

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission

22 juin 2005

OCTAPLEX, poudre et solvant pour solution injectable.

Complexe prothrombique humain.

1 flacon en verre - 1 flacon en verre de 20 ml avec nécessaire : Code CIP : 566 106-0

Laboratoire **OCTAPHARMA France**

facteur VII de coagulation humain
facteur IX de coagulation humain
facteur X de coagulation humain
facteur II de coagulation humain
protéine C humaine
protéine S

Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM : : 18 octobre 2004

Note. OCTAPLEX a été enregistré en Allemagne (28 février 2003), au Portugal (22 avril 2003).

Dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle à partir de l'Allemagne, une AMM a été octroyée en Irlande (2 juillet 2004), en Suède (23 juillet 2004) et au Luxembourg (30 juillet 2004).

Motif de la demande : Inscription Collectivités (+ Rétrocession).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

facteur VII de coagulation humain
facteur IX de coagulation humain
facteur X de coagulation humain
facteur II de coagulation humain
protéine C humaine
protéine S

Note.

Composition quantitative

Facteur II de coagulation humain	11 - 38	UI
Facteur VII de coagulation humain	9 - 24	UI
Facteur IX de coagulation humain	25	UI
Facteur X de coagulation humain	18 - 30	UI
Protéine C	7 - 31	UI
Protéine S	7 - 32	UI

1.2. Indications

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques en cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, notamment induits par les anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques en cas de déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, dans le cas où aucun concentré en facteur de coagulation spécifique n'est disponible.

1.3. Posologie

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. Le traitement doit être débuté par un médecin spécialiste des troubles de la coagulation.

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteurs de coagulation, de la localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité clinique.

La posologie nécessaire dans le traitement des déficits héréditaires en facteurs du complexe prothrombique dépend également de la demi-vie in vivo du facteur requis.

La posologie est déterminée en fonction du taux plasmatique du facteur de coagulation à corriger ou sur la base d'un test global évaluant le taux du complexe prothrombique (par exemple le temps de Quick) et du suivi de l'état clinique du patient.

Dans le cas de déficits héréditaires, le facteur déficient doit être dosé régulièrement, comme dans le cadre d'un déficit acquis.

a) Déficit acquis en facteurs du complexe prothrombique

L'administration concomitante de vitamine K au complexe prothrombique doit toujours être envisagée.

Le niveau d'INR à atteindre, lié à une activité plasmatique donnée du facteur IX, doit être défini en fonction de la situation clinique du patient. La dose requise de complexe prothrombique est déterminée selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'unités de facteur IX} = \text{poids corporel (kg)} \times [\text{activité souhaitée en facteur IX} - \text{activité actuelle du facteur IX (\%)}]$$

En règle générale, et dans le cas de saignements mettant en jeu le pronostic vital, une activité du facteur IX de 50% est requise (INR 1,2). Dans le cas d'interventions chirurgicales, une activité en facteur IX de 20-25% est requise (INR 1,7).

Dans le cas où le traitement par complexe prothrombique serait destiné à inverser l'effet des dérivés coumariniques à demi-vie longue, cette dernière peut être plus longue que l'effet d'Octaplex. Ceci est lié à la demi-vie relativement courte du facteur VII contenu dans le complexe prothrombique. La détermination régulière de l'INR est donc nécessaire même si une correction de cet INR a été réalisée peu de temps après une administration d'Octaplex.

b) Déficit héréditaire en facteurs du complexe prothrombique lorsqu'une préparation du facteur spécifique de coagulation n'est pas disponible

L'activité plasmatique d'un facteur de coagulation donné est exprimée soit en pourcentage de l'activité normale du plasma humain, soit en Unités Internationales par rapport à l'étalon international pour ce facteur. Une Unité Internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation correspond à la quantité de ce facteur contenue dans un ml de plasma humain normal.

Le calcul de la dose de charge nécessaire repose sur les notions empiriques suivantes : 1 UI/kg de poids corporel élève l'activité des facteurs VII et IX de 1 UI/dl et celle des facteurs II et X de 1,7 UI/dl.

Formule pour la détermination de la posologie requise :

$$F \text{ IX} : \text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en Facteur IX (UI/dl)} \times 1 \text{ (dl/kg)}$$

$$F \text{ VII} : \text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en Facteur VII (UI/dl)} \times 1 \text{ (dl/kg)}$$

$$F \text{ II} : \text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en Facteur II (UI/dl)} \times 0,59 \text{ (dl/kg)}$$

$$F \text{ X} : \text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en Facteur X (UI/dl)} \times 0,59 \text{ (dl/kg)}$$

La dose d'entretien dépend de l'état clinique du patient, de la demi-vie du produit et du niveau d'activité requis.

L'expérience dans le traitement des déficits congénitaux en facteurs II, VII ou X est limitée. Du fait de la demi-vie plus longue des facteurs II et X, l'intervalle entre deux administrations de complexe prothrombique sera plus grand chez les patients présentant un déficit congénital en facteur II ou X.

Du fait de la demi-vie plus courte du facteur VII, l'intervalle entre deux administrations de complexe prothrombique sera plus court chez les patients présentant un déficit congénital en facteur VII.

La concentration en facteur déficient doit être déterminée après le traitement initial au moyen de tests biologiques appropriés, de façon à évaluer la réponse au traitement et à planifier la suite de ce traitement.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B	: SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B02	: ANTIHEMORRAGIQUES
B02B	: VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES
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

2.2.1. Médicaments de comparaison

Spécialité(s) apportant les facteurs de coagulation II, VII, IX et X

- KASKADIL, poudre et solvant pour solution injectable, flacons de 10 ml et 20 ml (LFB) (code CIP : 562 106.6562 107.2).

Composition quantitative :

Facteur IX : 250 et 500 UI

Facteur II : 370 et 740 UI

Facteur VII : 250 et 500 UI

Facteur X : 400 et 800 UI

Rappel des indications de KASKADIL :

- traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants, en cas de surdosage en antivitamines K.

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.

Note. KASKADIL et OCTAPLEX ne sont pas indiqués dans la maladie hémorragique du nouveau-né (déficit en vitamine K).

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Pour les déficits acquis liés à un surdosage en anticoagulant oral :

- plasma frais congelé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études cliniques ont été présentées. Il s'agit d'études non comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'OCTAPLEX lors :

- de déficit constitutionnel en facteurs vitamine K dépendants (étude LEX-201),
- de déficit acquis en facteurs vitamine K dépendants (étude LEX-202).

Note : les résumés tabulés sont présentés en annexe.

3.1.1 Déficiets constitutionnels en facteur(s) vitamine K dépendants (LEX-201)

Une étude de phase II (réalisée en Pologne et en Hongrie) a inclus 10 patients âgés de 11 à 67 ans :

- 6 patients étaient atteints de déficit sévère constitutionnel en facteur IX (hémophilie B).
- 4 patients présentaient un déficit sévère constitutionnel en facteur VII.

Les patients ont été traités pendant 6 mois.

Les critères de jugement de cette étude ont porté sur :

- l'évolution des paramètres pharmacocinétiques d'OCTAPLEX (taux de récupération, demi-vies des facteurs VII et IX ,
- l'évaluation de l'efficacité pour interrompre les hémorragies ou les prévenir,
- la tolérance.

Résultats

8 patients sur 10 ont suivi la totalité du protocole : les données pharmacocinétiques de référence (avant administration d'OCTAPLEX) n'ont pu être déterminées pour un patient ; un second patient ne s'est pas présenté pour le dernier contrôle à 6 mois.

Au cours des 6 mois d'étude, le nombre de jours d'exposition à OCTAPLEX a été de :

- . 96 jours pour traiter les accidents hémorragiques,
- . 136 jours pour prévenir les saignements,
- . 26 jours lors d'interventions chirurgicales,
- . 27 jours d'exposition dans le cadre de l'étude pharmacocinétique.

- Données pharmacocinétiques

L'injection d'une unité de facteur IX ou de facteur VII par kg a entraîné une augmentation de la concentration du facteur IX ou du facteur VII respectivement de 1%.

- Données d'efficacité

□ Accidents hémorragiques

84 épisodes hémorragiques ont été recensés durant l'étude. L'hémorragie a été qualifiée de « sévère » dans 14% des cas, « modérée » dans 71% des cas, et « mineure » dans 14% des cas.

Ces hémorragies ont concerné la cheville (27%), le muscle (26%), le genou (18%), d'autres articulations (11%), l'avant-bras (1%).

La posologie moyenne d' OCTAPLEX a été de 26,3 UI/kg. La durée moyenne de traitement a été de 1,2 jours (83% des épisodes hémorragiques ayant nécessité 1 jour de traitement).

L'efficacité du traitement par OCTAPLEX a été jugée « excellente » par l'investigateur dans 96% des cas, et « bonne » dans 4% des cas.

□ Interventions chirurgicales

3 patients (1 patient atteint d'hémophilie B et 2 patients présentant un déficit en facteur VII) ont subi 5 interventions chirurgicales : une correction orthopédique d'une scoliose, une ablation d'une plaque d'athérome et trois actes de chirurgie dentaire.

La prévention des accidents hémorragiques a été jugée « satisfaisante » par l'investigateur de l'étude.

3.1.2 **Déficits acquis en facteurs vitamine K dépendants (LEX-202)**

Une étude de phase II (réalisée en Israël et en Russie) a inclus 20 patients âgés de 68 ± 12 ans, préalablement traités par anti-vitamines K (15 patients sous dérivés coumariniques et 5 patients sous indanediones) :

- 10 patients ont été inclus pour traiter des saignements majeurs (INR > 5),
- les 10 autres patients ont été inclus pour prévenir un risque hémorragique lors d'interventions chirurgicales (INR > 3).

La posologie, ainsi que le nombre et le rythme des administrations, ont été déterminés en fonction de l'état clinique et du type d'intervention.

Les critères d'efficacité ont été le temps de prothrombine et l'INR mesuré 10 minutes après administration (cf. Tableau 2), ainsi que les taux de récupération et les concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et des protéines C et S (cf. Tableau 3).

Résultats

18 patients ont suivi le protocole complet : un patient a souhaité quitter l'étude ; un autre est décédé (décès non lié au traitement par OCTAPLEX).

La posologie moyenne a été de 26,3 UI/kg (13,7 - 43,75 UI/kg).

Tableau 2 : Taux de Prothrombine (TP) et INR après administration d'Octaplex

	n	TP (%)	INR
Avant traitement	20	14,6 ± 5,7	6,1 ± 2,8
10 min après traitement	20	55,4 ± 16,9	1,5 ± 0,3
30 min après traitement	20	53,9 ± 14,4	1,6 ± 0,3

L'administration d'OCTAPLEX a entraîné une diminution rapide et cliniquement significative du taux de prothrombine et de l'INR. L'INR moyen, obtenu 10 minutes après administration d'OCTAPLEX a été conforme aux valeurs souhaitées en cas d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital (INR = 1,2) ou lors d'interventions chirurgicales (INR = 1,7).

Tableau 3 : Concentrations plasmatiques (C_{max}) et taux de récupération des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et des protéines C et S, après administration d'Octaplex (n=20)

	FII	FVII	FIX	FX	PC	PS (total)	PS libre
C_{max} (%)	62,4 ± 1,3	30,6 ± 1,5	57,6 ± 1,5	51 ± 1,4	59,9 ± 1,3	57,9 ± 1,2	63,2 ± 1,4
C_{max} (%/UI/kg)	2,4 ± 1,2	1,2 ± 1,5	2,2 ± 1,6	1,9 ± 1,3	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,3	2,4 ± 1,4
Taux de récupération (%/UI/kg)	1,7 ± 1,3	0,7 ± 1,9	1,2 ± 1,8	1,5 ± 1,3	1,2 ± 0,5	1,1 ± 1,3	1,5 ± 1,5
Taux de récupération (%)	75,7 ± 1,3	29,6 ± 1,9	51,4 ± 1,8	64,4 ± 1,4	54,9 ± 24,6	46,4 ± 1,4	64,3 ± 1,5

Les taux de récupération obtenus ont été conformes aux valeurs souhaitées (0,5 - 2 %/UI/kg).

L'efficacité du traitement a été jugée excellente dans 17 cas, et modérée dans 3 cas.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

3.2.1 Déficits constitutionnels en facteurs vitamine K dépendants (LEX-201)

Quatre effets indésirables ont été rapportés chez 3 des 10 patients : une bronchite, une infection des voies respiratoires et deux céphalées.

Deux effets indésirables ont été considérés comme pouvant être liés à OCTAPLEX : 2 épisodes migraineux, d'intensité moyenne chez un même patient, 2 à 8 heures après l'administration du médicament. Les céphalées ont cédé à la prise d'analgésique.

Aucune séroconversion virale et aucune augmentation de la formation d'inhibiteurs ou de marqueurs de thrombose n'ont été mises en évidence chez ces patients.

3.2.2 Déficits acquis en facteurs vitamine K dépendants (LEX-202)

Données de tolérance

4 des 20 patients ont présenté un effet indésirable. Un patient a présenté un dysfonctionnement, transitoire et bénin de la fonction hépatique (élévation des ALAT et des ASAT détectée 12 heures après l'administration du produit ; retour à des valeurs normales après 5 jours).

L'administration d'OCTAPLEX n'a pas modifié les paramètres vitaux enregistrés durant l'étude. Aucune augmentation des marqueurs de thrombose n'a été mise en évidence chez ces patients.

3.3. Conclusion

Une seule étude non comparative (étude LEX-201, n= 10 patients) a évalué l'intérêt d'OCTAPLEX chez des patients atteints de déficit sévère constitutionnel en facteur IX (6 patients hémophilie B) ou en facteur VII (4 patients). Cette étude est surtout utile pour l'évaluation de la sécurité d'emploi à court terme d'OCTAPLEX chez ces patients. Il est à noter que ces patients pouvaient bénéficier de l'administration de facteurs de coagulation spécifiques. De plus, aucun patient ayant un déficit congénital en facteur II ou en facteur X n'a été inclus dans l'étude.

Dans l'étude non comparative LEX-202, OCTAPLEX a été efficace chez 20 patients préalablement traités par anti-vitamines K (15 patients sous dérivés coumariniques et 5 sous indanediones), pour traiter (10 patients) des saignements majeurs (INR > 5), ou pour prévenir (10 patients) un risque hémorragique lors d'interventions chirurgicales (INR > 3).

Au total, les données d'efficacité et de sécurité d'emploi d'OCTAPLEX ont porté sur un petit nombre de patients et sont actuellement limitées. Cependant, l'efficacité des complexes prothrombiques a été évaluée avec d'autres produits analogues dans des situations de déficit avec risque hémorragique important, lorsqu'un autre apport spécifique n'est pas disponible et/ou lorsque les autres traitements sont inefficaces.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier la taille de l'effet observé, notamment par rapport à KASKADIL, ni d'appréhender les effets indésirables (risques thrombogènes, réaction allergique, immunogénicité notamment) à moyen et long termes, pouvant être liés à l'utilisation de ce médicament (et déjà décrits avec KASKADIL). La Commission note que le dernier PSUR disponible (PSUR 2004) n'a pas provoqué de modification du profil de tolérance de la spécialité. La Commission est informée qu'à la demande de l'AMM, une étude clinique (LEX 203) est en cours de réalisation afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'OCTAPLEX en cas de chirurgie ou de geste invasif chez des patients traités par antivitamines K.

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.
- 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.

Le traitement des déficits acquis et congénitaux en facteurs de coagulation vitamine K dépendants peut être curatif (traitement des saignements) ou préventif (avant une intervention chirurgicale).

Le rapport efficacité/effets indésirables d'un concentré en facteurs du complexe prothrombique est important chez ces patients.

Il existe une alternative médicamenteuse à l'administration d'OCTAPLEX : un autre concentré en complexe prothrombique humain (KASKADIL).

Intérêt en termes de santé publique

Les situations cliniques concernées peuvent engager le pronostic vital. Elles représentent un poids 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, au vu des données des essais cliniques et compte tenu des thérapeutiques existantes, aucun élément ne permet de dire que l'on peut attendre de la spécialité OCTAPLEX un impact 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 OCTAPLEX.

Le service médical rendu par OCTAPLEX est important dans le cadre :

- du traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques en cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, notamment induits par les anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise, et
- du traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques en cas de déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendant, dans le cas où aucun concentré en facteur de coagulation spécifique n'est disponible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OCTAPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à KASKADIL.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Déficit congénitaux en facteurs de coagulation du complexe prothrombique

Le déficit constitutionnel en facteur II ou prothrombine est exceptionnel.

Le traitement des hémorragies par des concentrés plasmatiques riches en facteur II est rarement nécessaire. *Auteur : Dr I. Martin (août 2002)*. Réf. Orphanet mai 2005.

Le déficit en facteur VII (FVII) est une maladie hémorragique héréditaire rare, due à la diminution ou l'absence du FVII de la coagulation. 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. Il existe de nombreux sujets totalement asymptomatiques malgré un taux de FVII très bas.

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. *Auteur : Dr M. Giansily-Blaizot (juin 2004)*. Réf. Orphanet mai 2005.

L'hémophilie B est une maladie génétique liée au chromosome X, liée à l'atteinte du gène du facteur IX. L'expression clinique de la maladie dépend essentiellement de l'importance du déficit en facteurs VIII ou IX.

Les femmes sont conductrices de la maladie, elles peuvent transmettre la mutation à leurs enfants mais elles n'ont habituellement pas de manifestations hémorragiques.

Les hémorragies des hémophiles se localisent le plus souvent dans les articulations (hémarthroses) et dans les muscles (hématomes) mais, à l'occasion d'un traumatisme, toutes les localisations sont possibles. Au cours de ces accidents, la perte de sang n'est pas plus rapide mais elle est prolongée et parfois infinie.

Le traitement est avant tout substitutif : apport du facteur de coagulation absent, en le renouvelant jusqu'à l'arrêt du saignement et la cicatrisation des plaies.

Les facteurs de coagulation que l'on injecte sont des médicaments, soit purifiés à partir du plasma humain, soit préparés par génie génétique. Les complications les plus graves de ce traitement sont la possibilité de transmission d'agent infectieux et l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation perfusé, inhibant son action. *Auteur : Pr Y. Sultan (janvier 2002)*. Réf. Orphanet mai 2005.

Le déficit constitutionnel en facteur X de la coagulation (ou facteur Stuart) est une maladie hémorragique très hétérogène au niveau clinique et génétique. 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 per opératoire fait appel aux transfusions de concentrés plasmatiques riches en facteur X. *Auteur : Dr I. Martin (août 2002)*. Réf. Orphanet mai 2005.

Chez les patients ayant un déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendant, le recours à OCTAPLEX (ou à 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 d'OCTAPLEX chez les patients ayant un déficit congénital en facteur II ou X.

4.3.2. Déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique

Les concentrés de facteurs de coagulation II, VII, IX et X sont principalement utilisés lorsqu'une inversion rapide du traitement anticoagulant est nécessaire principalement chez les patients sous anticoagulants oraux, notamment en cas de surdosage. Ces accidents hémorragiques constituent la complication majeure des traitements par anticoagulants oraux et représentent la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux. Il s'agit principalement d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.

Un déficit en facteur du complexe prothrombique peut être observée également en cas d'obstruction des voies biliaires, d'insuffisance hépatique sévère, de syndrome de malabsorption digestive, voire de diète prolongée, ainsi que lors d'une intervention chirurgicale chez un patient anticoagulé.

La prise en charge des accidents hémorragiques et leur prévention liés à un déficit global en facteurs vitamine K dépendants comprend, en 1^{ère} intention, l'interruption du traitement anticoagulant, et si nécessaire un apport en vitamine K (per os ou par voie parentérale). Lorsqu'une correction urgente du déficit est requise (en fonction de la valeur de l'INR et de l'importance de l'hémorragie), OCTAPLEX (prescrit en association à la vitamine K) peut représenter chez ces patients une alternative à l'administration de KASKADIL (prescrit en association à la vitamine K) pour le traitement et la prévention des accidents hémorragiques, uniquement en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants.

4.4. Population cible

4.4.1. Déficit acquis en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

Le nombre de patients traités par les antivitamines K en France est estimé à environ 600 000. La fréquence des accidents hémorragiques graves varie de 1,2 % à 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.

4.4.2 Déficit congénital en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

OCTAPLEX est indiqué dans le traitement en urgence des troubles de la coagulation liés aux déficits congénitaux en facteurs de coagulation vitamine K dépendants lorsque aucun concentré spécifique n'est disponible (situation rare en France). L'estimation du nombre de patients concernés par cette indication est de ce fait difficile à quantifier.

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.