



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 NOVEMBRE 2020

fibrinogène humain
CLOTTAFAC 1,5 g / 100 ml, poudre et solvant pour solution injectable

Modifications des conditions d'inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle chez les adultes, les adolescents et les enfants en cas de chirurgie.

► Quel progrès ?

L'extension d'utilisation en cas de chirurgie n'est pas susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission dans la prise en charge des patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle : CLOTTAFAC apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge de ces patients.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de déficit constitutionnel en fibrinogène, l'administration de concentrés de fibrinogène est le traitement de choix des épisodes hémorragiques.

L'élaboration d'un schéma de traitement avant un geste invasif doit notamment prendre en compte les manifestations cliniques du déficit, l'association à d'autres déficits de l'hémostase, le type de geste invasif et la localisation du geste (site à haute activité fibrinolytique), et le risque thrombotique.

Pour les sujets porteurs d'un déficit très sévère, généralement symptomatiques et donc à haut risque hémorragique, la prise en charge consiste notamment à apporter le facteur déficitaire pour maintenir un taux plasmatique au-dessus du seuil hémostatique supposé.

Pour les patients pauci-symptomatiques, porteurs d'un déficit modéré, il n'existe pas d'attitude univoque ; le choix d'une substitution en facteurs et/ou de thérapies adjuvantes dépend du taux de facteur, de la symptomatologie clinique et surtout de l'expérience du centre et des praticiens prenant en charge le patient.

Place du médicament

CLOTTAFAC (fibrinogène humain) est un traitement de première intention chez les patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle requérant une correction du déficit en fibrinogène au décours d'une chirurgie.

Motif de l'examen	<p>Modifications des conditions d'inscription. Ces modifications concernent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'extension de l'indication de CLOTTAFACT (fibrinogène humain) au déficit constitutionnel en fibrinogène en cas de chirurgie et, - La levée de restriction d'utilisation dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel.
Indication concernée	« Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle chez les adultes, les adolescents et les enfants <u>en cas de chirurgie</u> »
SMR	IMPORTANT
ASMR	L'extension d'utilisation en cas de chirurgie n'est pas susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission dans la prise en charge des patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle : CLOTTAFACT apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge de ces patients.
ISP	Les nouvelles données disponibles dans les déficits constitutionnels en fibrinogène en cas de chirurgie ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission : CLOTTAFACT (fibrinogène humain) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	CLOTTAFACT (fibrinogène humain) est un traitement de première intention chez les patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle requérant une correction du déficit en fibrinogène au décours d'une chirurgie.
Population cible	Cette extension d'indication n'est pas susceptible de modifier la population cible estimée par la Commission pour CLOTTAFACT (fibrinogène humain) dans l'indication « hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle ». Pour rappel, la population cible de CLOTTAFACT toutes indications confondues avait été estimée à 5 700 patients, dont 95 patients ayant un déficit congénital en fibrinogène.

01 CONTEXTE

Cet avis concerne une modification du libellé d'indication relative à l'Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle de la spécialité CLOTTAFAC 1,5 g/100ml (fibrinogène humain), poudre et solvant pour solution injectable et la prise en compte d'autres modifications du RCP intervenues depuis la précédente évaluation de la Commission.

CLOTTAFAC (fibrinogène humain) a obtenu son AMM initiale le 5 mai 2009 dans « *l'hypo, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En raison de l'absence de donnée dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) n'est pas recommandée dans ces situations* ». La commission de la Transparence, dans son avis d'inscription du 24 juin 2009¹, avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans cette indication. Il s'agissait de la première spécialité à base de fibrinogène humain à obtenir l'AMM.

Le nouveau libellé d'indication, modifié en date du 27 avril 2017, étend l'indication de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) au déficit constitutionnel en fibrinogène en cas de chirurgie : « *Hypo, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie* ». Ce nouveau libellé implique également la levée de restriction d'utilisation dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel. Les nouvelles données cliniques venant à l'appui de ces modifications ont été générées en réponse à une demande de l'ANSM de disposer d'études cliniques évaluant CLOTTAFAC (fibrinogène humain) dans ces situations.

A noter qu'une autre spécialité à base de fibrinogène humain est actuellement disponible, RIASTAP, également indiqué dans le traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale, y compris en cas de chirurgie. Cette spécialité a bénéficié d'un développement clinique concomitant à celui de CLOTTAFAC, et s'est également vu octroyé par la Commission un SMR important et une ASMR I dans l'indication d'AMM en mars 2011.²

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- **Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les adultes, les adolescents et les enfants** présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou **en cas de chirurgie**.
- En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que :
 - o Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie.
 - o Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

¹ Avis de la commission de la Transparence du 24 juin 2009 relatif à l'inscription de CLOTTAFAC (fibrinogène humain).

² Avis de la commission de la Transparence du 9 mars 2011 relatif à l'inscription de RIASTAP (fibrinogène humain) dans l'indication « Traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements ».

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) dans le cadre de la modification de son indication AMM sont les thérapeutiques utilisées en première intention en cas d'hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle au décours d'une chirurgie. Dans ces situations et lorsqu'une correction du déficit est nécessaire, les concentrés de fibrinogène constituent le traitement de référence recommandé⁶.

04.1 Médicaments

Une seule autre spécialité à base de fibrinogène humain est actuellement disponible (RIASTAP).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
RIASTAP (fibrinogène humain) <i>CSL Behring</i>	Oui	Traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements	09/03/2011	Important	ASMR I (RIASTAP partage l'ASMR I de CLOTTAFAC [®] dans la prise en charge des patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène)	Oui

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

RIASTAP, spécialité également à base de fibrinogène humain, est le seul comparateur cliniquement pertinent de CLOTTAFAC.

05 ANALYSES DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) dans la prise en charge des patients atteints d'un déficit congénital en fibrinogène en cas de chirurgie repose sur les études ayant conduit à la modification de l'AMM, à savoir :

- l'étude A616, prospective, en ouvert, non comparative ayant inclus 16 patients âgés de 7 à 37 ans atteints d'un déficit congénital quantitatif en fibrinogène (afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie).
- l'étude 113 (ou 41-67-113) ayant inclus 5 patients atteints d'afibrinogénémie. Les données d'efficacité ne seront pas détaillées dans la mesure où aucun patient n'a subi de procédure chirurgicale.
- l'étude observationnelle post-autorisation (PASS) de tolérance.

A noter que depuis l'octroi de l'AMM, une nouvelle étude (1004) a été réalisée spécifiquement dans la population pédiatrique âgée de 12 ans et moins atteinte d'un déficit congénital en fibrinogène, incluant une évaluation dans le cadre d'une chirurgie.

5.1.1 Etude A616³ : efficacité chez l'enfant et l'adulte

► Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, non comparative, non randomisée, en ouvert, ayant inclus 16 patients (4 centres dont 2 en France) et conduite entre juillet 2007 et novembre 2013. L'étude présentée était purement descriptive.

► Objectif :

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'efficacité du fibrinogène humain CLOTTAFAC en tant que thérapie substitutive chez les patients présentant une afibrinogénémie ou une hypofibrinogénémie sévère :

- En prévention des saignements excessifs chez les patients soumis à une procédure chirurgicale,
- En traitement des saignements d'origine non-chirurgicale.

► Critères de sélection

Pouvaient être inclus des patients de tout âge, avec un poids supérieur à 23 kg, ayant un déficit congénital en fibrinogène sévère (définie par un seuil d'antigène du fibrinogène $\leq 0,5$ g/L et par un ratio d'activité antigénique ≈ 1).

► Caractéristiques des patients

Parmi les 16 patients analysés, 15 présentaient un déficit en fibrinogène et 1 présentait une dysfibrinogénémie (recruté initialement avec un diagnostic d'hypofibrinogénémie et finalement diagnostiqué comme présentant une dysfibrinogénémie).

L'âge moyen était de 18,5 ans (7 à 37 ans), avec 8 patients mineurs dont 5 âgés moins de 12 ans. Parmi ces patients 13 étaient de sexe masculin.

► Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était l'évaluation globale par l'investigateur de l'efficacité hémostatique du fibrinogène après chaque administration du produit (24 à 48h après le traitement quand le patient n'était pas hospitalisé ou le jour de sortie de l'hôpital en cas d'hospitalisation).

Ce critère reposait sur une échelle à 4 niveaux : excellente, bonne, modérée, ou absence d'efficacité. Le traitement était considéré comme un succès si l'efficacité hémostatique était jugée bonne ou excellente par l'investigateur.

³ FGT1-A616 ; EudraCT number 2007-001280-30. F. Bridey; L. Carreras.; J. Wiggins., 19 août 2014.

Tableau 1 : Echelle d'évaluation globale de l'efficacité du traitement

	Efficacité du traitement	Définition
Procédure chirurgicale	Excellente	Saignement semblable à celui d'une personne non malade
	Bonne	Léger saignement excessif
	Modérée	Saignement excessif modéré mais contrôlé
	Nulle	Saignement sévère non contrôlé
Saignement non chirurgical	Excellente	Saignement arrêté instantanément
	Bonne	Saignement arrêté dans le délai attendu
	Modérée	Saignement contrôlé avec difficulté
	Nulle	Saignement non contrôlé ou nécessité d'autres traitements hémostatiques

► Résultats :

Dans la population en intention de traiter (n=16), 70 événements ont nécessité un traitement par fibrinogène LFB :

- 38 procédures chirurgicales chez 15 patients (dont 10 opérations majeures chez 7 patients),
- 32 saignements non-chirurgicaux (dont 23 saignements majeurs).

Tous les traitements par fibrinogène LFB dans le cadre d'une procédure chirurgicale ont eu une efficacité hémostatique globale jugée excellente ou bonne (succès), de même pour les traitements associés aux saignements non-chirurgicaux.

Tableau 2 : Evaluation globale de l'efficacité en situation chirurgicale dans l'étude A616 (population ITT)

Procédures chirurgicales		
Nombre de sujets	N	15
Nombre d'événements	n	38
Modérée/Nulle (échec)	n (%)	0 (0,0)
	95% CI	[0,0 ; 10,9]
Excellente/Bonne (succès)	n (%)	38 (100,0)
	IC 95%	[90,8 ; 100]

Pour les interventions chirurgicales, la perfusion de fibrinogène a été administrée à une dose médiane préopératoire de 0,055 g/kg (minimum : 0,04 g/kg ; maximum : 0,13 g/kg) et les niveaux médians de fibrinogène 30 minutes après la fin de la perfusion étaient de 1,28 g/L (de 0,7 à 2,1 g/L). Pour les hémorragies non chirurgicales, la dose médiane de FGT1 était de 0,053 g / kg (minimum : 0,04 g/kg ; maximum : 0,10 g/kg) et les niveaux de fibrinogène 30 minutes après la fin de la perfusion étaient de 0,98 g/L (de 0,6 à 1,7 g/L). La majorité des événements (93%, n=65/70) a nécessité une perfusion unique de fibrinogène.

5.1.2 Etude 1004 : population pédiatrique ≤ 12 ans

L'étude 1004 est une étude multicentrique, ouverte, non comparative, ayant inclus 16 enfants ≤ 12 ans atteints d'afibrinogénémie dont 6 âgés de moins de 6 ans.

Son objectif était similaire à celui de l'étude A616, à savoir évaluer l'efficacité du fibrinogène humain en prévention des saignements excessifs chez les patients soumis à une procédure chirurgicale et en traitement des saignements d'origine non-chirurgicale.

Parmi les 16 patients inclus, 10 ont subi un total de 11 chirurgies. Dans l'ensemble des cas, l'efficacité du traitement par CLOTTAFAC (fibrinogène humain) a été jugée bonne ou excellente par l'investigateur.

05.2 Tolérance

Le profil de tolérance de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) observé en prévention des saignements chez les patients soumis à une procédure chirurgicale est similaire à celui déjà connu en traitement des saignements d'origine non-chirurgicale.

Sur l'ensemble des 207 patients présentant un déficit en fibrinogène inclus dans les études cliniques (études interventionnelles et étude observationnelle PASS), atteints d'un déficit acquis ou constitutionnel en fibrinogène, 7,2% ont rapporté au moins un effet indésirable (41 au total).

Les effets indésirables recueillis au cours des études cliniques et de la pharmacovigilance ont notamment été des céphalées (effet le plus fréquent), des réactions anaphylactiques, des hyperthermies, des sueurs nocturnes et des événements thromboemboliques.

Le profil de tolérance global ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

06 RESUME ET DISCUSSION

L'évaluation clinique de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) chez les patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène en cas de chirurgie repose essentiellement sur 2 études cliniques multicentriques, prospectives, non comparatives, en ouvert. Ces études visaient à évaluer l'efficacité du fibrinogène sur la prévention des saignements excessifs au décours d'une chirurgie, chez des patients atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie sévère congénitale.

L'étude A616, conduite entre juillet 2007 et novembre 2013, a inclus 16 patients âgés de 7 à 37 ans dont 8 patients mineurs. L'efficacité d'un traitement par fibrinogène a été évaluée au cours de 38 procédures chirurgicales chez 15 patients (dont 10 opérations majeures chez 7 patients). Pour l'ensemble des interventions, la réponse au traitement a été considérée comme un succès, défini comme une efficacité hémostatique globale du traitement excellente ou bonne.

L'étude 1004 a inclus 16 enfants ≤ 12 ans atteints d'afibrinogénémie dont 6 âgés de moins de 6 ans. Parmi les 16 patients inclus, 10 ont subi un total de 11 chirurgies. Dans l'ensemble des cas, l'efficacité du traitement prophylactique par CLOTTAFAC (fibrinogène humain) a été jugée bonne ou excellente par l'investigateur.

Ainsi, au cours de ces études, un total de 15 patients âgés de moins de 18 ans ont été traités efficacement pour couvrir 25 chirurgies (22 chirurgies mineures et 3 chirurgies majeures).

Les données acquises chez les patients atteints d'un déficit constitutionnel en cas de chirurgie ne modifient pas le profil de tolérance déjà connu de CLOTTAFAC (fibrinogène humain). Les effets indésirables recueillis au cours des études cliniques et de la pharmacovigilance ont notamment été des céphalées (effet le plus fréquent), des réactions anaphylactiques, des hyperthermies, des sueurs nocturnes et des événements thromboemboliques. Le profil de tolérance global ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

07 MODIFICATIONS APPORTEES AU RCP (CF. ANNEXE)

Depuis le dernier examen de CLOTTAFAC (fibrinogène humain) par la Commission¹, différentes modifications ont été apportées au RCP (rectificatifs du 27/04/2017 et du 09/02/2018).

En dehors de l'extension d'AMM dans la prise en charge d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle en cas de chirurgie, les principales modifications apportées au RCP depuis le dernier avis de la Commission sont :

- ▀ Rubrique « 4.1. Indications thérapeutiques » : précision des populations ciblées par l'AMM. « Chez les adultes, les adolescents et les enfants » remplace « chez les patients ». La population pédiatrique était déjà intégrée à l'indication initiale.

- ▮ Rubrique « 4.2. Posologie et mode d'administration » : précisions sur le mode de calcul de la dose.
- ▮ Rubrique « 4.8. Effets indésirables » :
 - Les effets indésirables « réactions allergiques/anaphylactiques » et « événements thrombotiques », précédemment considérés comme potentiels, sont désormais des risques identifiés.
 - Ajout d'effets indésirables, tous peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : étourdissements, acouphènes, éruption érythémateuse et irritation cutanée.
- ▮ Rubrique « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : mise à jour des données cliniques disponible dans le définit en fibrinogène.

Le tableau comparatif détaillé des modifications de RCP est présenté en annexe.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{4,5,6,7}

En cas de déficit constitutionnel en fibrinogène, l'administration de concentrés de fibrinogène est le traitement de choix des épisodes hémorragiques.

L'élaboration d'un schéma de traitement avant un geste invasif doit notamment prendre en compte les manifestations cliniques du déficit, l'association à d'autres déficits de l'hémostase, le type de geste invasif et la localisation du geste (site à haute activité fibrinolytique), et le risque thrombotique. Pour les sujets porteurs d'un déficit très sévère, généralement symptomatiques et donc à haut risque hémorragique, la prise en charge consiste notamment à apporter le facteur déficitaire pour maintenir un taux plasmatique au-dessus du seuil hémostatique supposé.

Pour les patients pauci-symptomatiques, porteurs d'un déficit modéré, il n'existe pas d'attitude univoque ; le choix d'une substitution en facteurs et/ou de thérapies adjuvantes dépend du taux de facteur, de la symptomatologie clinique et surtout de l'expérience du centre et des praticiens prenant en charge le patient.

Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle requérant une correction du déficit en fibrinogène au décours d'une chirurgie, CLOTTAFAC (fibrinogène humain) est un traitement de première intention.

⁴ ORPHANET – déficit congénital en fibrinogène – www.orpha.net – octobre 2009.

⁵ 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.

⁶ F. Bonhomme, J.-F. Schved b, M. Giansily-Blaizot, et al. Déficit rares de la coagulation et gestes invasifs. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2013 : 32 : 198-205.

⁷ 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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles sont des maladies rares caractérisées par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital, notamment au décours d'une chirurgie.
- ▶ CLOTTAFACT (fibrinogène humain) entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique (RIASTAP, fibrinogène humain).
- ▶ CLOTTAFACT (fibrinogène humain) est un traitement de première intention chez les patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle requérant une correction du déficit en fibrinogène au décours d'une chirurgie.

Intérêt de santé publique

Les nouvelles données disponibles dans les déficits constitutionnels en fibrinogène en cas de chirurgie ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission : CLOTTAFACT (fibrinogène humain) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLOTTAFACT (fibrinogène humain) est important dans hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les adultes, les adolescents et les enfants, en cas de chirurgie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les adultes, les adolescents et les enfants, en cas de chirurgie » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'extension d'utilisation en cas de chirurgie n'est pas susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission dans la prise en charge des patients atteints d'une hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle : CLOTTAFACT apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge de ces patients.

010 POPULATION CIBLE

Cette extension d'indication n'est pas susceptible de modifier la population cible estimée par la Commission pour CLOTTAFACT (fibrinogène humain) dans l'indication « hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle ».

Pour rappel, la population cible de CLOTTAFACT toutes indications confondues avait été estimée à 5 700 patients, dont 95 patients ayant un déficit congénital en fibrinogène (cf. avis du 4 juin 2009⁸).

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020
Présentations concernées	<u>CLOTTAFACT 1,5 g / 100 ml, poudre et solvant pour solution injectable</u> 1 flacon de poudre en verre - 1 flacon de solvant en verre de 100 ml avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant (CIP : 34009 574 971 9 4)
Demandeur	LFB-BIOMEDICAMENTS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 05/05/2009 Date de l'extension d'indication en cas de chirurgie (procédure nationale) : 27/04/2017 Autre rectificatif d'AMM : 09/02/2018
Code ATC	B02BB01

⁸ Avis de la commission de la Transparence du 24 juin 2009 relatif à l'inscription de CLOTTAFACT (fibrinogène humain) dans les indications :

- Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En raison de l'absence de donnée dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de CLOTTAFACT n'est pas recommandée dans ces situations.
- Hypofibrinogénémie acquise au cours :
 - des hémorragies aiguës sévères associées à la diminution secondaire du taux de fibrinogène circulant, par exemple hémorragie aiguë sévère du post-partum (hémorragie de la délivrance) après échec du traitement utérotonique et avant le recours aux traitements invasifs, hémorragies associées à une coagulopathie de dilution par exemple en situation chirurgicale ou en traumatologie.
 - d'un syndrome hémorragique associé à la diminution de synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE CLOTTAFAC 1,5 g / 100 ML

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018	RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014
<p style="text-align: center;">ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</p> <p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CLOTTAFAC 1,5 g/100 mL, poudre et solvant pour solution injectable</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Fibrinogène humain.....1,5 g pour 100 ml de solution reconstituée Produit à partir de plasma de donneurs humains. Excipients à effet notoire : Ce médicament contient du sodium (3 mmol (ou 69 mg) par flacon). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les adultes, les adolescents et les enfants présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie. En raison de l'absence de données dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de CLOTTAFAC n'est pas recommandée dans ces situations • En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie. - Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase. <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>	<p style="text-align: center;">ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</p> <p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml, poudre et solvant pour solution injectable.</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Fibrinogène humain.....1,5 g pour 100 ml de solution reconstituée</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En raison de l'absence de données dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de CLOTTAFAC n'est pas recommandée dans ces situations. • En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie. - Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase. <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de l'hémostase.

Posologie

Le dosage et la durée de la substitution dépendent de la sévérité des troubles, de la localisation, de l'étendue du saignement et de l'état clinique du patient.

La concentration plasmatique de fibrinogène doit être mesurée initialement, et surveillée régulièrement, pour déterminer la posologie et la fréquence d'administration adaptée à chaque individu. L'état clinique du patient et les autres thérapies de substitution utilisées feront l'objet d'une surveillance continue.

Les valeurs normales de fibrinogène circulant sont en moyenne de 1.5 à 4.5 g/l. La valeur critique de fibrinogène en dessous de laquelle une hémorragie peut apparaître est approximativement de 0.5-1 g/l.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, une surveillance étroite du traitement par des tests de coagulation est nécessaire.

Déficits constitutionnels

L'objectif de la première injection est d'atteindre un taux de fibrinogène circulant supérieur à 1 g/L. Ce taux est à maintenir jusqu'au contrôle et à la stabilisation de l'hémostase, puis un taux au-dessus de 0,5 g/L est recommandé jusqu'à cicatrisation complète.

Formule de calcul pour la dose initiale :

quantité à injecter (g) = (taux à obtenir (g/L) - taux basal (g/L)) × 1/taux de récupération (g/L)/(g/kg) × poids corporel (kg).

« 1/taux de récupération » est déterminé à partir du taux de récupération du patient* (voir section 5.2), ou si le taux de récupération est inconnu :

- 0,053 (g/kg)/(g/L) pour les enfants et adolescents < 40 kg
- 0,043 (g/kg)/(g/L) pour les adultes et adolescents ≥ 40 kg

Exemple pour le calcul du taux de récupération du patient et de la dose

Dans le cas d'un patient de 60 kg avec un taux de fibrinogène indétectable en basal et à 1,20 g/L 1 heure après l'injection de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC :

- Le calcul du taux de récupération du patient est :

- $1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$

- Le calcul de la dose pour une augmentation du taux à 1,0 g/L est :

- $1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)} \text{ [ou } 0,050 \text{ (g/L)/(g/L)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g}$

Population pédiatrique

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de l'hémostase.

Posologie

Le dosage et la durée de la substitution dépendent de la sévérité des troubles, de la localisation, de l'étendue du saignement et de l'état clinique du patient.

La concentration plasmatique de fibrinogène doit être mesurée initialement, et surveillée régulièrement, pour déterminer la posologie et la fréquence d'administration adaptée à chaque individu. L'état clinique du patient et les autres thérapies de substitution utilisées feront l'objet d'une surveillance continue.

Les valeurs normales de fibrinogène circulant sont en moyenne de 1.5 à 4.5 g/l. La valeur critique de fibrinogène en dessous de laquelle une hémorragie peut apparaître est approximativement de 0.5-1 g/l.

Déficits constitutionnels

L'objectif de la première injection est d'atteindre un taux de fibrinogène circulant supérieur à 1 g/l (valeurs normales comprises entre 1,5 et 4,5 g/l).

Formule de calcul pour la dose initiale :

quantité à injecter (g) = (taux à obtenir (g/l) - taux basal (g/l)) · 0,043 · poids corporel (kg).

0,043 correspondant à 1/taux de récupération (g/l/g/kg)

La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

Les données montrent que le taux de récupération et la demi-vie in vivo chez les enfants et les adolescents ayant un poids corporel < 40 kg sont inférieurs à ceux des adultes et des adolescents ayant un poids corporel ≥ 40 kg (voir la rubrique 5.2). Par conséquent, lorsqu'il est inconnu, le taux de récupération individuel à utiliser, devra être adapté en fonction du poids corporel.

La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.

Déficits acquis

Adultes :

Généralement, une dose initiale de 1 à 2 g est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène (4 à 8 g) peuvent être nécessaires.

En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si la concentration de fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale sera administrée et les doses suivantes seront adaptées aux concentrations disponibles dans l'intervalle.

Population pédiatrique Enfants :

La posologie déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique est généralement de 0,02 à 0,03 g/kg.

Mode d'administration

[...]

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

A chaque administration de CLOTTAFAC à un patient, le nom et le numéro de lot du produit doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Thrombo-embolie

Il existe un risque de thrombose, chez les patients traités pour un déficit acquis ou constitutionnel avec du fibrinogène humain particulièrement à forte dose ou à doses répétées. Les patients traités par du fibrinogène humain devront être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes de thrombose.

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

Déficits acquis

Adultes :

Généralement, une dose initiale de 1 à 2 g est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène (4 à 8 g) peuvent être nécessaires.

En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si la concentration de fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale sera administrée et les doses suivantes seront adaptées aux concentrations disponibles dans l'intervalle.

Enfants :

La posologie déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique est généralement de 0,02 à 0,03 g/kg.

Mode et voie d'administration

[...]

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants du médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il existe un risque de thrombose, chez les patients traités pour un déficit acquis ou constitutionnel avec du fibrinogène humain particulièrement à forte dose ou à doses répétées. Les patients traités par du fibrinogène humain devront être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes de thrombose.

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

Le bénéfice potentiel du traitement par du fibrinogène humain devra être évalué en fonction du risque thromboembolique dans les situations suivantes : patients avec antécédents de maladie coronarienne ou infarctus du myocarde, avec une maladie hépatique, en péri ou post opératoire, chez les nouveau-nés ou les patients à risque d'événements thromboemboliques ou de coagulopathie intra vasculaire disséminée. Une étroite surveillance devra être observée.

Dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise (en particulier dans le cas d'une coagulopathie intra vasculaire disséminée ou d'une maladie hépatique) le déficit en fibrinogène n'est pas isolé. Le déficit de tous les facteurs et inhibiteurs de coagulation est fréquent. L'utilisation d'une substitution multifactorielle équilibrée avec du plasma frais congelé, du cryoprécipité ou plusieurs facteurs / inhibiteurs de la coagulation doit être considérée en 1ère intention dans la stratégie thérapeutique avec la nécessité d'une surveillance stricte de la coagulation.

L'hypofibrinogénémie acquise est associée à des concentrations plasmatiques basses de tous les facteurs (pas uniquement le fibrinogène) et inhibiteurs de coagulation. Par conséquent, l'utilisation de produits sanguins contenant des facteurs de coagulation devra être prise en considération. Une surveillance stricte de la coagulation est nécessaire.

Dans le traitement des hémorragies aiguës sévères, la prescription de CLOTTAFAC doit s'effectuer en association avec les mesures de réanimation adaptées à la situation clinique et biologique du patient.

Réactions allergiques ou anaphylactiques

En cas d'allergie ou de réaction de type anaphylactique l'administration devra être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique un traitement symptomatique adapté devra être instauré.

Taux de sodium

CLOTTAFAC contient au maximum 69 mg de sodium/flacon. Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

Le bénéfice potentiel du traitement par du fibrinogène humain devra être évalué en fonction du risque thromboembolique dans les situations suivantes : patients avec antécédents de maladie coronarienne ou infarctus du myocarde, avec une maladie hépatique, en péri ou post opératoire, chez les nouveau-nés ou les patients à risque d'événements thromboemboliques ou de coagulopathie intra vasculaire disséminée. Une étroite surveillance devra être observée.

Dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise (en particulier dans le cas d'une coagulopathie intra vasculaire disséminée ou d'une maladie hépatique) le déficit en fibrinogène n'est pas isolé. Le déficit de tous les facteurs et inhibiteurs de coagulation est fréquent. L'utilisation d'une substitution multifactorielle équilibrée avec du plasma frais congelé, du cryoprécipité ou plusieurs facteurs / inhibiteurs de la coagulation doit être considérée en 1ère intention dans la stratégie thérapeutique avec la nécessité d'une surveillance stricte de la coagulation.

En cas d'allergie, de réaction anaphylactique ou de choc, l'administration devra être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique adapté devra être instauré.

Dans le traitement des hémorragies aiguës sévères, la prescription de CLOTTAFAC doit s'effectuer en association avec les mesures de réanimation adaptées à la situation clinique et biologique du patient.

CLOTTAFAC contient au maximum 69 mg de sodium/flacon. Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, le **virus de l'hépatite B (VHB)** et le **virus de l'hépatite C (VHC)**.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le **virus de l'hépatite A (VHA)** et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du fibrinogène est recommandée.

Immunogénicité

En cas de traitement substitutif d'autres déficits constitutionnels avec des facteurs de coagulation, l'apparition d'anticorps peut être observée mais aucun cas n'a été rapporté à ce jour avec le fibrinogène.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi s'appliquent à la population pédiatrique.

[...]

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de la grossesse n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

Néanmoins, l'expérience clinique dans les traitements des complications obstétricales suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu soit sur l'évolution de la grossesse, soit sur le développement du fœtus ou du nouveau-né.

Allaitement

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

[...]

4.8. Effets indésirables

Liste des effets indésirables

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du fibrinogène est recommandée.

En cas de traitement substitutif d'autres déficits constitutionnels avec des facteurs de coagulation, l'apparition d'anticorps peut être observée mais aucun cas n'a été rapporté à ce jour avec le fibrinogène.

[...]

4.6. Grossesse et allaitement

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

Néanmoins, l'expérience clinique dans les traitements des complications obstétricales suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu soit sur l'évolution de la grossesse, soit sur le développement du fœtus ou du nouveau-né.

[...]

4.8. Effets indésirables

Pour plus d'information sur la sécurité relative aux agents transmissibles, voir la section 4.4.

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés chez 47 patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène dans le cadre de trois études cliniques interventionnelles et d'une étude clinique non-interventionnelle de tolérance post autorisation de mise sur le marché (post-AMM). Dans ces études, 39 effets indésirables ont été rapportés chez 14/47 patients (29,8%) ayant reçu un total de 631 injections de CLOTTAFAC.

De plus, il inclut des effets indésirables rapportés chez 172 patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène dans le cadre d'une étude clinique interventionnelle et d'une étude non-interventionnelle de tolérance post-AMM. Dans ces études, 5 effets indésirables ont été rapportés chez 2/172 patients (1,2%) ayant reçu un total de 249 injections de CLOTTAFAC.

Au total, 44 effets indésirables ont été rapportés chez 16/219 patients (7,3 %) ayant reçu un total de 880 injections de CLOTTAFAC.

Les effets indésirables sont présentés conformément à la classification MedDRA (Classes de système d'organes et termes préférentiels). Les fréquences ont été estimées par injection selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans la population adulte et pédiatrique

Système - Organe	Effets indésirables	Fréquence par injection (N=821)
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques/anaphylactiques (dont choc anaphylactique, pâleur, vomissements, toux, baisse de la tension artérielle, frissons, urticaire)	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Étourdissements	Fréquent Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Peu fréquent
Affections vasculaires	Evènements thromboemboliques (dont thrombose veineuse profonde, thrombophlébite)	Peu fréquent

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

Dans une étude menée chez 6 patients atteints de déficit constitutionnel en fibrinogène, les effets suivants ont été rapportés :

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalée

Affections de la peau et du tissu sous cutané

Très fréquent : sueurs nocturnes

Les données sur les fréquences des effets indésirables provenant des études cliniques sont insuffisantes.

Cependant, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue : Comme avec tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques, anaphylactiques peuvent survenir.

Affections vasculaires

Fréquence inconnue : Etant donné le mécanisme d'action de CLOTTAFAC, le risque de thrombose et d'hypotension artérielle transitoire ne peut pas être écarté.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence inconnue : frisson-hyperthermie.

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

	superficielle) (voir rubrique 4.4)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme Embolie pulmonaire	Peu fréquent Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements*	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption érythémateuse Erythème Irritation cutanée Sueurs nocturnes	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Peu fréquent

*vomissements associés à des céphalées

Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Parmi les 47 patients inclus dans l'analyse de la tolérance pour le déficit constitutionnel en fibrinogène, 26 avaient moins de 18 ans, dont 21 âgés de moins de 12 ans et 10 âgés de moins de 6 ans. Le profil de tolérance global ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

Parmi les 172 patients inclus dans l'analyse de la tolérance pour le déficit acquis en fibrinogène, 2 avaient moins de 18 ans (entre 12 et 17 ans). Le profil de sécurité ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, code ATC : B02BB01.

Le fibrinogène humain (facteur I de coagulation) injecté se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine, et, en présence de facteur XIII (FXIIIa) activé et d'ions calcium, forme un réseau de fibrine tridimensionnel, stable et élastique.

L'administration de fibrinogène humain induit une augmentation du taux plasmatique de fibrinogène et peut momentanément corriger l'altération de la coagulation des patients présentant un déficit en fibrinogène.

Trois études cliniques multicentriques, réalisées en ouvert, non contrôlées (une chez l'adulte, une chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant et une chez l'enfant) ont évalué la pharmacologie clinique, la sécurité et l'efficacité de CLOTTAFAC dans

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr
[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques,

Fibrinogène humain, code ATC : B02BB01.

Le fibrinogène injecté se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine, et, en présence de facteur XIII activé et d'ions calcium, forme un réseau de fibrine tridimensionnel, stable, qui assure la coagulation.

Chez les patients afibrinogénémiques en condition stable, une injection de 0,06 g/kg de CLOTTAFAC est suivie d'une normalisation immédiate des tests d'hémostase : Temps de Quick (TQ), Temps de Thrombine (TT) et Temps de Céphaline Activé (TCA). Cet effet persiste au moins 24 heures pour le TQ et le TT, et jusqu'à 6 à 10 jours pour le TCA. Chez ces patients présentant un épisode

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

le déficit congénital en fibrinogène. De plus, une étude de tolérance post-AMM, non-interventionnelle, a inclus des adultes et patients pédiatriques. La partie « pharmacologie clinique » de chaque étude clinique (voir section 5.2) a inclus un total de 31 patients atteints d'afibrinogénémie recevant une dose unique fixe de 0,06 g/kg de CLOTTAFAC. Une normalisation des tests d'exploration globale de la coagulation (temps de céphaline active [TCA] et temps de Quick [TQ]) a été obtenue avec un taux de fibrinogène circulant supérieur ou égal à 0,5 g/L. La variation de la fermeté maximale du caillot (MCF) entre avant et 1 heure après injection était de 6,3 mm chez les patients < 40 kg de poids corporel et de 10,0 mm pour les patients ≥ 40 kg de poids corporel.

Population adulte

Dans l'ensemble des études dans le déficit congénital en fibrinogène, 19 patients ≥ 18 ans avec un âge médian de 30 ans (extrêmes 19-78 ans) ont été inclus dans des études d'efficacité soit pour un traitement à la demande soit pour chirurgie, et parmi lesquels 18 étaient atteints d'afibrinogénémie et un était atteint de dysfibrinogénémie. CLOTTAFAC a été administré pour :

- 74 épisodes hémorragiques non chirurgicaux chez 12 patients (dont 6 épisodes majeurs chez 3 patients),
- 24 interventions chirurgicales chez 8 patients (dont 8 interventions chirurgicales lourdes chez 5 patients).

La plupart (94,9%) des évènements (93/98) ont été pris en charge avec une dose unique de CLOTTAFAC (0,050 g/kg pour épisodes hémorragiques et 0,055 g/kg pour interventions chirurgicales).

Population pédiatrique

L'efficacité clinique au cours des études interventionnelles a été analysée chez 20 patients de moins de 18 ans (entre 1 et 17 ans), atteints d'afibrinogénémie, qui ont reçu CLOTTAFAC dans 80 situations soit pour un traitement à la demande ou soit pour chirurgie.

Quatorze patients ont été traités avec CLOTTAFAC pour 55 épisodes de saignement et 15 patients ont été traités pour couvrir 25 chirurgies. La dose médiane par injection était de 0,064 g/kg en cas de saignement (poids moyen de 30 kg de la population traitée) et 0,069 g/kg en chirurgie (poids moyen de 26 kg de la population traitée). La majorité (90,0%) des situations (72/80) était résolue avec une seule dose de CLOTTAFAC.

[...]

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

hémorragique, l'administration d'une dose moyenne de 0,05 g/kg de CLOTTAFAC a stoppé l'hémorragie dans 95% des cas.

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat (hémorragies de la délivrance), une administration de 3 g de CLOTTAFAC a induit une augmentation du pouvoir coagulant plasmatique mesuré par thromboelastographie. Ce traitement a permis un contrôle de l'hémorragie et a évité de recourir aux traitements invasifs (embolisation ou ligature des artères utérines, hystérectomie) dans 75% des cas.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans le plasma, la demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours.

Le médicament est administré par voie intraveineuse et est immédiatement disponible dans le plasma à une concentration correspondant à la dose administrée.

Dans une étude de pharmacologie clinique, 14 patients adultes et adolescents atteints d'afibrinogénémie ont été évalués pendant 14 jours. Après la perfusion d'une dose de 0,06 g/kg de CLOTTAFAC, la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique (%)) du taux de récupération *in vivo* était de 93,6 % (21). La concentration de fibrinogène mesurée en activité était maximale après 1 heure (1,4 g/L) (24), suivie par une lente décroissance exponentielle en une phase atteignant le seuil critique de fibrinogène de 0,5 g/L en environ 3 à 4 jours. Une analyse non-compartmentale a permis de déterminer la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique (%)) de l'aire sous la courbe de 0 à l'infini à 114 g.h/L (23) et celle de la demi-vie à 69,3 heures (22). Le fibrinogène humain est largement retenu dans le compartiment vasculaire : la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique (%)) du volume de distribution apparent était de 50,7 mL/kg (17).

Un modèle de pharmacocinétique de population intégrant des relations allométriques (poids corporel) a été développé à partir des données recueillies chez 31 patients atteints d'afibrinogénémie âgés de 1 à 48 ans : les paramètres dérivés du modèle sont présentés dans le Tableau 2. Les enfants et adolescents < 40kg de poids corporel ont présenté une clairance plus élevée, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible mesurée 1 heure après injection que les adolescents et les adultes ≥ 40 kg

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de CLOTTAFAC (fibrinogène mesuré en activité) dérivés de l'analyse pharmacocinétique de population après injection de 0,06 g/kg, et du taux de récupération à 1 heure par groupe d'âge et poids corporel Moyenne géométrique (CV géométrique (%))

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients afibrinogénémiques en condition stable, une heure après administration de 0,06 g/kg de CLOTTAFAC, le rendement *in vivo* est de 94% et le taux de récupération, de 23,4 [g/l]/[g/kg].

Chez l'adulte en situation hémorragique, une dose de 0,05 g/kg permet d'obtenir un pic plasmatique de fibrinogène compris entre 1 et 1,5 g/l une heure après l'administration.

La demi-vie biologique de CLOTTAFAC (activité) est de 82 heures +/- 8, soit environ 3,5 jours.

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml – 09.02.2018

	Patients <40 kg	Patients ≥ 40 kg	Enfants ≤6 ans	Enfants 7 à 12 ans	Adolescents 13 à <18 ans	Adultes ≥18 ans
Nombre de patients	12	19	6	8	3	14
AUC _{0-∞} (g·h/L)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (mL/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
t _{1/2} (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V _{ss} (mL/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Concentration de fibrinogène à 1 heure (g/L)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Taux de récupération à 1 heure (g/L per g/g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

AUC_{0-∞} : Aire sous la courbe de 0 à l'infini, Cl : clairance, t_{1/2} : demi-vie d'élimination, MRT : Temps de séjour moyen, V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre, CV = coefficient de variation

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat, une administration de 3g de CLOTTAFAC conduit à une augmentation d'environ 20% des concentrations plasmatiques de fibrinogène, soit un taux de récupération de l'ordre de 14,0 [g/l]/[g/kg].

[...]

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et doit être administré avec une voie d'injection/perfusion séparée.

[...]

RCP CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml –05.2014

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat, une administration de 3g de CLOTTAFAC conduit à une augmentation d'environ 20% des concentrations plasmatiques de fibrinogène, soit un taux de récupération de l'ordre de 14,0 [g/l]/[g/kg].

[...]

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, CLOTTAFAC ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

[...]