

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Dates d'examen par la Commission : 8 juin 2016 et 20 juillet 2016

protéines plasmatiques humaines

OCTAPLASLG, solution pour perfusion

200 ml de solution en poche (PVC) Groupe sanguin A, boîte de 10 (CIP : 34009 550 030 9 0)
200 ml de solution en poche (PVC) Groupe sanguin AB, boîte de 10 (CIP : 34009 550 031 0 6)
200 ml de solution en poche (PVC) Groupe sanguin B, boîte de 10 (CIP : 34009 550 031 1 3)
200 ml de solution en poche (PVC) Groupe sanguin O, boîte de 10 (CIP : 34009 550 031 2 0)

Laboratoire OCTAPHARMA

Code ATC	B05AA (substituts du plasma et fractions protéiques plasmatiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« - Déficits complexes en facteurs de coagulation, tels que les coagulopathies due à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.</p> <p>- Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.</p> <p>- Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situations d'urgence.</p> <p>- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant par ex. des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles.</p> <p>- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique, incluant celles pour purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT).»</p>

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité disponibles, à savoir des études de bioéquivalence entre OCTAPLAS et OCTAPLASLG, des études cliniques comparatives OCTAPLAS versus le plasma frais congelé standard (unitaire) ou sécurisé par quarantaine ayant inclus peu de patients, mettant en évidence avec un faible niveau de preuve, une efficacité similaire d'OCTAPLASLG uniquement sur des paramètres biologiques essentiels, mais pas sur un critère de jugement clinique pertinent, - des données de tolérance disponibles issues d'une part du suivi d'hémovigilance pour les plasmas à statut de produit sanguin labile et du suivi de pharmacovigilance d'OCTAPLASLG, - des caractéristiques d'OCTAPLASLG plasma frais congelé inactivé par solvant détergent avec des étapes supplémentaires visant à minimiser le risque allergique, immunologique et infectieux, sans démonstration probante d'une supériorité d'OCTAPLASLG vis à vis de ces différents risques (potentiel en ce qui concerne le risque prion) par rapport aux plasmas à statut de produit sanguin labile, <p>la commission de la Transparence estime qu'OCTAPLASLG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux plasmas sous statut de produit sanguin labile actuellement disponibles.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	OCTAPLASLG a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas à statut de produit sanguin labile.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle -2 ^{ème} vague) : 02/02/2016 ATU nominatives Autorisations d'importation octroyées à partir du 30/01/2015 ¹ PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités. La libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet, conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE.
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B05 Dérivés du sang et perfusions diverses B05A Sang et produits apparentés B05AA Substituts du plasma et fractions protéiques plasmatiques

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités de la spécialité OCTAPLASLG, plasma frais congelé (PFC) différencié par groupe sanguin ABO :

- issu d'un mélange important de dons (de l'ordre de 1500 dons) de même groupe sanguin,
- viro-inactivé par traitement solvant détergent (inactivation des virus enveloppés) et filtration stérilisante (élimination des parasites, bactéries, spores potentiellement présents),
- avec une étape d'élimination du prion (chromatographie d'affinité sur ligand gel vis à vis du prion).

OCTAPLASLG est le 1^{er} plasma à avoir l'AMM en France.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « - Déficits complexes en facteurs de coagulation, tels que les coagulopathies due à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.
- Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.
 - Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situations d'urgence.

¹ 7 autorisations d'importations : pour 3 enfants dans le déficit en FV, SHU atypique, déficit congénital en ADAMST13 responsable d'un PTT, pour 3 adultes : PTT, micro-angiopathie thrombotique liée à la grossesse avec déficit en ADAMTS 13, PTT en rechute, pour un enfant âgé de 15 ans : Myasthénie grave dans un contexte d'antécédents d'allergie aux protéines du plasma.

- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant par ex. des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles.
- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique, incluant celles pour purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). »

04 POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION/ PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES/DUREE DE CONSERVATION

04.1 Posologie

« La posologie dépend du tableau clinique et du trouble sous-jacent, mais 12 à 15 ml d'OCTAPLASLG par kg de poids corporel est une dose initiale généralement acceptée. Cette dose devrait augmenter les taux plasmatiques de facteurs de coagulation du patient d'environ 25%. Il est important de suivre la réponse, à la fois sur le plan clinique et par la mesure, par exemple, du temps de céphaline activée (TCA), du temps de prothrombine (TP), et/ou par le dosage de facteurs de coagulation spécifiques. »

Posologie pour les déficits en facteurs de coagulation

En cas d'hémorragies mineures et modérées ou de chirurgie chez des patients présentant un déficit en facteurs de coagulation, un effet hémostatique adéquat est normalement obtenu après la perfusion de 5 à 20 ml/kg de poids corporel d'OCTAPLASLG. Cette dose devrait augmenter les taux plasmatiques de facteurs de coagulation du patient d'environ 10 à 33%.

En cas d'hémorragie majeure ou de chirurgie, l'avis éclairé d'un hématologue doit être demandé.

Posologie pour le PTT et les hémorragies lors d'échange plasmatique intensif

Pour les procédures d'échange plasmatique thérapeutique, l'avis éclairé d'un hématologue doit être demandé.

Chez les patients atteints de PTT, la totalité du volume plasmatique échangé doit être remplacée par OCTAPLASLG. »

04.2 Mode d'administration

« L'administration d'OCTAPLASLG doit respecter les règles de compatibilité des groupes sanguins ABO. En cas d'urgence, OCTAPLASLG du groupe AB peut être considéré comme plasma universel dans la mesure où il peut être administré à tous les patients, indépendamment de leur groupe sanguin.

OCTAPLASLG doit être administré en perfusion intraveineuse après décongélation, comme décrit à la rubrique 6.6, en utilisant un dispositif de perfusion muni d'un filtre. Une technique aseptique doit être utilisée pendant toute la perfusion.

En raison du risque de toxicité du citrate, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 0,020 à 0,025 mmol de citrate/kg masse corporelle/minute soit ≤ 1 ml d'OCTAPLASLG/kg masse corporelle/minute. Les effets toxiques peuvent être réduits au minimum en administrant du gluconate de calcium par voie intraveineuse dans une autre veine.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'OCTAPLASLG n'ont pas été évaluées pour la population pédiatrique. »

04.3 Propriétés pharmacodynamiques

« La teneur et la distribution des protéines plasmatiques dans OCTAPLASLG se situent dans le produit final à des niveaux comparables à ceux du plasma frais congelé (PFC) utilisé comme

matière première, soit 45 à 70 mg/ml, et les protéines plasmatiques majeures figurent toutes dans les limites de référence des donneurs de sang sains. [...]. Le procédé de fabrication réduit les variations inter-donneur et maintient les protéines plasmatiques dans un état fonctionnel. Dès lors, OCTAPLASLG possède la même efficacité clinique que l'unité moyenne de PFC d'un donneur unique, mais il est davantage standardisé. »

04.4 Durée de conservation

« Après décongélation, OCTAPLASLG peut être conservé jusqu'à 24 heures de +2 à +8°C ou 8 heures à température ambiante (+20 à +25°C) avant l'utilisation. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'utilisation du plasma est bien codifiée par les recommandations de l'ANSM/HAS de 2012². Parmi les 5 indications d'OCTAPLASLG, les 3 situations suivantes relèvent d'utilisation à des fins thérapeutiques de plasma frais congelé (PFC) :

- la prise en charge des hémorragies graves,
- la réalisation d'échange plasmatique thérapeutique,
- l'apport substitutif d'un facteur ou d'une protéine de coagulation (déficits congénitaux) n'existant pas sous forme purifiée stable (maladies rares).

Les hémorragies graves sont des situations d'urgence. La transfusion de plasma n'est justifiée que si une anomalie sévère de l'hémostase (coagulopathie) est associée à l'hémorragie ; le plus souvent en relation avec un traumatisme sévère, une hémorragie digestive ou obstétricale ou en cas de chirurgie à risque hémorragique particulier.

Les situations à risque d'hémorragie grave avec coagulopathie/transfusion massive sont rencontrées notamment en neurotraumatologie et neurochirurgie, en obstétrique (accouchement), en chirurgie cardiaque (circulation extra-corporelle prolongée, chirurgie redux, traitement antiplaquettaire préopératoire, anomalie préexistante de l'hémostase, pathologie cardiaque majeure), en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou de transplantation hépatique.

Le plasma est théoriquement le soluté idéal de substitution lors des échanges plasmatiques (EP), mais les risques de transmission des agents infectieux et les risques immunologiques ont conduit les autorités sanitaires à restreindre ses indications³. Le plasma frais congelé est ainsi particulièrement indiqué chez les patients souffrant de microangiopathie thrombotique (MAT) où l'un des objectifs thérapeutiques est d'apporter les protéases nécessaires au clivage des facteurs de Willebrand multimériques.

Les deux formes de MAT les plus classiques sont le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Les autres indications du PFC lors d'EP sont :

- l'apport de facteurs de coagulation dans les EP réalisés avec des solutés de colloïdes (le PFC est alors administré en fin de procédure) ou lors d'EP prolongés et répétés,
- la transplantation (cardiaque, rénale et autres) en prévention et traitement du rejet humoral,
- les actes chirurgicaux à risque hémorragique (biopsie rénale ou hépatique),
- les hémorragies des vascularites (maladies rares).

² ANSM/HAS. Transfusions de plasma thérapeutique. Produits, indications. Actualisation juin 2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d50cc90b74fa77a16ae653db8972811.pdf

³ Par un arrêté (03/12/1991), abrogé en 2011 et remplacé par les recommandations de la HAS/ANSM.

Dans les déficits congénitaux en facteurs/protéines de coagulation (maladies rares⁴), le plasma thérapeutique est le seul produit capable d'apporter, entre autres, du facteur V (FV), de la protéine S (thrombophilie héréditaire) et du plasminogène car il n'existe pas de fraction purifiée stable de ces facteurs. Le plasma thérapeutique est donc indiqué, s'il faut corriger spécifiquement un déficit en l'un de ces facteurs. Son utilisation est très marginale dans les déficits en FXI et FXIII du fait de la disponibilité de médicaments à base de concentrés purifiés. Les déficits rares en facteurs de coagulation ne justifient à priori la transfusion de plasma thérapeutique que s'il existe un syndrome hémorragique ou la perspective d'un geste invasif.

L'utilisation du plasma thérapeutique dans les indications « inversion rapide des anticoagulants oraux » et « hémorragie sous traitement fibrinolytique » est exceptionnelle, du fait de l'existence d'alternatives médicamenteuses ayant l'AMM.

Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (PFC-Se) (plasma unitaire) et le plasma inactivé par la technique de Solvant-Détergent (PFC-SD) sont historiquement les deux PFC les plus utilisés en France depuis plus de 20 ans, avec des volumes de cessions comparables. La problématique des virus émergents alliés aux risques résiduels de contamination transfusionnelle d'agents pathogènes ont conduit en 2006 les autorités sanitaires françaises à progressivement supprimer de l'arsenal thérapeutique le PFC-Se (non inactivé), au profit de 2 produits qui bénéficiaient d'un procédé d'inactivation en complément du PFC-SD, à savoir inactivation par bleu de méthylène (PFC-BM) ou inactivation par amotosalen (PFC-IA). Le PFC-BM (bleu de méthylène) a été retiré du marché en mars 2012 suite à des déclarations de réactions allergiques⁵. Après consultation du Haut Conseil de Santé Publique⁶, les autorités sanitaires françaises ont pris la décision de réintroduire le PFC-Se (non inactivé). Depuis le 1^{er} février 2015, le PFC-SD a le statut de médicament et non plus de PSL. L'Etablissement Français du Sang (EFS), n'étant pas un établissement pharmaceutique, a dû arrêter de le produire. Depuis fin 2014, l'EFS ne produit plus que 2 types de plasma thérapeutique pour répondre aux besoins des malades :

- Le PFC unitaire non inactivé (PFC-Se) issu de sang total (ST),
- Le PFC inactivé par traitement à l'amotosalen.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Déficits complexes en facteurs de coagulation

Un seul fibrinogène (CLOTTAFAC) est indiqué dans les hémorragies avec déficits acquis en fibrinogène, avec une place de 2^{ème} intention après échec des traitements utérotoniques et avant le recours aux traitements invasifs (embolisation, chirurgie) dans les hémorragies du post-partum, seul modèle étudié d'hémorragie aiguë sévère responsable d'une hypofibrinogénémie acquise.

6.1.2 Certains déficits rares en facteurs de coagulation

Il existe des fractions purifiées en facteur XI (HEMOLEVEN) ou en facteur XIII (FIBROGRAMMIN), indiquées en 1^{ère} intention.

⁴ Déficit en FV : prévalence forme homozygote 1/1 000 000, déficit en protéine S : prévalence forme hétérozygote composite ou homozygote 1/500 000, plasminogène : prévalence 1/625 000 (forme sévère), déficit en FXI : prévalence forme homozygote 1/1 000 000, déficit en FXIII : prévalence forme homozygote 1/2 000 000 (Source Orphanet).

⁵ Décision Afssaps du 10 octobre 2011 publiée au JORF du 3 novembre 2011.

⁶ Haut Conseil de Santé Publique. Avis relatif aux difficultés de production du plasma traité par solvant-détergent (SD) et aux modalités de couverture optimale des besoins nationaux en plasmas thérapeutiques. 18 novembre 2011.

<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=229>

Il n'existe aucune alternative pour substituer les déficits en facteur V, en protéine S ou en plasminogène, en l'absence de fraction purifiée stable de ces protéines plasmatiques.

6.1.3 Inversion rapide des effets des anti-vitamines K

La vitamine K1 (phytoménadione) est le traitement de 1^{ère} intention. Trois complexes prothrombiniques humains occupent également une place de 1^{ère} intention (en association à la vitamine K).

6.1.4 Hémorragie sous traitement fibrinolytique

L'acide tranéxamique est un médicament de 1^{ère} intention.

6.1.5 Echanges plasmatiques dont le purpura thrombotique thrombopénique

L'éculizumab (SOLIRIS) est le traitement de 1^{ère} intention des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques.

Les solutés alternatifs au plasma pouvant être utilisés pendant l'échange plasmatique sont les colloïdes naturels (solutions d'albumine) ou de synthèse (dextran, gélatines fluides modifiées [GFM]).

Les cristalloïdes ne sont pas des solutés de substitution du plasma :

- le sérum physiologique est utilisé pour la purge des sets et en tant que garde veine en cas d'arrêt de séance et pour le rinçage du dispositif en fin de procédure. Mais en cas d'hypotension ou de collapsus, il peut être utilisé efficacement pour le remplissage vasculaire ;
- la solution d'anticoagulant n'a d'autre rôle que l'anticoagulation. Une grande partie est éliminée et se retrouve dans la poche de plasma collecté.

Les colloïdes naturels du type hydroxyéthylamidon (HEA) ont fait l'objet d'une réévaluation du SMR en 2014 en raison d'une surmortalité observée en cas de sepsis en réanimation. La commission de la Transparence leur a accordé une place restreinte de 2^{ème} intention (quand l'utilisation des cristalloïdes seuls est insuffisante en post-opératoire uniquement ou dans la prise en charge d'une hémorragie aiguë). Leur utilisation n'est donc plus considérée dans les échanges plasmatiques⁷.

06.2 Autres technologies de santé

Les alternatives ayant le statut de produit sanguin labile inscrits sur la liste et caractéristiques des PSL (JO du 07/07/2015) sont les 3 plasmas frais congelés :

- plasma sécurisé par quarantaine (PFC-Se), non inactivé, issu d'un don unitaire de sang total ou d'aphérèse plasmatique, déleucocyté et congelé dans les 24 heures après le prélèvement et qui ne subit aucun traitement physico-chimique. Sa sécurisation est assurée par la conservation du plasma pendant un minimum de 60 jours et libéré après un nouveau contrôle du donneur à l'issue de cette période.

- PFC-IA (inactivé par amotosalen) introduit en 2007 après validation dans un nombre croissant d'ETS, plasma unitaire, réalisé à partir d'un don d'aphérèse plasmatique de volume variable (de 200 à 650 ml), déleucocyté et traité dans les 8 à 12 heures avec une solution d'amotosalen-HCL puis illuminé par les UVA. Lors de l'illumination, les molécules d'amotosalen (forme de sporalène) induisent des liaisons covalentes avec les ARN viraux, les empêchant de se répliquer. L'amotosalen résiduel est ensuite adsorbé.

- PFCM-IA (inactivé par amotosalen), issu de 5 dons issus de ST.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. VOLUVEN. 29/10/2014.

Ces plasmas se conservent 1 an à -25°C à partir de la date initiale du don et 6 heures à température ambiante après décongélation.

Environ 20% des plasmas préparés par l'EFS sont VHE négatifs⁸ afin de répondre aux situations cliniques cibles préférentielles, à savoir l'immunodépression, en particulier dans le contexte de greffe d'organe, de cellules souches hématopoïétiques, d'hépatopathies chroniques.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent. Les comparateurs cliniquement pertinents sont les plasma-transfusion ayant le statut de produit sanguin labile.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

OCTAPLASLG est pris en charge par les systèmes nationaux dans les pays européens où il a l'AMM : Allemagne (2009), Suisse (2010), Portugal (2012), Belgique, Finlande, Irlande, Luxembourg, Pays Bas, Suède, Royaume Uni (2011), Autriche, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Danemark, Espagne, Estonie, Hongrie, Latvie, Lituanie, Malte, Norvège, Pologne, Roumaine, Slovaquie, Slovénie (2015).

AMM hors Europe : Australie (2000), USA et Canada (2013).

NB : OCTAPLAS est la version antérieure d'OCTAPLASLG.

Tableau 1 : Evolution de la gamme OCTAPLAS et différenciation OCTAPLAS/OCTAPLASLG

Génération (G)/Année	Dénomination	Spécificités
G1 (1989)	OCTAPLAS	Traitement S/D, forme liquide congelée, en poches spécifiques à chaque groupe sanguin
G2a (1992)	OCTAPLAS	Traitement S/D (4h-4,5h), forme liquide congelée, mélangée, en poches spécifiques à chaque groupe sanguin
G2b (2009)	OCTAPLASLG	Traitement S/D (1h-1,5h), forme liquide congelée, étape supplémentaire chromatographique LG (sécurité prion), mélange important, en poches spécifiques à chaque groupe sanguin

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La bioéquivalence pharmacodynamique (établie chez le volontaire sain par plasmaphérèse) et la similitude des effets thérapeutiques entre OCTAPLAS et OCTAPLASLG reposent sur 2 études^{9,10}.

⁸ Les dons de plasma matière première entrant dans la composition d'OCTAPLASLG sont systématiquement testés par PCR pour les virus des hépatites E, conformément à la Pharmacopée Européenne. En conséquence, 100% des lots d'OCTAPLASLG sont testés VHE négatifs.

⁹ Jilma-Stohlawetz P, Kursten FW, Horvath M, et al. Recovery, safety, and tolerability of a solvent/detergent-treated and prion-safeguarded transfusion plasma in a randomized, crossover, clinical trial in healthy volunteers. *Transfusion* 2013;53:1906-17.

¹⁰ Leib U, Westphal M, Barz D. A sequential cohort study to compare tolerability and efficacy in patients receiving OCTAPLAS et OCTAPLASLG. *Hämostaseologie* 2011; A70-A71.

La bioéquivalence entre les 2 générations d'OCTAPLAS a été retenue par les autorités de santé américaines¹¹.

Le dossier du laboratoire comporte 9 études cliniques ou cohortes observationnelles qui ont évalué l'efficacité d'OCTAPLAS :

- 4 études cliniques comparatives prospectives publiées, dont 2 considérées comme pivots (LAS-1-03-UK^{12,13,14} et LAS-1-02-D¹⁵) ;

Dans les 4 études, le principal comparateur était le PFC standard (unitaire), donc non mélangé et non inactivé, mais sécurisé par quarantaine (PFC-Se) dans l'étude LAS 1-02-D.

Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement avec OCTAPLASLG.

Tableau 2 : Données cliniques comparatives versus PFC standard

Référence des études	Populations (effectifs globaux et ITT, pathologies)
Etudes pivots	
Etude LAS-1-03-UK	N=55 patients inclus, 52 analysés en ITT (29 OCTAPLAS, 23 PFC natif) : <u>Groupe 1</u> : coagulopathie en lien avec une pathologie hépatique N=24 patients (13 groupe OCTAPLAS versus 11 groupe PFC); <u>Groupe 2</u> : transplantation hépatique N=25 patients (13 groupe OCTAPLAS versus 12 groupe PFC); <u>Groupe 3</u> : PTT nouvellement diagnostiqué (3 patients OCTAPLAS)
Etude LAS-1-02-D	Soins cardiologiques intensifs, coagulopathie post-chirurgie cardiaque (CEC) N=67 patients inclus et analysés (ITT) (n=36 OCTAPLAS versus n=31 PFC-Se)
Etudes en support	
Beck et al, 2000 ¹⁶	Coagulopathie de dilution, pathologie hépatique, CIVD, polytraumatisme, CEC N=40 patients inclus, 29 analysés en ITT (17 OCTAPLAS vs 12 PFC natif)
Etude 19/PLAS/IV/91 ¹⁷ (Etude non présentée dans le présent avis)	Coagulopathie per ou post chirurgie cardiaque à cœur ouvert (CEC) N=66 patients inclus et analysés en ITT (20 OCTAPLASLyo (Forme G1), 26 sans plasma, 20 témoins historiques PFC natif)
Total	N global=228 inclus, 214 analysés (ITT) (102 OCTAPLAS, 86 PFC, 26 non traités par plasma)

CEC=circulation extra-corporelle PTT=purpura thrombotique thrombopénique CIVD=coagulation vasculaire disséminée

Les données suivantes ne sont pas présentées dans le présent avis en raison de leur méthodologie (étude ouverte, non comparative, rétrospective, exploratoire, chez le volontaire sain).

- 2 études cliniques ouvertes, non comparatives, l'une prospective dans les déficits congénitaux (n=17) (Santagostino 2006¹⁸), l'autre rétrospective dans l'EP (n=8) (Edel 2010¹⁹) ;

¹¹ OCTAPLAS. Product Information (FDA).

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/UCM336161.pdf>

¹² Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher NC, et al. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 1227-34.

¹³ Evans G, Llewelyn C, Luddington R, et al. Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab Haematol* 1999;21(2):119-23.

¹⁴ Freeman JW, Williamson LM, Llewelyn C, et al. A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1: 225-9.

¹⁵ Haubelt H, Blome M, Kiessling AH, et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sang* 2002;82: 9-14.

¹⁶ Beck KH, Mortelsmans Y, Kretschmer V V, et al. Comparison of Solvent/Detergent-Inactivated Plasma and Fresh Frozen Plasma under Routine Clinical Conditions. *Infus Ther Transfus Med* 2000;27:144-8.

¹⁷ Solheim BG, Svennevig JL, Mohr B et al. The use of OCTAPLAS in patients patients undergoing open heat surgery; in Müller-Berghaus G et al (eds) *DIC:Pathogenesis Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation*. Elsevier Science Publishers B.V, Netherlands 1993, 253-262.

¹⁸ Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 2006; 91: 634-9.

- 3 cohortes observationnelles :
 - o rétrospective, comparative versus « Cryoprecipitate Poor Plasma », cryosurnageant non disponible en France, à la différence des pays anglo-saxons (Scully 2007²⁰)
 - o prospective, non comparative chez des femmes enceintes avec un épisode de PTT (n=47 femmes, 91 grossesses) (Scully 2014²¹);
 - o rétrospective, non comparative, dans un contexte de pratique transfusionnelle liée à un traumatisme (n=315 en 2002, n=341 en 2004, n=459 en 2007) (Nakstad 2011²²).
- 2 études ont utilisé OCTAPLAS ou OCTAPLASLG comme comparateur : une étude exploratoire en chirurgie cardiaque versus PPSB (n=40) (Demeyere 2010²³) et une étude chez le volontaire sain faisant partie du plan de développement d'UNIPLAS (Jilma-Stohlawetz 2011²⁴).

8.1.1 Etudes comparatives versus PFC unitaire standard

8.1.1.1 Etude LAS-1-03-UK^{11,12,13}

Objectifs	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité virale d'OCTAPLAS par rapport au PFC standard, dans la coagulopathie de l'IH, de la transplantation hépatique et dans les PTT récemment diagnostiqués.
Méthode (pays)	Etude de phase II, prospective, multicentrique (UK), en groupes parallèles : – comparative, randomisée (séparément groupes 1 et 2), en simple insu (patient), – ouverte, non comparative pour le groupe 3
Dates de réalisation	Mai 1995 - janvier 1997
Population étudiée Critères d'inclusion	Patients ≥18 ans, de groupes sanguins A ou O, avec l'un des critères suivants : <u>Groupe 1</u> : pathologie hépatique, temps de prothrombine (tP)>4 secondes versus témoin, transfusion de plasma jugée indispensable, hémodynamiquement stables ; <u>Groupe 2</u> : transplantation hépatique, tP>4 sec vs témoin, transfusion de plasma jugée indispensable, hémodynamiquement stables ; <u>Groupe 3</u> : PTT nouvellement diagnostiqué et nécessitant transfusion ou échange plasmatique
Critères de non inclusion	<u>Tous groupes</u> : patients <18 ans, de groupe AB/B, réactions allergiques préalables au PFC, rhésus négatif si anti-D, anticorps anti-IgA, autre administration IV concomitante, hémodynamiquement instables, femme enceinte ou allaitante <u>Groupes 1 et 3</u> : ayant reçu des produits sanguins (pathologie hépatique) dans les 6 mois (pour limiter le risque de contamination virale et donc les problèmes d'interprétation)
Groupes de traitement	- OCTAPLAS poolé (environ 750 dons par pool, groupes A/O), poches de 2x225 ml de sang conservés à -30°C jusqu'à 2 mois, - PFC standard mono-donneur , poches de 200 ml conservés à -30°C jusqu'à 1 an.

19 Edel E, Al-Ali HK, Seeger S, Kauschat D, et al. Efficacy and Safety Profile of Solvent/Detergent Plasma in the Treatment of Acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single-Center Experience. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 13-9.

20 Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, et al. Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (OCTAPLAS) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2007;93(2):154-8.

21 Scully M, Thomas M, Underwood M, et al; collaborators of the UK TTP Registry. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124: 211-9.

22 Nakstad AR, Skaga NO, Pillgram-Larsen J, et al. Trends in transfusion of trauma victims--evaluation of changes in clinical practice. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:23.

23 Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, et al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010; 99: 251-60.

24 Jilma-Stohlawetz P, Kursten FW, Walasek C, et al. Safety of a universal, virus-inactivated and prion-depleted, pharmaceutical-quality plasma: a randomized, double-blind, clinical trial in healthy volunteers. *Transfusion* 2011; 51: 1228-40.

	Les 2 plasmas étaient collectés à partir de dons issus de donateurs volontaires au UK, testés pour les antigènes de surface de l'hépatite B, les anticorps anti-HIV1 et 2, HCV. Le facteur VIII n'a pas été dosé sur le plasma d'origine, mais le contrôle de qualité a permis de comparer les plasmas en provenance des 3 centres.
Doses	Dose standard de 12-15 ml/kg, ainsi administrée : <u>Groupe 1</u> : dose initiale de 400 ml sur une perfusion de 1-2 h, éventuellement répétée <u>Groupe 2</u> : dose initiale de 400 ml, répétée si besoin durant la chirurgie Pour ces 2 groupes, le traitement à l'étude était administré jusqu'à 24 h, au-delà de quoi le PFC standard était administré si besoin <u>Groupe 3</u> : OCTAPLAS a été administré en perfusion ou intégré à la procédure d'EP, jusqu'à la dose maximale de 3 litres/j pendant 14 jours
Traitements associés	<u>Tous groupes</u> : toute autre administration IV concomitante était interdite (pour limiter le risque de contamination virale) <u>Groupe 2</u> : autres transfusions autorisées de GR, plaquettes et cryoprécipités <u>Groupe 3</u> : co-administration systématique : prednisolone
Critères d'efficacité	Critères biologiques adaptés à chaque situation, fondés sur le maintien des facteurs de coagulation et sur la réversibilité des anomalies basales : <u>Groupe 1</u> : tP/INR et PTT kaolin (TCK), fibrinogène, FII, FVII, PC évalués avant, juste après la perfusion de 400 ml puis 24 h après <u>Groupe 2</u> : tP/INR et TCK, FII, FV, FVII, FVIII, PC avant, juste après la perfusion de 400 ml puis 24 h après La coagulopathie était jugée corrigée si le TP en fin de perfusion était ≤ 4 sec vs témoin. <u>Groupe 3</u> : évolution clinique, taux plaquettes, créatininémie (suivi à 1 an).
Critères de tolérance	Dans les 24 heures suivant le début de la perfusion : surveillance clinique (paramètres vitaux : pression artérielle, fréquence cardiaque, température), signes de surcharge si perfusion trop rapide, éruption cutanée. Sécurité virale : bien que l'étude n'ait pas la puissance requise pour étudier ces événements rares, les contrôles virologiques étaient effectués avant/après la perfusion, puis à 6 mois
Tests statistiques	Tests non paramétriques (Mann-Whitney) selon hypothèse bilatérale et seuil $\alpha=5\%$ pour les critères d'efficacité (groupes 1 et 2)

tP=Temps de prothrombine INR=International Nationalised Ratio PC=protéine C PTT=purpura thrombotique thrombopénique EP=échange plasmatique PTT-K est équivalent au TCA=temps de céphaline activée

Résultats

Au total 55 patients ont été inclus. Trois (3) patients du groupe 2 ayant été exclus pour violation du protocole (1 cas du groupe PFC, 2 cas du groupe OCTAPLAS), l'analyse d'efficacité porte sur 52 patients, ainsi répartis :

- groupe 1 : 24 patients (n=13 groupe OCTAPLAS, n=11 groupe PFC),
- groupe 2 : 25 patients (n=13 groupe OCTAPLAS, n=12 groupe PFC),
- groupe 3 : 3 patients traités par OCTAPLAS.

Les patients des groupes 1 et 2 étaient comparables. Dans le groupe 1, le motif de la transfusion était la réalisation d'un acte médical, d'une intervention chirurgicale ou une prophylaxie systématique chez un patient atteint d'hépatite.

Résultats d'efficacité du groupe 1

Les doses reçues durant l'essai étaient comparables entre les groupes (doses moyennes non disponibles).

- ✓ INR et TCK

Les patients du groupe OCTAPLAS avaient avant la transfusion (temps A) un INR significativement plus élevé que ceux du groupe PFC : 2,98 [1,45 ; 5,81] vs 1,95 [1,36 ; 3,09], $p=0,024$, en raison de 2 patients ayant des valeurs élevées (> 4).

Dans les 2 groupes, les INR ont commencé à se corriger dès l'apport des 400 ml de plasma (temps B), jusqu'à l'effet maximal obtenu 24 heures après le début du traitement (temps C). Si la supériorité d'OCTAPLAS a été observée au temps B et immédiatement à la fin de la dose totale administrée (temps X), il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes à 24 heures.

Concernant le TCK, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été observée à aucun temps.

✓ Facteurs de coagulation/PC

Aucune différence basale cliniquement pertinente n'a été observée, en dehors d'un taux un peu plus faible de facteur VII dans le groupe OCTAPLAS. L'évolution des FII, FVII et de la PC était comparable entre les 2 plasmas, avec une tendance à une légère augmentation en fin de traitement, puis à un retour aux valeurs basales 24 h après. Une variabilité interindividuelle est notée.

Résultats d'efficacité du groupe 2

Les doses de plasma reçues durant l'essai étaient comparables dans les 2 groupes (médianes 44 ml/kg), ainsi que les quantités des autres produits transfusés (CG, plaquettes, cryoprécipités).

✓ INR et PTT-K / Facteurs de coagulation

Aucune différence basale cliniquement pertinente n'était notée entre les groupes.

La correction importante du fibrinogène et de la PC, accompagnée de celle du TCK, a été observée chez tous les patients après 24h. Les autres paramètres ont évolué de façon semblable dans les 2 groupes, après transfusion de 400 ml et 24 heures après.

Résultats du groupe 3

Les 3 patients ont reçu 3 litres/j d'OCTAPLAS jusqu'à ce qu'une rémission stable ait été obtenue. La durée de traitement a été respectivement de 9, 28 et 35 jours. Le taux de plaquettes a été corrigé dès J10, avec en parallèle une amélioration de la fonction rénale. Des symptômes neurologiques se sont développés de novo durant la perfusion chez un patient, avec une rapide régression après des EP intenses intégrant OCTAPLAS. Les patients étaient tous en rémission stable à 1 an.

8.1.1.2 Etude LAS-1-02-D¹⁵

Objectifs	Evaluer la tolérance et l'efficacité d'OCTAPLAS, dont le traitement diminue de façon significative les concentrations en PS et en IP par rapport au PFC sécurisé par quarantaine, chez des patients opérés d'une chirurgie cardiaque à cœur ouvert (CEC) et nécessitant l'administration de plasma.
Méthode	Etude observationnelle (Allemagne), prospective, monocentrique, comparative, non randomisée, en groupes parallèles.
Dates de réalisation	Juin 1998 - septembre 1999
Population étudiée Critères d'inclusion	Patients à risque hémorragique majeur ou souffrant d'une hémorragie majeure, en soins cardiologiques intensifs et présentant les critères suivants : - diagnostic porté de trouble complexe de l'hémostase, coagulopathie de perte sanguine ou de dilution, CIVD, ou une combinaison de ces critères ; - au moins l'un des critères : tP ou TCA > 1,5 la normale, tP ou TCA > 1,3 la normale, combiné à l'un des critères suivants : AT <60 UI/dl, fibrinogène <1,0 g/l, d-dimères > 1 mg/l
Critères de non inclusion	Transfusion massive (> 10 culots globulaires) dans les 24 heures avant l'administration de plasma, plasma ou préparations plasmatiques dans les 6 heures
Groupes de traitement	- OCTAPLAS , poche de 200 ml de plasma poolé inactivé S/D - PFC standard , poche de 300 ml de plasma monodonneur, sécurisé par quarantaine
Doses	Dose moyenne=1 ml/kg poids corporel Perfusions post-opératoires de 600 ml passées en 20 minutes (vitesse de 30 ml/min), pour les 2 plasmas
Critères d'efficacité	Critères biologiques (évalués avant traitement et 60 min après la fin de l'administration) : - paramètres de coagulation : tP, TCA, fibrinogène, FVIII - inhibiteurs de la coagulation : AT, PS, PS libre, IP ; α 1-antitrypsine - efficacité hémostatique fondée sur prophylaxie ou cessation de l'hémorragie
Critères de tolérance	Critères biologiques : fragments prothrombine 1+2, complexe plasmine/antiplasmine, D-dimères, produits de dégradation du fibrinogène Evénements indésirables : surveillance clinique (paramètres vitaux : pression artérielle, fréquence cardiaque, température), complications thrombotiques

Tests statistiques	Tests t appariés et tests non paramétriques, pour les comparaisons intra-groupes Analyse exploratoire compte tenu du caractère pragmatique non randomisé de l'essai par analyse de variance (ANOVA) pour les comparaisons intergroupes
---------------------------	---

PS=protéine S IP=inhibiteur de la plasmine ou α 2-antiplasmine AT= antithrombine tP=temps de prothrombine

Résultats

Au total 67 patients (âge moyen 69±10 ans) ont été inclus, 36 dans le groupe OCTAPLAS et 31 dans le groupe PFC. Les analyses d'efficacité et de sécurité portent sur cet effectif.

Les 2 groupes étaient comparables à l'inclusion sur les variables démographiques, mais aussi sur le pourcentage de saignements (25/36, 69% groupe OCTAPLAS et 19/31, 61% groupe PFC) et sur la répartition des groupes sanguins.

Résultats d'efficacité

Les doses reçues étaient identiques entre les groupes.

Les situations médicales étudiées (chirurgie cardiaque à cœur ouvert avec CEC) génèrent des altérations de l'hémostase et de la fibrinolyse, résultant d'une activation, hémodilution ou consommation accrue de protéines plasmatiques. Ainsi certaines augmentations (fibrinogène chez 14/67, 21% des patients et FVIII pour 38/67, 57% d'entre eux) ou diminutions sont observées pour un certain nombre de paramètres à l'état basal.

Dans les 2 groupes, les concentrations en fibrinogène, FVIII, AT, PC, PS libre, α 1-antitrypsine et plasminogène ont le plus souvent significativement augmenté et les valeurs du tP et du TCA ont significativement diminué, sans différence statistiquement ni cliniquement pertinente entre les groupes. Cependant, les quelques différences suivantes ont été mises en évidence :

- l'activité de la PS n'a pas augmenté après le traitement par OCTAPLAS, au contraire du traitement par PFC (augmentation significative), comparaison intergroupe par ANOVA, $p=00002$ à 60 minutes. Après inclusion de la valeur basale de FVIII (suspectée être liée à la synthèse de PS) dans le modèle d'ANOVA, le résultat restait significatif ;
- l'IP a significativement diminué sous OCTAPLAS et n'a pas été affecté par le PFC, comparaison intergroupe par ANOVA, $p=0,0384$ à 60 minutes.

Une diminution significative du complexe plasmine/antiplasmine a été observée avec les 2 plasmas, indiquant une réduction de la fibrinolyse.

8.1.1.3 Etude pilote de phase IV¹⁶

Objectif	Comparer pour la 1 ^{ère} fois selon une méthodologie randomisée, l'efficacité d'OCTAPLAS et celle du PFC dans des situations cliniques complexes, compte tenu des données in vitro : réduction de 50% de la PS et de l'IP (α 2 anti-plasmine) par traitement S/D
Méthode (pays)	Etude pilote de phase IV, prospective, monocentrique (Allemagne), ouverte, contrôlée randomisée versus PFC standard (monodonneur) en groupes parallèles
Dates réalisation	Non précisées
Critères d'inclusion	Patients de groupe sanguin A ou O, souffrant de coagulopathie de dilution, pathologie hépatique, CIVD, polytraumatisme et CEC, non préalablement traités par plasma
Critères de non inclusion	Non précisés
Groupes de traitement Doses	- PFC-SD (Octapharma), poche de 200 ml de plasma, 2 unités administrées sur 1 h soit 6 ml/kg de poids corporel - PFC standard , poches de 240 ml de plasma, 2 unités sur 1 h soit 7 ml/kg de poids corporel
Critères d'efficacité	Critères biologiques (évalués avant traitement et 60 min après la fin de l'administration): - paramètres de coagulation : fragment prothrombinique F1+2, monomères de fibrine, complexes thrombine/antithrombine - inhibiteurs de la coagulation : AT, PS, PC, α 2-antiplasmine
Tests statistiques	Tests de Wilcoxon appariés pour les comparaisons intra-groupes Comparaisons intergroupes descriptives compte tenu des faibles effectifs

PS=protéine S IP=inhibiteur de la plasmine PC=protéine C AT=antithrombine

CEC=circulation extra-corporelle, CIVD=coagulation vasculaire disséminée

Résultats

Au total 40 patients ont été inclus, 17 dans le groupe PFC-SD et 23 dans le groupe PFC, avec : coagulopathie de dilution (n=3 PFC-SD et n=4 PFC standard), pathologie hépatique (n=2 et 3 cas respectivement), CIVD (n=4 et 5 cas respectivement), polytraumatisme (n=5 et 7 cas respectivement) et CEC (n=3 et 4 cas respectivement).

L'évaluation d'efficacité ne porte que sur 12 patients du groupe PFC-SD car 5 patients ayant simultanément reçu du FVII activé n'ont pas été évalués après traitement.

A l'inclusion, les 2 groupes étaient comparables quant aux paramètres de coagulation.

Résultats d'efficacité

Tous les paramètres ont augmenté dans chaque groupe, en dehors de la PS. Les différences avant/après étaient significatives dans le groupe PFC-SD pour l'antithrombine ($p=0,02$), la protéine C ($p=0,0005$) et l' $\alpha 2$ -antiplasmin ($p=0,02$).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Très peu contributives pour les risques rares/très rares, les données des études cliniques renseignent à titre descriptif sur l'évolution des paramètres biologiques classés en tolérance et sur la tolérance clinique immédiate et à court terme (effets fréquents) d'OCTAPLAS. Le dossier clinique, rassemblant un total de 559 patients ou volontaires sains exposés à OCTAPLAS ou à un plasma contrôle, confirme un profil de sécurité très satisfaisant à court/moyen terme pour les effets indésirables fréquents.

8.2.2 Données de publications françaises de tolérance comparative de plasma PSL

Le laboratoire a fourni une publication d'une étude de cohorte observationnelle prospective qui met en exergue dès 2007-2008 la plus grande sécurité du plasma mélangé vis-à-vis du risque de TRALI^{25,26}. Les occurrences de TRALI d'une façon générale en France, et au décours de transfusions de plasma thérapeutique en particulier, ayant été drastiquement réduites²⁷, via une sélection quasi exclusive des hommes aux dons de plasma, les résultats de cette étude ancienne ne sont pas présentés.

Une étude rétrospective sur une période de 10 ans (2000-2011), conduite sur une région française (EFS Auvergne Loire) conclut au profil de tolérance favorable des différents types de plasma disponibles sur la période²⁸.

²⁵ Le TRALI "Transfusion Related Acute Lung Injury" (en rapport avec la présence d'anticorps anti-leucocytes dans le plasma transfusé) est défini comme un syndrome respiratoire aigu survenant dans les 6 heures suivant la transfusion d'un composant sanguin, en l'absence de syndrome respiratoire aigu préexistant et de FDR de syndrome respiratoire aigu temporellement associé à la réaction. Bien traité par oxygénothérapie dans les cas simples, en pression positive si besoin en service de réanimation, la guérison est obtenue dans 80% des cas en 48 à 96 heures. Elle nécessite dans d'autres cas un traitement plus agressif, une prise en charge dans 72% des cas en réanimation par ventilation mécanique et une hospitalisation plus prolongée. Le décès peut survenir dans un tableau d'hypoxémie réfractaire.

²⁶ Ozier Y, Muller JY, Mertes PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: reports to the French Hemovigilance Network 2007 through 2008. *Transfusion* 2011; 51: 2102-10.

²⁷ ANSM. Rapport d'activité hémovigilance 2014. Juillet 2015.

²⁸ Bost V, Odent-Malaure H, Chavarin P, et al. A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France. *Vox Sang* 2013;104: 337-41.

8.2.3 Données issues de l'hémovigilance française

Selon le rapport d'activité hémovigilance 2014 de l'ANSM²⁷ «le taux d'incidence des allergies avec le PFC-IA est comparable au PFC-Se (9,8 versus 11,1 pour 100 000 PSL cédés). L'incidence apparaît plus faible avec le PFC-SD par comparaison avec le PFC-Se (3,0 versus 11,1 pour 100 000 PSL cédés) ».

8.2.4 Données issues de l'hémovigilance européenne

La synthèse des données disponibles issues du cumul d'expériences d'hémovigilances nationales figure en annexe pour les pays suivants :

- en Norvège^{29,30,31,32} (exclusivité OCTAPLAS depuis 1993), en Suède³³ (exclusivité OCTAPLAS de mai 2007 à octobre 2008), en Finlande³² (exclusivité OCTAPLAS depuis 2007),
- au Royaume Uni^{34,35,36} (OCTAPLAS disponible depuis 1995 et OCTAPLASLG depuis 2011),
- en Autriche³⁷ (OCTAPLAS disponible depuis 2003) et en Suisse (OCTAPLAS disponible depuis 2002).

8.2.5 Données issues des PSUR

OCTAPLAS a été enregistré en Allemagne, le 03/11/1989 et le 1^{er} PSUR a été délivré en 1992. OCTAPLASLG a été enregistré pour la 1^{ère} fois en juin 2009 et est aujourd'hui disponible dans 14 pays (dont 10 européens). Trois PSUR sont disponibles pour cette forme :

- le dernier PSUR couvrant la période du 01/07/2010 au 28/02/2014,
- complété par les données très limitées du PSUR annuel (période du 01/07/2009 au 30/06/2010).

L'exposition globale en nombre de patients, fondée sur 3 poches par patient, est considérable pour OCTAPLAS et notable pour la forme LG, avec pour ce dernier une réserve quant à la représentativité des EI très rares.

Tableau 3 : Exposition (effectifs patients) à OCTAPLAS et OCTAPLASLG

	OCTAPLAS	OCTAPLASLG	Totaux (patients)
Cumul depuis 1 ^{ère} commercialisation (1992) jusqu'au 28/02/2014	2 577 510	191 338	2 768 848
Période du PSUR n° 26a (01/07/2010 au 28/02/2014)	383 355	173 894	557 249
Période du PSUR n°19 (01/07/2009 au 30/06/2010)	144 961	17 101	162 062

²⁹ Rapport Hémovigilance norvégienne (TROLL) 2012.

³⁰ Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? *Transfus Apher Sci* 2013; 49: 548-52.

³¹ Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data.

Intensive Care Med 2007;33 Suppl 1:S17-21.

³² Hellstern P, Solheim BG. The Use of Solvent/Detergent Treatment in Pathogen Reduction of Plasma. *Transfus Med Hemother* 2011; 38: 65-70.

³³ Vaara I, Nilsson CD. SD plasma safer than fresh-frozen plasma. Comparative studies show advantages of industrially produced plasma. *Lakartidningen* 2010; 107: 106-7.

³⁴ Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013; 163: 303-14.

³⁵ Rapport d'hémovigilance anglaise (SHOT) 2012.

³⁶ Rapport d'hémovigilance anglaise (SHOT) 2013.

³⁷ Rapport d'hémovigilance autrichien 2006.

Les incidences des événements indésirables (EI) spontanés rapportées sont :

- en cumul depuis la 1^{ère} commercialisation :
 - o 399 notifications avec OCTAPLAS, parmi lesquelles 285 EI graves (EIG) ;
 - o 74 notifications avec OCTAPLASLG dont 39 EIG.
- durant la période 01/07/2010 au 28/02/2014 :
 - o 188 notifications OCTAPLAS dont 141 EIG ;
 - o 73 notifications OCTAPLASLG avec 39 EIG.

EI d'intérêt sur la période 01/07/2010 au 28/02/2014

Hypersensibilité et réaction anaphylactique : au total, 69 notifications (51 OCTAPLAS et 18 OCTAPLASLG) ont été rattachées à ce diagnostic, dont :

- 41 cas graves (imputabilité non disponible) dont le cas fatal précédent avec imputabilité ;
- 52 cas de régression complète (15 autres cas non documentés et 2 cas avec persistance des signes à la date de clôture du PSUR).

La fréquence observée durant cette période ne diffère pas de celle déjà connue et décrite dans le RCP ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$).

Événement thromboembolique : 10 EIG (6 OCTAPLAS and 4 OCTAPLASLG) ont été notifiés, parmi lesquels 6 cas inclassables faute de documentation et 1 jugé improbable par le laboratoire quant à la responsabilité d'OCTAPLAS. Les 3 autres cas ont été classés possiblement liés à cause de la relation chronologique.

TRALI³⁸ : Au total, 16 cas graves sont pris en considération (11 OCTAPLAS and 5 OCTAPLASLG) dont 9 cas de suspicion de TRALI (7 OCTAPLAS, 2 OCTAPLASLG) et 7 reclassés (TACO ou incompabilité ABO). Pour ces 9 patients :

- 7 patients ont récupéré et l'évolution n'est pas connue pour les 2 autres patients,
- imputabilité d'OCTAPLAS jugée exclue dans 5 cas et improbable dans les 4 autres cas.

Sécurité virale : 9 EIG sont concernés (7 OCTAPLAS, 2 OCTAPLASLG) dont 7 cas avec imputabilité exclue et 2 cas très improbables.

Réaction hémolytique transfusionnelle : 4 EIG ont été rapportés (3 OCTAPLAS, 1 OCTAPLASLG) dont les 2 seuls cas notifiés en incompabilité ABO : 1 cas exclu, 1 cas inclassable, 2 cas possibles.

Hyperfibrinolysis : aucun cas rapporté.

Toxicité du citrate : 1 cas non grave et improbable, régression complète.

Populations fragilisées :

Pédiatrie : 21 EI (16 OCTAPLAS, 5 OCTAPLASLG) dont 12 EIG (SOC immunologie n=6, sang et système lymphatique n=2, infections n=2, autres n=2).

Gériatrie : 25 EI (19 OCTAPLAS, 6 OCTAPLASLG) dont 18 EIG (11 immunologiques dont 1 décès, autres n=3).

Grossesse : 2 expositions durant une grossesse, sans EI.

8.2.6 Données issues du RCP

« Une réaction allergique aiguë peu sévère due à une hypersensibilité aux protéines perfusées et caractérisée par une urticaire, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements et une douleur abdominale ou dorsale peut souvent s'observer.

Des réactions allergiques (anaphylactiques ou anaphylactoïdes) aiguës et parfois sévères caractérisées par une rougeur du visage, une hypotension, une douleur dans la poitrine, des bronchospasmes, une dyspnée et un collapsus cardio-respiratoire peuvent s'observer dans de rares cas.

Des vitesses de perfusion élevées peuvent induire rarement des effets cardiovasculaires résultant de la toxicité du citrate (chute du calcium ionisé), en particulier chez les patients présentant des troubles fonctionnels hépatiques. Au cours des procédures d'échange plasmatique, des

³⁸ Les termes MedDRA étaient "transfusion related complications" et "transfusion-related acute lung injury".

symptômes attribuables à la toxicité du citrate, tels que fatigue, paresthésie, tremblements et hypocalcémie, peuvent survenir rarement. »

8.2.7 Plan de gestion des risques

Risques importants identifiés : hypersensibilité, réaction anaphylactique, événement thromboembolique veineux, transfusions ABO-incompatibles, TRALI, hyperfibrinolyse, toxicité au citrate, erreur médicale.

Risque important potentiel : sécurité virale.

Information manquante : tolérance chez l'enfant, sujet âgé, femme enceinte/ allaitante.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

L'évolution des ventes d'OCTAPLAS et d'OCTAPLASLG entre 2011 et 2014 met en évidence le transfert de prescriptions en faveur d'OCTAPLASLG.

Tableau 4 : Données de vente en unités (Europe/USA/Canada/Mexique)

Spécialités	Unités de 200 ml			
	2011	2012	2013	2014
Total OCTAPLAS	505 530	462 892	279 072	176 742
Total OCTAPLASLG	58 631	121 940	331 583	361 000
Total général	564 161	584 832	610 655	537 742

08.4 Résumé & discussion

Le dossier du laboratoire ne comporte pas d'étude clinique réalisée spécifiquement avec OCTAPLASLG. Les études cliniques fournies par le laboratoire établissent la bioéquivalence d'OCTAPLAS et d'OCTAPLASLG.

Par rapport aux comparateurs PFC standard unitaire ou sécurisé par quarantaine, plasmas non mélangés et non inactivés des études pivot (LAS-1-03 et LAS-1-02 D) et de l'étude Beck, l'efficacité d'OCTAPLAS, et par conséquent d'OCTAPLASLG, s'est montrée similaire sur les paramètres biologiques essentiels (notamment l'INR, le TCA, le TP, le taux de FVIII et de fibrinogène). Sur la base des études cliniques disponibles, portant sur des effectifs faibles de patients, l'efficacité du plasma OCTAPLASLG ou de ses comparateurs (plasma SD sous statut de PSL) semble globalement comparable au plasma standard non modifié par traitement physicochimique, tel que le plasma sécurisé par quarantaine.

Toutefois, on ne dispose pas d'une démonstration rigoureuse permettant d'affirmer avec un haut niveau de preuve la non infériorité d'OCTAPLASLG versus ses comparateurs. De plus, en sus des paramètres biologiques, l'évaluation de l'efficacité clinique sur la base d'un critère clinique tel que par exemple la durée de l'hémorragie aurait eu davantage de pertinence.

Le cumul d'expériences européennes d'hémovigilance avec une exposition importante à OCTAPLAS dans différentes catégories de patients, progressivement remplacé par la génération LG, ne met pas en évidence de signal particulier. Les PSUR couvrant 4 ans et demi d'utilisation d'OCTAPLASLG dans 14 pays (dont plusieurs pays européens et les Etats-Unis) n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité avec OCTAPLASLG par rapport au profil de sécurité d'OCTAPLAS, lui-même établi par un important recul d'utilisation (suivi en pharmacovigilance internationale depuis 1992 soit 22 ans).

08.5 Programme d'études

Etudes nord-américaines prospectives, ouvertes, non comparatives

- En pédiatrie : LAS-212 (50 enfants nécessitant une transfusion de plasma), LAS-213 (40 enfants nécessitant des EP).
- Chez l'adulte : LAS-214 (200 patients souffrant de PTT), LAS-215 (300 patients subissant une transplantation hépatique).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

OCTAPLASLG est une alternative aux plasmas ayant le statut de produit sanguin labile actuellement disponibles. Au même titre que ses alternatives, OCTAPLASLG a une place en 1^{ère} intention :

- ✓ dans l'indication des déficits complexes en facteurs de coagulation nécessitant l'administration de plasma, tels que les coagulopathies dues à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive^{39,40},
- ✓ dans les procédures d'échanges plasmatiques thérapeutiques assurées par du plasma (notamment les microangiopathies thrombotiques, contexte d'urgence mais aussi en pré et post-transplantation), excepté dans le SHU atypique présentant des facteurs prédictifs d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, dans lequel OCTAPLASLG a une place en 2^{ème} intention après l'utilisation en 1^{ère} intention de l'éculizumab (SOLIRIS).
- ✓ dans les déficits congénitaux en facteurs de coagulation : en FV, en PS et en plasminogène, ainsi qu'en FXI et FXIII mais uniquement dans les situations d'urgence en l'absence de mise à disposition d'une fraction purifiée. Dans les autres déficits, notamment en FXI, en FXIII, OCTAPLASLG a une place en 2^{ème} intention.

OCTAPLASLG a une place en 2^{ème} intention limitée à certaines situations exceptionnelles :

- ✓ Dans l'indication inversion rapide des anticoagulants oraux, en cas :
 - d'absence de disponibilité des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) pour antagoniser les AVK en cas d'hémorragie grave,
 - d'absence de disponibilité de CCP ne contenant pas d'héparine pour antagoniser les AVK en cas d'hémorragie grave, chez un patient aux antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

Dans l'indication hémorragies potentiellement dangereuses sous fibrinolytiques, OCTAPLASLG a une place limitée à la situation exceptionnelle d'indisponibilité de l'acide tranexamique.

³⁹ Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, et al, le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française de médecine d'urgence (SFMU), du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Reanim* 2015; 1: 62-74.

⁴⁰ Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Les hémorragies du post-partum. Recommandations pour la pratique médicale 2014.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Dans les déficits complexes

- ▀ Les hémorragies majeures ou situations à risque hémorragique nécessitant des transfusions de plasma sont graves, pouvant engager le pronostic vital et grevées d'une morbidité/mortalité importante.
- ▀ OCTAPLASLG entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives qui sont des plasmas ayant le statut de produit sanguin labile (PSL).
- ▀ OCTAPLASLG a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas PSL.

- ▀ Intérêt de santé publique :

Les déficits complexes (hémorragies majeures ou situations à risque hémorragique nécessitant des transfusions de plasma) sont des pathologies graves qui peuvent engager le pronostic vital et qui représentent un poids de santé publique modéré. Couvrir les besoins transfusionnels en plasma en France constitue un besoin de santé publique auquel contribuera OCTAPLASLG.

Au vu des données cliniques disponibles limitées (bioéquivalence, paramètres biologiques) mais compte tenu des avantages potentiels d'OCTAPLASLG par rapport au PFC-Se et -IA (en termes de risques allergique, immunologique, de meilleur degré de sécurisation virale et de standardisation), il est attendu de cette spécialité un impact en termes de morbidité. Toutefois, cet impact ne peut être que limité compte tenu de l'incidence rare, en France, des réactions allergique et immunologique sévères.

Par ailleurs, de par son statut de médicament, la spécialité OCTAPLASLG aura un impact sur l'organisation des soins en entrant désormais dans le circuit de dispensation des pharmacies à usage intérieur des établissements. Toutefois, les pharmaciens des établissements de santé, sous réserve de formation appropriée, sont en mesure (sans difficulté particulière) de satisfaire aux exigences nécessaires à cette dispensation.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'OCTAPLASLG sur la santé publique dans cette indication.

10.1.2 Dans les échanges plasmatiques

- ▀ Les situations d'EP nécessitant du plasma sont des pathologies graves, pouvant engager le pronostic vital.
- ▀ OCTAPLASLG entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives qui sont des plasmas ayant le statut de produit sanguin labile.
- ▀ OCTAPLASLG a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas PSL.

- ▀ Intérêt de santé publique :

Les situations cliniques nécessitant des échanges plasmatiques thérapeutiques (notamment les microangiopathies thrombotiques) peuvent engager le pronostic vital mais représentent un poids de santé publique faible du fait de leur rareté. L'amélioration de la prise en charge de ces pathologies constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités

établies (Loi de santé publique 2004⁴¹ , Plan national maladies rares 2011-2016) et auquel contribuera OCTAPLASLG.

Au vu des données cliniques disponibles limitées mais compte tenu des avantages potentiels d'OCTAPLASLG par rapport au PFC-Se et -IA (en termes de risques allergique, immunologique, de meilleur degré de sécurisation virale et de standardisation), il est attendu un impact de cette spécialité en termes de morbidité. Toutefois, cet impact ne peut être que limité compte tenu de l'incidence rare, en France, des réactions allergique et immunologique sévères.

Par ailleurs, de par son statut de médicament, la spécialité OCTAPLASLG aura un impact sur l'organisation des soins en entrant désormais dans le circuit de dispensation des pharmacies à usage intérieur des établissements. Toutefois, les pharmaciens des établissements de santé, sous réserve de formation appropriée, sont en mesure (sans difficulté particulière) de satisfaire aux exigences nécessaires à cette dispensation.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'OCTAPLASLG sur la santé publique dans cette indication.

10.1.3 Dans les déficits congénitaux en facteurs de coagulation

- ▶ Les déficits congénitaux en FV, PS, plasminogène, FXI et FXIII nécessitant du plasma sont des pathologies graves, pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ OCTAPLASLG entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives qui sont des plasmas ayant le statut de produit sanguin labile.
- ▶ OCTAPLASLG a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas PSL.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Les déficits constitutionnels sont des pathologies graves mais rares qui représentent un poids de santé publique faible. L'amélioration de la prise en charge de ces déficits constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares 2011-2016).

Au vu des données cliniques disponibles limitées et compte tenu des situations exceptionnelles de non disponibilité des concentrés de facteurs de coagulation spécifiques tels que facteurs FXI et FXIII, de la rareté des déficits en facteur V, en plasminogène, en protéine S, il n'est pas attendu d'impact en morbidité de la spécialité OCTAPLASLG dans cette indication. OCTAPLASLG n'apportera pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'OCTAPLASLG sur la santé publique dans cette indication.

10.1.4 Dans l'inversion rapide des effets des anticoagulants oraux

- ▶ Les situations nécessitant l'inversion rapide des effets d'un traitement anticoagulant oral sont graves, pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ OCTAPLASLG entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives qui sont des plasmas ayant le statut de produit sanguin labile.
- ▶ OCTAPLASLG a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas PSL.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Les situations cliniques nécessitant une antagonisation rapide des effets des anticoagulants sont graves mais rares. Elles représentent un poids de santé publique faible. La réduction de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse, dont ceux associés aux anticoagulants, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant

⁴¹ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

dans le cadre des priorités établies (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Toutefois, compte tenu des situations nécessitant une antagonisation rapide (urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ou en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés) et pour lesquelles il existe des alternatives, il n'est pas attendu d'impact en morbidité de la spécialité OCTAPLASLG dans cette indication. OCTAPLASLG n'apportera pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'OCTAPLASLG sur la santé publique dans cette indication.

10.1.5 Dans les hémorragies sous fibrinolytiques

▀ Les hémorragies potentiellement dangereuses sous fibrinolytiques sont des situations graves, pouvant engager le pronostic vital.

▀ OCTAPLASLG entre dans le cadre d'un traitement substitutif.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▀ Il existe des alternatives qui sont des plasmas ayant le statut de produit sanguin labile.

▀ OCTAPLASLG a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas PSL.

▀ Intérêt de santé publique :

Les hémorragies potentiellement dangereuses sous fibrinolytiques peuvent engager le pronostic vital mais représentent un poids de santé publique faible compte tenu de leur rareté. La réduction de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans la cadre des priorités établies (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Toutefois, compte tenu des alternatives disponibles (acide tranéxamique en particulier), il n'est pas attendu d'impact en morbidité de la spécialité OCTAPLASLG dans cette indication. OCTAPLASLG n'apportera pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'OCTAPLASLG sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCTAPLASLG est important dans les indications de l'AMM :

- **Déficits complexes en facteurs de coagulation.**
- **Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.**
- **Procédures d'échange plasmatique thérapeutique.**
- **Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (coumarine ou indanedione).**
- **Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant par ex. des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des données d'efficacité disponibles, à savoir des études de bioéquivalence entre OCTAPLAS et OCTAPLASLG, des études cliniques comparatives OCTAPLAS versus le plasma frais congelé standard (unitaire) ou sécurisé par quarantaine ayant inclus peu de patients, mettant en évidence avec un faible niveau de preuve, une efficacité**

similaire d'OCTAPLASLG uniquement sur des paramètres biologiques essentiels, mais pas sur un critère de jugement clinique pertinent,

- des données de tolérance disponibles issues d'une part du suivi d'hémovigilance pour les plasmas à statut de produit sanguin labile et du suivi de pharmacovigilance d'OCTAPLASLG,
- des caractéristiques d'OCTAPLASLG plasma frais congelé inactivé par solvant détergent avec des étapes supplémentaires visant à minimiser le risque allergique, immunologique et infectieux, sans démonstration probante d'une supériorité d'OCTAPLASLG vis à vis de ces différents risques (potentiel en ce qui concerne le risque prion) par rapport aux plasmas à statut de produit sanguin labile,

la commission de la Transparence estime qu'OCTAPLASLG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux plasmas sous statut de produit sanguin labile actuellement disponibles.

010.3 Population cible

Selon le rapport d'hémovigilance 2014, l'exposition (globale/par type de plasma) est la suivante : 3 107 106 PSL ont été cédés c'est-à-dire distribués et délivrés à 572 443 patients (8,6 patients transfusés pour 1 000 habitants). Chaque patient a reçu en moyenne 5 PSL. Parmi eux, 355 102 (11%) ont reçu un plasma thérapeutique :

- 135 336 poches de PFC-SD (soit 38% des plasmas et 4,36% des PSL),
- 111 916 poches de PFC-IA (soit 31% des plasmas et 3,6% des PSL),
- 107 850 poches de PFC-Se (soit 30% et 3,47% des PSL).

Le volume global des plasmas cédés a diminué (-11%) par rapport à 2013, lié principalement à une baisse du plasma Se. La répartition des plasmas fait apparaître une part croissante des PFC-IA et PFC-SD (plasmas inactivés), se substituant au Se.

Estimation

La population cible d'OCTAPLASLG serait donc au maximum d'environ 355 100 unités de plasma soit environ 120 000 patients (chaque patient recevant en moyenne 3 unités de plasmas).

ANNEXE 1 : SYNTHÈSE DES DONNÉES D'HEMOVIGILANCE EUROPÉENNES OCTAPLAS ET OCTAPLASLG

Source (période recueilli)	Nombre Transfusions ou unités transfusées	Méthodologie Analyse EIR	Incidence globale des complications (pour 100 000 U)	Incidence globale des complications avec PFC-SD poolé (ou OCTAPLAS)	Incidence du TRALI globale et sous PFC-SD (ou OCTAPLAS)	Cas et Incidence des allergies	Autres réactions graves
Steinsvåg 2013 (2004-2012) Norvège 2012 rapport	2 060 000 unités (GR/plaquettes/OCTAPLAS) 265 533 PSL dont 49733 OCTAPLAS	Toute sévérité Imputabilité 1 à 3*	127/100 000 unités 81/100 000	27/100 000 unités OCTAPLAS 14/100 000 unités OCTAPLAS	Global TRALI 0,5/100 000 Aucun cas OCTAPLAS Aucun cas OCTAPLAS	6/100 000	1 cas de choc anaphylactique
Flesland 2007 (1999-2005) Norvège*** Danemark U.K.	ND	Non détaillée	NA	NA	Norvège : aucun cas OCTAPLAS <u>Suède/UK/Danemark/Finlande</u> PFC mono-donneur : 1,5 à 8,8 pour 100 000		Réactions immunologiques graves imputables : <u>Norvège /</u> OCTAPLAS 2,5/100 000 transfusions <u>Suède/UK :</u> PFC mono-donneur : 3.7 à 5.6/100 000
UK SHOT 2009-2011	Dont 173684 OCTAPLAS						
SHOT 2012	2 878 912 PSL dont 282 721 PFC SE, 77 669 OCTAPLAS (SD-FFP) et 15 894 PFC BM		123/100 000	6 EIR avec OCTAPLAS	0 cas de TRALI avec OCTAPLAS	3 cas OCTAPLAS d'allergie grave	
SHOT 2013	2 758 495 PSL dont 26 6332 PFC SE, 79 473 OCTAPLAS (SD-FFP) et 13 547 PFC BM		129/100 000	31 EIR plasma	0 cas de TRALI avec du plasma	2 cas OCTAPLAS d'allergie grave	
Autriche 2006	412.200 PSL dont 23500 PFC et 52400 OCTAPLAS		50/1000	3 EIR/1000 PFC et 6 EIR/1000 OCTAPLAS	0 cas de TRALI avec OCTAPLAS et PFC	2 cas d'allergie OCTAPLAS	
Suisse 2004	269.600 PSL dont 51600 PFC et 16800 OCTAPLAS		36/1000	7 EIR/1000 PFC et 2 EIR/1000 OCTAPLAS		14 cas avec PFC SE vs 2 OCTAPLAS	

*1=possible, 2=probable, 3=certaine ** 2=possible, 3=probable, 4=certaine ***la Norvège a l'exclusivité du marché norvégien ND=Non Disponible NA=Non Applicable