière [Octapharma Canada, 2017].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Fibryga[MC] doit être administré par voie intraveineuse. La posologie doit être déterminée en fonction de l'étendue de l'hémorragie, des valeurs de laboratoire et de l'état clinique du patient [Octapharma Canada, 2017].

Il est important de déterminer le taux de fibrinogène du patient pour calculer la dose individuelle. Une mesure régulière de la concentration plasmatique de fibrinogène, associée à une surveillance constante de l'état du patient, doit être effectuée afin de déterminer la quantité et la fréquence d'administration.

Des concentrations plasmatiques de fibrinogène de 100 mg/dl pour les saignements mineurs ou les interventions chirurgicales mineures et de 150 mg/dl pour les saignements majeurs ou les interventions chirurgicales majeures sont suggérées par le fabricant.

Calcul de la dose requise – taux de référence du fibrinogène connu

Le calcul de la dose doit être effectué pour chaque patient selon la concentration plasmatique cible du fibrinogène établi et du poids corporel.

$$\text{Dose (mg/kg de poids corporel)} = \frac{[\textbf{Concentration cible} \text{ (mg/dl)} - \textbf{Concentration mesurée} \text{ (mg/dl)}]}{\textbf{1,8} \text{ (mg/dl par mg/kg de poids corporel)}}$$

Abréviations : dl : décilitre, mg : milligramme, kg : kilogramme

Calcul de la dose requise – taux de référence du fibrinogène inconnu

Lorsque le taux de fibrinogène du patient n'est pas connu, le fabricant suggère d'utiliser 60 mg par kg de poids corporel. La surveillance du taux de fibrinogène du patient est suggérée dans ce cas [Octapharma Canada, 2017].

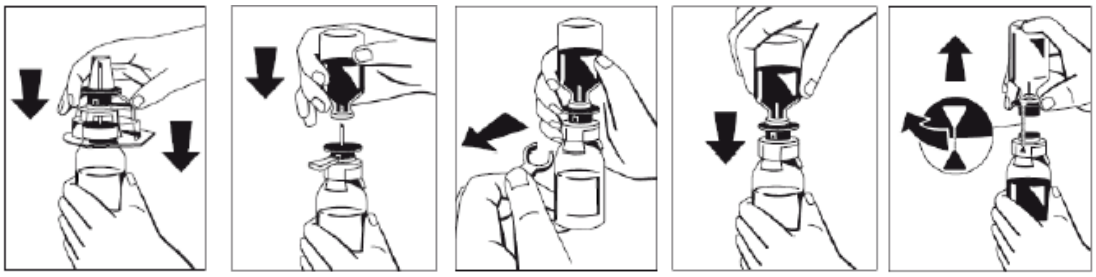
6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Il est important d'attendre que le produit ait atteint la température ambiante avant de procéder à la reconstitution. Le produit ne doit pas contenir de dépôts ou être trouble [Octapharma Canada, 2017].

Fibryga[MC] est distribué avec le dispositif de transfert Octajet[MC]. Ce dispositif est fixé sur le flacon du produit afin d'accueillir le flacon d'eau pour injection (EPI). La Figure 3 présente sommairement les étapes de reconstitution à l'aide du dispositif Octajet[MC]; de plus amples renseignements sont présentés dans la monographie du produit [Octapharma Canada, 2017]. À la suite de la reconstitution, le produit doit être filtré par l'entremise d'un filtre placé sur une seringue (filtre fourni dans la trousse).

L'administration de Fibryga[MC] doit être effectuée lentement par voie intraveineuse avec un débit maximal de 5 ml par minute.

Fibryga[MC] ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.



Placer le dispositif Octajet[MC] sur le flacon de Fibryga[MC].	Retourner le flacon d'EPI sur le dispositif afin de perforer le bouchon.	Retirer l'anneau d'écartement.	Pousser le flacon d'EPI vers le bas.	Retirer le flacon d'EPI en prenant soin d'aligner les indicateurs pour le libérer.

Figure 3 Description sommaire du procédé de reconstitution de Fibryga[MC] à l'aide du dispositif Octajet[MC]

Source : Adapté de Octapharma Canada, 2017.

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le fibrinogène (facteur I) est une protéine soluble du plasma impliquée dans le processus de coagulation. Lors de celle-ci, le fibrinogène est clivé en monomères de fibrine (facteur Ia) par la thrombine (facteur IIa). Une fois formés, les monomères de fibrines seront polymérisés. Une 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, 2017].

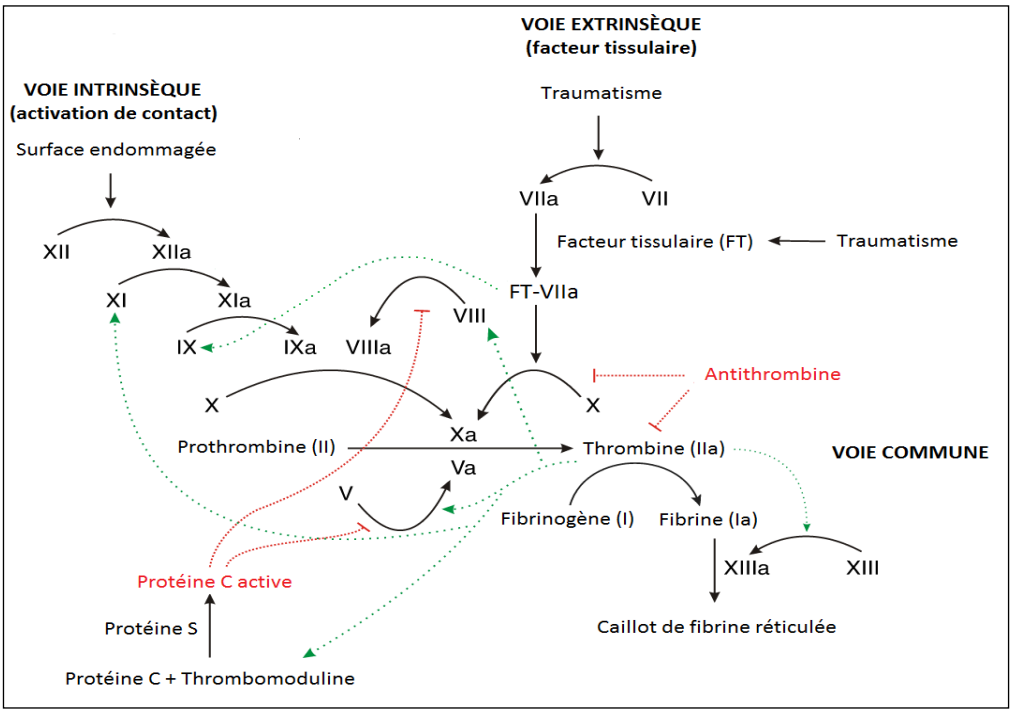


Figure 2 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source : Illustration tirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia (Coagulation sanguine [site Web], disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 15 décembre 2017)).

Note : Les différents facteurs de coagulation sont représentés par leur chiffre romain respectif. La lettre « a » indique la forme active du facteur.

7.2 Pharmacocinétique

Les valeurs pharmacocinétiques ci-dessous proviennent d'une étude clinique (phase II) multicentrique, prospective, ouverte, croisée et randomisée avec un groupe comparateur [Ross *et al.*, 2018]. La concentration plasmatique maximale de fibrinogène est d'environ 1,25 g/l à la suite de l'administration d'une dose unique de 70 mg/kg. Elle est atteinte en une heure suivant l'administration de Fibryga[MC] (voir Tableau 4).

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques de Fibryga[MC] suivant l'administration d'une dose unique de 70 mg/kg chez les patients présentant une déficience congénitale en fibrinogène (afibrinogénémie)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	FIBRYGA[MC]	ET
Demi-vie (h)	75,940	23,831
t_{max} (h)	2,148	1,475
TRM (h)	106,272	30,927
CL (ml/h/kg)	0,665	0,197
ASC_{norm} d'une dose de 70 mg/kg (h*g/l)	113,70	31,54
$V_{éq}$ (ml/kg)	70,158	29,860
C_{max} (g/l)	1,390	0,369
$C_{maxnorm}$ (kg*g/l/mg)	0,018	0,005
RIV incrémentale ([mg/dl]/[mg/kg])	1,787	0,458
RIV classique (%)	64,397	11,519
MCF (mm)	9,68	2,95

Source : Ross *et al.*, 2018.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; ASC_{norm} : aire sous la courbe normalisée en fonction de la dose administrée; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; $C_{maxnorm}$: concentration maximale normalisée pour la dose administrée selon la puissance mesurée; ET : écart-type; MCF : fermeté moyenne du caillot (de l'anglais *mean clot firmness*); RIV : récupération *in vivo*; TRM : temps de résidence moyen; t_{max} : temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale; $V_{éq}$: volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

*Intervalle de confiance à 95 %.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Trois études ont été répertoriées relativement à l'efficacité ou l'innocuité de Fibryga[MC] dans le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène [Lissitchkov *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2018; Schulz *et al.*, 2018].

8.1 Caractéristiques de Fibryga[MC]

La préparation de fibrinogène Fibryga[MC] a une moyenne d'activité spécifique de 98 % de protéine de coagulation alors que le ratio entre la concentration d'antigène et de protéine de coagulation se situe à l'intérieur de la variance attendue pour un tel test avec une valeur de 1,05 mg/mg. Il en est de même pour le ratio entre la concentration de fibrinogène déterminée par la technique de Clauss et celle des protéines de coagulation avec une valeur de 1,08. Ces deux dernières valeurs sont également très près de la valeur théorique de 1,0 pour une préparation de fibrinogène entièrement native [Schulz *et al.*, 2018].

Lors de la cascade de coagulation, le fibrinopeptide A est un sous-produit de l'activation de la thrombine dont la présence en plus grande quantité permet de soupçonner une activation inopinée du fibrinogène lors de la production. Les quantités détectées par Schulz [2018] sont plutôt indicatrices d'un produit stable n'ayant pas subi d'activation. Les quantités de D-dimère et de plasminogène supportent également une très faible fibrinolyse. De plus, très peu de protéines accompagnatrices sont co-purifiées avec le fibrinogène.

Tableau 5 Caractérisation du concentré de fibrinogène Fibryga[MC]

PARAMÈTRES	FIBRYGA[MC] (N=6) MOYENNE ± ET
ACTIVITÉ DU FIBRINOGÈNE	
Activité spécifique protéine coagulation/protéine totale (%)	98 ± 7
Fibrinogène Clauss/protéine coagulation (mg/mg)	1,08 ± 0,09
Antigène fibrinogène/protéine coagulation (mg/mg)	1,05 ± 0,09
PROTÉINES MARQUEURS D'ACTIVATION ET DE FIBRINOLYSE	
Fibrinopeptide A (ng/mg)	0,3 ± 0,1
D-Dimère (ng/mg)	3,7 ± 0,9
Plasminogène (U/mg)	1,8 ± 0,3
PROTÉINES ACCOMPAGNATRICES	
Activité du facteur XIII (UI/mg)	0,20 ± 0,01
Fibronectine (µg/mg)	0,8 ± 0,3
Albumine (mg/mg)	0,02 ± 0,01
Facteur Von Willebrand (UI/mg)	0,01 ± 0,002
Vitronectine (ng/mg)	< 0,001
DISTRIBUTION DE TAILLE (CHROMATOGRAPHIE PAR EXCLUSION DE TAILLE)	
Protéines de haut poids moléculaire (%)	2,8 ± 0,5

Source : Schulz *et al.*, 2018.
Abréviations : ET : écart-type; mg : milligramme; ng : nanogramme; U : unité, µg : microgramme; UI : unité internationale.

La cinétique du pontage des chaînes gamma de Fibryga[MC] a été déterminée afin de démontrer l'intégrité et l'activité biologique du produit. Pour les six lots à l'étude, le profil de pontage était identique et indicatif d'une fonctionnalité maximale. Les valeurs des différents paramètres évalués sont présentées au Tableau 5. L'étude démontre que Fibryga[MC] est une préparation de fibrinogène actif, que c'est un produit stable et que son activité biologique fonctionne au maximum (intégrité).

8.2 Comparaison des concentrés de fibrinogène

L'étude de Ross et ses collaborateurs a comparé les paramètres pharmacocinétiques de Fibryga[MC] avec un produit comparable lors de FORMA-01 [Ross *et al.*, 2018], une étude clinique internationale multicentrique prospective (phase II), randomisée, croisée et ouverte avec un groupe comparateur. Elle a aussi évalué l'efficacité et l'innocuité des produits dans le traitement de l'afibrinogénémie congénitale. Vingt-deux patients de 12 ans et plus souffrant d'un déficit congénital en fibrinogène ont été recrutés dans 10 centres de 6 pays entre juin 2013 et janvier 2015. L'essai a été réalisé en deux périodes de 45 jours (étude en croisée) durant lesquelles les patients recevaient une dose unique de Fibryga[MC] ou de son comparateur selon une distribution aléatoire. La fermeté du caillot (MCF, de l'anglais *maximum clot firmness*) telle que déterminée par thromboélastométrie (ROTEM, Tem International, Munich, Allemagne) a été utilisée comme mesure de l'efficacité des concentrés de fibrinogène.

Tableau 6 Comparaison des profils pharmacocinétiques de Fibryga[MC] et d'un comparateur

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	FIBRYGA[MC]	COMPARATEUR	RATIOS
ASC (h*kg*g/L/ mg)	1,62	1,38	1,196
ASC_{norm} à 70 mg kg^{-1} (g h L^{-1})	113,70	96,39	1,17
$C_{maxnorm}$ (kg*g/L/mg)	0,018	0,018	0,989
C_{max} (g/L)	1,390	1,265	1,091
RIV incrémentale (mg/dL/ aug. par mg/kg)	1,787	1,770	1,005
RIV classique (%)	64,397	66,046	0,972
t_{max} (h)	2,148	1,417	1,51
Demi-vie (h)	75,940	69,378	1,080
TRM (h)	106,272	98,977	1,061
CL (mL/h/kg)	0,665	0,804	0,836
$V_{éq}$ (mL/kg)	70,158	76,631	0,886
MCF (mm)	9,68	10,00	0,96

Source : Ross *et al.*, 2018.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; ASC_{norm} : aire sous la courbe normalisée en fonction de la dose administrée; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; $C_{maxnorm}$: concentration maximale normalisée pour la dose administrée selon la puissance mesurée; ET : écart-type; MCF : fermeté moyenne du caillot (de l'anglais *mean clot firmness*); RIV : récupération *in vivo*; TRM : temps de résidence moyen; t_{max} : temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale; $V_{éq}$: volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Selon les auteurs, pour la majorité des paramètres évalués (voir Tableau 6), les deux concentrés de fibrinogène à l'étude se sont avérés bioéquivalents à l'exception de l'aire sous la courbe normalisée pour la dose (ASC_{norm}), le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éq}$) ainsi que pour la clairance pondérée selon la puissance (CL). Les valeurs obtenues pour ces paramètres suggéraient une augmentation de la qualité du caillot de fibrine pour Fibryga[MC]. À la suite de l'analyse statistique par ANOVA, seulement la valeur moyenne de clairance demeurait significativement différente.

8.3 Efficacité hémostatique pour le traitement à la demande d'épisodes de saignement

L'étude de Lissitchkov et ses collaborateurs présente les résultats intermédiaires de **FORMA-02** [Lissitchkov *et al.*, 2018], une étude clinique internationale multicentrique prospective (phase III), ouverte et sans groupe comparateur. Elle vise à déterminer l'efficacité et l'innocuité de Fibryga[MC] dans le traitement de l'afibrinogénémie congénitale. L'étude a débuté en octobre 2014 dans 13 centres de neuf pays et est toujours en cours. L'efficacité de Fibryga[MC] a été évaluée chez 11 patients pour le traitement des épisodes de saignement et chez 4 patients comme traitement en prophylaxie intraopératoire. Tous les patients étaient âgés de plus de 12 ans.

L'étude FORMA-02 [Lissitchkov *et al.*, 2018] a utilisé des mesures de la récupération *in vivo* (RIV) incrémentale et la fermeté maximale du caillot chez 11 patients ayant subi 23 épisodes de saignement mineurs (16 spontanés, sept par trauma). Vingt et un des 23 événements n'ont requis qu'une seule injection de concentré de fibrinogène alors que les deux autres épisodes ont chacun requis deux injections. Le traitement consistait en une injection intraveineuse d'une dose médiane de 58,8 mg/kg par épisode ou 57,5 mg/kg par injection. Les résultats de l'étude sont présentés au Tableau 7 [Lissitchkov *et al.*, 2018]. Les résultats de l'étude FORMA-01 [Ross *et al.*, 2018] et de Schulz [2018] sont aussi

rapportés aux fins de comparaison. Les valeurs de récupération *in vivo* (RIV) incrémentale ainsi que de fermeté du caillot (MCF de l'anglais *maximum clot firmness*), bien qu'étant des mesures intermédiaires d'efficacité, démontrent que Fibryga[MC] permet de restaurer la fonction hémostatique chez les patients.

Tableau 7 Efficacité hémostatique de Fibryga[MC]

PARAMÈTRES	LISSITCHKOV *ET AL.*, 2018	ROSS *ET AL.*, 2018	SCHULZ *ET AL.*, 2018
RIV incrémentale ([mg/dl]/[mg/kg])	1,84 (1,43 – 2,25)	1,787 (1,08 – 2,62)	n.d.
MCF (mm)	6,5 (5,65 – 7,40)*	9,68 ± 2,95†	11 ± 1,4†

Abréviations : MCF : fermeté maximale du caillot (de l'anglais *maximum clot firmness*); mg : milligramme; dl : décilitre; kg : kilogramme; mm : millimètre; nd : non disponible; RIV : récupération *in vivo*
* Intervalle de confiance à 95 %.
† Écart-type

En plus de ces indicateurs secondaires, l'efficacité de Fibryga[MC] a été évaluée par le chirurgien traitant ou l'hématologue suivant une échelle à quatre points dans l'étude FORMA-02. Le taux de succès du traitement pour les 23 épisodes de saignement à l'étude était de 95,7 %. Un des épisodes de saignement n'a pu être évalué. Cette donnée manquante a été classée dans la catégorie « échec ». Les résultats d'efficacité clinique ont également été déterminés par un comité indépendant IDMEAC[4]. Selon ce dernier, 100 % des traitements ont été efficaces et ont reçu la note « excellent ».

8.4 Efficacité intraopératoire et postopératoire

L'étude FORMA-02 visait également à déterminer l'efficacité hémostatique de Fibryga[MC] lors de traitements en prophylaxie intraopératoire ainsi que son efficacité postopératoire. Jusqu'à maintenant, quatre patients, dont deux font également partie de la cohorte de traitement à la demande, ont participé à ce volet de l'étude. Trois des interventions étaient mineures (synovectomie du genou, extraction d'une dent et circoncision) et ont nécessité une ou deux doses postopératoires de Fibryga[MC]. La quatrième intervention était majeure (énucléation avec reconstruction de l'orbite de l'œil) et a nécessité 7 doses postopératoires. L'efficacité de toutes les interventions mineures a été jugée comme excellente alors que pour l'intervention majeure, l'efficacité a été jugée bonne. Aucun autre produit n'a été utilisé pour arrêter le saignement.

8.5 Innocuité

Les études FORMA-01 et FORMA-02 ont présenté des données d'innocuité pour le concentré de fibrinogène Fibryga[MC].

Dans l'étude FORMA-01, 22 patients ont reçu un traitement de Fibryga[MC] et de son comparateur dans un devis croisé randomisé [Ross *et al.*, 2018]. L'innocuité des concentrés de fibrinogène a été évaluée en surveillant les signes vitaux des patients ainsi qu'en répertoriant les effets indésirables. Ces derniers sont présentés au Tableau 8.

[4] Comité indépendant de gestion des données et d'arbitrage des résultats ou IDMEAC, de l'anglais Independent Data Monitoring & Endpoint Adjudication Committee.

Tableau 8 Effets indésirables reliés à l'utilisation de Fibryga[MC] et de son comparateur

DONNÉES D'INNOCUITÉ DES CONCENTRÉS DE FIBRINOGÈNE	FIBRYGA[MC] (ÉTUDE FORMA-01)		FIBRYGA[MC] (ÉTUDE FORMA-02)		COMPARATEUR (ÉTUDE FORMA-01)	
	N (%) DE PATIENTS	N D'EI	N (%) DE PATIENTS	N D'EI	N (%) DE PATIENTS	N D'EI
Effets indésirables	11 (50,0)	25	7 (53,8)	16	11 (50,0)	30
EI mineurs	8 (36,4)	15	13		9 (40,9)	26
EI modérés	5 (22,7)	9	1		3 (13,6)	4
EI graves	2 (9)	3	2		0	0
Probablement ou possiblement reliés	2 (9)	2	1		0	0
Conduisant à un arrêt de traitement	0	0	0		0	0
Décès	0	0	0		0	0

Source : Lissitchkov *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2018; Schwartz *et al.*, 2016.
Abréviations : EI : Effets indésirables; N : nombre.

Bien que plusieurs effets indésirables aient été répertoriés tout au long de l'étude, seulement deux de ceux-ci ont été liés à l'utilisation de Fibryga[MC], une pyrexie modérée ainsi qu'une réaction allergique cutanée mineure. Trois effets indésirables graves ont été rapportés (infection urinaire, douleur abdominale, hémorragie vaginale), mais ont été jugés comme n'étant pas liés à l'utilisation de Fibryga[MC]. Tous les autres paramètres physiologiques testés étaient normaux chez tous les patients. Aucun décès, aucune réaction allergique grave, aucun événement thromboembolique ni de changement dans les taux de prothrombine et de D-dimère n'a été répertorié. Aucune séroconversion n'a été observée pour le VIH, VHA, VHB, VHC[5] ou le parvovirus B19 bien que seulement une très petite population ait été étudiée.

Le rapport intermédiaire de l'étude FORMA-02 présente les résultats d'innocuité chez 13 patients ayant reçu 38 injections de Fibryga[MC] [Lissitchkov *et al.*, 2018]. Les injections ont été administrées dans un contexte de traitement à la demande d'épisodes de saignement (23 épisodes; 11 patients) ainsi que de traitement en prophylaxie intraopératoire (4 patients). Une surveillance des signes vitaux a été effectuée et les événements indésirables rapportés.

Parmi les 16 effets indésirables répertoriés, un seul a été jugé comme étant possiblement lié au traitement, il s'agit d'une irritation cutanée légère (rougeur et démangeaison). Aucun décès et aucun événement thromboembolique n'a été rapporté. Aucun patient n'a développé d'anticorps contre le fibrinogène. Par contre, deux patients avec un historique de traitement à la demande avec du cryoprécipité étaient positifs pour des anticorps contre le fibrinogène avant la première injection mais aucun impact sur l'efficacité du traitement n'a été observé.

[5] VHA, VHB, VHC : virus de l'hépatite A, B et C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

9 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Un seul produit comparable figure sur *la Liste des produits du système du sang*, il s'agit de RiaSTAP[MC], un concentré de fibrinogène humain. Une comparaison des caractéristiques de ces produits est présentée au Tableau 9.

Tableau 9 Caractéristiques des concentrés de fibrinogène humain

MARQUE DE COMMERCE	FIBRYGA[MC]	RIASTAP[MC]
Fabricant	Octapharma Canada Inc.	CSL Behring
Indication	Traitement d'épisodes de saignement aigus et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitales	Traitement de la déficience congénitale en fibrinogène (afibrinogénémie et hypofibrinogénémie)
Contre-indication	Hypersensibilité grave immédiate (anaphylaxie au produit ou à ses composants)	Hypersensibilité (au produit, à ses composants ou ceux du contenant)
Procédé d'inactivation des pathogènes	Précipitations séquentielles Traitement S/D Nanofiltration	Cryoprécipitation Adsorption à l'hydroxyde d'aluminium / précipitation à la glycine / l'hydroxyde d'aluminium Traitement thermique Précipitation à la glycine (2 étapes subséquentes)
Stabilité après reconstitution	25 °C pendant 24 h	20 °C à 25 °C pendant 8 h
Forme	Préparation lyophilisée à reconstituer pour l'obtention d'une solution injectable (par voie I.V. ou perfusion)	Préparation lyophilisée à reconstituer pour l'obtention d'une solution injectable (par voie I.V. ou perfusion)
Concentration après reconstitution	20 mg/ml	18 à 26 mg/ml
Agent de conservation	Aucun	Aucun
Vitesse d'injection ou perfusion recommandée	Débit maximal de 5ml par minute	Débit maximal de 5ml par minute
Format	1 g (20mg/ml)	1 g (20mg/ml) 900 mg, 1300 mg
Conditionnement	Flacon en verre, dispositif de transfert (Octajet[MC]), filtre à particules; sans latex	Flacon en verre à usage unique (du produit), dispositif de suspension, flacon à usage unique d'eau stérile (50 ml) pour préparations injectables; sans latex (bouton en caoutchouc bromobutyl)

Sources : Octapharma Canada, 2017 et CSL Behring Canada, 2017; ANSM, 2011 (Résumé des caractéristiques du produit [site Web], disponible à : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192536.htm.
Abréviations : I.V. : intraveineuse; S/D : solvant/détergent.

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout de Fibryga[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement d'épisodes de saignement aigus et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitales. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le scénario de base présenté au Tableau 10 réfère aux coûts liés à l'usage actuel du comparateur. Deux scénarios alternatifs sont présentés. Le premier considère que Fibryga[MC] pourrait s'ajouter au produit comparateur. Dans ce scénario, il est estimé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché de Fibryga[MC] pourraient provenir de ce comparateur, et ce, au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la liste. Le second scénario considère que Fibryga[MC] pourrait détenir [redacted] % du marché. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses et considérations émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon les prévisions du MSSS concernant les produits sanguins stables, il est anticipé que [redacted] flacons de fibrinogène seraient utilisés en 2017-2018.
- Étant donné la faible prévalence des déficiences congénitales en fibrinogène, il est prévu que le marché du fibrinogène utilisé pour leur traitement serait stable au cours des trois prochaines années.
- Le principal comparateur retenu est RiaSTAP[MC] qui est actuellement inscrit à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et distribué par Héma-Québec.
- RiaSTAP[MC] est considéré comme étant le seul produit utilisé présentement pour assurer la prise en charge des patients atteints de déficiences congénitales en fibrinogène.
- Le prix de Fibryga[MC] est de [redacted] $ pour un flacon de 1 g, alors que celui de RiaSTAP[MC] est de [redacted] $ pour le même format.
- Seuls les coûts en produits sanguins sont considérés dans l'analyse compte tenu du fait que les coûts liés à l'administration, à la surveillance et à la gestion des effets indésirables sont similaires pour le produit à l'étude et son comparateur.

Tableau 10 Impact budgétaire de l'ajout de Fibryga[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement d'épisodes de saignement aigus et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitales

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Scénario 1 : Prise du marché de façon progressive par Fibryga[MC]				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] **$**
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée			[redacted] **$**
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] **$**
Scénario 2 : Marché détenu exclusivement par Fibryga[MC]				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] **$**
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée			[redacted] **$**
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] **$**

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout de Fibryga[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pourrait générer des coûts supplémentaires en fibrinogène d'environ [redacted] $ pour le total des trois premières années, et ce, en considérant une prise progressive du marché du fibrinogène. Dans l'éventualité où Fibryga[MC] détiendrait [redacted] % de ce marché, des coûts supplémentaires de près de [redacted] $ sont prévus pour cette même période.

11 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Enjeux éthiques

Le principe éthique de non-malfaisance amène à se préoccuper de l'innocuité des produits sanguins. Pour le patient malade, il s'agit d'offrir un produit thérapeutique sans mettre en danger sa vie ou sans introduire de nouveaux problèmes de santé [Garraud et Tissot, 2016]. Le plasma utilisé pour la fabrication de Fibryga[MC] provient de centres de plasmaphérèse et de banques communautaires de sang des États-Unis où la plupart des donneurs sont rémunérés. À cet effet, plusieurs organisations, dont l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), considèrent que les dons volontaires sans rémunération constituent l'une des bases pour un approvisionnement sûr et suffisant de produits sanguins, en limitant la transmission d'agents infectieux [WHO, 2013]. D'autres acteurs remettent en question cette position en soulignant que des infections continuent à être transmises par l'entremise de dons volontaires et que la suffisance en approvisionnement des produits sanguins peut être compromise à cause de l'anticipation d'une réduction de dons de sang causée par l'absence d'incitatifs [Farrugia *et al.*, 2015]. En effet, malgré les mesures mises en œuvre visant à minimiser les risques de transmission d'agents pathogènes (dépistage lors du recrutement des donneurs rémunérés ou non, procédés d'inactivation virale), ces risques ne sont pas nuls (agents inconnus, prions) peu importe le mode d'approvisionnement.

Les modes de reconnaissance et d'incitation aux dons de sang soulèvent des enjeux éthiques. Le don de sang offert contre rémunération s'inscrit comme un exemple de commercialisation du corps humain qui présente des risques éthiques [Derpmann et Quante, 2015; Walsh, 2015]. Cette marchandisation des substances ou des parties du corps humain affecte l'autonomie des donneurs [White, 2015] et pourrait s'apparenter à une forme d'exploitation lorsque les populations cibles présentent des vulnérabilités économiques. En revanche, relativement aux dons volontaires sans rémunération, la nécessité d'un approvisionnement suffisant mène à des pratiques variées de reconnaissance et d'incitation aux dons qui soulèvent leur lot d'enjeux éthiques propre [Folléa *et al.*, 2014]. Les motivations des donneurs volontaires sont variables. Parmi celles-ci, il y a la solidarité, l'altruisme, les pressions sociales et l'opportunisme (la possibilité de recevoir une compensation, d'obtenir des bilans médicaux ou des tests de dépistage) [Carver *et al.*, 2018; Lacetera *et al.*, 2013; Campbell *et al.*, 2012]. Par ailleurs, la commercialisation des produits dérivés du sang, fabriqués à partir de dons volontaires, peut se heurter à des considérations éthiques, dont le non-respect du don ou l'absence d'un consentement éclairé [Farrugia *et al.*, 2015; Petrini et Alleva, 2013].

Enjeux cliniques

La préparation et la reconstitution du concentré de fibrinogène nécessitent un plus court laps de temps (environ 10 à 15 min) par rapport à celles du cryoprécipité ou du plasma (environ 30 min). En outre, le temps de reconstitution et d'administration de Fibryga[MC] pourrait s'avérer plus court que celui du produit comparateur grâce, entre autre, au dispositif de suspension Octajet[MC] qui permet également d'éviter de recourir à l'utilisation de seringue ou d'équipement de biosécurité (pour assurer la stérilité).

Par ailleurs, le concentré de fibrinogène pourrait permettre d'éviter, dans certains cas, le recours à la transfusion d'autres produits sanguins et les complications liées à cette intervention car ce produit arrête rapidement les hémorragies. La qualité de vie du patient pourrait s'en trouver améliorée.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Fibryga[MC]

La recommandation de l'INESSS

- [X] Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- [ ] Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

Les membres du Conseil scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis que, pour être inscrit à la liste, Fibryga[MC] devrait faire l'objet d'une réduction de prix en raison des constats suivants :

- ✓ L'efficacité et l'innocuité de Fibryga[MC] sont jugées comparables à celle du comparateur;
- ✓ Le coût par unité de Fibryga[MC] est plus élevé que le comparateur;
- ✓ L'impact budgétaire net de Fibryga[MC] est estimé à près de [redacted] $ pour les trois premières années suivant son inscription.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Fibryga[MC]

FORCES	LIMITES
Lissitchkov *et al.*, 2018	
• Étude internationale (9 pays), multicentrique (13 centres) • Étude prospective • Efficacité hémostatique évaluée par les investigateurs et par un comité indépendant • L'efficacité hémostatique des traitements (sur demande) d'épisodes de saignement, l'efficacité intraopératoire et postopératoire sont été évaluées par les médecins traitants, les chirurgiens et les hématologues, respectivement • Analyse complète de la population, définie selon le principe d'intention de traiter	• Étude ouverte, non randomisée, sans groupe contrôle • Résultats intermédiaires • Petite population (13 patients) • Conflits d'intérêts : financé par Octapharma. Trois auteurs ont travaillé pour cette entreprise
Ross *et al.*, 2018	
• Étude internationale (6 pays), multicentrique (10 centres) • Étude prospective • Étude randomisée • Étude croisée avec comparateur	• Étude ouverte après randomisation • Petite population à l'étude (22 patients) • Analyse per protocole pour l'évaluation pharmacocinétique • L'efficacité hémostatique a été déterminée par une mesure substitut (MCF) • Conflits d'intérêts : commandité et financé par Octapharma. Deux auteurs ont travaillé pour entreprise alors qu'un autre a reçu des frais personnels. D'autres auteurs ont obtenu des subventions de plusieurs autres entreprises pharmaceutiques.
Schulz *et al.*, 2018	
• Évaluation de la stabilité du produit fait sur le long terme (au moins 36 mois)	• Étude analytique en laboratoire, sans données cliniques • Conflits d'intérêts potentiels : tous les auteurs ont travaillé chez Octapharma

ANNEXE B

Échelles d'évaluation de l'efficacité hémostatique de Fibryga[MC] dans l'étude FORMA-02, [Lissitchkov *et al.*, 2018]

Tableau B-1 Échelle d'efficacité hémostatique pour le traitement à la demande d'épisodes de saignement

EFFICACITÉ	DESCRIPTION
Excellente	Arrêt complet et immédiat du saignement en absence d'autres intervention hémostatique ou diminution <10 % de Hb.
Bonne	Arrêt complet éventuel du saignement ou diminution <20 % Hb.
Moyenne	Arrêt incomplet du saignement et autres interventions hémostatiques requises, diminution 20 % à 25 % Hb.
Aucune	Aucun arrêt du saignement et autres interventions hémostatiques requises, ou diminution >25 % Hb.

Abréviation : Hb : hémoglobine

Tableau B-2 Échelle d'efficacité hémostatique pour le traitement en prophylaxie chirurgicale intraopératoire

EFFICACITÉ	**DESCRIPTION** (en comparaison au même type de procédure chez un patient du même sexe ou âge; évalué après la chirurgie)
Excellente	Perte sanguine moins importante ou comparable.
Bonne	Perte sanguine plus élevée que la moyenne mais plus faible ou égale au maximum attendu.
Moyenne	Perte sanguine plus élevée que le maximum attendu mais hémostase contrôlée.
Aucune	Hémostase non contrôlée nécessitant un changement de facteur de coagulation.

Tableau B-3 Échelle d'efficacité postopératoire

EFFICACITÉ	**DESCRIPTION** (Déterminée par l'hématologue en évaluant la perte sanguine postopératoire suite à des complications de la chirurgie et l'utilisation de fibrinogène)
Excellente	Aucun saignement ou suintement et contrôle du saignement avec le concentré de fibrinogène tel que prévu.
Bonne	Aucun saignement ou suintement et contrôle du saignement nécessitant une dose plus élevée de fibrinogène qu'initialement prévue.
Moyenne	Saignements et suintement et contrôle du saignement avec le concentré de fibrinogène ou des injections supplémentaire non prévue initialement.
Aucune	Saignements et suintements extensifs et non contrôlé nécessitant l'utilisation d'une alternative au concentré de fibrinogène.

RÉFÉRENCES

Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO). Guidelines for the treatment of congenital disorders of fibrinogen. Glen Iris, Australie : AHCDO; 2010. Disponible à : http://www.ahcdo.org.au/documents/item/15.

Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2011;9(9):1687-704.

Campbell AV, Tan C, Boujaoude FE. The ethics of blood donation: Does altruism suffice? Biologicals 2012;40(3):170-2.

Canadian Hemophilia Society. Factor I deficiency, Fibrinogen – An inherited bleeding disorder. Montréal, Qc : Canadian Hemophilia Society; 2004. Disponible à : https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2018/04/Factor_I_E.pdf.

Carver A, Chell K, Davison TE, Masser BM. What motivates men to donate blood? A systematic review of the evidence. Vox Sang 2018;113(3):205-19.

Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M, Teruya A, Spahn DR. Over 50 years of fibrinogen concentrate. Clin Appl Thromb Hemost 2016;22(2):109-14.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : RiaSTAP – Concentré de fibrinogène (humain), FCH. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2017. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/RiaSTAP/FR/RiaSTAP-Monographie-de-produit.pdf.

Derpmann S et Quante M. Money for blood and markets for blood. HEC Forum 2015;27(4):331-45.

Farrugia A, Penrod J, Bult JM. The ethics of paid plasma donation: A plea for patient centeredness. HEC Forum 2015;27(4):417-29.

Folléa G, Seifried E, de Wit J. Renewed considerations on ethical values for blood and plasma donations and donors. Blood Transfus 2014;12(Suppl 1):s387-8.

Garraud O et Tissot JD. Les produits sanguins thérapeutiques : des médicaments ou des produits de santé à part ? Transfus Clin Biol 2016;23(3):127-31.

Lacetera N, Macis M, Slonim R. Economic rewards to motivate blood donations. Science 2013;340(6135):927-8.

Lissitchkov T, Madan B, Djambas Khayat C, Zozulya N, Ross C, Karimi M, et al. Efficacy and safety of a new human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency: An interim analysis of a Phase III trial. Transfusion 2018;58(2):413-22.

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.

National Blood Authority. Clinical indications for cryoprecipitate and fibrinogen concentrate. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2014. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/companion-27-pbm-guidelines.pdf.

National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. New York, NY : NHF; 2018. Disponible à : https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac253.pdf.

National Organization for Rare Disorders (NORD). Afibrinogenemia, Congenital [site Web]. Danbury, CT : NORD; 2007. Disponible à : https://rarediseases.org/rare-diseases/afibrinogenemia-congenital/.

Octapharma Canada. Monographie de produit : Fibryga – Concentré de fibrinogène (humain). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/FIBRYGA-PM-FR.pdf.

Petrini C et Alleva E. Humans as donors and producers of biological material: Some ethical considerations on a thin red line. Ann Ist Super Sanita 2013;49(4):329-31.

Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Toogeh GH, Apte S, Lissitchkov T, et al. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: Randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2018;16(2):253-61.

Schulz PM, Gehringer W, Nohring S, Muller S, Schmidt T, Kekeiss-Schertler S, et al. Biochemical characterization, stability, and pathogen safety of a new fibrinogen concentrate (fibryga®). Biologicals 2018;52:72-7.

Schwartz B, Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Knaub S, Peyvandi F. Pharmacokinetic (PK) comparison of two fibrinogen concentrates in patients with congenital fibrinogen deficiency: Final analysis. Haemophilia 2016;22(Suppl 4):122 [abstract].

Stanciakova L, Kubisz P, Dobrotova M, Stasko J. Congenital afibrinogenemia: From etiopathogenesis to challenging clinical management. Expert Rev Hematol 2016;9(7):639-48.

Walsh A. Compensation for blood plasma donation as a distinctive ethical hazard: Reformulating the Commodification Objection. HEC Forum 2015;27(4):401-16.

White L. Does remuneration for plasma compromise autonomy? HEC Forum 2015;27(4):387-400.

World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the annual global survey 2015. Montréal, Qc : WFH; 2016. Disponible à : https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf.

World Health Organization (WHO). Towards self-sufficiency in safe blood and blood products based on voluntary non-remunerated donation: Global status 2013. Genève, Suisse : WHO; 2013. Disponible à : http://www.transfusion.ru/2014/02-26-2.pdf.

RIASTAP^{MC} – CONCENTRÉ DE FIBRINOGÈNE (HUMAIN)

Avis d'évaluation publié le 30 juillet 2018

SOMMAIRE

Les maladies liées à une déficience congénitale en fibrinogène sont l'afibrinogénémie (absence totale de fibrinogène), l'hypofibrinogénémie (quantités insuffisantes de fibrinogène produites) et la dysfibrinogénémie (mauvaise qualité du fibrinogène). Les individus qui en sont atteints souffrent de saignements excessifs ou d'épisodes thromboemboliques.

RiaSTAP^{MC} est indiqué pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène qui comprend l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie.

Efficacité

- RiaSTAP^{MC} a été jugé bioéquivalent à un comparateur par les auteurs de l'étude FORMA-01 [Schwartz *et al.*, 2016];
- Le traitement prophylactique permet de restaurer la fonction hémostatique chez les patients selon des tests en laboratoire;
- L'efficacité périopératoire a été jugée très bonne ou modérée pour la totalité des chirurgies.

Innocuité

- Quatre effets indésirables ont été reliés à l'utilisation de RiaSTAP^{MC}, aucun de nature sérieuse;
- Aucun signe d'événement thromboembolique ou hémolytique;
- Aucune transmission de virus n'a été observée.

Recommandations des organisations d'intérêt

Selon trois organisations (CSH, AHCDO et BCSH), l'utilisation de concentré de fibrinogène pour le traitement de l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie congénitales est le produit à privilégier, par rapport au plasma et au cryoprécipité, puisqu'il comprend une étape d'inactivation des pathogènes. Une seule organisation (NORD) recommande préférablement le cryoprécipité.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : RiaSTAP[MC]

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring

Dénomination commune; forme et teneur : Concentré de fibrinogène (humain). Poudre lyophilisée à reconstituer pour l'obtention d'une solution injectable pour perfusion, 1 g/flacon.

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 13 septembre 2012

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 01 septembre 2017

Identification numérique de drogue (DIN) : 02393352

Date de commercialisation[6] du produit au Canada : 31 janvier 2013

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

D[re] Stéphanie Cloutier

[6] Date à partir de laquelle le produit a été disponible sur le marché canadien.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

RiaSTAP[MC] (concentré de fibrinogène humain) est une préparation lyophilisée stérile composée de fibrinogène humain pasteurisé. Il est présenté sous forme de poudre blanche à reconstituer pour l'obtention d'une solution injectable par voie intraveineuse (pour perfusion). Il ne contient aucun agent de conservation. Les composants utilisés pour le conditionnement ne contiennent pas de latex [CSL Behring Canada, 2017].

Figure 4 Description du produit RiaSTAP[MC]

Source : CSL Behring Canada, Inc.

Chaque flacon reconstitué[7] contient 1 g (20 mg/ml) d'ingrédients actifs du fibrinogène humain. L'emballage contient un flacon à usage unique de RiaSTAP[MC], un dispositif de suspension, un flacon à usage unique d'eau stérile (50 ml) pour préparations injectables et la notice.

La quantité (par unité posologique de 1 g) des ingrédients est présentée au Tableau 11.

Tableau 11 Liste des ingrédients après reconstitution de RiaSTAP[MC] (50 ml d'eau)

INGRÉDIENTS	QUANTITÉ PAR UNITÉ POSOLOGIQUE DE 1 g (mg)	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (mg/ml)
PRINCIPE ACTIF		
Fibrinogène humain	900 – 1300	18 – 26
EXCIPIENTS		
Albumine humaine	400 – 700	8 – 14
Chlorhydrate de L-arginine	375 – 660	7,5 – 13,2
Chlorure de sodium	200 – 350	4 – 7
Citrate de sodium	50 – 100	1 – 2

Source : CSL Behring Canada, 2017.

2.2 Origine du produit

RiaSTAP[MC] est fabriqué à partir de fibrinogène purifié et lyophilisé, dérivé de plasma humain provenant de donneurs sains [CSL Behring Canada, 2017].

[7] Le volume de remplissage nominal est de 50 ml.

3 INDICATION

3.1 Indication

RiaSTAP[MC] est indiqué pour le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène qui comprend l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie [CSL Behring Canada, 2017].

Populations particulières

Pédiatrie (< 16 ans)

Des sujets de moins de 16 ans ont participé aux études sur RiaSTAP[MC]. L'étude de pharmacocinétique comptait 2 enfants (8 et 11 ans) et 3 adolescents (12, 14 et 16 ans). Les sujets de moins de 16 ans (n = 4), ont présenté une demi-vie plus courte (69,9 ± 8,5 h) et une clairance plus rapide (0,7 ± 0,1 mg/l) que les adultes (demi-vie : 82,3 ± 20,0 h; clairance : 0,53 ± 0,1 mg/l). Le nombre de sujets de moins de 16 ans dans cette étude limite l'interprétation statistique.

Administrer ce médicament avec précaution aux nouveau-nés en raison du risque de thrombose [CSL Behring Canada, 2017].

Femmes enceintes et celles qui allaitent

L'innocuité de RiaSTAP[MC] chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Les bienfaits et les risques d'administrer RiaSTAP[MC] aux femmes enceintes et celles qui allaitent doivent être soupesés soigneusement [CSL Behring Canada, 2017].

Gériatrie (> 65 ans)

L'innocuité de RiaSTAP[MC] chez les personnes âgées n'a pas été étudiée, car les sujets de ce groupe d'âge n'étaient pas assez nombreux pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient au médicament différemment des sujets plus jeunes [CSL Behring Canada, 2017].

3.2 Contre-indications et mises en garde

RiaSTAP[MC] est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant [CSL Behring Canada, 2017].

Risque d'infection

RiaSTAP[MC], comme tout médicament fabriqué à partir de plasma humain, présente un risque de transmission d'agents infectieux qui ne peut être totalement exclu. Ce risque s'applique à tous les virus et agents pathogènes, inconnus ou d'apparition récente [CSL Behring Canada, 2017].

Réactions allergiques

Des réactions allergiques peuvent se produire. En présence de symptômes d'allergie ou des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité (urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie), cesser immédiatement l'administration du médicament. Les mesures thérapeutiques dépendent du type et de la gravité de la réaction [CSL Behring Canada, 2017].

Thrombose

Il existe un risque de thrombose lorsque les patients présentant une déficience congénitale sont traités avec un concentré de fibrinogène humain, particulièrement en cas de traitement à dose élevée ou d'administration répétée.

Il faut administrer RiaSTAP[MC] avec prudence aux patients ayant des antécédents de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombose artérielle ou d'hépatopathie, car il y a chez ces patients un risque de thrombose [CSL Behring Canada, 2017].

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'interactions connues entre RiaSTAP[MC] et d'autres médicaments ou maladies concomitantes [CSL Behring Canada, 2017].

3.3 Portrait clinique

Les maladies liées à une déficience en fibrinogène sont classées comme étant congénitales (absence ou déficit génétique en fibrinogène) ou acquises (niveaux de fibrinogène faibles liés à une condition médicale). Les formes congénitales de la maladie sont l'afibrinogénémie qui représente l'absence totale de fibrinogène telle que détectée par un test antigénique alors que dans l'hypofibrinogénémie, des quantités insuffisantes de fibrinogène sont produites (< 1,5 g/l de sang). Dans le cas de la dysfibrinogénémie, c'est la qualité du fibrinogène qui fait défaut [Stanciakova *et al.*, 2016].

D'après les données tirées d'un sondage de 2015 et réalisé dans 111 pays par la Fédération mondiale d'hémophilie, les déficiences en fibrinogène représenteraient 4,2 % des cas de maladies rares de la coagulation [WFH, 2016]. La prévalence de l'afibrinogénémie est estimée à 1 sur 1 000 000 et touche davantage les femmes que les hommes [Stanciakova *et al.*, 2016].

Les individus atteints d'une déficience congénitale en fibrinogène peuvent être asymptomatiques ou encore souffrir de saignements critiques ou d'épisodes thromboemboliques. Des saignements néonataux du cordon ombilical sont des signes très fréquents chez les patients souffrant d'afibrinogénémie (85 % des cas) mais une survenue plus tardive est aussi possible [Stanciakova *et al.*, 2016].

Dans le passé, les premières stratégies visant à remplacer le fibrinogène faisaient appel à des transfusions de plasma ou de cryoprécipité [Costa-Filho *et al.*, 2016]. Toutefois, le plasma entraîne un risque de surcharge volémique ainsi que de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, des complications pouvant être fatales. De plus, le plasma et le cryoprécipité contiennent de grandes quantités de protéines plasmatiques pouvant entraîner des réactions allergiques [Bornikova *et al.*, 2011]. L'innocuité de ces produits est également une source de risques puisqu'ils ne sont pas traités pour l'inactivation des pathogènes. Avec l'arrivée des concentrés de fibrinogène, une nouvelle stratégie de traitement pour des déficiences congénitales en fibrinogène a vu le jour. Quelle que soit la stratégie de traitement, les profils pharmacocinétiques du fibrinogène dénotent une grande variabilité interpatient. La modulation des doses pour les traitements prophylactiques doit donc être adaptée à chaque patient [Stanciakova *et al.*, 2016].

3.4 Avis des agences réglementaires

Tableau 12 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe concernant RiaSTAP[MC]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (septembre 2012)	Traitement de la déficience congénitale en fibrinogène, incluant l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie.
FDA (janvier 2009)	Traitement des épisodes de saignement aigus chez les patients atteints de déficience congénitale en fibrinogène, incluant l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie. RiaSTAP[MC] n'est pas indiqué pour la dysfibrinogénémie.
EMA (décembre 2009, Allemagne)	Traitement de la déficience congénitale et acquise en fibrinogène.

Source : Costa-Filho *et al.*, 2016.
Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais European Medicines Agency); FDA : Food and Drug Administration.

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

Trois organisations, soit la Société canadienne d'hémophilie (CSH), l'Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO) et le British Committee for Standards in Haematology (BCSH), privilégient l'utilisation du concentré de fibrinogène, par rapport au plasma et au cryoprécipité pour le traitement de l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie congénitales, puisque la production du concentré de fibrinogène comprend une étape d'inactivation des pathogènes [Mumford *et al.*, 2014; National Blood Authority, 2014; Canadian Hemophilia Society, 2004]. Seule la National Organization for Rare Disorders (NORD) des États-Unis recommande préférablement le cryoprécipité [NORD, 2007].

Canada

La Société canadienne d'hémophilie (CSH) a publié en 2004 une brochure d'information relative à la déficience en facteur 1 (fibrinogène) [Canadian Hemophilia Society, 2004]. Le traitement à l'aide de concentré de fibrinogène est mentionné comme étant le plus fréquemment utilisé au Canada. Les autres options, le plasma et les cryoprécipités, ne sont pas recommandées étant donné les risques de transmission virale et les réactions allergiques graves possibles en raison du grand nombre de substances différentes contenues dans ces produits en plus du fibrinogène.

Australie

Selon les lignes directrices du National Blood Authority (NBA) publiées en 2014, les concentrés de fibrinogène sont indiqués pour le traitement d'épisodes de saignement aigus chez les patients atteints de déficits congénitaux en fibrinogène et sont financés par le National Blood Agreement[8]. De plus, la décision de donner un cryoprécipité ou un concentré de fibrinogène doit prendre en compte les risques et les bénéfices relatifs pour chaque patient [National Blood Authority, 2014].

[8] Le National Blood Agreement détermine les objectifs primaires et secondaires des politiques du gouvernement australien en relation avec le secteur du sang.

Selon les lignes directrices de l'Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO) publiées en 2010, les déficits congénitaux en fibrinogène doivent être traités de préférence à l'aide de concentrés de fibrinogène puisque ceux-ci sont traités pour l'inactivation des virus [AHCDO, 2010].

Royaume-Uni

Selon le British Committee for Standards in Haematology, des recombinants spécifiques ou des concentrés de facteurs plasmatiques ayant été traités pour l'inactivation des pathogènes (virus) doivent être utilisés plutôt que du plasma ou des cryoprécipités [Mumford *et al.*, 2014].

États-Unis

Selon la National Hemophilia Foundation (NHF), le concentré de fibrinogène peut être utilisé pour traiter les patients souffrant d'hypofibrinogénémie ou d'afibrinogénémie congénitales. Les cryoprécipités ne doivent pas être utilisés chez ces patients sauf dans les cas d'urgence lorsqu'un concentré de fibrinogène n'est pas disponible [NHF, 2018].

Selon la National Organization for Rare Disorders (NORD), le traitement de choix pour l'afibrinogénémie est le cryoprécipité. Un concentré de fibrinogène peut être administré mais un risque de maladie infectieuse est possible [NORD, 2007].

France

En 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué le concentré de fibrinogène RiaSTAP^{MC} comme traitement de première intention des hémorragies liées à un déficit constitutionnel en fibrinogène. L'avis publié était favorable à la prise en charge à l'hôpital [HAS, 2011].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les principales mesures mises en œuvre dans le but d'assurer l'innocuité virale du plasma utilisé pour la fabrication de RiaSTAP[MC] sont les suivantes :

a) sélection des centres de collecte du plasma et des donneurs;

b) soumission de chaque don à des tests de dépistage pour s'assurer de l'absence de marqueurs viraux;

c) mise au rebut de tout don de plasma en réserve que l'on soupçonne rétrospectivement, après réexamen des données, de contamination virale.

Le procédé de fabrication de RiaSTAP[MC] comprend plusieurs étapes d'inactivation et d'élimination des virus. L'une d'entre elles est une procédure de pasteurisation au cours de laquelle une solution aqueuse stabilisée du produit est soumise à une température de 60 °C pendant 20 heures.

RiaSTAP[MC] est fabriqué à partir de cryoprécipité dans un précipité de glycine, purifié une nouvelle fois par de multiples étapes de précipitation et d'adsorption : cryoprécipitation, adsorption à l'hydroxyde d'aluminium / précipitation à la glycine / adsorption à l'hydroxyde d'aluminium, traitement thermique (pasteurisation) et deux étapes successives de précipitation à la glycine (étapes initiale et principale de précipitation).

Tableau 13 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de RiaSTAP[MC]

ÉTAPES DE PRODUCTION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})							
	VIRUS ENVELOPPÉS					VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH	VDVB	VNO	VHS-1	VPP	VHA	PVC	B19V*
Cryoprécipitation	n.d.	n.d.	n.d.		1,6†	2,4	2,8	n.d.
Adsorption à l'hydroxyde d'aluminium / précipitation à la glycine / adsorption à l'hydroxyde d'aluminium	2,8‡	1,5‡	n.d.	0,9‡				n.d.
Traitement thermique	≥ 5,7	≥ 9,1	≥ 8,3	≥ 8,1		≥ 4,3	1,6	≥ 4,5*
Précipitation à la glycine (2 étapes subséquentes)	3,9	2,1	n.d.	1,0		1,0‡	1,6‡	n.d.
Réduction totale	≥ 9,6	≥ 11,2	≥ 8,3	≥ 9,1	1,6	≥ 6,7	4,4	≥ 4,5

Source : CSL Behring LLC, 2009.
Abréviations : n.d. : information non disponible (non effectuée); PVC : parvovirus canin; VDVB : virus de la diarrhée virale bovine; VHA : virus de l'hépatite A; VHS-1 : virus de l'*Herpes simplex* de type 1; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; VNO : virus du Nil occidental; VPP : virus de la pseudorage porcine
* B19V, un parvovirus humain B19. Les études sur l'élimination virale du parvovirus B19 testent un nouvel essai d'infectivité expérimental utilisant le clone de lignée cellulaire UT7 qui contient des cellules de descendance érythropoïétiques. Le titre du virus était déterminé en utilisant une méthode de détection à l'immunofluorescence.
† VPP, comme le virus de l'herpès HSV-1, est réduit par cryoprécipitation par 1,6 log_{10}.
‡ Non inclus dans le calcul de la réduction cumulative de la charge virale, soit la réduction totale.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

RiaSTAP[MC] peut être conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante, entre 2 °C et 25 °C. Il est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon. Laisser RiaSTAP[MC] dans son emballage jusqu'à utilisation. Sa durée de conservation est de 60 mois [CSL Behring Canada, 2017].

5.2 Enjeu d'entreposage

RiaSTAP[MC] ne doit pas être congelé ni exposé à la lumière [CSL Behring Canada, 2017].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

RiaSTAP[MC] doit être administré à la température ambiante par perfusion intraveineuse lente, à une vitesse de perfusion maximale de 5 ml par minute (environ 100 mg/minutes).

La dose de RiaSTAP[MC] et la fréquence d'administration sont établies en fonction de la gravité de l'hémorragie, des valeurs des analyses laboratoire et de l'état clinique de chaque patient. La détermination du taux de fibrinogène du patient pré et post perfusion est recommandée.

Calcul de la dose requise – taux de référence du fibrinogène connu

Le calcul de la dose doit être effectué pour chaque patient selon la concentration plasmatique cible du fibrinogène établie et du poids corporel.

$$\text{Dose (mg/kg de poids corporel)} = \frac{[\textbf{Concentration cible} \text{ (mg/dl)} - \textbf{Concentration mesurée} \text{ (mg/dl)}]}{\textbf{1,7} \text{ (mg/dl par mg/kg de poids corporel)}}$$

Abréviations : dl : décilitre; mg : milligramme; kg : kilogramme

Calcul de la dose requise – taux de référence du fibrinogène inconnu

Si le taux de fibrinogène du patient est inconnu, la dose recommandée est 70 mg/kg de poids corporel, par voie intraveineuse [CSL Behring Canada, 2017].

La détermination du taux de fibrinogène du patient à l'aide d'une méthode appropriée – p. ex., dosage de Clauss – est recommandée avant et pendant le traitement par RiaSTAP afin d'éviter le surdosage.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

RiaSTAP[MC] doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables.

Ne pas utiliser RiaSTAP[MC] au-delà de la date de péremption car celui-ci ne contient aucun agent de conservation. Utiliser une méthode aseptique lors de la préparation et de la reconstitution de RiaSTAP[MC].

RiaSTAP[MC] ne doit être mélangé à aucun autre produit médicinal ni mélange pour voie intraveineuse et doit être administré en un point de perfusion qui lui est propre, suivant une méthode aseptique et sous la surveillance d'un médecin.

La solution RiaSTAP[MC] reconstituée doit être incolore et claire ou légèrement opalescente. Avant l'administration, examiner visuellement le produit afin d'y déceler toute particule ou altération de la couleur. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules. Ne pas congeler la solution RiaSTAP[MC]. Jeter tout produit partiellement utilisé.

Après reconstitution, RiaSTAP[MC] est stable pendant 8 heures à la température ambiante (20 °C à 25 °C) et doit être administré pendant cette période.

En cas de surdosage, le risque de complications thromboemboliques est accru chez les patients déjà à risque [CSL Behring Canada, 2017].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le fibrinogène (facteur I) est une protéine soluble du plasma impliquée dans le processus de coagulation. Lors de celle-ci, le fibrinogène est clivé en monomères de fibrine (facteur Ia) par la thrombine (facteur IIa). Une fois formés, les monomères de fibrines seront polymérisés. Une 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 [CSL Behring Canada, 2017].

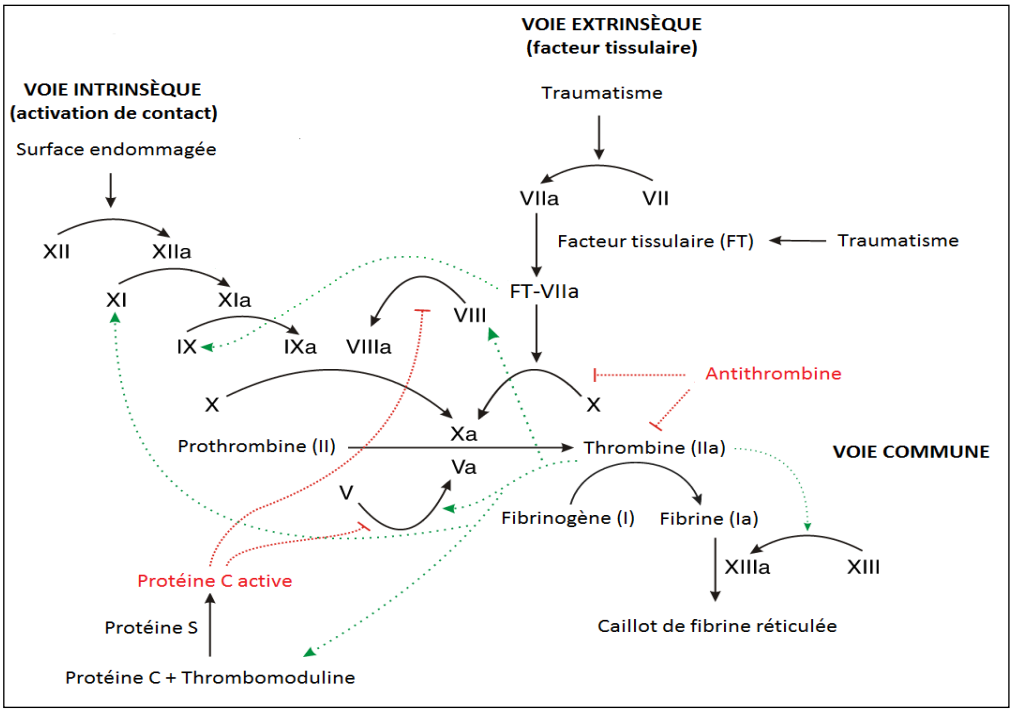


Figure 1 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration tirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia. (Coagulation sanguine [site Web], disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 15 décembre 2017)).

Note : Les différents facteurs de coagulation sont représentés par leur chiffre romain respectif. La lettre « a » indique la forme active du facteur.

7.2 Pharmacocinétique

Les valeurs pharmacocinétiques ci-dessous proviennent de l'analyse de l'activité du fibrinogène plasmatique provenant d'une étude pharmacocinétique prospective ouverte, multicentrique et non comparative[9]. Le taux médian d'activité du fibrinogène dans le plasma a atteint sa valeur maximale, soit 1,30 g/l, en une heure suivant l'administration de RiaSTAP^{MC} [CSL Behring Canada, 2017].

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques de RiaSTAP^{MC} suivant l'administration d'une dose unique de 70 mg/kg chez les patients présentant une déficience congénitale en fibrinogène (afibrinogénémie)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	RIASTAP^{MC}
Demi-vie (h)	77,1 (55,73 – 117,26)
TRM (h)	85,9 (66,14 – 126,44)
CL (ml/h/kg)	0,55 (0,45 – 0,86)
$ASC_{0\text{-}inf}$ d'une dose de 70 mg/kg (h*mg/ml)	126,8 (81,73 – 156,40)
$V_{éq}$ (ml/kg)	52,7 (36,22 – 67,67)
C_{max} (g/l)	1,3 (1,00 – 2,10)
*RIV incrémentale ([mg/dL]/[mg/kg])	1,7 (1,30-2,73)
*RIV classique (%)	61,8 (52,45-97,43)

Source : CSL Behring Canada, 2017.

Abréviations : $ASC_{0\text{-}inf}$: aire sous la courbe; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale en 4 heures; RIV : récupération *in vivo*; TRM : temps de résidence moyen; $V_{éq}$: volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* RIV incrémentale = réponse et RIV classique = récupération

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Trois études cliniques ainsi qu'une étude de pharmacovigilance ont évalué l'efficacité et l'innocuité de RiaSTAP^{MC} chez les patients souffrant d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitales [Ross *et al.*, 2018; Solomon *et al.*, 2015; Manco-Johnson *et al.*, 2009; Kreuz *et al.*, 2005].

8.1 Efficacité hémostatique – Données en laboratoire

Les données publiées par Kreuz et ses collaborateurs [2005] proviennent d'une étude multicentrique ouverte, sans comparateur et rétrospective sur les effets thérapeutiques de Haemocomplettan P^{MC}, le nom commercial de RiaSTAP^{MC} en Europe. Dans cette étude, 12 patients avec un déficit en fibrinogène congénital âgés de 1 jour à 29 ans ont reçu une dose moyenne de 62,75 ± 33,94 mg/kg de ce concentré de fibrinogène pour arrêter un saignement en cours (26 événements), en prophylaxie avant une chirurgie (11 événements) ou pour prévenir les saignements spontanés (4 patients).

Kreuz et ses collaborateurs [2005] ont évalué l'efficacité hémostatique de Haemocomplettan P^{MC} à l'aide de tests standardisés en laboratoire effectués sur des

[9] L'étude a été réalisée chez 14 patients atteints de déficience congénitale en fibrinogène (afibrinogénémie), soit 5 femmes et 9 hommes âgés entre 8 et 61 ans.

échantillons sanguins obtenus avant et après l'injection. Les données pour quelques patients sont disponibles au Tableau 15. L'injection d'Haemocomplettan P[MC] a permis d'élever la concentration plasmatique de fibrinogène au-delà de la valeur seuil de 80 mg/ml dans 92,7 % des cas. Ces données, ainsi que les valeurs de récupération *in vivo* (RIV), de temps de thrombine (TT) et de temps de céphaline activée (TCA) reflètent une distribution normale de fibrinogène dans le corps.

Tableau 15 Efficacité hémostatique d'Haemocomplettan P[MC]

Paramètres de laboratoire	Médiane (étendue)	
Augmentation de la concentration plasmatique de fibrinogène (n = 8)	1,5 mg/dl (0,8 – 2,3)	
RIV (n = 8)	59,8 % (32,5 – 93,9)	
	Pré-injection	***Post-injection***
Concentration plasmatique de fibrinogène (82 injections)	10 mg/dl (0 – 120)	145 mg/dl (48 – 215)
TT (n = 5)	120 s (90 – 180)	15 s (14 – 31)
TCA (n = 5)	120 s (45 – 140)	37 s (32 – 52)
Temps de Quick (n = 3)	5 % – 12 %	59 % – 95 %
Test de gélification de l'éthanol (n = 3)	négatif	

Source : Kreuz *et al.*, 2005.

Abréviations : RIV : récupération *in vivo;* TCA : temps de céphaline activée; TT : temps de thrombine

Une étude internationale multicentrique (phase II), prospective, ouverte et sans comparateur a également été réalisée par Manco-Johnson et ses collaborateurs [2009]. Quinze patients âgés de 8 à 61 ans ont reçu une dose moyenne de 77,0 mg/kg de RiaSTAP[MC] (ou d'Haemocomplettan P[MC]) pour le traitement de l'afibrinogénémie ou de l'hypofibrinogénémie congénitales afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques des produits, son efficacité hémostatique ainsi que son innocuité.

L'efficacité hémostatique de RiaSTAP[MC] a été évaluée par Manco-Johnson [2009] par le biais du résultat intermédiaire de la fermeté maximale du caillot (FMC de l'anglais *maximum clot firmness*; MCF) qui permet de déterminer l'intégrité du caillot formé en laboratoire avec des échantillons sanguins de patients obtenus avant et après l'injection. Les résultats obtenus une heure après l'injection indiquent une augmentation significative de la fermeté du caillot (voir Tableau 16).

Tableau 16 Fermeté maximale du caillot suite à l'administration de RiaSTAP[MC]

Temps	N	FMC médiane (étendue)	Q_{25}	Q_{75}	Valeur p
Avant injection	13	0 mm (0 - 0)	0	0	-
1 h après injection	13	10,0 mm (6, 5 - 16,5)	8,5	12,0	-
Changement moyen	15	9,5 mm (0 - 16,5)	7,0	12,0	< 0,0001

Source : Manco-Johnson *et al.*, 2009.

Abréviation : FMC : fermeté maximale du caillot; Q25 : 1er quartile (25 %); Q75 : 3^{e} quartile (75 %)

L'étude de Ross et ses collaborateurs a comparé les paramètres pharmacocinétiques d'un nouveau concentré de fibrinogène avec RiaSTAP[MC] lors de FORMA-01 [Ross *et al.*, 2018], une étude clinique internationale multicentrique prospective (phase II), randomisée, croisée et ouverte avec groupe comparateur. Elle a aussi évalué l'efficacité et l'innocuité des produits dans le traitement de l'afibrinogénémie congénitale. Vingt-deux patients de

12 ans et plus souffrant d'un déficit congénital en fibrinogène ont été recrutés dans 10 centres de 6 pays entre juin 2013 et janvier 2015. L'essai a été réalisé en deux périodes de 45 jours (étude en croisée) durant lesquelles les patients recevaient une dose unique du comparateur ou de RiaSTAP^{MC} selon une distribution aléatoire. La fermeté du caillot telle que déterminée par thromboélastométrie (ROTEM, Tem International, Munich, Allemagne) a été utilisée comme mesure de l'efficacité des concentrés de fibrinogène.

Selon les auteurs, pour la majorité des paramètres évalués dans l'étude de Ross et ses collaborateurs, les deux concentrés de fibrinogène à l'étude se sont avérés bioéquivalents (voir Tableau 17) à l'exception de l'aire sous la courbe normalisée pour la dose (ASC_{norm}), le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éq}$) ainsi que pour la clairance pondérée selon la puissance (CL). Les valeurs obtenues pour ces paramètres suggéraient une augmentation de la qualité du caillot de fibrine pour le nouveau concentré de fibrinogène à l'étude. À la suite de l'analyse statistique par ANOVA, seulement la valeur moyenne de clairance demeurait significativement différente.

Tableau 17 Comparaison des profils pharmacocinétiques de RiaSTAP^{MC} et d'un comparateur

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	COMPARATEUR	RIASTAP^{MC}	RATIOS
ASC (h*kg*g/L/ mg)	1,62	1,38	1,196
ASC_{norm} à 70 mg kg^{-1} (g h L^{-1})	113,70	96,39	
$C_{maxnorm}$ (kg*g/L/mg)	0,018	0,018	0,989
C_{max} (g/L)	1,390	1,265	1,091
RIV incrémentale (mg/dL/ aug. par mg/kg)	1,787	1,770	1,005
RIV classique (%)	64,397	66,046	0,972
t_{max} (h)	2,148	1,417	
Demi-vie (h)	75,940	69,378	1,080
RTRM (h)	106,272	98,977	1,061
CL (mL/h/kg)	0,665	0,804	0,836
$V_{éq}$ (mL/kg)	70,158	76,631	0,886
MCF (mm)	9,68	10,00	

Source : Ross *et al.*, 2018.
Abréviations : ASC : aire sous la courbe; ASC_{norm} : aire sous la courbe normalisée en fonction de la dose administrée; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; $C_{maxnorm}$: concentration maximale normalisée pour la dose administrée selon la puissance mesurée; ET : écart-type; MCF : fermeté moyenne du caillot (de l'anglais *mean clot firmness*); RIV : récupération *in vivo*; TRM : temps de résidence moyen; t_{max} : temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale; $V_{éq}$: volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

8.2 Efficacité hémostatique – Données cliniques

L'efficacité hémostatique de Haemocomplettan P^{MC}, évaluée cliniquement par les médecins traitants, est rapportée par Kreuz et ses collaborateurs [2005]. L'efficacité à arrêter un épisode de saignement ou à prévenir une hémorragie excessive durant une intervention chirurgicale a été jugée comme étant « très bonne », « modérée » ou « faible ». La nature des événements hémorragiques est présentée au Tableau 18.

L'efficacité hémostatique clinique a été jugée « très bonne » pour tous les événements à l'exception d'une pylorotomie pour laquelle l'efficacité a été jugée « modérée ». Par ailleurs, un jeune patient souffrant d'afibrinogénémie a reçu un total de 89 injections de concentré en fibrinogène sur une période de 29 mois. Cette intervention a également été

jugée efficace puisqu'aucun événement de saignement n'a été enregistré entre les injections.

Tableau 18 Nature des événements hémorragiques évalués

NATURE DE L'ÉVÉNEMENT	NOMBRE D'ÉVALUATIONS DE L'EFFICACITÉ
Épisodes hémorragiques	
Hémorragie des muscles	5
Hémorragie aux jointures ou aux tissus péri-articulaires	5
Autres traumatismes mineurs ou intermédiaires	9
Ménorragie	1
Saignement gastro-intestinal	1
Épistaxis	1
Interventions chirurgicales	
Ostéosynthèse post-fracture du *collum femoris*	1
Pylorotomie	1
Hernie inguinale	1
Réparation du cordon spermatique	1
Dissection d'un abcès	1
Amygdalectomie	1
Extraction dentaire et autres chirurgies dentaires	5

Source : Kreuz *et al.*, 2005.

8.3 Innocuité

Un des principaux objectifs de l'étude de Kreuz [2005] était de déterminer la tolérance de Haemocomplettan P^{MC}. À la suite de 151 injections du produit, seulement une de celle-ci a mené à une réaction anaphylactique. Cette réaction est survenue à la 56^{e} injection chez un jeune patient ayant reçu 86 injections en prophylaxie. Toutes les autres injections (avant et après) ont été bien tolérées. Chez un autre patient souffrant d'afibrinogénémie et ayant développé une thrombose veineuse et une embolie pulmonaire non fatale, le traitement avec Haemocomplettan P^{MC} est considéré comme un facteur pouvant avoir mené à ces conditions [Kreuz *et al.*, 2005].

Dans l'étude de Manco-Johnson [2009], deux patients ont subi quatre effets indésirables liés au traitement. Aucun de ces effets indésirables n'a été jugé comme étant sérieux ou n'a mené à l'arrêt de la participation à l'étude. Tous les autres effets indésirables ont été jugés comme étant faible en intensité et non lié au produit. Aucun signe clinique de maladie thromboembolique n'a été observé. Seulement un patient présentait des niveaux de fragment de prothrombine 1 et 2 sous la normale. Aucune transmission de virus n'a été observée.

Solomon et et ses collaborateurs [2015] présentent, quant à eux, une étude de pharmacovigilance compilant les rapports d'effets indésirables relatifs à l'administration de RiaSTAP^{MC} (ou Haemocomplettan P^{MC}) pour la période du 1er janvier 1986 au 3 décembre 2013. Les données ont été compilées à partir des renseignements de pharmacovigilance du fabricant et comprennent les rapports spontanés, ceux provenant d'études post-commercialisation, les rapports d'agences réglementaires ainsi que des cas identifiés dans la littérature. Les rapports d'événements compilés touchent à la fois l'utilisation des produits pour le traitement de déficience en fibrinogène congénitale et

acquise. L'équivalent de 652 824 doses ont été utilisées durant la période couverte par l'étude et 106 cas d'effets indésirables ont été rapportés. Ces données comprennent les données d'innocuité rapportées par Kreuz [2005] et Manco-Johnson [2009]. Parmi ces cas, 55 d'entre eux (51,9 %) impliquaient une déficience en fibrinogène acquise, 39 cas (36,8 %) étaient liés à une déficience en fibrinogène congénitale et dans 12 cas (11,3 %) le type de déficience n'était pas rapporté. Un résumé de ceux-ci est présenté au Tableau 19.

Tableau 19 Effets indésirables rapportés à la suite de l'utilisation de RiaSTAP[MC] entre 1986 et 2013

EFFETS INDÉSIRABLES	ANAPHYLAXIE, HYPERSENSIBILITÉ/ RÉACTION ALLERGIQUE	COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES	TRANSMISSION DE VIRUS SOUPÇONNÉE	AUTRES
Confirmées	20/106 (18,9 %)	28/106 (26,4 %)	21/106 (19,8 %)	37/106 (34,9 %)
Possibles	40	45	34	-
Incidence 1*	1/130 600 g	1/93 300 g	1/124 300 g	-
Incidence 2†	1/32 600 doses	1/23 300 doses	1/31 000 doses	-
Description	8 hypersensibilités 5 réactions anaphylactiques 5 chocs anaphylactiques	Infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, infarctus cérébral	15 cas VHC 5 cas VHB 17 patients (81 %) ont aussi reçu des produits sanguins allogéniques	21 cas de troubles généraux et au site d'administration 10 cas de troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux 6 cas de blessures, empoisonnement et complications liées à la procédure 6 cas troubles vasculaires
Décès	5 (1 seul lié)	8 (déficiences acquises; 3 non liés)	-	-
Nombre de déficiences en fibrinogène acquise *vs* congénitale	8 acquises 10 (50 %) congénitales dont 2 non répertoriées	16 (57,1 %) acquises 12 (42,9 %) congénitales	15 (71,4 %) acquises 2 (9,5 %) congénitales 4 cas indéterminés‡	-

Source : Solomon *et al.*, 2015.

Abréviation : VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C

* Incidence 1 présentée en nombre de cas rapportés par nombre de grammes de concentré de fibrinogène distribué.

† Incidence 2 présentée en nombre de cas rapportés par nombre de doses standards de 4 g.

‡ Le type de déficience en fibrinogène n'a pas été répertorié.

Dans l'étude FORMA-01, 22 patients ont reçu un traitement d'un nouveau concentré de fibrinogène et de RiaSTAP[MC] comme comparateur, dans un devis croisé randomisé [Ross *et al.*, 2018]. L'innocuité des concentrés de fibrinogène a été évaluée en surveillant les signes vitaux des patients ainsi qu'en répertoriant les effets indésirables. Ces derniers sont présentés au Tableau 20. Comme le principal objectif de l'étude visait à démontrer l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau concentré de fibrinogène, les données sur l'innocuité de RiaSTAP[MC] n'ont pas été commentées par les auteurs.

Tableau 20 Effets indésirables reliés à l'utilisation de RiaSTAP[MC] et de son comparateur

Données d'innocuité des concentrés de fibrinogène	COMPARATEUR (ÉTUDE FORMA-01)		COMPARATEUR (ÉTUDE FORMA-02)		RIASTAP[MC] (ÉTUDE FORMA-01)	
	N (%) DE PATIENTS	N D'EI	N (%) DE PATIENTS	N D'EI	N (%) DE PATIENTS	N D'EI
Effets indésirables	11 (50,0)	25	7 (53,8)	16	11 (50,0)	30
EI mineurs	8 (36,4)	15	13		9 (40,9)	26
EI modérés	5 (22,7)	9	1		3 (13,6)	4
EI graves	2 (9)	3	2		0	0
Probablement ou possiblement reliés	2 (9)	2	1		0	0
Conduisant à un arrêt de traitement	0	0	0		0	0
Décès	0	0	0		0	0

Source : Lissitchkov *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2018; Schwartz *et al.*, 2016.
Abréviations : EI : Effets indésirables; N : nombre

9 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Il n'existe pas d'autre produit équivalent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Enjeux éthiques

Le principe éthique de non-malfaisance amène à se préoccuper de l'innocuité des produits sanguins. Pour le patient malade, il s'agit d'offrir un produit thérapeutique sans mettre en danger sa vie ou sans introduire de nouveaux problèmes de santé [Garraud et Tissot, 2016]. À cet effet, plusieurs organisations, dont l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), considèrent que les dons volontaires sans rémunération constituent l'une des bases pour un approvisionnement sûr et suffisant de produits sanguins, en limitant la transmission d'agents infectieux [WHO, 2013]. D'autres acteurs remettent en question cette position en soulignant que des infections continuent à être transmises par l'entremise de dons volontaires et que la suffisance en approvisionnement des produits sanguins peut être compromise à cause de l'anticipation d'une réduction de dons de sang causée par l'absence d'incitatifs [Farrugia *et al.*, 2015]. En effet, malgré les mesures mises en œuvre visant à minimiser les risques de transmission d'agents pathogènes (dépistage lors du recrutement des donneurs rémunérés ou non, procédés d'inactivation virale), ces risques ne sont pas nuls (agents inconnus, prions) peu importe le mode d'approvisionnement.

Les modes de reconnaissance et d'incitation aux dons de sang soulèvent des enjeux éthiques. Le don de sang offert contre rémunération s'inscrit comme un exemple de commercialisation du corps humain qui présente des risques éthiques [Derpmann et Quante, 2015; Walsh, 2015]. Cette marchandisation des substances ou des parties du corps humain affecte l'autonomie des donneurs [White, 2015] et pourrait s'apparenter à une forme d'exploitation lorsque les populations cibles présentent des vulnérabilités économiques. En revanche, relativement aux dons volontaires sans rémunération, la nécessité d'un approvisionnement suffisant mène à des pratiques variées de reconnaissance et d'incitation aux dons qui soulèvent leur lot d'enjeux éthiques propre [Folléa *et al.*, 2014]. Les motivations des donneurs volontaires sont variables. Parmi celles-ci, il y a la solidarité, l'altruisme, les pressions sociales et l'opportunisme (la possibilité de recevoir une compensation, d'obtenir des bilans médicaux ou des tests de dépistage) [Carver *et al.*, 2018; Lacetera *et al.*, 2013; Campbell *et al.*, 2012]. Par ailleurs, la commercialisation des produits dérivés du sang, fabriqués à partir de dons volontaires, peut se heurter à des considérations éthiques, dont le non-respect du don ou l'absence d'un consentement éclairé [Farrugia *et al.*, 2015; Petrini et Alleva, 2013].

Enjeux cliniques

La préparation et la reconstitution du concentré de fibrinogène nécessitent un plus court laps de temps (environ 10 à 15 min) par rapport à celles du cryoprécipité ou du plasma frais congelé (environ 30 min). Cela pourrait représenter un avantage lors d'une situation critique comme un saignement abondant aigu où le temps d'administration est un facteur déterminant du succès d'une intervention.

De plus, le concentré de fibrinogène pourrait permettre d'éviter, dans certains cas, le recours à la transfusion d'autres produits sanguins et les complications liées à cette intervention car ce produit arrête rapidement les hémorragies. La qualité de vie du patient pourrait s'en trouver améliorée.

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

RiaSTAP^MC

La recommandation de l'INESSS

- [X] Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- [ ] Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de RiaSTAP[MC]

FORCES	LIMITES
Kreuz *et al.*, 2015	
▪ Étude multicentrique ▪ Inclusion de patients pédiatriques parmi les patients recrutés (1 jour à 29 ans) ▪ Observations cliniques basées sur le jugement des médecins participant à l'étude	▪ Étude ouverte, sans groupe comparateur, rétrospective ▪ Petite population (12 patients) ▪ Aucune déclaration de conflits d'intérêt n'a été présentée dans l'article. Conflits d'intérêts potentiels : trois auteurs ont travaillé chez Aventis Behring
Manco-Johnson *et al.*, 2009	
• Étude internationale (2 pays), multicentrique (10 centres) • Étude prospective • Tous les tests de MCF ont été réalisés en duplicata; la méthode a été pleinement validée • Données de MCF : population recrutée (en intention de traiter)	• Étude ouverte, sans groupe contrôle • Données de pharmacocinétique : analyse per protocole • Petite population (15 patients) • Pas d'évaluation clinique de l'efficacité par un clinicien ▪ Conflits d'intérêts : commandité par CSL Behring. Deux auteurs ont travaillé pour cette entreprise
Ross *et al.*, 2018	
▪ Étude internationale (6 pays), multicentrique (10 centres) ▪ Étude prospective ▪ Étude randomisée ▪ Étude croisée avec comparateur ▪ Randomisation générée par ordinateur ▪ Taille de la population montre suffisamment de puissance pour l'étude de bioéquivalence ▪ Le laboratoire d'analyse (mesure de fibrinogène, thrombogénicité et MCF) est à l'aveugle par rapport à l'attribution du traitement	▪ Étude ouverte après randomisation ▪ Petite population (22 patients) ▪ Analyse per protocole pour l'étude pharmacocinétique ▪ L'efficacité hémostatique a été déterminée par une mesure substitut (MCF) ▪ Conflits d'intérêts : commandité et financé par Octapharma. Deux auteurs ont travaillé pour entreprise alors qu'un autre a reçu des frais personnels. D'autres auteurs ont obtenu des subventions de plusieurs autres entreprises pharmaceutiques.

FORCES	LIMITES
Solomon *et al.*, 2015	
▪ Longue période couverte (1986 - 2013) : données de pharmacovigilance et revue des études cliniques publiées sur l'innocuité ▪ Utilisation de termes standardisés (dictionnaire médical pour activités réglementaires) pour identifier les événements d'intérêts spéciaux (risques potentiels, effets indésirables)	▪ Étude descriptive, rétrospective ▪ Inclusion seulement des données relatives à RiaSTAP^{MC} pour généraliser l'innocuité des concentrés de fibrinogène ▪ Conflits d'intérêts : financé par CSL Behring. Tous les auteurs ont travaillé pour cette entreprise

RÉFÉRENCES

Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO). Guidelines for the treatment of congenital disorders of fibrinogen. Glen Iris, Australie : AHCDO; 2010. Disponible à : http://www.ahcdo.org.au/documents/item/15.

Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2011;9(9):1687-704.

Campbell AV, Tan C, Boujaoude FE. The ethics of blood donation: Does altruism suffice? Biologicals 2012;40(3):170-2.

Canadian Hemophilia Society. Factor I deficiency, Fibrinogen – An inherited bleeding disorder. Montréal, Qc : Canadian Hemophilia Society; 2004. Disponible à : https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2018/04/Factor_I_E.pdf.

Carver A, Chell K, Davison TE, Masser BM. What motivates men to donate blood? A systematic review of the evidence. Vox Sang 2018;113(3):205-19.

Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M, Teruya A, Spahn DR. Over 50 years of fibrinogen concentrate. Clin Appl Thromb Hemost 2016;22(2):109-14.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : RiaSTAP – Concentré de fibrinogène (humain), FCH. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2017. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/RiaSTAP/FR/RiaSTAP-Monographie-de-produit.pdf.

CSL Behring LLC. Fibrinogen Concentrate (Human) RiaSTAP™. US Package Insert. Kankakee, IL : CSL Behring LLC; 2009. Disponible à : https://www.fda.gov/downloads/Biolog...ionatedPlasmaProducts/ucm094006.pdf

Derpmann S et Quante M. Money for blood and markets for blood. HEC Forum 2015;27(4):331-45.

Farrugia A, Penrod J, Bult JM. The ethics of paid plasma donation: A plea for patient centeredness. HEC Forum 2015;27(4):417-29.

Folléa G, Seifried E, de Wit J. Renewed considerations on ethical values for blood and plasma donations and donors. Blood Transfus 2014;12(Suppl 1):s387-8.

Garraud O et Tissot JD. Les produits sanguins thérapeutiques : des médicaments ou des produits de santé à part ? Transfus Clin Biol 2016;23(3):127-31.

Haute Autorité de Santé (HAS). RIASTAP 1g, poudre pour solution injectable/perfusion. B/1 flacon en verre (CIP : 494 884-2). Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/riastap_-_ct-_9732.pdf.

Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Haertel S, Devay J, Krzensk U, Egbring R. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. Transfus Apher Sci 2005;32(3):247-53.

Lacetera N, Macis M, Slonim R. Economic rewards to motivate blood donations. Science 2013;340(6135):927-8.

Lissitchkov T, Madan B, Djambas Khayat C, Zozulya N, Ross C, Karimi M, et al. Efficacy and safety of a new human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency: An interim analysis of a Phase III trial. Transfusion 2018;58(2):413-22.

Manco-Johnson MJ, Dimichele D, Castaman G, Fremann S, Knaub S, Kalina U, et al. Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. J Thromb Haemost 2009;7(12):2064-9.

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.

National Blood Authority. Clinical indications for cryoprecipitate and fibrinogen concentrate. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2014. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/companion-27-pbm-guidelines.pdf.

National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. New York, NY : NHF; 2018. Disponible à : https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac253.pdf.

National Organization for Rare Disorders (NORD). Afibrinogenemia, Congenital [site Web]. Danbury, CT : NORD; 2007. Disponible à : https://rarediseases.org/rare-diseases/afibrinogenemia-congenital/.

Octapharma Canada. Monographie de produit : Fibryga – Concentré de fibrinogène (humain). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/FIBRYGA-PM-FR.pdf.

Petrini C et Alleva E. Humans as donors and producers of biological material: Some ethical considerations on a thin red line. Ann Ist Super Sanita 2013;49(4):329-31.

Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Toogeh GH, Apte S, Lissitchkov T, et al. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: Randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2018;16(2):253-61.

Schulz PM, Gehringer W, Nohring S, Muller S, Schmidt T, Kekeiss-Schertler S, et al. Biochemical characterization, stability, and pathogen safety of a new fibrinogen concentrate (fibryga®). Biologicals 2018;52:72-7.

Schwartz B, Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Knaub S, Peyvandi F. Pharmacokinetic (PK) comparison of two fibrinogen concentrates in patients with congenital fibrinogen deficiency: Final analysis. Haemophilia 2016;22(Suppl 4):122 [abstract].

Solomon C, Groner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: Analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. Thromb Haemost 2015;113(4):759-71.

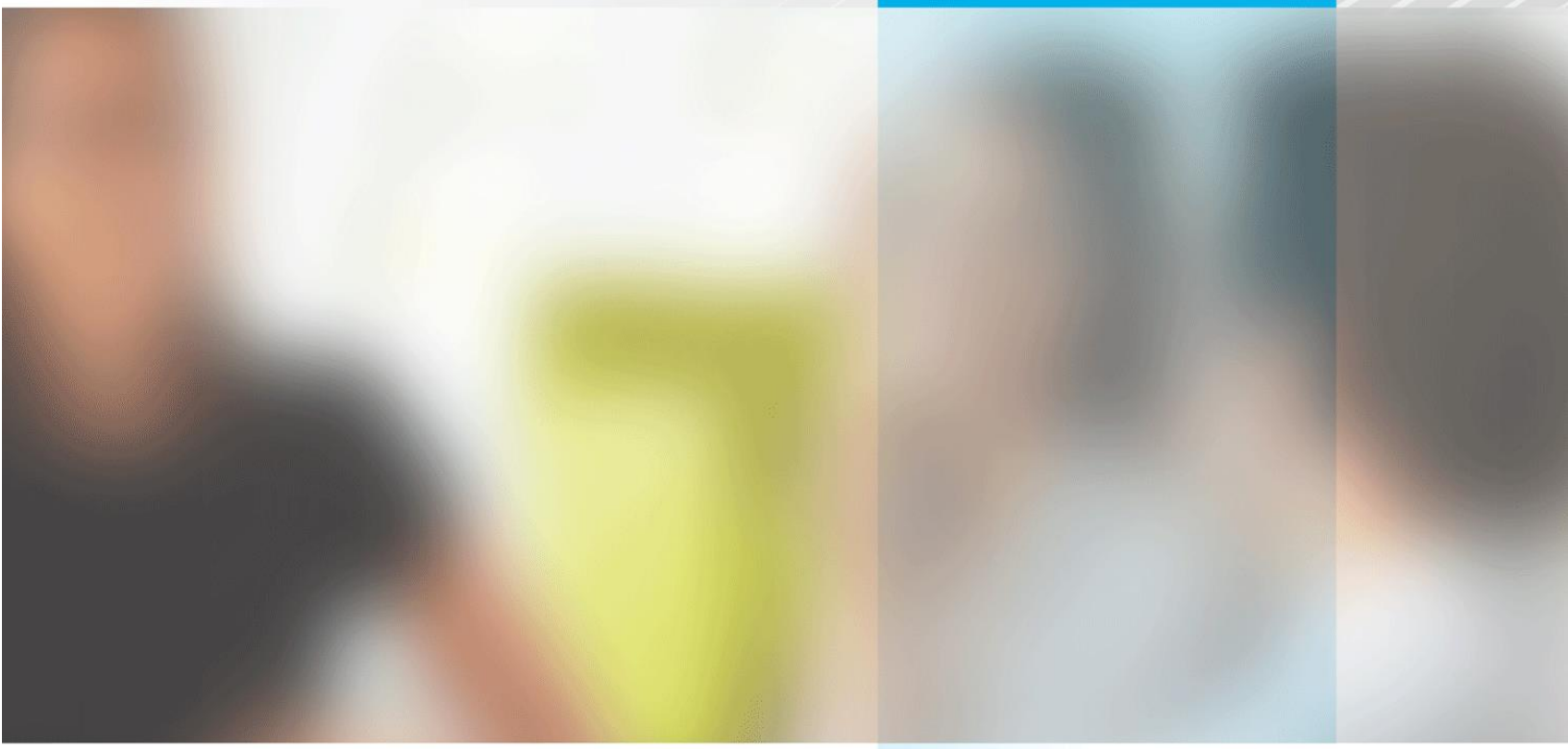
Stanciakova L, Kubisz P, Dobrotova M, Stasko J. Congenital afibrinogenemia: From etiopathogenesis to challenging clinical management. Expert Rev Hematol 2016;9(7):639-48.

Walsh A. Compensation for blood plasma donation as a distinctive ethical hazard: Reformulating the Commodification Objection. HEC Forum 2015;27(4):401-16.

White L. Does remuneration for plasma compromise autonomy? HEC Forum 2015;27(4):387-400.

World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the annual global survey 2015. Montréal, Qc : WFH; 2016. Disponible à : https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf.

World Health Organization (WHO). Towards self-sufficiency in safe blood and blood products based on voluntary non-remunerated donation: Global status 2013. Genève, Suisse : WHO; 2013. Disponible à : http://www.transfusion.ru/2014/02-26-2.pdf.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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