JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Complexe prothrombique humain (PPSB)

Nom commercial :

CONFIDEX®, KANOKAD®, OCTAPLEX®

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

OMEDIT IDF 2020

Version : 3

Création : Mars 2017
Révision : Mars 2020

INDICATIONS AMM

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

AMM nationale	■ Confidex® (04/12/2008, 04/07/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (18/11/2008) ; Octaplex® (18/10/2004, 16/03/2016 (nouveau dosage **1000 UI**))
Avis HAS/CT	■ Confidex® (29/04/2009, 02/10/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (18/02/2009) ; Octaplex® (22/06/2005, 25/05/2016 (nouveau dosage **1000 UI**))
Liste en sus	■ Confidex® (21/08/2009, 24/12/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (17/06/2009) ; Octaplex® (04/11/2005, 24/02/2017 (nouveau dosage **1000 UI**))
Agrément aux collectivités	■ Confidex® (21/08/2009, 24/12/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (04/06/2009) ; Octaplex® (24/02/2017 (nouveau dosage **1000 UI**))

SMR important. Médicament de 1ère intention à visée curative et préventive (prophylaxie péri-opératoire) des accidents hémorragiques. Rapport efficacité/effets indésirables important. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses**.**

ASMR V par rapport aux autres spécialités de complexe prothrombique disponibles en France.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique : à utiliser lorsqu'une correction urgente du déficit est requise.

Kanokad® en raison de l'absence d'héparine dans la formulation représente une alternative utile pour la prise en charge des patients ayant des ATCD de thrombopénie induite à l'héparine.

Pertinence scientifique :

► **Revue Cochrane/PPSB 2015** : 4 études randomisées contrôlées - 453 patients (traités par AVK en situation d'hémorragie ou de risque), chez lesquels ont été administrés PPSB, plasma fais congelé (PFC) ou les 2. Conclusions des auteurs : études à haut risque de biais et présentant un degré d'hétérogénéité important tant sur le plan clinique que statistique. Pas de résultats statistiquement significatifs sur la mortalité ou du nombre d'EI graves. Le niveau de preuve est faible. Les auteurs ne peuvent se prononcer sur les bénéfices et risques du PPSB. A l'heure actuelle, l'utilisation du PPSB en pratique clinique ne peut se fonder que sur l'opinion d'experts et d'études non-randomisées

► **HAS – Recommandations de bonnes pratiques (09/2008) : Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques**

Johansen M et al, 2015 Van Aart L et al, 2006

- Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de **déficit congénital :**
  - **de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants**, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible. (CONFIDEX®, KANOKAD®)
  - **de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants II et X**, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible. (OCTAPLEX®)

AMM nationale	■ Confidex® (04/12/2008, 04/07/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (18/11/2008) ; Octaplex® (18/10/2004, 16/03/2016 (nouveau dosage **1000 UI**))
Avis HAS/CT	■ Confidex® (29/04/2009, 02/10/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (18/02/2009) ; Octaplex® (22/06/2005, 25/05/2016 (nouveau dosage **1000 UI**))

Liste en sus	■ Confidex® (21/08/2009, 24/12/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (17/06/2009) ; Octaplex® (04/11/2005, 24/02/2017 (nouveau dosage **1000 UI**))
Agrément aux collectivités	■ Confidex® (21/08/2009, 24/12/2013 (nouveau dosage **1000 UI**)) ; Kanokad® (04/06/2009) ; Octaplex® (24/02/2017 (nouveau dosage **1000 UI**))

SMR important.
ASMR V par rapport aux autres spécialités de complexe prothrombique disponibles en France).
Place dans la stratégie thérapeutique : Chez les patients ayant un déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K-dépendants et devant être traités pour une hémorragie sévère ou recevoir une prophylaxie périopératoire, aux PPSB, doit être **réservé aux rares situations où aucun concentré en facteur de coagulation spécifique n'est disponible.**
Kanokad® en raison de l'absence d'héparine dans la formulation représente une alternative utile pour la prise en charge des patients ayant des ATCD de thrombopénie induite à l'héparine.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE A ETE REALISEE

- **Traitement des complications hémorragiques graves en cas de surdosage aux anticoagulants oraux directs (AOD) (anti-IIa et anti-Xa)**

► **Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri opératoire (GIHP) - mars 2013 (Pernod G. et al. 2013) :** En cas d'hémorragie grave dans un organe critique (cérébrale ou oculaire), il est proposé de réduire l'effet du traitement anticoagulant par l'utilisation d'un médicament procoagulant non spécifique en 1ère ligne [concentrés de complexe prothrombinique activé (FEIBA® 30–50 U/kg) ou non activé (CCP 50 U/kg)]. En dehors de cette situation, pour tout autre type d'hémorragie grave, l'administration d'un médicament procoagulant, potentiellement thrombogène chez ces patients, sera discuté en fonction du taux d'AOD et des possibilités d'hémostase mécanique (traitement de 1ère intention).
Ni l'efficacité, ni la sécurité, ni les conditions d'utilisation (doses, rythme, surveillance biologique) de ces médicaments dans cette indication ne sont précisément connues. Il n'existe notamment pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP et de FEIBA® chez ces patients.
► **ANSM -** Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance (Avril 2014)

Références

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011;124:1573–9.

Johansen M, Wikkelsø A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. **Cochrane Database** of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art.Nº .: CD010555

Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Lancet 2007;370:439–48

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

Marlu R, Paris A, Hodaj E, Albaladejo P, Polack B, Pernod G. Reversal of anticoagulant effect of Dabigatran and Rivaroxaban by non-specific reversal agents: a randomized crossover ex-vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost 2012;108:217–24.

Pernod G, Albaladejo P, Godier A., Samama CM, Susen S, Gruel Y. et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopé ratoire (GIHP) - Mars 2013. Ann Fr Anesth Reanim (2013)

Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. Thrombosis Research (2006) 118, 313-320.