

CLOTTAFAC[®] 1,5 g/100 ml, poudre et solvant pour solution injectable

INTRODUCTION

Une autorisation de mise sur le marché a été octroyée au laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS le 5 mai 2009 pour la spécialité Clottafact[®] 1,5g/100ml (fibrinogène humain), poudre et solvant pour solution injectable.

La spécialité Clottafact[®] 1,5g/100ml, poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables, présente les indications thérapeutiques suivantes :

1. 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 Clottafact[®] n'est pas recommandée dans ces situations.

2. 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.

Il faut souligner qu'une spécialité à base de fibrinogène humain du même laboratoire était autorisée dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation type cohorte (ATUc) depuis le 06/01/1995. La spécialité Clottafact[®] est à considérer comme un produit authentiquement nouveau eu égard aux modifications significatives apportées au procédé de fabrication et de sécurisation.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Clottafact[®] se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable en flacons. Une fois reconstitué, Clottafact[®] est une solution de fibrinogène humain dont la teneur en fibrinogène est de 1,5g/100 ml.

Clottafact[®] contient au maximum 69 mg de sodium/flacon. Ceci est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Clottafact[®] est préparé selon un procédé de fractionnement fondé sur la méthode de Cohn, à partir de plasmas humains de donateurs volontaires non rémunérés. Une étape de solvant/ détergent, une nanofiltration 35 nm et un chauffage à sec sont utilisés pour l'inactivation et l'élimination des éventuels agents pathogènes.

Les études de qualité et de sécurité du produit fini n'ont pas montré de risque particulier.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de toxicité (dose unique, dose répétée), de génotoxicité, de carcinogénicité et de reproduction.

3. DONNEES CLINIQUES

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

- une étude non comparative de phase I/II menée chez des patients présentant un déficit constitutionnel en fibrinogène (étude 41-67-113).
- une étude non comparative de phase IIa réalisée chez des patientes présentant une hémorragie du post-partum (étude FGT1-0505).

Il convient de rappeler que les patients présentant un déficit constitutionnel en fibrinogène sont extrêmement rares (21 patients en France selon les données issues du Rapport Réseau FranceCoag 2005).

3.1. Données d'efficacité

Déficit constitutionnel en fibrinogène

L'étude clinique n°41-67-113 de phase I/II, non comparative, a pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de Clottafact® chez des patients âgés de 12 à 65 ans présentant une afibrinogénémie constitutionnelle ou une hypo-fibrinogénémie sévère (taux plasmatique en fibrinogène < 0,5 g/l) dans 3 types de situations cliniques : traitement des épisodes de saignement, traitement préventif avant une intervention chirurgicale et prophylaxie à long terme.

Cette étude clinique, à laquelle ont participé 6 sujets, a été réalisée en 2 parties : une étude initiale de pharmacocinétique et une étude d'efficacité et de tolérance réalisée chez les mêmes patients. Le critère principal d'évaluation était le traitement des épisodes de saignement, critère laissé à l'appréciation de l'investigateur selon une échelle à 4 niveaux.

Au final, cinq patients ont reçu le produit et les données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour 4 d'entre eux. Il s'agit de patients ayant tous une afibrinogénémie constitutionnelle et antérieurement largement traités par du fibrinogène humain (spécialité en ATUc). Ils ont reçu entre 1 et 11 perfusions de Clottafact® pour des événements hémorragiques mineurs (4/5) ou bien dans le cadre d'une prophylaxie à long terme (1/5).

Pendant l'étude, 21 épisodes de saignement (19 post-traumatiques et 2 spontanés) ont justifié le traitement à la demande chez 4 patients sur les 6, avec 20 épisodes mineurs (17 hématomes superficiels post-traumatiques, 3 saignements cutanéomuqueux sans caractère de gravité) et un épisode modéré (1 hémarthrose post-traumatique). Dix neuf épisodes de saignement ont été traités avec une administration unique de la dose standard, à savoir 0,05g/kg ± 0,008g/kg, (1 épisode avec 2 injections et 1 épisode avec 3 injections). L'efficacité a été évaluée comme « excellente » pour 15 épisodes traités, « bonne » pour 5 épisodes et « modérée » pour 1 épisode. Un seul patient a été traité en prophylaxie toutes les 2 semaines ; il a reçu 6 injections (2,8g à 4,5g /injections) pendant 2,4 mois. Aucun patient n'a subi d'intervention chirurgicale ni de prophylaxie à long terme.

Les données soumises ne permettant pas de revendiquer une efficacité pour les saignements majeurs, la chirurgie, ou la prophylaxie, le libellé des indications du RCP a été rédigé en conséquence.

Par ailleurs, une étude clinique multicentrique (FGT1-A616) a été initiée en vue de fournir des données d'efficacité et de tolérance de Clottafact® dans la prévention de saignement péri-opératoire, puis amendée au cours de l'évaluation afin d'évaluer l'efficacité de Clottafact® en dehors d'un contexte chirurgical, à savoir lors du traitement des saignements majeurs à pronostic vital ou fonctionnel.

Déficit acquis en fibrinogène

Le laboratoire LFB a également réalisé une étude clinique n°FGT1-0505 de phase II, prospective, multicentrique, sans comparateur dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique, biologique et la tolérance de Clottafact® dans l'hémorragie précoce du post-partum (HPP), définie par une perte de sang supérieure à 500 ml survenant dans les 24 heures suivant l'accouchement.

Cette étude a été réalisée sur 16 patientes présentant une HPP dont 15 après une césarienne et a documenté l'effet de l'administration d'une dose unique de 2,6g de Clottafact® sauf chez une patiente qui n'a reçu que 1,5 g.

L'efficacité clinique de Clottafact® était jugée sur des critères directs (volume après traitement et temps d'arrêt de l'hémorragie) et aussi sur un critère composite (décès, recours à une transfusion massive ou aux traitements ultimes), définissant le succès ou l'échec de Clottafact®.

En moyenne sur les 12 patientes cliniquement évaluables, le débit hémorragique à l'inclusion était de 2768 (\pm 5543) ml/30 min et le volume hémorragique à l'inclusion de 1595 (\pm 449) ml. Après traitement par Clottafact®, le volume hémorragique additionnel était de 473 (\pm 589) ml et le délai d'arrêt de l'hémorragie était de 61 (\pm 75) min. Au total, il y a eu 8 « succès », 1 « succès partiel » et 3 « échecs ».

Au cours de l'instruction du dossier, des points de clarifications, notamment au regard de la représentativité de la population étudiée, du choix de la dose ou du critère d'administration du fibrinogène ont été soulevés et résolus de manière satisfaisante.

3.2 Données de sécurité

Dans l'étude clinique n°41-67-113, 5 patients sur 6 ont déclaré au moins un évènement indésirable lié au traitement. Un total de 16 évènements indésirables a été rapporté dont 15 étaient liés au traitement. Parmi ces 15 évènements indésirables liés au traitement, 1 était d'intensité sévère (dissection artérielle vertébrale) mais considéré comme non imputable au médicament, 10 étaient légers et 4 modérés. Seuls 4 évènements ont été considérés comme possiblement attribuables au produit (céphalées et sueurs nocturnes). Les données de sécurité apparaissent satisfaisantes, mais l'étude est très limitée en nombre de patients traités (n=6), en quantité totale de produit administré (environ 143 g) et en durée de suivi (3.5 à 18 mois).

Dans l'étude clinique n°FGT1-0505, le suivi des patientes était mené pendant 6 semaines après le traitement. Sur les 16 patientes incluses dans cette analyse, 8 ont présenté un total de 14 effets indésirables considérés comme non imputables à Clottafact®. Un cas grave (œdème aigu du poumon) est survenu chez une patiente ayant présenté une hémorragie massive récidivante après utérotoniques et remplissage vasculaire.

Au total, sur cet essai clinique, les données de tolérance sont rassurantes. Néanmoins, l'utilisation très encadrée de Clottafact® chez un petit nombre de patientes nécessite en post-marketing un suivi étroit du risque thrombogène et des réactions allergiques.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

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 Clottafact® 1,5g/100ml dans les hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique, à l'exclusion de certains saignements majeurs ainsi que dans certaines hypofibrinogénémies acquises apparaît favorable.

Afin d'appuyer ce rapport bénéfice/risque positif et considérant les points de clarifications soulevés au cours de l'évaluation du dossier, un recueil post-marketing des données de tolérance et un suivi de l'efficacité du traitement par Clottafact® dans les situations de déficits constitutionnels ou acquis en fibrinogène, apparaissent pertinents.

Concernant les déficits constitutionnels, en vue d'obtenir des données d'efficacité et de tolérance de Clottafact® pour les saignements majeurs et la chirurgie, situations pour lesquelles Clottafact® n'a pas été étudié et donc non recommandé dans le RCP, les patients éligibles seront inclus dans l'étude clinique multicentrique (FGT1-A616) dédiée.

Par ailleurs, en vue de documenter pleinement l'efficacité et la tolérance de Clottafact® dans les déficits constitutionnels et acquis, l'AMM de Clottafact® est assortie d'un engagement du laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS à conduire une étude post-AMM observationnelle (étude PASS) dans toutes les situations cliniques où le produit sera prescrit, en documentant notamment les concentrations plasmatiques en fibrinogène et les évènements thrombo-emboliques.

5. CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS pour sa spécialité Clottafact® 1,5g/100ml, poudre et solvant pour solution injectable dans les indications suivantes :

1. Hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles, 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 Clottafact® n'est pas recommandée dans ces situations.

2. Hypofibrinogénémies acquises 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.

Les posologies retenues sont les suivantes :

- *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

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 2g est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères du post-partum, des quantités plus importantes de fibrinogène (4 à 8g) 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 doit être déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique (0,02 à 0,03 g/kg).

Cette Autorisation de Mise sur le Marché est justifiée par un rapport bénéfice/risque jugé favorable sur les résultats de l'étude n°41-67-113 de phase I/II, non comparative chez des patients présentant un déficit constitutionnel en fibrinogène ainsi que l'étude n°FGT1-0505 de phase II, prospective, multicentrique dans l'hémorragie précoce du post-partum (HPP).

Cette Autorisation de Mise sur le Marché est assortie d'engagements que le titulaire doit respecter :

- Mettre en place l'étude PASS dont le protocole aura été préalablement validé par l'Afssaps.
- Informer par une lettre préalablement validée par l'Afssaps les professionnels de santé du lancement de Clottafact®. Cette lettre mettra en exergue les différences entre la spécialité de fibrinogène en ATUc et Clottafact®, et encouragera fortement les prescripteurs à inclure leurs patients dans l'étude clinique FGT1-A616 et/ou dans l'étude de suivi PASS.

Par lettre en date du 17 avril 2009, le titulaire s'est engagé à se conformer à ces mesures.