

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**

Nom commercial :  
**CLOTTAFAC<sup>®</sup>, FIBRYGA<sup>®</sup>  
RIASTAP<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 8

Création : Août 2009  
Révision : Décembre 2020

### Indications AMM

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 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**.
- **RIASTAP<sup>®</sup>** : Traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements.
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** : Traitement des saignements et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.

#### AMM

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 05/05/2009 (procédure nationale); [27/04/2017](#) (extension AMM en cas de chirurgie)
- **RIASTAP<sup>®</sup>** : 28/10/2010 (reconnaissance mutuelle)
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** : 17/07/2020 (reconnaissance mutuelle)

#### Avis HAS/CT

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : [24/06/2009](#) ; [18/11/2020](#) (extension AMM en cas de chirurgie)
- **RIASTAP<sup>®</sup>** : [09/03/2011](#)
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** : en attente

#### SMR important. ASMR majeure (I)

Place dans la stratégie thérapeutique : traitement de 1<sup>ère</sup> intention

#### Agrément aux collectivités

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : JO [21/08/2009](#) (sauf en cas de chirurgie)
- **RIASTAP<sup>®</sup>** : JO [08/04/2011](#)
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** : Non

#### Inscription liste en sus

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : JO [20/11/2009](#) (sauf en cas de chirurgie)
- **RIASTAP<sup>®</sup>** : JO [23/08/2011](#)
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** (*mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire dans un contexte de tension d'approvisionnement de Clottafact<sup>®</sup>*) : [Note d'information DGOS/DSS du 19/09/2017](#); [Note d'information DGOS/DSS du 12/12/2018](#); [Note d'information DGOS/DSS du 13/12/2019](#) (déclaration *via* FICHCOMP du 01/01/2020 jusqu'aux termes de l'autorisation d'importation délivrée par l'ANSM ou au plus tard jusqu'au 31/12/2021)

#### Pertinence scientifique:

► **Revue Cochrane relative aux « facteurs hémostatiques pro-coagulants dans la prévention et le traitement des saignements chez les patients non hémophiles »**. 31 essais cliniques contrôlés (vs placebo ou vs un autre traitement) randomisés retenus (soit 2392 patients) : 13 essais (1057 patients) en situation curative et 18 (1335 patients) en situation préventive. Le fibrinogène (23 essais), le facteur XIII (7 essais) et les concentrés de complexe prothrombique (1 essai) étaient les facteurs étudiés. La majorité des essais étaient conduits dans un contexte chirurgical (notamment chirurgie cardiaque, post-traumatique, saignements après l'accouchement). Les critères d'évaluation principaux étaient : la mortalité, les événements thrombo-emboliques veineux ou artériels. Sur ces critères, aucun traitement n'a eu d'effet significatif (niveau de preuve faible, susceptible d'évoluer lorsque de nouveaux essais auront été publiés). Comparativement au placebo, le fibrinogène utilisé en prophylaxie a réduit les saignements après chirurgie cardiaque ou orthopédique : diminution des besoins transfusionnels de 50% (chirurgie cardiaque) à 75% (autres

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**

Nom commercial :  
**CLOTTAFAC<sup>®</sup>, FIBRYGA<sup>®</sup>  
RIASTAP<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 8

Création : Août 2009  
Révision : Décembre 2020

chirurgies). Le recours à la transfusion en situation curative a également diminué. En conclusion, les auteurs soulignent que des biais potentiels existent pour la totalité des essais, et qu'à l'avenir, des essais avec davantage de patients et une méthodologie plus homogène sont nécessaires pour apprécier le bénéfice de ces traitements au regard des risques, et ainsi mieux les positionner dans les prises en charge.

► ORPHANET/déficit congénital en fibrinogène

► ANSM (12/2008) : Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français.

*Bolton-Maggs PHB et al, 2004 ; Keeling D et al, 2008.*

► **Etude FGT1-A616** : étude multicentrique, prospective, non comparative, non randomisée, en ouvert, ayant inclus 16 patients âgés de 7 à 37 ans atteints d'un déficit congénital quantitatif en fibrinogène sévère (afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie). **Objectif** : évaluer l'efficacité du Clottafact<sup>®</sup> en prévention des saignements excessifs chez les patients soumis à une **procédure chirurgicale** et en traitement des saignements d'origine non-chirurgicale. **Critère de jugement principal** : évaluation globale par l'investigateur de l'efficacité hémostatique du fibrinogène après chaque administration du produit. **Résultats** : 70 événements ont nécessité un traitement par fibrinogène ; tous les traitements 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.

► **Etude 1004** : étude multicentrique, ouverte, non comparative, ayant inclus 16 enfants ≤ 12 ans atteints d'afibrinogénémie (dont 6 âgés de moins de 6 ans). **Objectif** : 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. **Résultats** : Parmi les 16 patients inclus, 10 ont subi un total de 11 chirurgies. Dans l'ensemble des cas, l'efficacité du traitement par Clottafact<sup>®</sup> a été jugée bonne ou excellente par l'investigateur.

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : Traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une **hypofibrinogénémie acquise** telle que l'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**.
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** : Traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée chez les patients présentant une **hypofibrinogénémie acquise** au cours d'une intervention chirurgicale.

**AMM** ■ **CLOTTAFAC** 05/05/2009 (procédure nationale)  
■ **FIBRYGA** : 17/07/2020 (reconnaissance mutuelle)

**Avis HAS/CT** ■ **CLOTTAFAC** : 24/06/2009  
■ **FIBRYGA** : en attente

**SMR important.** Ces situations cliniques peuvent engager le pronostic vital. Traitement substitutif. Traitement de 2<sup>ème</sup> intention. En effet, il existe des alternatives thérapeutiques : plasma frais congelé, hémostase chirurgicale. Au vu des données disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité n'est pas évaluable, du fait du très petit nombre de patients inclus dans les études.

**ASMR mineure (IV)** : les données présentées dans le dossier ne concernent que les hémorragies du post-partum. Le nombre de patientes est restreint et la majorité des patientes figurant dans l'analyse d'efficacité avait à l'inclusion un taux de fibrinogène supérieur à 1g/l → caractère limité des données produites

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**

Nom commercial :  
**CLOTTAFAC<sup>®</sup>, FIBRYGA<sup>®</sup>  
RIASTAP<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 8

Création : Août 2009  
Révision : Décembre 2020

### Agrément aux collectivités

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 21/08/2009
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** : Non

### Inscription liste en sus

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 20/11/2009
- **FIBRYGA<sup>®</sup>** (*mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire dans un contexte de tension d'approvisionnement de Clottafact<sup>®</sup>*) : Note d'information DGOS/DSS du 19/09/2017; Note d'information DGOS/DSS du 12/12/2018; Note d'information DGOS/DSS du 13/12/2019 (déclaration via FICHCOMP du 01/01/2020 jusqu'aux termes de l'autorisation d'importation délivrée par l'ANSM ou au plus tard jusqu'au 31/12/2021)

### Pertinence scientifique:

► **Revue Cochrane relative aux « facteurs hémostatiques pro-coagulants dans la prévention et le traitement des saignements chez les patients non hémophiles »**, 31 essais cliniques contrôlés (vs placebo ou vs un autre traitement) randomisés retenus (soit 2392 patients) : 13 essais (1057 patients) en situation curative et 18 (1335 patients) en situation préventive. Le fibrinogène (23 essais), le facteur XIII (7 essais) et les concentrés de complexe prothrombique (1 essai) étaient les facteurs étudiés. La majorité des essais étaient conduits dans un contexte chirurgical (notamment chirurgie cardiaque, post-traumatique, saignements après l'accouchement). Les critères d'évaluation principaux étaient : la mortalité, les événements thrombo-emboliques veineux ou artériels. Sur ces critères, aucun traitement n'a eu d'effet significatif (niveau de preuve faible, susceptible d'évoluer lorsque de nouveaux essais auront été publiés). Comparativement au placebo, le fibrinogène utilisé en prophylaxie a réduit les saignements après chirurgie cardiaque ou orthopédique : diminution des besoins transfusionnels de 50% (chirurgie cardiaque) à 75% (autres chirurgies). Le recours à la transfusion en situation curative a également diminué. En conclusion, les auteurs soulignent que des biais potentiels existent pour la totalité des essais, et qu'à l'avenir, des essais avec davantage de patients et une méthodologie plus homogène sont nécessaires pour apprécier le bénéfice de ces traitements au regard des risques, et ainsi mieux les positionner dans les prises en charge.

► Recommandations du collège national des gynécologues et obstétriciens français 2004/ recos HAS 04/2009. Spahn RD et al, 2007. Stainsby D et al, 2006.

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : Traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une **hypofibrinogénémie acquise** telle que **l'altération de la synthèse hépatique du fibrinogène** en cas d'insuffisance hépatique ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

### AMM

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 05/05/2009 (procédure nationale)

### Avis HAS/CT

- **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 24/06/2009

**SMR important.** Cette situation clinique peut engager le pronostic vital. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de 2<sup>ème</sup> intention. En effet, il existe des alternatives thérapeutiques : plasma frais congelé, hémostase chirurgicale. Au vu des données disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité n'est pas évaluable du fait du très petit nombre de patients inclus dans les études. Traitement substitutif.

**ASMR mineure (IV):** les données présentées dans le dossier ne concernent que les hémorragies du post-partum → caractère limité des données produites.

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**

Nom commercial :  
**CLOTTAFAC<sup>®</sup>, FIBRYGA<sup>®</sup>  
RIASTAP<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 8

Création : Août 2009  
Révision : Décembre 2020

**Agrément aux collectivités** ■ CLOTTAFAC<sup>®</sup> : 21/08/2009

**Inscription liste en sus** ■ CLOTTAFAC<sup>®</sup> : 20/11/2009  
■ FIBRYGA<sup>®</sup> (*mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire dans un contexte de tension d'approvisionnement de Clottafact<sup>®</sup>*) : Note d'information DGOS/DSS du 19/09/2017; Note d'information DGOS/DSS du 12/12/2018; Note d'information DGOS/DSS du 13/12/2019 (déclaration via FICHCOMP du 01/01/2020 jusqu'aux termes de l'autorisation d'importation délivrée par l'ANSM ou au plus tard jusqu'au 31/12/2021)

**Pertinence scientifique:** Spahn RD et al, 2007. Stainsby D et al, 2006.

**Références**

Bolton-Maggs PHB, Perry DJ *et al.* The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593-628

Fabes J, Brunskill SJ, Curry N, Doree C, Stanworth SJ. Pro-coagulant haemostatic factors for the prevention and treatment of bleeding in people without haemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD010649. DOI: 10.1002/14651858.CD010649.pub2.

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.

Les cahiers d'ORPHANET – Prévalence des maladies rares : données bibliographiques (mai 2014) [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf)

ORPHANET – déficit congénital en fibrinogène (octobre 2009) [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=335](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=335)

Recommandations pour la pratique clinique – Hémorragies du post-partum immédiat (novembre 2004) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPP\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPP_recos.pdf) - avril 2009

SPAHN RD *et al.* Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical care* 2007; 11 – <http://ccforum.com/content/11/1/R17> - avril 2007

Stainsby D, Mac lennan S, Thomas D et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135: 634-41 – recommandation de la British Society of Haematology.