

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**  
Nom commercial :  
**CLOTTAFAC<sup>®</sup>, FIBRYGA<sup>®</sup>  
RIASTAP<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 9

Création : Août 2009  
Révision : Septembre 2021

RCP ANSM : [Clottafact<sup>®</sup>](#), [Fibryga<sup>®</sup>](#), [Riastap<sup>®</sup>](#)

### 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 épisodes de 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>** : 07/04/2021

**SMR important, ASMR I (majeure) pour Clottafact<sup>®</sup>/Riastap<sup>®</sup> dans la prise en charge des patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène et ASMR V pour Fibryga<sup>®</sup> par rapport aux autres concentrés de fibrinogène.**

**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>** : JO 30/09/2021

**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>** : JO 30/09/2021 (pour rappel : spécialité ayant préalablement fait l'objet d'une 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)

#### **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.

► [HAS - Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation /PNDS relatif aux déficits rares en protéines de la coagulation \(08/2021\)](#)

► **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.

► **Fibryga<sup>®</sup>** :

• **Etude FORMA-01** (*Ross et al*) de phase II de pharmacocinétique et d'efficacité en dose unique, randomisée, contrôlée, en ouvert, en cross-over, comparant Fibryga à un Riastap chez 22 patients ≥ 12 ans atteints d'afibrinogénémie. 1h après la perfusion de Fibryga, une augmentation de la fermeté maximale du caillot (FMC) (+9,68 ± 2,96) déterminée par thromboélastométrie (ROTEM) a été observée (critère de substitution de l'efficacité hémostatique). Il n'a pas été mis en évidence de différence avec le Riastap sur ce critère.

• **Etudes FORMA-02** (*Lissitchkov et al*) et **FORMA-04** (*Djambas Khayat et al*) de phase III, ouvertes, non comparatives, évaluant Fibryga dans le traitement à la demande des épisodes hémorragiques et en prophylaxie chirurgicale chez des patients atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie sévère. Le critère principal de jugement était l'efficacité hémostatique lors du traitement du 1<sup>er</sup> épisode hémorragique

- **FORMA-02** (patients ≥ 12 ans). L'efficacité hémostatique de Fibryga a été considérée comme un succès pour 100% des 24 épisodes hémorragiques traités (n=24/24 ; 24 patients ; IC90% [0,885 ; 1,000]). Une augmentation de la FMC a par ailleurs été observée 1h après la perfusion. Parmi les 9 patients ayant reçu Fibryga en périopératoire dans le cadre de 12 interventions chirurgicales (dont 1 majeure), le traitement par Fibryga a été jugé par le praticien comme un succès dans 100 % des cas.

- **FORMA-04** (< 12 ans). L'efficacité hémostatique de Fibryga a été considérée comme un succès pour 75,0% des épisodes hémorragiques traités (n=6/8 ; 8 patients ; IC95% [34,91 ; 96,81]). En périopératoire (dans le cadre de 3 interventions chirurgicales), l'efficacité globale de Fibryga a été jugée comme un succès dans les 3 cas.

• **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

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**

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

OMEDIT IDF 2020

Version : 9

Création : Août 2009  
Révision : [Septembre 2021](#)

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<sup>®</sup>** 05/05/2009 (procédure nationale)  
■ **FIBRYGA** : 17/07/2020 (reconnaissance mutuelle)

**Avis HAS/CT** ■ **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : [24/06/2009](#)  
■ **FIBRYGA** : [07/04/2021](#)

**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.

**CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : **ASMR mineure (IV)** dans la prise en charge des patients. 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

**FIBRYGA<sup>®</sup>** : **ASMR V** (pas d'amélioration par rapport au Clottafact<sup>®</sup>).

**Agrément aux collectivités** ■ **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : [21/08/2009](#)  
■ **FIBRYGA** : [JO 30/09/2021](#)

**Inscription liste en sus** ■ **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : [20/11/2009](#)  
■ **FIBRYGA<sup>®</sup>** : [JO 30/09/2021](#) (pour rappel : spécialité ayant fait préalablement l'objet d'une 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)

### 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.

► [HAS - Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation /PNDS relatif aux déficits rares en protéines de la coagulation \(08/2021\)](#)

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**

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

OMEDIT IDF 2020

Version : 9

Création : Août 2009  
Révision : Septembre 2021

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

► **Fibryga<sup>®</sup> :**

• **Etude FORMA-05** (*Roy et al*) pivot de phase II, randomisée, prospective, contrôlée, comparative versus cryoprécipité (thérapeutique non disponible en France), en groupes parallèles, chez 45 patients ayant acquis un déficit en fibrinogène consécutif à une hémorragie importante lors d'une chirurgie de cytoréduction pour le pseudomyxome péritonéal (PMP). L'efficacité hémostatique globale de Fibryga a été considérée comme un succès chez tous les patients (n=21 ; IC95% [83,89 ; 100,0%]).

• **Etude FIBRES** (*Callum et al*) de phase III, de non-infériorité, prospective, randomisée, en simple aveugle, multicentrique comparant l'efficacité hémostatique de Fibryga à celle du cryoprécipité chez 827 patients ayant développé une hypofibrinogénémie au cours d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC). Le critère de jugement principal était le nombre d'unités de produits sanguins (globules rouges + plasma + plaquettes) administrées dans les 24 heures suivant la fin de la chirurgie. Parmi les 415 patients randomisés dans le groupe Fibryga, un total de 16,3 ± 16,7 (IC95% [14,9 ; 17,8]) unités de produits sanguins a été administré.

- **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.

**Agrément aux collectivités**

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

**Inscription liste en sus**

■ **CLOTTAFAC<sup>®</sup>** : 20/11/2009

**Pertinence scientifique:**

► Spahn RD et al, 2007. Stainsby D et al, 2006.

► [HAS - Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation /PNDS relatif aux déficits rares en protéines de la coagulation \(08/2021\)](#)

**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

Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(20):1966–1976.

Djambas Khayat C, Lohade S, D'Souza F, Shamanur LG, Zekavat OR, Kruzhkova I, Schwartz B, Solomon C, Knaub S, Peyvandi F. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for on-demand treatment of

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :  
**FIBRINOGENE HUMAIN**  
Nom commercial :  
**CLOTTAFAC<sup>®</sup>, FIBRYGA<sup>®</sup>  
RIASTAP<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 9

Création : Août 2009  
Révision : Septembre 2021

bleeding and surgical prophylaxis in paediatric patients with congenital fibrinogen deficiency. Haemophilia. 2021 Mar;27(2):283-292.

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)

Lissitchkov, T, Madan, B, Djambas Khayat, C, et al. Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients. J Thromb Haemost. 2020; 18: 815– 824.

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

Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Toogeh G, Apte S, Lissitchkov T, Acharya S, Manco-Johnson MJ, Srivastava A, Brand B, Schwartz BA, Knaub S, Peyvandi F. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost. 2018 Feb;16(2):253-261.

Roy A, Stanford S, Nunn S, Alves S, Sargant N, Rangarajan S, Smith EA, Bell J, Dayal S, Cecil T, Tzivanakis A, Kruzhkova I, Solomon C, Knaub S, Moran B, Mohamed F. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery - A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):352-363.

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.