



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 mars 2011

RIASTAP 1g, poudre pour solution injectable/perfusion
B/1 flacon en verre (CIP : 494 884-2)

Laboratoires CSL BEHRING SA

Fibrinogène humain

Code ATC (2011) : B02BB01

Liste 1

Prescription hospitalière

Date de l'AMM : 28 octobre 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fibrinogène humain

1.2. Indication

« Traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements »

1.3. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de coagulation.

Posologie

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité des troubles, de l'importance et du lieu de l'hémorragie, et de l'état clinique du patient.

La concentration en fibrinogène (fonctionnel) doit être déterminée afin de calculer la posologie individuelle. La posologie et la fréquence de l'administration doivent être adaptées de façon individuelle grâce à des dosages plasmatiques réguliers en fibrinogène et au contrôle continu de l'état clinique du patient et des autres traitements de substitution utilisés. Les concentrations plasmatiques normales en fibrinogène sont comprises entre 1,5 à 4,5 g/l. Le seuil critique de fibrinogène plasmatique au-dessous duquel les hémorragies peuvent survenir est approximativement de 0,5 à 1,0 g/l. En cas d'intervention chirurgicale majeure, la surveillance étroite du traitement de substitution par des tests de coagulation est essentielle.

Dose initiale :

Si la concentration en fibrinogène du patient n'est pas connue, la dose recommandée est de 70 mg par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse.

Dose suivante :

La concentration cible (1g/l) pour des événements mineurs (par exemple épistaxis, saignement intramusculaire ou ménorragie) doit être maintenue pendant au moins trois jours. La concentration cible (1,5 g/l) pour des événements majeurs (par exemple traumatisme crânien ou hémorragie intracrânienne) doit être maintenue pendant sept jours.

Dose de fibrinogène =
$$\frac{[\text{Concentration cible (g/l)} - \text{Concentration mesurée (g/l)}]}{0.017 \text{ (g/l par mg/kg de poids corporel)}}$$

Posologie pour les nouveau-nés, les enfants en bas âge et les enfants :

Les données disponibles obtenues lors des études cliniques concernant les posologies de Riastap chez l'enfant sont limitées. Compte tenu de ces études et de la longue expérience clinique avec les spécialités contenant du fibrinogène, la posologie recommandée dans le traitement chez l'enfant est la même que celle chez l'adulte.

Mode et voie d'administration

Injection ou perfusion intraveineuse.

Riastap doit être reconstitué selon les modalités décrites dans la rubrique précautions particulières d'élimination et de manipulation du RCP. Avant administration, la solution reconstituée doit être amenée à la température ambiante ou corporelle, puis être injectée ou perfusée lentement à un débit confortable pour le patient. Le débit d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser approximativement 5 ml par minute.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B : Sang et organes hématopoïétiques
B02 : Antihémorragiques
B02B : Vitamine K et autres antihémostatiques
B02BB : Fibrinogène
B02BB01 : Fibrinogène humain

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables
CLOTTAFAC (fibrinogène humain)

2.2.2 Médicaments non strictement comparables
Sans objet

2.3. Produits à même visée thérapeutique

Plasma frais congelé. Le plasma frais congelé n'est pas un médicament.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 6 dossiers d'études dans lesquelles RIASTAP figure sous le nom d'HAEMOCOMPLETTAN P : une étude de pharmacocinétique/ efficacité avec administration d'une dose unique ; une étude rétrospective d'efficacité/sécurité ; une enquête rétrospective dont le but était de recueillir des informations sur le déficit congénital en fibrinogène et la nature des traitements mis en œuvre ; une étude de pharmacocinétique en dose unique dont seule la partie concernant la tolérance a été prise en compte ; une étude de sécurité virale ; une étude prospective observationnelle concernant une utilisation hors AMM dont seule la partie sécurité a été retenue.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude BI3023 2001 (2008)

La partie pharmacocinétique de cette étude n'a pas été prise en compte.

Objectif :

Etudier l'efficacité hémostatique d'une dose unique d'HAEMOCOMPLETTAN P à l'aide d'un critère de substitution chez des patients ayant un déficit congénital en fibrinogène

Méthode

Etude non comparative

Critère de jugement principal :

- modification de la fermeté maximale du caillot (FMC) mesurée par thromboélastogramme avant et 1 heure après l'administration d'HAEMOCOMPLETTAN P. Dans un avis scientifique, le CHMP a considéré que la FMC semblait un critère de substitution acceptable de l'efficacité hémostatique. Le RCP de RIASTAP précise dans le § 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) : « l'efficacité hémostatique dans les épisodes de saignements aigus et sa corrélation avec la FMC seront vérifiés dans une étude post-marketing ».

Traitement : une dose unique d'HAEMOCOMPLETTAN P, 70 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse.'

Principaux critères d'inclusion :

- sujets âgés d'au moins 6 ans
- ayant une afibrinogénémie congénitale documentée
- se trouvant dans un état non hémorragique
- activité et antigène du fibrinogène plasmatique indétectables à l'inclusion (<20 mg/dl).

Statistiques :

Test t bilatéral pour données appariées, en supposant une distribution normale de la modification de la FMC. Un tel test n'est pas approprié pour un petit échantillon.

Résultats

Au total, 15 sujets ont été inclus. Leur âge moyen était $29,5 \pm 15,9$ ans (8 à 61 ans) ; 4 patients avaient moins de 16 ans.

Les résultats concernant la modification de la fermeté maximale du caillot figurent dans le *tableau 1*

Tableau 1 : fermeté maximale du caillot (population en ITT)

	Moyenne $\pm$ écart type (mm)	Médiane (étendue)
Avant injection (n=13)	0 ± 0	0 (0-0)
1 h après perfusion (n=13)	$10,3 \pm 2,7$	10 (6,5-16,5)
Variation moyenne (n=15)*	$8,9 \pm 4,4^\dagger$	9,5 (0-16,5)

ITT : intention de traiter ; * : la variation a été considérée comme nulle pour 2 patients dont les données étaient manquantes ; † : $p < 0,0001$, test t pour données appariées.

3.1.2 Etude 7MN-501FM (1992)

Objectif : documenter rétrospectivement l'efficacité hémostatique et la tolérance d'HAEMOCOMPLETTAN P chez des patients ayant une afibrinogénémie, une hypofibrinogénémie ou une dysfibrinogénémie.

Méthode :

Etude rétrospective : les données étaient recueillies à partir des dossiers des patients.

Critères d'inclusion :

Patients ayant une hypo-, une dys- ou une afibrinogénémie associée à une tendance aux saignements.

Critères de non inclusion :

Dysfibrinogénémie asymptomatique,
Dysfibrinogénémie associée à des événements thrombotiques.

Critère de jugement :

Evaluation par le médecin de l'efficacité du traitement pour arrêter un saignement ou éviter une hémorragie pendant une intervention chirurgicale. L'efficacité était cotée en très bonne, modéré, mauvaise.

Le jugement clinique de médecin était étayé, si nécessaire, par la mesure de la concentration plasmatique du fibrinogène et d'autres tests (temps de céphaline activée, temps de Quick, temps de thrombine).

Résultats :

Au total, 12 patients ont été inclus

- leur âge médian au moment du premier traitement enregistré était 11,5 ans (1 jour à 29 ans).
- huit patients avaient une afibrinogénémie, 3 avaient une hypofibrinogénémie et 1 avait une dysfibrinogénémie associée à une hypofibrinogénémie.

Suivi :

La durée de suivi a été comprise entre 1 jour et 77 mois (médiane : 26,5 mois), correspondant à un ou plusieurs épisodes hémorragiques, interventions chirurgicales ou substitutions prophylactiques.

Traitement administré :

Le nombre total d'injections/perfusions a été de 151 provenant de différents lots, soit 1 à 87 administrations par patient.

La durée de traitement pour un épisode de saignement ou une intervention chirurgicale a été comprise entre 1 et 12 jours (médiane : 1 jour).

Les doses administrées figurent dans le *tableau 2*

Tableau 2 : doses administrées

	Dose en g/patient	Dose en mg/kg
Dose médiane (étendue) administrée par injection/perfusion : (n injections/perfusions)		
o Hémorragies ou interventions chirurgicales	2,00 (0,2-8) (n=62)	63,5 (31,3-222,2) (n= 53)
o Administration prophylactique	2,00 (2-6) (n=89)*	76,9 (52,6-103,4) (n=8)
Dose médiane totale administrée par événement (n événements)		
o Hémorragies ou interventions chirurgicales	4 (0,2-16) (n=37)	105,5 (35,1-276) (n= 28)
o Administration prophylactique	Identique à la dose médiane/ injection	Identique à la dose médiane/ injection

* : ces données sont issues des dossiers de 3 patients et pour 86 des 89 valeurs, du même patient.

L'efficacité clinique a été évaluée au cours de 37 épisodes de saignements (y compris au cours d'interventions chirurgicales) et en prophylaxie pour 89 perfusions (3 patients). L'intensité des saignements n'a pas été précisée.

- l'efficacité a été cotée comme très bonne pour 36 épisodes de saignements et modérée pour 1.
- chez les 3 patients ayant été traités en prophylaxie, il n'a pas été noté de saignement intercurrent.

3.1.3 Enquête CE1221_1

Objectif :

Cette enquête rétrospective avait pour but de recueillir des informations sur le déficit congénital en fibrinogène auprès de médecins en ayant l'expérience : caractéristiques des saignements, nature des traitements mis en œuvre en général et pour différents types d'événements.

Méthode

Le questionnaire adressé aux médecins sélectionnés était retourné complété par mail ou fax. Les données recueillies ont concerné des patients traités par HAEMOCOMPLETTAN P, par d'autres concentrés de fibrinogène, par cryoprécipité ou par plusieurs de ces traitements. L'efficacité était cotée excellente, bonne ou mauvaise par le médecin.

Résultats :

- Dix neuf sujets ont été traités à titre prophylactique, dont 12 par HAEMOCOMPLETTAN P. Les données concernant les patients ayant eu des saignements intercurrents ne permettent pas de connaître la nature du traitement prophylactique reçu (HAEMOCOMPLETTAN P, autre concentré de fibrinogène ou cryoprécipité).
- Quatre vingt un sujets ont été traités sur demande, dont 14 par HAEMOCOMPLETTAN P. Les résultats du traitement chez ces patients figurent dans le *tableau 3*

Tableau 3 : résultats des traitements avec HAEMOCOMPLETTAN P

Nature des événements	cotation	n événements	n patients*
Saignement mineur	excellent	4	2
	bon	6	2
	mauvais	1	1
Saignement majeur	excellent	26	2
	bon	28	4
	mauvais	2	NP
Saignement menaçant potentiellement la vie	excellent	1	1
	bon	1	1
	mauvais	-	-
Intervention chirurgicale mineure	excellent	6	2
	bon	4	1
	mauvais	-	-
traumatisme	excellent	11	3
	bon	20	6
	mauvais	1	NP

* le grade correspondant est la médiane par sujet pour les événements du même type ; NP : non précisé :

3.2. Tolérance

3.2.1 Etude BI3023 2001 (2008)

Critères de sécurité virale : sérologies avant injection pour VIH 1 et 2, hépatites A, B et C, parvovirus B19 ; à J10 pour parvovirus B19 ; à J 14 pour hépatite A ; à J45 pour VIH 1 et 2, hépatites A, B et C ou à J90 pour VIH 1 et 2 et hépatites A et B. Il n'y a pas eu de séroconversion pendant l'étude.

Deux patients ont présenté des événements indésirables d'intensité légère qui ont été considérés comme non imputables au traitement : épistaxis, reflux gastro-oesophagien, céphalées et douleur.

3.2.2 Etude 7MN-501FM (1992)

Un patient ayant une afibrinogénémie a eu une réaction anaphylactique avec hypotension sévère, cyanose des lèvres et des extrémités, douleurs abdominales et dorsales à la suite de la 56^{ème} perfusion prophylactique. Ce patient n'a pas présenté d'effet indésirable au cours des perfusions ultérieures ; il a reçu en tout 87 perfusions.

Un patient ayant une afibrinogénémie et opéré pour ostéosynthèse d'une fracture du col du fémur a eu une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire multifocale 15 jours après l'intervention. Il a reçu 5 administrations d'HAEMOCOMPLETTAN P : le jour de l'intervention, le lendemain, 2, 8 et 17 jours après.

3.2.3 Enquête CE1221_1 (2003)

Les données de tolérance n'étaient pas collectées dans cette enquête. Des événements indésirables ont été mentionnés pour 2 sujets traités par HAEMOCOMPLETTAN P à l'occasion de la documentation pour changement de doses au cours d'un traitement prophylactique :

Un patient a eu un accident vasculaire cérébral ischémique puis une hémorragie cérébrale (intervalle non connu entre ces 2 événements).

Un patient a eu une thrombose artérielle du membre inférieur.

3.2.4 Etude BI 3.023 / 7MN-101FM (1994)

La partie pharmacocinétique de cette étude n'a pas été prise en compte.

Six patients ont été inclus, ils ont reçu une dose unique de 60 mg/kg en perfusion intraveineuse.

Six événements indésirables ont été rapportés chez 4 patients : 3 ont été considérés comme ayant une relation possible au traitement (dyspnée avec élévation de la température à 37,6°C, vertige)

Les autres (douleur de la veine perfusée et céphalée, pâleur avec nausées et frissons) ont été considérés comme non liés au traitement.

3.2.5 Etude 7D-420XX-RS (1990)

Cette étude prospective de sécurité virale a inclus 4 enfants âgés de 1 jour à 14 ans n'ayant jamais reçu de produit dérivé du sang ou du plasma et ayant un déficit congénital en fibrinogène. Au total, 64 injections provenant d'au moins 12 lots différents ont été administrées au cours de l'étude.

Les patients ont été suivis pendant 52 à 57 semaines à partir de la 1^{ère} injection.

Trois patients qui n'étaient pas vaccinés contre l'hépatite B n'ont pas eu de séroconversion pendant le suivi. Le bilan hépatique des 4 patients a été surveillé et n'a pas montré d'anomalies suggérant une hépatite non A non B. Les sérologies VIH 1 sont restées négatives.

Il n'a pas été signalé d'événement indésirable.

Amendement au rapport d'étude 7D-420XX-RS (1994)

Ce document contient des données concernant 2 patients supplémentaires et la prolongation du suivi de 2 des patients déjà inclus.

Les 6 patients inclus ont été suivis en tout pendant 52 à 450 semaines; leurs sérologies sont restées négatives pour le VIH 1 et pour l'hépatite B ; 2 patients ont été testés pour le VIH 2, 3 patients pour l'hépatite C, 3 patients pour l'hépatite A : leurs sérologies sont toutes restées négatives.

3.2.6 Etude observationnelle BI 3.023 / 7D-501FM (1995)

Cette étude prospective observationnelle ayant concerné une utilisation hors AMM (hypofibrinogénémies acquises), seules les données de tolérance ont été retenues.

Au total, 94 patients ont été inclus dans l'analyse de tolérance et 235 injections/perfusions ont été administrées. Deux patients ont eu un événement indésirable considéré comme

ayant un lien possible avec le traitement étudié : un cas de fièvre modérée et un cas de fièvre légère. Un cas d'embolie pulmonaire survenu en cours de traitement n'a pas été considéré comme lié au traitement. Vingt patients sont décédés pendant cette étude ; ces décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement (les patients inclus avaient des pathologies graves associées ou à l'origine de leur hypofibrinogénémie).

3.2.7 Données de pharmacovigilance (PSURS)

Entre le 1^{er} mars 2002 et le 30 juin 2007, 388 497g d'HAEMOCOMPLETTAN P ont été vendus. Pendant cette période, 15 événements indésirables ont été notifiés :

- 6 réactions allergiques/anaphylactiques ; 4 ont été considérées comme liées au traitement, dont 2 graves
- 4 cas d'infection virale (1 hépatite B et 3 hépatites C) qui n'ont pas été considérés comme liés au traitement.
- 5 événements thromboemboliques graves dont 4 ont été considérés comme liés au traitement.

Entre le 1^{er} juillet 2007 et le 30 juin 2010, 540 617 g de RIASTAP/ HAEMOCOMPLETTAN P ont été vendus. Pendant cette période, 17 événements indésirables ont été notifiés :

- 1 choc anaphylactique, 1 réaction anaphylactique et 1 cas de palpitations tous trois graves ont été considérés comme liés au traitement.
- 5 événements thromboemboliques graves (dont 1 décès par infarctus du myocarde) ont été considérés comme ayant un lien possible avec le traitement.
- 3 cas d'hépatite C et 1 cas d'hépatite A chez 3 patients et 1 suspicion d'hépatite B et d'infection à VIH chez 1 patient, n'ont pas été considérées comme liées au traitement.
- 2 événements indésirables pulmonaires, 1 gangrène, 1 céphalée sévère et 1 œdème pulmonaire ont été considérés comme non liés au traitement.

3.3. Conclusion

Une étude d'administration en dose unique a montré une augmentation de la fermeté maximale du caillot (FMC) après administration de RIASTAP/ HAEMOCOMPLETTAN P. Il est précisé dans le RCP que l'efficacité hémostatique dans les épisodes de saignements aigus et sa corrélation avec la FMC seront vérifiées dans une étude post-marketing.

Une étude rétrospective d'efficacité a inclus 12 patients suivis pendant 1 jour à 77 mois. L'efficacité a été cotée très bonne dans 36 épisodes de saignements/37 et moyenne dans 1 cas. Il n'a pas été noté de saignement intercurrent chez les 3 patients traités à titre prophylactique.

Dans deux études prospectives ayant inclus au total 21 patients, des sérologies ont été effectuées avant administration de RIASTAP/ HAEMOCOMPLETTAN P. Pour 21 patients testés, il n'a pas été noté de séroconversion pour le VIH 1 et l'hépatite B ; pour 17 patients testés, il n'a pas été noté de séroconversion pour le VIH 2 ; pour 18 patients testés, il n'a pas été noté de séroconversion pour les hépatites A et C.

Les effets indésirables recueillis au cours des études cliniques et en pharmacovigilance ont été des réactions anaphylactiques, des accidents thromboemboliques et des élévations de la température.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles sont des maladies rares caractérisées par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Les déficits de fibrinogène constitutionnels sont des pathologies graves mais rares. Leur fardeau en termes de santé publique est donc faible.

L'amélioration de la prise en charge de ces déficits de fibrinogène pourrait constituer un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (plan maladies rares). Toutefois, ce besoin est actuellement couvert par les thérapeutiques existantes (CLOTTAFAC[®] par exemple).

Au vu des données disponibles (études non comparatives, sur de faibles effectifs), aucun élément ne permet de dire que l'on peut attendre de la spécialité RIASTAP un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

En termes d'organisation des soins, la mise à disposition pour ces patients atteints de déficit constitutionnel, d'une seconde spécialité à base de fibrinogène est intéressante pour palier une tension d'approvisionnement de ces spécialités.

En conséquence, au même titre que pour la spécialité CLOTTAFAC[®], il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RIASTAP dans cette indication.

Cette spécialité est un médicament de première intention du traitement des hémorragies spontanées ou post-traumatiques en cas de déficit constitutionnel en fibrinogène.

Il existe une alternative thérapeutique (CLOTTAFAC[®]).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

RIASTAP partage l'amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) de CLOTTAFAC[®] dans la prise en charge des patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

En cas de déficit constitutionnel en fibrinogène des perfusions de fibrinogène sont le traitement de choix des épisodes hémorragiques^{1,2}.

Un document de l'Afssaps³ concernant les indications du plasma frais congelé homologue précise qu'en règle générale la transfusion de PFC n'est recommandée qu'en cas d'association :

- soit d'une hémorragie, soit d'un geste à risque hémorragique, et d'une anomalie profonde de l'hémostase définie par :
 - fibrinogène < 1 g.L-1 (d'autant que la numération plaquettaire est < 50.109 L-1),
 - TP < 40% environ,
 - TCA > 1,5- 1,8 fois la valeur témoin.

Toutefois, le traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale ne fait pas partie des indications mentionnées.

Un autre document de l'Afssaps précise qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique au fibrinogène en cas d'afibrinogénémie constitutionnelle, notamment au cours des syndromes hémorragiques⁴.

Deux autres documents^{1, 2} mentionnent l'utilisation du plasma frais congelé en cas de non disponibilité du fibrinogène.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

RIASTAP est un traitement de première intention des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements.

4.4. Population cible

D'après les données d'ORPHANET⁵, la prévalence du déficit congénital en fibrinogène serait de 0,15/100 000, ce qui correspondrait, sur la base de l'évaluation provisoire INSEE de la population en 2010, à 95 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

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

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

3 Afssaps- Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications – recommandations – août 2002.

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

5 Les cahiers d'ORPHANET – Prévalence des maladies rares : données bibliographiques – novembre 2010.

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf