



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 avril 2009

### **CONFIDEX 250, poudre et solvant pour solution injectable**

**250 UI de facteur IX (25 UI/ml) ; poudre en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + 10 mL de solvant (eau pour préparations injectables) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) avec un dispositif de transfert. Code CIP : 574 034-5**

### **CONFIDEX 500, poudre et solvant pour solution injectable**

**500 UI de facteur IX (25 UI/ml) ; poudre en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + 20 mL de solvant (eau pour préparations injectables) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) avec un dispositif de transfert. Code CIP : 574 029-1**

#### **Laboratoire CSL BEHRING**

Complexe prothrombique humain (PPSB)

Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière

Classe ATC : B02BD01

Date de l'AMM par reconnaissance mutuelle (Pays rapporteur : Allemagne): 04 décembre 2008.

Motif de la demande : inscription Collectivités

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Complexe prothrombique humain (PPSB)

CONFIDEX (concentré de 4 facteurs de coagulation et 2 autres substances actives) contient nominalement les quantités suivantes (exprimées en UI) de facteurs de coagulation humains :

Composant	CONFIDEX 250 UI (facteur IX) quantité par flacon (UI/flacon)	CONFIDEX 500 UI (facteur IX) quantité par flacon (UI/flacon)	Après reconstitution (UI/mL)
Facteur II de coagulation	200 – 480	400 – 960	20 - 48
Facteur VII de coagulation	100 – 250	200 – 500	10 – 25
Facteur IX de coagulation	200 - 310	400 – 620	20 – 31
Facteur X de coagulation	220 – 600	440 – 1200	22 – 60
Protéine C	150 – 450	300 – 900	15 – 45
Protéine S	130 – 260	260 – 520	13 – 26

La quantité totale de protéine par flacon est de 6 – 14 mg/ml de solution reconstituée. L'activité spécifique du facteur IX est de 2,5 UI par mg de protéine totale. CONFIDEX contient jusqu'à 343 mg de sodium (environ 15 mmol) par 100 ml.

### 1.2. Indication

« Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, comme le déficit du à un traitement par anti-vitamines K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K, lorsqu'une correction rapide du déficit s'avère nécessaire.

Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans le cas de déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible. »

### 1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de la coagulation. La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du trouble, de la localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose et la fréquence d'administration doivent être calculées sur la base de chaque cas individuel. L'intervalle entre les administrations doit être adapté en fonction des demi-vies des différents facteurs de coagulation du complexe prothrombique. La posologie individuelle peut uniquement être déterminée sur la base des évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger ou sur la base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombique (temps de Quick, INR), et en fonction d'un suivi régulier de l'état clinique du patient.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est essentiel de réaliser un suivi précis du traitement de substitution à l'aide de tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation et/ou test global évaluant le taux de complexe prothrombique).

La posologie et la méthode d'administration chez les personnes âgées (> 65 ans) sont identiques aux recommandations générales.

Il n'existe pas d'expérience chez l'enfant.

- Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies lors d'un traitement par anti-vitamines K :

La dose dépendra de l'INR avant traitement et de l'INR cible. Le tableau suivant indique les doses approximatives (ml/kg de poids corporel de produit reconstitué et UI de FIX/kg de poids corporel) requises dans le cadre de la correction de l'INR (par ex.  $\leq 1,3$ ) pour des taux d'INR initiaux différents.

<b>INR initiale</b>	<b>2,0 – 3,9</b>	<b>4,0 – 6,0</b>	<b>&gt; 6,0</b>
Dose approximative en ml/kg de poids corporel	1	1,4	2
Dose approximative de facteur IX en UI/kg de poids corporel	25	35	50

Il est recommandé pour la dose maximale unique de ne pas excéder 5000 UI de FIX.

La correction de l'altération d'une hémostase normale par l'anti-vitamine K est obtenue au plus tard 30 minutes après l'injection et dure environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée.

Ces recommandations reposent sur les données d'études cliniques menées chez un nombre limité de sujets. La récupération et la durée de l'effet peuvent varier, et le suivi de l'INR est donc obligatoire au cours du traitement.

- Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible :

Le calcul de la dose requise de concentré de complexe prothrombique repose sur des données issues d'études cliniques :

- 1 UI de facteur IX par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur IX plasmatique de 1,3 % (0,013 UI/ml) par rapport à la normale
- 1 UI de facteur VII par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur VII plasmatique de 1,7 % (0,017 UI/ml) par rapport à la normale
- 1 UI de facteur II par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur II plasmatique de 1,9 % (0,019 UI/ml) par rapport à la normale
- 1 UI de facteur X par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur X plasmatique de 1,8 % (0,018 UI/ml) par rapport à la normale.

La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de facteur X souhaitée (UI/ml) x 56 où 56 (ml/kg) correspond à l'inverse de la récupération estimée.

Si la récupération individuelle est connue, cette valeur doit être utilisée pour le calcul.»

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B02	Antihémorragiques
B02B	Vitamines K et autres hémostatiques
B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
B02BD01	Facteurs de coagulation IX, II, VII et X, en association

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique.

Autres spécialités de complexe prothrombique humain :

- en association avec les protéines C et S :

- OCTAPLEX, poudre et solvant et solution injectable

Indication (AMM) :

- « Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, comme le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.
- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible ».

- sans protéines C et S

- KANOKAD, poudre et solvant pour solution injectable

Indication (AMM) :

- « Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique comme le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise .-
- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire d'accidents hémorragique lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible».

- KASKADIL, poudre et solvant pour solution injectable

Indication (AMM) :

- « Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants, tel que le surdosage en antivitamine K, quand une correction urgente du déficit est requise. Pour les déficits isolés en facteurs VII et IX, il convient d'avoir recours aux concentrés spécifiques en facteurs VII ou IX.
- Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel en facteur II ou de déficit constitutionnel en facteur X ».

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le déficit congénital en facteur VII de la coagulation :

- NOVOSEVEN (eptacog alfa activé)

Note. Le FACTEUR VII LFB (facteur VII humain) n'est plus commercialisé depuis le 15 janvier 2009.

Dans le déficit congénital en facteur IX de la coagulation (hémophilie B) :

- facteurs IX plasmatiques : BETAFIX ; MONONINE ; OCTAFIX

- nonacog alfa : BENEFIX

Dans les déficits acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (surdosage en antivitamines K) :

- le plasma frais congelé a le statut de produit sanguin labile ; il est administré en dernier recours dans ces situations.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats de 6 études<sup>1,2,3,4,5,6</sup> non commentées car non comparatives.

#### 3.2. Effets indésirables

CONFIDEX est commercialisé (en Allemagne, pays rapporteur ) depuis 1996. Trois rapports périodiques de pharmacovigilance sont disponibles jusqu'au 30 septembre 2008.

Le profil de tolérance de CONFIDEX ne semble pas différent de celui des autres PPSB.

#### 3.3. Conclusion

CONFIDEX, spécialité de complexe prothrombique est commercialisée en Allemagne depuis 1996. On ne dispose pas de donnée clinique permettant de juger d'un éventuel apport thérapeutique de CONFIDEX, par rapport aux autres spécialités de complexe prothrombique disponibles en France, KASKADIL, OCTAPLEX (et plus récemment KANOKAD).

### 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### 4.1. Service médical rendu

Les déficits congénitaux en facteurs de coagulation vitamine K dépendants sont des pathologies généralement graves, pouvant menacer le pronostic vital. Tous les déficits en l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants peuvent avoir une expression clinique, en particulier dans leurs formes sévères. Les déficits combinés en facteurs de la coagulation, dus à un trouble du métabolisme de la vitamine K sont très rares.

Les déficits acquis de plusieurs facteurs du complexe prothrombique peuvent survenir à l'occasion de traitements par les anti-vitamines K ou lors d'avitaminose K. Lorsque le déficit devient sévère, des saignements rétro-péritonéaux et cérébraux peuvent être observés.

Une insuffisance hépatique sévère peut également provoquer une baisse sensible du taux de complexe prothrombique et une tendance hémorragique marquée, avec un tableau clinique pouvant associer une coagulation intra-vasculaire.

Dans ces différentes situations, le pronostic vital peut être menacé.

CONFIDEX est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention à visée curative (traitement) et préventive (prophylaxie péri-opératoire) des accidents hémorragiques :

<sup>1</sup> Clinical study report BE 1116/7D—201KO. Efficacy and tolerance of prothrombin concentrate P/N in coagulation disorders with acquired deficiency of coagulation factors II, VII, IX and X. Centeon 1998

<sup>2</sup> Clinical study report BE 1116/7D—202KO. Efficacy and tolerance of prothrombin concentrate P/N in congenital coagulation disorders with isolated or combined deficiency in coagulation factors II, VII, IX and X. Centeon 1998

<sup>3</sup> Clinical study report BE 1116\_1001. BERIPLEX P/N- Phase I Pharmacokinetic Study in healthy volunteers. ZLB Behring 2006

<sup>4</sup> Clinical study report BE 1116\_3001. Efficacy and tolerance of BERIPLEX P/N in subjects with acquired deficiency of coagulation factors II, VII, IX, and X due to oral anticoagulation. CLS Behring

<sup>5</sup> Study report. BERIPLEX P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. Evans G. Luddington R. Baglin T. 2001

<sup>6</sup> Study report. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (BERIPLEX): efficacy and safety on 42 patients. Preston FE., Laidlaw ST., Sampson B., Kitchen S. 2001

- lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, quand une correction urgente du déficit est requise ;
- lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

#### Intérêt en termes de santé publique

Les situations cliniques concernées peuvent engager le pronostic vital. Elles représentent un fardeau de santé publique modéré.

Compte tenu du pronostic actuel de ces situations cliniques associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique.

Mais, en l'absence de données cliniques et compte tenu des thérapeutiques existantes, aucun élément ne permet de dire que l'on peut attendre de la spécialité CONFIDEX un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CONFIDEX.

Ce médicament a un rapport efficacité/effets indésirables important.  
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Conclusion : le service médical rendu par CONFIDEX 250 UI/10 mL et 500 UI/20 mL est important dans ses deux indications.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

CONFIDEX 250 UI/10 mL et 500 UI/20 mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V).

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

##### **4.3.1 Déficit acquis en facteur de coagulation du complexe prothrombique**

Les déficits acquis en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants sont le plus souvent consécutifs à un surdosage par antivitamines K (AVK).

La correction d'un déficit en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants repose sur l'administration de vitamine K (per os ou par voie parentérale). Cependant, cette correction exige plusieurs heures, suivant la profondeur de l'hypocoagulabilité et les capacités fonctionnelles du foie. Ce délai est incompatible avec la prise en charge du patient lorsque la correction est urgente (saignement actif ou acte invasif / chirurgical ne pouvant être retardé). Dans ces situations, seul l'apport direct des facteurs déficitaires par voie intraveineuse peut restaurer l'hémostase en quelques minutes. C'est le traitement de première intention, qui doit toujours être complété par l'administration simultanée de vitamine K. Le traitement du choc hémorragique, s'il existe, doit être réalisé en parallèle. La spécialité CONFIDEX (comme les autres spécialités de complexe prothrombique humain) est donc indiquée lorsqu'une correction urgente du déficit est requise.

#### Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave selon les recommandations de la HAS<sup>7</sup>

- Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : PAS > 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ;

<sup>7</sup> Argumentaires des recommandations professionnelles : prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS (service des bonnes pratiques professionnelles), Avril 2008. Publié dans : STV 2008 ;20, N°spécial, juillet 2008.

- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - hémorragie intracrânienne et intraspinale,
  - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
  - hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde,
  - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
  - hémorragie digestive aiguë,
  - hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

- Les médicaments utilisables : la vitamine K et les concentrés de complexes prothrombiques (CONFIDEX, KANOKAD, KASKADIL et OCTAPLEX) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Sauf en cas d'indisponibilité d'un PPSB, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma frais congelé dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK (grade B). Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant (eptacog alpha : NovoSeven) dans le but d'antagonisation des effets des AVK (grade C).

- Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. L'existence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la rapidité et la qualité de prise en charge (niveau de preuve 3). La formalisation de telles procédures est recommandée. La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé :

- d'arrêter l'AVK ;
- d'administrer en urgence du PPSB et de la vitamine K (grade C) ;
- d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).

En l'absence d'un circuit d'approvisionnement rapide, il est recommandé qu'il existe, en accord avec la pharmacie et dans le respect de la traçabilité, une réserve de quelques flacons de PPSB dans les services hospitaliers concernés, notamment d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires.

En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent à risque hémorragique et non programmée, les recommandations HAS sont :

- de mesurer l'INR à l'admission du patient et d'administrer 5 mg de vitamine K
- si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 pour la neurochirurgie) par la seule vitamine K, d'administrer du PPSB et de contrôler l'INR avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 heures après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

Note. Un acte urgent est défini par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 pour la neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K.

#### **4.3.2 Déficits congénitaux en facteurs de coagulation du complexe prothrombique.**

Selon les données de la base de données ORPHANET :

- **Le déficit constitutionnel en facteur II ou prothrombine<sup>8</sup>** « est exceptionnel. C'est le déficit en facteur de coagulation le plus rare. La transmission est autosomique récessive. Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques. Les sujets homozygotes et doubles hétérozygotes présentent un syndrome hémorragique modéré sous forme d'ecchymoses, d'épistaxis et d'hémorragies postopératoires ou post-traumatiques.

<sup>8</sup> Dr I. Martin (août 2002), Orphanet

Le traitement des hémorragies par des concentrés plasmatiques riches en facteur II est rarement nécessaire ».

- **Le déficit en facteur VII (FVII)<sup>9</sup>** est « une maladie hémorragique héréditaire rare, due à la diminution ou l'absence du FVII de la coagulation. La prévalence est de 1/400 000. L'expression clinique est très variable et la sévérité du syndrome hémorragique n'est pas corrélée aux taux résiduels d'activité du FVII. Le tableau clinique peut être très sévère avec la survenue précoce d'hémorragies intracérébrales, ou d'hémarthroses, ou au contraire modéré avec des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies) ou des hémorragies provoquées par une intervention chirurgicale. Enfin, il existe de nombreux sujets totalement asymptomatiques malgré un taux de FVII très bas. La transmission de cette maladie est autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites peuvent présenter un syndrome hémorragique, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques. L'analyse du gène du FVII a permis de décrire plus de 130 mutations différentes, essentiellement des mutations ponctuelles, le plus souvent rapportées chez une seule famille.

Actuellement, le traitement est de type substitutif avec administration de concentré de FVII mais les indications restent difficiles à poser en préopératoire chez des sujets peu ou pas symptomatiques ».

- La prise en charge de l'hémophilie B (**déficit congénital en facteur IX de la coagulation**) fait appel aux spécialités de facteur IX plasmatique de haute pureté ou facteur IX recombinant.

- **Le déficit constitutionnel en facteur X de la coagulation, ou facteur Stuart<sup>10</sup>**, « est une maladie hémorragique très hétérogène au niveau clinique et génétique. La transmission du déficit en facteur X est de type autosomique et récessif. Les déficits sévères sont exceptionnels. Les anomalies génétiques en cause sont variées. Les hétérozygotes sont généralement asymptomatiques. Dans les déficits sévères, des hémarthroses (hémorragies des articulations) et des hémorragies cérébro-méningées sont décrites.

Le traitement des hémorragies sévères ou la prévention du risque hémorragique peropératoire fait appel aux transfusions de concentrés plasmatiques riches en facteur X ».

En pratique, les complexes prothrombiques humains sont utilisés principalement dans les déficits congénitaux sévères en facteur II (prothrombine) et X. La stratégie thérapeutique est établie en concertation avec un spécialiste de l'hémostase ou un médecin du Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie.

Chez les patients ayant un déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendant, le recours à CONFIDEX (KANOKAD ou OCTAPLEX ou KASKADIL) devrait être exceptionnel : il est réservé aux rares situations où aucun concentré en facteur de coagulation spécifique n'est rapidement disponible pour le traitement des hémorragies sévères ou leur prophylaxie péri-opératoire (en urgence). Il convient de noter qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité des PPSB (dont CONFIDEX) chez les patients ayant un déficit congénital en facteur II ou X.

- **Par ailleurs**, KANOKAD représente une alternative utile à CONFIDEX, OCTAPLEX (et à KASKADIL) chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite à l'héparine ou en cas d'allergie connue à l'héparine et nécessitant la prescription d'un complexe prothrombique humain, CONFIDEX, OCTAPLEX et KASKADIL étant contre-indiqués.

---

<sup>9</sup> Dr M. Giansily-Blaizot (juin 2004), Orphanet.

<sup>10</sup> Dr I. Martin (août 2002)\*, Orphanet.



#### 4.4. Population cible

##### 4.4.1 Déficits acquis en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

La population cible de CONFIDEX dans cette indication correspond essentiellement aux situations d'hémorragies ou de risque hémorragiques sous anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.

##### Estimation quantitative :

Le nombre de patients traités en France par les antivitamines K a été estimé à environ 1% de la population française (600.000 patients selon les recommandations HAS 2008, réf. 8).

- environ 17.000 hospitalisations sont dues, chaque année, aux complications hémorragiques de ce type de traitement (données Afssaps, site internet, 2008)
- des études prospectives de cohortes européennes indiquent une incidence annuelle de complications hémorragiques graves comprise entre 1,1 % chez le sujet jeune et 2,1 % chez le sujet âgé en Italie et de 2,7 % aux Pays-Bas (données présentées par le laboratoire).
- la fréquence des accidents hémorragiques graves a été estimé comprise entre 1,2 % et 5,6 % par malade et par an, soit de 7.200 à 33.600 patients par an susceptibles d'être traités par OCTAPLEX ou KASKADIL en 2005 (Réf. Avis de la Commission du 22 juin 2005, OCTAPLEX). On peut considérer que cette estimation reste valable en 2008 pour KANOKAD et CONFIDEX.

##### 4.4.2 Déficit congénital en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de la coagulation spécifique n'est disponible.

Sachant qu'il existe des facteurs VII et IX spécifiques disponibles en France, la population cible de CONFIDEX dans cette indication correspond essentiellement aux patients ayant un déficit en facteur II, en facteur X ou un déficit associé des quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

##### Estimation quantitative :

- Déficit en facteur II : la prévalence de ce déficit est estimée à 1 pour 2 millions<sup>11</sup>, soit un nombre de patients d'environ 37 en France.
- Déficit en facteur X : la prévalence de ce déficit est de l'ordre de 1/1.000.000 dans la population générale<sup>12</sup>, soit 64 patients environ en France. Les dernières données descriptives publiées en 2005 par le Réseau FranceCoag dénombraient 7 patients ayant un déficit en facteur X dans la cohorte française<sup>13</sup>.
- Déficit associé de l'ensemble des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : cette situation est extrêmement rare<sup>14</sup> (moins de vingt de familles atteintes de ce déficit dans le monde).

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir CONFIDEX dans cette indication est très réduit et ne peut être estimé précisément en France.

#### 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.

<sup>11</sup> Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation Disorders. *Thromb Haemost* 1999;82:1207-14.

<sup>12</sup> Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, ParapiasLA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolans G, Mumford AD. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 593-628.

<sup>13</sup> Réseau FranceCoag. Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation. Données descriptives 2005. [http://www.francecoag.org/pdfs/Donnees\\_descriptives\\_2005.pdf](http://www.francecoag.org/pdfs/Donnees_descriptives_2005.pdf)

<sup>14</sup> Bolton-Maggs PHB et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 593-628.