

AVIS

RiaSTAP^{MC} – Concentré de fibrinogène (humain)

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

RIASTAP^{MC} – CONCENTRÉ DE FIBRINOGENÈ (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 préférentiellement 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 commercialisation¹ 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

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

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 1 Description du produit RiaSTAP^{MC}

Source : CSL Behring Canada, Inc.

Chaque flacon reconstitué² 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 1 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].

² 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 ($69,9 \pm 8,5$ h) et une clairance plus rapide ($0,7 \pm 0,1$ mg/l) que les adultes (demi-vie : $82,3 \pm 20,0$ h; clairance : $0,53 \pm 0,1$ 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 2 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 Agreement³. 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].

³ 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 3 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†			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‡		2,4	2,8	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 pseudorabie 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 log₁₀.

‡ 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.

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

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 médicamenteux 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].

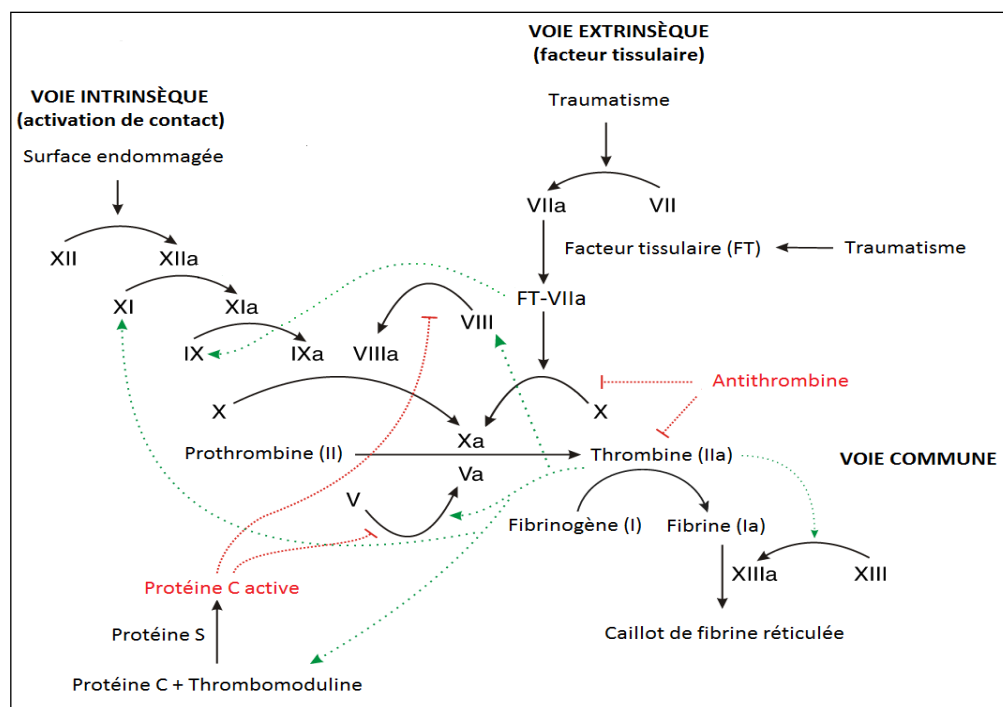


Figure 1 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

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 comparative⁴. 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 4 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-inf} d'une dose de 70 mg/kg (h*mg/ml)	126,8 (81,73 – 156,40)
V _{eq} (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-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_{eq} : 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

⁴ 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 5. 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 5 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 6 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 : 1^{er} 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_{eq}) 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 7 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 _{eq} (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_{eq} : 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 8.

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 8 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 <i>collum femoris</i>	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 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 1^{er} 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 9 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 10 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
El mineurs	8 (36,4)	15	13		9 (40,9)	26
El modérés	5 (22,7)	9	1		3 (13,6)	4
El 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 donateurs [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 donateurs 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

- ☒ 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^{PMC}

FORCES	LIMITES
Kreuz <i>et al.</i>, 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 <i>et al.</i>, 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 <i>et al.</i>, 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 <i>et al.</i>, 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>.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

