



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 mars 2010

FIBROGAMMIN 62,5 U/ml, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

B/1 Poudre en flacon + 4 ml de solvant en ampoule flacon (CIP : 5754169)

B/1 Poudre en flacon + 20 ml de solvant en ampoule flacon (CIP : 5754175)

Laboratoire CSL BEHRING SA

Facteur XIII de coagulation.

Code ATC : B02BD07

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière

Médicament inscrit sur la liste "rétrocession"

Date de l'AMM (procédure nationale) : 28/09/2009

Statut d'ATU préalable à l'obtention de l'AMM : depuis 1996, 31 ATU nominatives dans l'indication de déficit congénital en facteur XIII.

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteur XIII de coagulation.

1.2. Originalité

FIBROGAMMIN est le seul concentré en Facteur XIII (plasmatique) actuellement disponible. Il s'agit d'un médicament ancien (1993).

Cette spécialité a fait l'objet d'ATU nominatives en France depuis 1996 et tous les patients sont traités avec ce médicament. L'obtention d'une AMM en France vient donc officialiser un usage de cette spécialité bien établi dans cette pathologie.

1.3. Indication

« FIBROGAMMIN est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII ».

1.4. Posologie

« Le traitement par FIBROGAMMIN doit être pris en charge par un médecin spécialiste des maladies hémorragiques constitutionnelles.

Posologie

1 ml correspond à 62,5 U et 1,6 ml est équivalent 100 U.

Important

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique dans chaque cas individuel.

Prophylaxie des hémorragies :

10 U par kg de poids corporel environ une fois par mois. L'intervalle peut être raccourci si des hémorragies spontanées se développent.

Avant intervention chirurgicale :

Jusqu'à 35 U par kg de poids corporel, renouveler l'injection si nécessaire pour atteindre un taux de facteur XIII approprié. L'efficacité est maintenue par des injections répétées jusqu'à cicatrisation complète.

Traitement des hémorragies :

10-20 U par kg de poids corporel une fois par jour pour les hémorragies sévères et les hématomes extensifs jusqu'à l'arrêt du saignement.

En raison des différentes pathogénèses des déficits en facteur XIII, les données disponibles sur les durées de vie varient considérablement. C'est pourquoi, il est recommandé de surveiller l'augmentation de l'activité facteur XIII par un dosage du facteur XIII. Dans le cas d'une chirurgie majeure et d'hémorragies sévères, l'objectif est de maintenir un taux normal de facteur XIII.

Mode d'administration

Reconstituer le produit comme décrit au paragraphe « Reconstitution » de l'AMM. Avant administration, la préparation doit être amenée à la température ambiante ou corporelle. Injecter ou perfuser le produit par voie intraveineuse, lentement, à un débit confortable pour le patient. Le débit d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 4 ml par minute.

Surveiller le patient à la recherche d'une éventuelle réaction immédiate. En cas de survenue d'une réaction paraissant liée à l'administration de FIBROGAMMIN, le débit de perfusion devra être ralenti ou la perfusion interrompue, selon l'état clinique du patient. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B :	Sang et organes hématopoïétiques
B02 :	Antihémorragiques
B02B:	Vitamine K et autres hémostatiques
B02BD :	Facteurs de la coagulation sanguine
B02BD07 :	Facteur XIII de coagulation

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament comparable.

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

Plasma Frais Congelé (PFC).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte :

- une étude de pharmacocinétique (étude BI 71.023/7MN-101PK)
- une étude observationnelle (étude : CE1232 / 0-5001), sur la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du concentré de facteur XIII (FIBROGAMMIN). Cette étude a été réalisée par le laboratoire entre mars 1999 et juillet 2001 dans 15 centres français.

3.1. Efficacité

- **Etude observationnelle (CE1232 / 0-5001)**

Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de FIBROGAMMIN.

Critères principaux d'inclusion :

Les patients de tout âge, atteints de déficit congénital en facteur XIII et ayant été traités exclusivement avec FIBROGAMMIN pouvaient être inclus dans l'étude.

Traitements

Les patients ont été traités avec FIBROGAMMIN selon différents protocoles (prophylaxie ou traitement à la demande) et aux posologies suivantes :

- Traitement prophylactique des hémorragies : 10 U/kg toutes les 4 semaines. L'intervalle peut être raccourci en cas d'hémorragies spontanées.
- Traitement pré-chirurgical : jusqu'à 35 U/kg juste avant l'intervention, environ 10 U/kg par jour dans les 5 jours suivants l'opération ou jusqu'à cicatrisation complète.
- Traitement des hémorragies sévères et des hématomes importants : 10 à 20 U/kg par jour jusqu'à l'arrêt complet du saignement.

Les doses administrées ainsi que la fréquence d'administration ont été modulées en fonction de la réponse clinique de chaque patient.

Critères d'appréciation de l'efficacité :

L'efficacité de la substitution en facteur de coagulation a été évaluée par :

- L'activité du facteur XIII plasmatique, mesurée 30 minutes (\pm 5 minutes) après la fin de la perfusion.

- Réponse (U/ml/U/kg) = augmentation de l'activité du facteur XIII (U/ml) / dose (U/kg)

- Récupération (%) = augmentation de l'activité du facteur XIII (U/ml) / dose (U) x 100

Volume plasmatique (mL)*

* Volume plasmatique étant défini par : $70 \times \text{poids (kg)} \times (100 - \text{hématocrite (\%)}) / 100$

- L'incidence des épisodes hémorragiques.

Résultats

- Caractéristiques des patients inclus

Les patients inclus (N=19, 14 hommes et 5 femmes) étaient âgés de moins de 1 mois à 47 ans et atteints d'un déficit congénital en facteur XIII. Les patients avaient tous reçu au moins une fois FIBROGAMMIN.

Les valeurs de l'activité plasmatique résiduelle du facteur XIII, mesurées au début de l'étude, étaient comprises entre 0,2 et 6,0 %¹ (valeur moyenne 1%). Chez 8 patients, un total de 12 épisodes hémorragiques a été rapporté dans l'année précédant la visite d'inclusion. Les types d'hémorragies les plus fréquemment rapportés étaient les hémorragies des tissus mous (4 hémorragies chez 3 patients).

Les patients ont été suivis pendant une durée minimale de 357 jours et aucun patient n'a arrêté le traitement prématurément.

- Augmentation de l'activité XIII plasmatique

L'augmentation de l'activité du facteur XIII a été mesurée chez 10 patients sur les 19 patients inclus dans l'étude. La réponse moyenne a été de 1,88%/U/kg et la récupération moyenne de 83,6%.

- Incidence des épisodes hémorragiques

La survenue d'hémorragies a été rapportée chez 10 des 19 patients inclus (tableau 1). Les épisodes hémorragiques les plus fréquemment rapportés ont été les hémorragies des tissus mous et des muscles (5 cas).

Tableau 1 : Incidence des épisodes hémorragiques

Episodes Hémorragiques par Type	Nombre de patients ayant présenté un épisode hémorragique	Nombre de patients sans épisode hémorragique
Articulations	2	17
Tissus mous	3	16
Muscle	3	16
Gastro-intestinaux	0	19
Uro-génitaux	2	17
Système Nerveux Central	1	18
Autres	3	16
Total	10	9

L'efficacité hémostatique a été analysée en fonction du type de traitement. Le choix de la modalité thérapeutique a été renseigné chez 17 des 19 patients :

- Parmi les 12 patients traités en prophylaxie, des incidents hémorragiques ont été rapportés chez 4 patients (un total d'au moins 19 événements hémorragiques). L'un de ces 4 patients a été qualifié de « bon répondeur » au traitement et aucun avis n'a été émis concernant l'efficacité du traitement pour les 3 autres patients.

¹ La valeur normale est de 1 à 5 %

- Parmi les 3 patients traités « à la demande », 8 événements hémorragiques ont été recensés. La réponse au traitement a été qualifiée d'excellente pour deux de ces patients et aucune information n'était disponible pour un patient.
- Parmi les 4 patients ayant bénéficié d'une prise en charge thérapeutique mixte (alternance de prophylaxie et traitement à la demande), 16 événements hémorragiques ont été rapportés. La réponse au traitement a été qualifiée d'excellente pour un patient, bonne pour un patient, modérée pour un patient et l'information était non disponible pour un patient.

3.2. Tolérance

Aucun décès, ni événement indésirable sérieux n'ont été rapportés au cours de cette étude. Seulement deux cas d'événements indésirables ont été rapportés :

- Un cas de migraine dont la durée a été d'un jour. Les investigateurs l'ont qualifié d'intensité modérée et non imputable au traitement.
- Une réaction allergique de type urticaire, d'intensité modérée, qui s'est résorbée en 24 heures. Ce patient était traité en prophylaxie et n'a présenté aucune réaction au cours des perfusions suivantes.

Aucun des patients traités n'a développé d'anticorps anti-Facteur XIII.

Un patient a développé une séroconversion au Parvovirus B19 après un résultat précédent négatif. Cependant, il a été impossible pour les investigateurs, de déterminer l'origine exacte de la séroconversion. Aucune maladie et aucune réaction allergique n'a été rapportée chez ce patient.

3.3. Conclusion

L'efficacité du concentré de facteur XIII (FIBROGAMMIN) dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII a été évaluée dans une étude observationnelle, prospective, réalisée chez 19 patients (14 hommes/5 femmes, de moins de 1 mois à 47 ans). Les valeurs de l'activité plasmatique résiduelle du facteur XIII, mesurées au début de l'étude, étaient comprises entre 0,2 et 6,0 % (valeur moyenne 1%)².

Les patients ont été traités avec FIBROGAMMIN selon différents protocoles (prophylaxie n = 12, traitement à la demande n=3, alternance prophylaxie et traitement à la demande n = 4) et ont été suivis pendant une durée minimale de 357 jours. Aucun patient n'a arrêté le traitement prématurément.

L'augmentation de l'activité du facteur XIII a été mesurée chez 10 patients sur les 19 patients inclus dans l'étude. La réponse moyenne a été de 1,88%/UI/kg.

Des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 10 des 19 patients inclus. Les plus fréquents ont été les hémorragies des tissus mous et des muscles (5 cas). Parmi les 12 patients traités en prophylaxie, 8 n'ont eu aucun incident hémorragique.

Toutefois, ces données limitées ne permettent pas d'apprécier l'impact de FIBROGAMMIN sur la réduction des épisodes d'hémorragies. En effet, les populations sont hétérogènes quant au risque hémorragique et celui-ci est insuffisamment renseigné dans cette étude.

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de ce médicament n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi.

² La valeur normale est de 1 à 5 %

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le déficit en facteur XIII est une maladie congénitale très rare, caractérisée par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital.

FIBROGAMMIN est un médicament de 1^{ère} intention, à visée curative ou préventive. Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

La seule alternative thérapeutique est le recours à du plasma frais congelé.

Intérêt de santé publique

Le déficit congénital en facteur XIII est un trouble héréditaire grave de la coagulation qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge de ce trouble de la coagulation constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares).

Au vu des données cliniques disponibles limitées (étude observationnelle de l'activité du facteur XIII et de la survenue des hémorragies sur 19 patients) mais compte tenu des avantages de la spécialité FIBROGAMMIN par rapport au PFC (quantité importante de Facteur XIII sous un volume réduit, meilleur degré de sécurisation virale, commodité d'emploi avec possibilité de réaliser ces injections à domicile), il est attendu un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie (y compris vie scolaire et sociale) pour ces patients. Toutefois, cet impact ne peut être que très faible d'un point de vue populationnel.

En conséquence, et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la mise à disposition sur le marché de la spécialité FIBROGAMMIN prescrite en ATU depuis de nombreuses années en France dans cette indication.

Le service médical rendu de FIBROGAMMIN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM et sur la base de l'expérience clinique rapportée sur l'intérêt de ce médicament, la Commission considère que FIBROGAMMIN apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge des patients atteints de déficit congénital en facteur XIII.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le déficit congénital en facteur XIII est un trouble héréditaire de la coagulation dû à une réduction du taux et de l'activité du facteur XIII qui se caractérise par une tendance hémorragique, une propension à faire des fausses couches et des anomalies de la cicatrisation. La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. Elle peut se déclarer à tout âge, mais en règle générale elle est diagnostiquée pendant l'enfance, révélée dans 80% des cas par une hémorragie du cordon ombilical. Les autres manifestations hémorragiques sont les hémorragies intracrâniennes (25-30%), saignements des tissus mous, ecchymoses, hémarthroses (20%) et des fausses couches à répétition. Les hémorragies post-traumatiques ou post-chirurgicales sont retardées (survenant 12-36 heures plus tard). Le diagnostic est basé sur la mesure quantitative de l'activité ou de l'antigène du facteur XIII.

Les épisodes hémorragiques sont traités avec des concentrés de facteur XIII ou à défaut par du plasma frais congelé. Un traitement prophylactique par concentrés de facteur XIII peut

être mis en place pour prévenir des hémorragies les plus fréquentes et les plus graves, comme les hémorragies intracrâniennes.

Place de FIBROGAMMIN dans la stratégie thérapeutique

FIBROGAMMIN est le seul concentré de FXIII actuellement disponible dans le monde. La seule alternative thérapeutique est le recours au plasma frais congelé (PFC) dont l'usage est limité en raison de la très longue durée des injections et du risque de surcharge volémique, de transmission virale et de réactions allergiques (grand nombre de substances en plus du facteur XIII).

Les avantages de FIBROGAMMIN sont la concentration du FXIII (62.5 U/ml vs 1 U/ml dans le PFC) permettant d'apporter une quantité importante de FXIII sous un volume réduit, le haut degré de sécurisation virale apportée par la pasteurisation et la bonne tolérance du concentré (relevée dans les PSUR).

A moins de situations d'urgence exceptionnelles, tous les patients identifiés en France atteints d'un déficit constitutionnel sévère en FXIII sont traités par FIBROGAMMIN disponible depuis 1996 en ATU nominative renouvelable tous les 6 mois. Ils bénéficient donc déjà depuis plusieurs années des avantages de cette thérapeutique.

4.4. Population cible

La prévalence du déficit congénital en facteur XIII est estimée à 0,4/1 000 000 personnes³. Néanmoins, la population française atteinte de déficit majeur en facteur XIII n'est pas dénombrée.

Les données 2005 du Réseau FranceCoag⁴ conduit par l'InVS donnaient un nombre de patients atteints d'un déficit en facteur XIII égal à 16 (âge médian au diagnostic en années : 0,09 [min 0 - max 26,6]) ; cependant, la méthodologie de constitution de la cohorte ne permet pas d'estimer son taux d'exhaustivité⁵.

La firme fait état de 34 ATU nominatives délivrées par l'AFSSAPS, dont 31 dans l'indication de l'AMM.

Sur ces bases, la population cible pourrait être estimée à une trentaine de patients.

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 les indications et posologies de l'AMM.

³ Cahier d'orphanet : Prévalence des maladies rares, Novembre 2009, n°1.

⁴ Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation Réseau FranceCoag - Données descriptives 2005

⁵ Le recrutement est ici basé uniquement sur une seule source d'information que sont les déclarations volontaires des médecins.