

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

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

INTRODUCTION

Une autorisation de mise sur le marché a été octroyée au laboratoire CSL-BEHRING le 26 mars 2009 pour la spécialité Fibrogammin® 62,5U/ml, poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion.

La spécialité Fibrogammin® 62,5U/ml, poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable ou pour perfusion contenant un concentré de facteur XIII de coagulation humain. L'indication thérapeutique est la suivante:

« Traitement et prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII »

Il faut souligner que cette spécialité était distribuée en France sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative depuis 1997.

La nature rémunérée des dons de sang utilisés pour la préparation de la spécialité Fibrogammin® 62,5 U/ml confère à cette autorisation le statut d'autorisation de mise sur le marché dérogatoire, accordée sur la base de l'article L5121-11 du Code de la Santé Publique.

1. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Fibrogammin® se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable ou pour perfusion en flacons. Une fois reconstitué, Fibrogammin® est une solution de facteur XIII de coagulation humain dont l'activité en facteur XIII est de 62,5 U/ ml.

Fibrogammin® est préparé selon un procédé de fractionnement fondé sur la méthode de Cohn, à partir de plasmas humains de donneurs volontaires rémunérés ou non. L'inactivation virale est notamment assurée par une pasteurisation.

2. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Les protéines contenues dans Fibrogammin® sont issues du plasma humain et agissent comme des protéines plasmatiques humaines. L'analyse de la toxicité à dose unique chez l'animal n'a pas révélé de potentiel toxique de Fibrogammin®. Aucune étude de toxicité dose-répétée, de mutagénèse, cancérogénèse ou de reprotoxicité n'a été réalisée.

3. DONNÉES CLINIQUES

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché s'appuie principalement sur :

- deux études comparant la pharmacocinétique de Fibrogammin P d'origine plasmatique et de son prédécesseur d'origine placentaire,
- une étude de post-commercialisation réalisée en France de 1999 à 2001,
- une revue de la littérature

Il convient de rappeler que le déficit congénital en facteur XIII est une pathologie rare (en France, 34 patients atteints de déficit congénital sont répertoriés au niveau national et 33 patients ont reçu Fibrogammin® dans le cadre d'une ATU nominative en 2008).

3.1. Données d'efficacité

Données de pharmacocinétique

La première étude de pharmacocinétique (BI 71.023/7D-101PK) a pour objectif de comparer les propriétés pharmacocinétiques du facteur XIII Fibrogammin P soit plasmatique soit placentaire, ainsi que de recueillir les données générales de tolérance pour ces produits.

Il s'agit d'une étude prospective en cross-over, randomisée, en double insu, réalisée d'août 1991 à juin 1992. Cette étude a inclus un seul patient atteint de déficit congénital en FXIII qui a reçu respectivement 2 doses uniques de 30 U/kg de Fibrogammin P plasmatique (dose totale de 2592 U) et placentaire (dose totale de 2784 U), les 2 administrations étant suivies d'une période d'observation de 28 jours. L'aire sous la courbe (AUC), la réponse, la récupération *in vivo* et la demi-vie terminale du facteur XIII plasmatique sont plus élevées que pour le facteur XIII placentaire alors que la clairance et le volume de distribution sont plus faibles.

La deuxième étude de pharmacocinétique (BI 71.023/7MN-101PK) présente les mêmes objectifs que la précédente. Il s'agit d'une étude prospective en cross-over, randomisée, en double insu réalisée de janvier 1992 à avril 1993. Cette étude a inclus 13 patients atteints de déficit congénital en FXIII qui ont reçu respectivement 2 doses uniques de 30 U/kg de Fibrogammin P plasmatique et placentaire, les 2 administrations étant suivies d'une période d'observation de 28 jours. Les paramètres pharmacocinétiques du FXIII plasmatique et du FXIII placentaire sont comparables. Les données du groupe FXIII plasmatique indiquent une demi-vie (médiane) de 9,2 jours et une récupération (médiane) de 64%. Cette étude a été amendée afin d'inclure 2 patients supplémentaires en 1993 et montre des résultats similaires.

Données d'efficacité

Outre le suivi des patients issus des études de pharmacocinétique qui indique une efficacité dans la prévention des accidents hémorragiques, l'efficacité et la tolérance de Fibrogammin P est évaluée dans une étude post-commercialisation.

L'étude de post-commercialisation CE1232/0-5001, réalisée dans 15 centres français entre mars 1999 et juillet 2001, a inclus 19 patients (14 hommes, 5 femmes) atteints de déficit congénital en FXIII et traités par Fibrogammin P. Les patients, âgés de moins de 1 mois à 47 ans, ont été suivis au minimum 357 jours. L'activité résiduelle du facteur XIII plasmatique était comprise entre 0,2 et 6% (médiane de 1,0%). Parmi les 19 patients, 12 étaient sous traitement prophylactique, 3 ont reçu un traitement à la demande et 4 ont eu les deux types de traitement.

Pour 8 des 12 patients en prophylaxie, aucun évènement hémorragique n'a été rapporté au cours de la période d'observation d'environ 2 ans. Les 4 autres patients ont présenté un total d'au moins 19 évènements hémorragiques. La réponse au traitement par facteur XIII a été jugée comme « bonne » pour 1 des quatre patients, alors que pour les 3 autres, l'investigateur n'a pas donné d'évaluation de l'efficacité.

Pour les 3 patients traités à la demande, un total de 8 évènements hémorragiques a été rapporté. L'efficacité a été considérée comme excellente pour deux d'entre eux et n'a pas été évaluée pour le troisième.

Enfin, 3 patients sur les 4 recevant les 2 types de traitement ont présenté un total de 16 évènements hémorragiques. L'efficacité du FXIII a été jugée comme « excellente », « bonne » et « modérée » chez ces patients.

Cette étude de suivi est complétée par une revue de la littérature. Une étude (Suzuki et Kaneda, 1985) a notamment mis en évidence l'efficacité du facteur XIII dans la prévention des complications pendant et après chirurgie dentaire chez 2 patients atteints de déficit congénital en facteur XIII. Quatre publications (Kobayashi *et al.*, 1990; Boda *et al.*, 1989; Butterwegge *et al.*, 1992; Rodeghiero *et al.*, 1987) font état de grossesses menées à terme chez des femmes présentant un déficit congénital sévère en facteur XIII et des antécédents d'avortements spontanés, après traitement par FXIII pendant la grossesse et au moment de l'accouchement.

3.2 Données de sécurité

Les données de pharmacovigilance incluent celles issues des études d'efficacité et le suivi des cas

notifiés au laboratoire.

Dans l'étude de pharmacocinétique incluant 13 patients atteints de déficit congénital en FXIII, 9 effets indésirables d'intensité légère à modérée ont été rapportés chez 6 patients, dont 5 ont été considérés comme potentiellement imputables au FXIII plasmatique. Aucune différence de tolérance n'a été observée entre le FXIII d'origine plasmatique ou placentaire.

Dans l'étude post-commercialisation, seul un cas de réaction allergique modérée (urticaire) a été rapporté. Le patient a guéri en un jour, et n'a pas présenté d'événements indésirables lors de trois traitements ultérieurs.

Parmi les 15 patients issus des études de pharmacocinétique et de l'étude de post-commercialisation qui ont été suivis pour la survenue d'inhibiteurs, aucun n'en a développé.

Le suivi des effets indésirables notifiés au laboratoire sur la période Septembre 1993 au 31 décembre 1999 a rapporté 19 effets indésirables dans le monde (dont 1 cas de formation d'un anticorps inhibiteur), avec une estimation de l'exposition de 93 000 doses standard unitaires vendues.

4. RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

Il faut souligner que le dossier de demande d'AMM incluait également des données relatives à l'utilisation du FXIII dans le traitement des hémorragies engendrées par un déficit acquis en FXIII. Néanmoins, il a été considéré que les éléments constitutifs du dossier ne permettaient pas de revendiquer une telle indication. De plus, l'analyse des ATU nominatives délivrées en France indiquent que les prescriptions intéressent quasi exclusivement les déficits constitutionnels en FXIII.

Au vu des données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'autorisation de mise sur le marché, le rapport bénéfice/risque de la spécialité Fibrogammin® 62,5 U/ml dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII apparaît favorable.

5. CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire CSL-BEHRING pour sa spécialité Fibrogammin® 62,5U/ml, poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion dans l'indication suivante:

« Traitement et prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII »

La posologie retenue est la suivante:

*« Prophylaxie des hémorragies :
10U 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 »*

Cette Autorisation de Mise sur le Marché est justifiée par un rapport bénéfice/risque jugé favorable sur la base des résultats des études pharmacocinétiques BI 71.023/7D-101PK et BI 71.023/7MN-101PK, de l'étude de post-commercialisation CE1232 / 0-5001 ainsi que des données bibliographiques.