

EVALUATIE rapport dag 60**COFACT****250 IU poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 10 ml****500 IU poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 20 ml**

intraveneus

B02BD01

human protombine complex (Factor II/VIII/IX/X)

registratie

Titul.: Sanquin

Delegation of Power : CAF-DCF

reg.n°: 3041 IE 6 F 12 - 3041 IE 7 F 12

reg. datum: 16-07-2007 (valid.: 01-10-2011)

Procedure:

BE - loi - 25.03.1964 Art.6 § 2

-

contract.

C.A.F.-D.C.F. CVBA-SCRL, de Tyraslaan 109, 1120 BRUSSEL

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

COFACT 250 IU
COFACT 500 IU

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

human protombine complex (Factor II/VII/IX/X), 10 ml

1.3. galenische vorm

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1.4. primaire verpakking

Flacon 250 UI/10 ml
Flacon 500 UI/20 ml

1.5. totaal volume in de verkoopverpakking

250 IU poeder en 10 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie
500 IU poeder en 20 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

-

1.7. toedieningsweg

intraveneus

1.8. ATC code

B02BD01

Bestaande ATC code	ATC code die buiten forfait valt
--------------------	----------------------------------

1.9. identiteit van de aanvrager

CAF-DCF
de Tyraslaan 109
1120 BRUSSEL

delegation of power: CAF-DCF

1.10. registratie

n° : 3041 IE 7 F 12 - 3041 IE 6 F 12

datum : 16-07-2007

uiterste geldigheidsdatum : 01-10-2011

statuut en gevolgde procedure :art. 6 bis §2 (wet van 25 maart 1964) – bibliografische referentie

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum :) :

Indicaties:

- Behandeling van bloedingen of het voorkomen van bloedingen peri-operatief als gevolg van verworven deficiëntie van de protrombine complex stollingsfactoren. Bijvoorbeeld bij deficiëntie ontstaan door behandeling met vitamine K antagonisten of door overdosering van vitamine K antagonisten, wanneer acute correctie van de deficiëntie nodig is.
- Behandeling van bloedingen of het voorkomen van bloedingen peri-operatief als gevolg van aangeboren deficiënties van een van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, wanneer gezuiverde specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is.

Dosering en wijze van toediening:

Dosering

Hier worden alleen algemene doseringsrichtlijnen gegeven. De behandeling behoort geïnitieerd te worden onder supervisie van een specialist met ervaring in de behandeling van stollingsstoornissen. De dosering en duur van de substitutie behandeling is afhankelijk van de ernst van het tekort aan de betrokken stollingsfactor(en), de locatie en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

De hoeveelheid en de frequentie van toedienen behoren op individuele basis te worden berekend. De intervallen tussen de doseringen moeten zijn afgestemd op de verschillende halfwaardetijden van de verschillende stollingsfactoren in het protrombine complex (zie rubriek 5.2). De individuele doseringen kunnen alleen gebaseerd worden op basis van regelmatige bepaling van de stollingsfactor(en) die van specifiek belang zijn of op basis van algemene bepalingen van de protrombine complex gehalten (protrombine tijd, INR) en continue bewaking van de klinische toestand van de patiënt.

Bij grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige bewaking van de substitutie behandeling noodzakelijk door middel van stollingsbepalingen (specifieke stollingsbepalingen en/of algemene bepalingen van de protrombine complex gehalten).

Bloedingen en voorkomen van bloedingen peri-operatief tijdens behandeling met vitamine K antagonisten:

De dosering zal afhangen van de INR voor behandeling, de gewenste INR na behandeling en het lichaamsgewicht. In de volgende tabellen worden de doseringen bij benadering gegeven voor twee verschillende gewenste INR waarden na behandeling.

De doseringstabellen vertegenwoordigen alleen algemene doseringsadviezen en kunnen niet de individuele vaststelling van de dosering voor iedere individuele patiënt en nauwkeurige controle van de INR en andere stollingsparameters tijdens de behandeling vervangen.

Aanbevolen dosering van Cofact in ml om een gewenste INR ≤ 2,1 te bereiken

Gewenste INR \ Lichaams gewicht	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

Aanbevolen dosering van Cofact in ml om een gewenste INR ≤ 1,5 te bereiken

Gewenste INR \ Lichaams gewicht	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

De dosering is berekend op basis van de factor IX concentratie in Cofact wegens de relatief korte halfwaardetijd en lage opbrengst na infusie in vergelijking met de andere stollingfactoren in protrombinecomplex. Hierbij wordt aangenomen dat een gemiddeld plasma concentratie van factor IX ≥ 30% voldoende is om een INR ≤ 2,1 te

bereiken, en $\geq 60\%$ voldoende is voor een $INR \leq 1,5$. De berekende waarden zijn afgerond op een veelvoud van 10 ml en er is een bovengrens gesteld van in totaal 60 of 100 ml (zie bovenstaande tabellen). De gewenste INR waarden worden aanbevolen door de Federatie van Nederlandse Trombose Diensten en komen overeen met Engelse en Duitse aanbevelingen.

De correctie van de door de vitamine K antagonisten geïnduceerde vermindering van de haemostase houdt ongeveer 6-8 uur aan. Het effect van vitamine K, bij gelijktijdige toediening, is gewoonlijk binnen 4-6 uur bereikt. Derhalve is herhaalde behandeling met humaan protrombine complex gewoonlijk niet nodig als vitamine K is toegediend.

Aangezien deze aanbevelingen empirisch zijn en het herstel en de duur van het effect kan variëren, wordt de monitoring van de INR tijdens de behandeling sterk aanbevolen.

Bloedingen of het voorkomen van bloedingen peri-operatief als gevolg van aangeboren tekorten van een van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, wanneer gezuiverde specifieke stollingsfactoren niet beschikbaar zijn:

De berekende benodigde dosis voor behandeling is gebaseerd op de empirische bevinding dat ongeveer 1 IE van factor VII of factor IX per kg lichaamsgewicht een stijging van de plasma factor VII of factor IX activiteit geeft van, respectievelijk 0,01 IE/ml, 1 IE van factor II of X per kg lichaamsgewicht geeft een stijging van de plasma factor II of X activiteit van 0,02 en 0,017 IE/ml respectievelijk.

De dosis van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt in International Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO standaard voor elke stollingsfactor. De activiteit in plasma van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt als percentage (ten opzichte van normaal plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor de specifieke stollingsfactor).

Eén Internationale Eenheid (IE) van een stollingsfactor activiteit is gelijk aan de hoeveelheid in één ml normaal plasma.

Bij voorbeeld, de berekening van de benodigde dosis factor X is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor X per kg lichaamsgewicht de plasma factor X activiteit met 0,017 IE/ml verhoogt. De benodigde dosis wordt als volgt berekend:

Benodigde units= lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor X stijging (IE/ml) x 60

Waarbij 60 (ml/kg) de reciproke is van de geschatte recovery.

Wijze van toediening

Los het product op zoals beschreven in 6.6. Cofact moet intraveneus toegediend worden. Het is aanbevolen het opgeloste product met een snelheid van ongeveer 2 ml per minuut toe te dienen.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID			
type specialiteit		Klasse 2C	
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk IV, § 930000 (zoals PPSB) Code M: blanco G, C: niet van toepassing *, ** , Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : blanco		
Referentietrugbetaling	neen	Referentie : -	
Vergoedingscategorie en – groep	A - 3	I.10.2 antihemofiliefactoren, afgeleid van humaan bloed.	
basis van tegemoetkoming (EURO)	Per flacon 250 UI : *157,8750 **154,3095 Per flacon 500 UI : *315,7500 **308,6190		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	-	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	250 UI : 145,575 500 UI : 291,150	Niet toegekend

Paragraaf 930000

De specialiteit wordt alleen vergoed als ze wordt gebruikt in één van de volgende situaties:

Verworven stoornis van de coagulatie in zover een onmiddellijke medische correctie noodzakelijk is, waardoor de behandeling met vitamines K inopportunity is:

ofwel in het geval van hemorragische accidenten, toe te schrijven aan een overdosering aan anti-vitamines K;

ofwel in het geval van een dringende heelkundige ingreep, waarvan de aanvang niet kan uitgesteld worden;

Verworven deficiënties inzake Factor II, Factor VII en Factor X, waarbij het gehalte van ten minste één van die factoren minder dan 30% van de normale waarde bedraagt;

Aangeboren deficiënties inzake Factor II en Factor X, waarbij het gehalte van ten minste één van die factoren minder dan 30% van de normale waarde bedraagt.

De toestemming voor vergoeding zal gebaseerd zijn op een omstandig rapport, opgesteld door de voorschrijvende geneesheer, die de bewijsstukken die aantonen dat aan bovenstaande criteria is voldaan ter beschikking houdt van de adviserend geneesheer.

Paragraphe 930000

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée dans une des situations suivantes:

Troubles acquis de la coagulation, lorsque une correction médicale immédiate est nécessaire, rendant le traitement par vitamines K inapproprié :

soit en cas d'accidents hémorragiques dus au surdosage en anti-vitamines K;

soit en cas d'intervention chirurgicale urgente, dont l'initiation ne peut être différée;

Déficiences acquises en Facteur II, Facteur VII et Facteur X dont le taux d'au moins un de ces facteurs est inférieur à 30 % de la valeur normale;

Déficience congénitale en Facteur II et Facteur X dont le taux d'au moins un de ces facteurs est inférieur à 30% de la valeur normale.

L'autorisation de remboursement sera basée sur un rapport circonstancié, établi par le médecin prescripteur, qui tient à la disposition du médecin-conseil les pièces justificatives démontrant que les conditions visées ci-dessus sont remplies.

3. Evaluatie

Het dossier betreft een aanvraag tot opname op de lijst van vergoedbare specialiteiten van Cofact 250 IU en 500 IU, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor IV injectie.

3.1 Toepassingsgebied

3.1.1. Toelichting over de ziekte

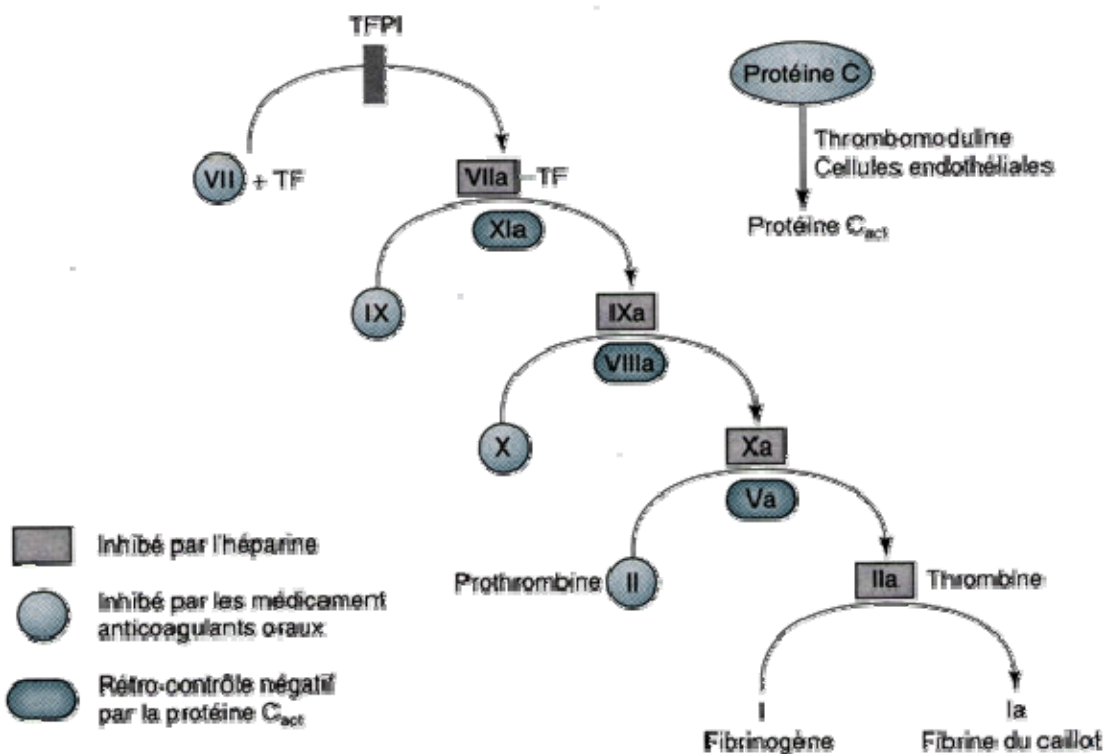
Humaan protrombinecomplexen concentraten (PCC) zijn aangewezen bij de behandeling en het voorkomen van bloedingen als gevolg van :

- een verworven deficiëntie van de protrombinecomplex stollingsfactoren, wanneer een dringende correctie van de deficiëntie nodig is.
- een aangeboren deficiëntie van een vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, wanneer gezuiverde specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is.

De verworven deficiënties van de protrombinecomplexfactoren kunnen het gevolg zijn van een vitamine K-deficiëntie, een leverinsufficiëntie, een diffuse intravasculaire coagulatie of een dilutiecoagulopathie. In de drie laatste gevallen beperken de verworven deficiënties zich niet tot de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en zullen de PCC worden gebruikt in combinatie met andere behandelingen of zelfs worden afgeraden.

De vitamine K-deficiënties kunnen worden vastgesteld na een behandeling met orale anticoagulantia (vitamine K-antagonisten) in geval van malnutritie, malabsorptie, galobstructie of een hemorrhagische ziekte van de pasgeborene.

De vitamine K-antagonisten (VKA) blokkeren de cyclus van oxidatie/reductie van de vitamine K. Ze remmen op een concurrerende manier de vitamine-K-reductase af na oxidatie ervan tijdens de carboxylatie van de glutamineresiduen van de precursoren van de stollingsfactoren II, VII, IX en X, een noodzakelijke carboxylatie om die precursoren om te zetten in actieve stollingsfactoren die drager zijn van een negatieve elektrische lading, waarmee ze zich aan de positief geladen calciummolecule (stollingsfactor IV) kunnen koppelen.



De hemorrhagische complicaties vormen het grootste risico bij de behandeling met anticoagulantia. Dat risico verhoogt onder meer met de intensiteit van de anticoagulatie (en dus de INR) en de behandelduur (1). Een INR-waarde tussen 3 en 4,5 geeft drie keer meer kans op een bloeding in vergelijking met een INR-waarde tussen 2 en 3. Bovendien tonen de studies duidelijk aan dat een INR-waarde van meer dan 4 het risico op een intracraniale hemorrhagie, ongeacht de indicatie, aanzienlijk verhoogt. (2)

In geval van een secundaire ernstige deficiëntie bij een behandeling met orale anticoagulantia of bij K-avitaminose kunnen er hersenhemorragieën, maagbloedingen of retro-peritoneale bloedingen optreden. Een ernstige leverinsufficiëntie kan eveneens leiden tot een aanzienlijke daling van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en veroorzaakt een groter risico op bloedingen, die eventueel geassocieerd worden met een intravasculaire coagulatie. In die verschillende situaties wordt de levensprognose van de patiënt bedreigd.

Aangeboren deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren.

Men onderscheidt het volgende:

- De deficiëntie van factor II, een recessieve autosomale erfelijke ziekte, komt zelden voor. Wereldwijd zijn 50 gevallen bekend. Het belang van de geassocieerde hemorragische symptomen is afhankelijk van het percentage van factor II.

PERCENTAGE VAN FACTOR II	SYMPTOMEN
Minder dan 1%	Ernstig
1 tot 5%	Matig
5 tot 50%	Licht

- Bij een deficiëntie van factor VII (3), een recessieve autosomale erfelijke ziekte, zit het defecte gen op chromosoom 13. Dat wordt bij 1 op 1 miljoen personen vastgesteld. De ernstige vormen die voornamelijk worden gekenmerkt door hemarthros, komen echter het minst voor. De ernst van het hemorragisch syndroom is echter niet afhankelijk van het resterende activiteitspercentage van factor VII. Er zijn immers verschillende gevallen die volledig asymptomatisch zijn ondanks het feit dat het percentage van factor VII < 5 is of zelfs meer dan 1 bedraagt.
- De deficiëntie van factor IX of hemofilie B (4) is een erfelijke aandoening van het chromosoom X. Zij vertegenwoordigt ongeveer 15% van alle bloedingsziekten en telt ongeveer 150 gevallen in België. De ernst van de ziekte is afhankelijk van het activiteitspercentage van factor IX. De ernstige vormen zijn spontane spier- en gewrichtshemorragieën en posttraumatische bloedingen.

PERCENTAGE VAN FACTOR IX	SYMPTOMEN	FREQUENTIE
≤1%	Ernstig	30%
2 tot 5%	Matig	15%
5 tot 30%	Licht	55%

- De deficiëntie van factor X (Stuart-factor) is een recessieve autosomale erfelijke afwijking die ongeveer één persoon op één miljoen treft. De ernst van de ziekte is afhankelijk van het percentage van factor X. De ernstige deficiënties zijn zeldzaam en gaan gepaard met bloedingen ter hoogte van de gewrichten en het hersenvlies.

PERCENTAGE VAN FACTOR X	SYMPTOMEN
Minder dan 1%	Ernstig
1 tot 10%	Matig
>10%	Licht

De aangeboren deficiënties van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren zijn dus potentieel ernstige aandoeningen die een bedreiging voor de levensprognose kunnen vormen.

3.1.2. Epidemiologische gegevens

Verworven deficiënties van de factoren van het protrombinecomplex.

In Frankrijk is de behandeling met vitamine K antagonist (VKA) de eerste reden voor een ziekenhuisopname als gevolg van ongewenste medicamenteuze bijwerkingen (5,6).

In België wordt ongeveer 1% van de bevolking (ongeveer 100.000 patiënten) met VKA behandeld. De frequentie van de ernstige bloedingen bij die populatie varieert tussen 1,2 en 5,6% per zieke en per jaar (of 1.200 tot 5.600 bloedingen per jaar) met een sterftecijfer van 0,5% tot 2,2%. In die gevallen waarin de levensprognose op het spel staat, is een snelle omkering van het anticoagulerende effect van de behandeling met anticoagulantia aangewezen en kan levensreddend zijn.

Aangeboren deficiënties van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren

- Deficiëntie van factor II: uitzonderlijk. Wereldwijd zijn slechts 50 gevallen bekend.
- Deficiëntie van factor VII: 1 geval op 1 miljoen. De ernstige vormen, gekenmerkt door hemarthros gekenmerkt, zijn het zeldzaamst.

- Deficiëntie van factor IX of hemofilie B: 15% van alle bloedingsziekten; ongeveer 150 gevallen in België, waarvan 50% in een ernstige vorm (factor IX < 1%)
- Deficiëntie van factor X: 1 geval op 1 miljoen
- In België bestaat er niet zoals in Frankrijk (Réseau FranceCoag (7)) een register van alle patiënten die lijden aan een constitutionele deficiëntie van de stollingsfactoren. Bij een extrapolatie van die Franse gegevens naar België zou er in ons land geen enkele patiënt met een deficiëntie van factor II mogen overblijven en zouden er slechts 1 of 2 patiënten aan een deficiëntie van factor X lijden.
- In geval van een aangeboren deficiëntie kunnen enkel de acute situaties, waarin er geen enkel specifiek concentraat beschikbaar is, een behandeling met PCC rechtvaardigen. De raming van het aantal patiënten dat door die indicatie is getroffen, is erg moeilijk te kwantificeren, maar toch zeer gering.

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

De behandeling van bloedingen die secundair zijn aan een **verworven deficiëntie** van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, en de preventie ervan moeten worden **geïndividualiseerd** en is afhankelijk van verschillende factoren zoals de ernst en de locatie van de bloeding, de klinische toestand van de patiënt en de INR-waarde.

De laatste jaren zijn er verschillende aanbevelingen gepubliceerd, die de procedure in geval van een VKA overdosis beschrijven (2, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Die stellen de volgende maatregelen voor afhankelijk van de klinische situatie:

- stopzetting van de behandeling met VKA
- toediening van vitamine K PO-IM-IV (niet-terugbetaald)
- toediening van PCC en/of vers ingevroren plasma (FFP)

In geval van een overdosis van anticoagulantia zonder enig klinisch symptoom zal een aanpassing van de behandeling met anticoagulantia in de meeste gevallen volstaan. In geval van klein of matig risico op bloeding wordt vitamine K via orale of parenterale weg toegediend.

Die maatregelen hebben echter geen onmiddellijk effect (na een intraveneuze injectie met vitamine K duurt het minstens 6 uur om de INR te normaliseren) en zijn niet geschikt voor acute situaties waarin een onmiddellijke omkering van het antistolling effect is vereist om de bloeding te stoppen of te beperken. In die gevallen wordt een behandeling met PCC of FFP aangeraden.

Door vers ingevroren plasma toe te dienen kan men de INR-waarde sneller corrigeren dan met vitamine K. Niettemin vereist het FFP langdurige infusies van grote plasmavolumes die een hypervolemie kunnen veroorzaken. FFP wordt dus afgeraden in geval van een hersenbloeding of hartfalen.

Bovendien varieert de doeltreffendheid van het FFP afhankelijk van de hoeveelheid stollingsfactoren die het bevat, en wordt de vastgestelde deficiëntie daardoor vaak onvolledig gecorrigeerd. De klinische studies tonen aan dat de deficiëntie van de stolling sneller en vollediger wordt gecorrigeerd met PCC dan met vers ingevroren plasma (14).

De PCC's vormen dus een therapeutisch alternatief voor de behandeling van ernstige bloedingen en het voorkomen van bloedingen tijdens dringende chirurgische ingrepen (zelfs bij patiënten met normale stollingsfactoren) in geval van een globale en aanzienlijke deficiëntie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren.

Het voornaamste risico van de toediening van PCC is het gevaar van trombosen. Postoperatieve tromboflebitis, longembolieën, trombosen en diffuse intravasculaire coagulatie (DIC) zijn immers bij een dergelijke behandeling vastgesteld.

Aangeboren deficiëntie van stollingsfactoren wordt bij voorkeur en in de eerste plaats behandeld met specifieke concentraten. Dat is voornamelijk het geval bij een deficiëntie van factor IX en VII. Enkel in acute situaties, waarin er geen enkele specifieke factor beschikbaar is, kan PCC gebruikt worden. Voor een deficiëntie van factor II of X is er geen specifiek concentraat op de markt beschikbaar. In die gevallen biedt een behandeling met PCC het beste therapeutische alternatief; de enige andere mogelijkheid bestaat in het toedienen van vers ingevroren plasma.

3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

Werkingsmechanisme

De vier stollingsfactoren in Cofact, afgeleid van menselijk plasma, zijn natuurlijk voorkomende bloedproteïnen en gedragen zich op exact dezelfde manier als endogene stollingsfactoren. De factoren II, VII, IX en X worden door de lever gesynthetiseerd in aanwezigheid van vitamine K. Ze vormen het protrombinecomplex en nemen deel aan de stollingscascade (zie 3.1.1).

Door bij de toediening van PCC het percentage van de verschillende vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren te verhogen kan men de stollingstoornissen als gevolg van een deficiëntie van een of meerder factoren tijdelijk corrigeren.

De toediening van PCC houdt een trombo-embolisch risico in.(15). Om dat risico te ondervangen wordt er eerst heparine aan de PCC bereidingen toegevoegd zonder duidelijk effect op de incidentie van de daarmee geassocieerde trombo-embolische accidenten. De trombogeniciteit van concentraten in de protrombische factor wordt aan verschillende factoren toegeschreven, zoals de aanwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren (in het bijzonder factor VIIa), een overmatige aanwezigheid van zymogenen (factor II en X), de aanwezigheid van procoagulerende fosfolipiden en het tekort aan antitrombine inhibitoren (proteïne C) en/of proteïne S (16).

Plaats in de farmacotherapeutische groep

Cofact behoort tot de klasse van antihemorragica en is een concentraat van de stollingsfactoren II, VII, IX en X.

Code ATC: B02BD: stollingsfactoren.

Code ATC: B02BD01: factoren II, VII, IX en X in combinatie.

De andere PCC's beschikbaar op de Belgische markt zijn P.P.S.B. Solvent Detergent, 20 IE/ml en Octaplex 500 IE.

In vergelijking met P.P.S.B. Solvent Detergent ondergaat Cofact een additionele stap van nanofiltratie gedurende het fabricageproces om de eliminatie van mogelijke virus toe te nemen. Volgens de firma zal op termijn Cofact, de specialiteit P.P.S.B vervangen.

In vergelijking met Octaplex bevat Cofact geen proteïnen C en S.

De proteïnen C en S zijn vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren die door de lever worden gesynthetiseerd. Beide proteïnen vormen een complex anticoagulans dat zorgt voor een dynamische afremming van de factoren Va en VIIIa.

Volgens sommige studies (17, 18, 19) zou de aanwezigheid van efficiënte hoeveelheden proteïne C en S in de PCC bereidingen het risico op trombo-embolische complicaties ten gevolge van de toediening van PCC, kunnen verlagen. Als er een voldoende hoeveelheid proteïne C aanwezig is, zou dat de activering van de stolling door het PCC compenseren. Andere studies bij dieren hebben getoond dat PCC, antitrombine en heparine zou moeten bevatten om factor IXa en Xa te neutraliseren en trombo-embolieën te verhinderen.

Tabel 1: Vergelijking tussen PCC

Virale inactiveren	Cofact				Octaplex			
	TNBP/ nanofiltratie	polysorbate	80	en	TNBP/ nanofiltratie	polysorbate	80	en
Factor IX (IE/mL)		25				25		
Factor II (IE/mL)		14-35				38		
Factor VII (IE/mL)		7-20				24		
Factor X (IE/mL)		14-35				30		
Proteïne C		-				31		
Proteïne S		-				32		
Proteïne Z		-				-		
Antitrombin		< 0,6				-		
Heparine		-				0,2-0,5		

Voorgestelde posologie

Bloedingen en voorkomen van bloedingen peri-operatief tijdens behandeling met vitamine K-antagonisten

De dosering zal afhangen van de INR voor de behandeling, de gewenste INR na behandeling en het lichaamsgewicht. De dosering is berekend op basis van de factor IX concentratie in Cofact wegens de relatief korte halfwaardetijd en lage opbrengst na infusie in vergelijking met de andere stollingsfactoren in prothrombinecomplex. Hierbij wordt aangenomen dat een gemiddeld plasma concentratie van factor IX $\geq 30\%$ voldoende is om een INR $\leq 2,1$ te bereiken, en $\geq 60\%$ voldoende is voor een INR $\leq 1,5$. De berekende waarden zijn afgerond op een veelvoud van 10 ml en er is een bovengrens gesteld van in totaal 60 of 100 ml.

Tabel 2: Aanbevolen dosering van Cofact in ml om een INR $\leq 2,1$ te bereiken.

INR Gewicht	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

Tabel 3: Aanbevolen dosering van Cofact in ml om een INR ≤ 2,1 te bereiken.

INR Gewicht	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

Omdat deze aanbevelingen empirisch zijn en het herstel en de duur van het effect kan variëren, wordt de monitoring van de INR tijdens de behandeling sterk aanbevolen.

Bloedingen en voorkomen van bloedingen peri-operatief van aangeboren tekorten van één van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren

De activiteit in plasma van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt als percentage ten opzichte van normaal plasma of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor de specifieke stollingsfactor). Een Internationale Eenheid (IE) van een stollingsfactor activiteit is gelijk aan de hoeveelheid in één ml normaal plasma.

De berekende benodigde dosis voor behandeling is gebaseerd op de empirische bevinding dat ongeveer 1IE van factor VII of factor IX per kg lichaamsgewicht een stijging van de plasma factor VII of factor IX activiteit geeft van, 0,01 IE/ml; 1 IE van factor II of X per kg lichaamsgewicht geeft een stijging van de plasma factor II of IX activiteit van respectievelijk 0,02 en 0,017 IE/ ml.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Het dossier bevat:

- gegevens van 2 studies bij patiënten met hemofilie B die vorige generatie van prothrombinecomplex concentraat (PCC) kregen;
- één studie bij patiënten met verworven deficiëntie van de prothrombinecomplex stollingsfactoren die twee verschillende doseringen van PCC vergelijkt.

Historische gegevens: Cofact werd geregistreerd in Nederland in 1997 en vormde de vijfde generatie van PCC ontwikkeld bij Sanquin Plasma Products. Geen biofarmaceutische studies waren als gevolg uitgevoerd met Cofact aangezien de veranderingen in vergelijking met de vorige versies van PCC alleen de virale veiligheid van het product en de schaal van productie betreffen. Grote fase III studies waren niet uitgevoerd maar het originele doseringsschema om de coumarine behandeling te stoppen was gebaseerd op empirische bevinding.

3.3.1.1. Werkzaamheid

- **kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd**

Tabel 4: Studies beschrijving

Studie	Indicatie	Design	Aantal patiënten	Behandeling	Behandelingsduur
035-003	Hemofilie B	OL, niet-gerandomiseerd e, niet-gecontroleerde studie	12	PCC-SD 10 en 40 IE/ kg IV	15 min infusie
035-007	Hemofilie B	OL, niet-gerandomiseerd e, niet-gecontroleerde studie	3	PCC-SD + antithrombin III 40 IE/ kg	15 min infusie
KB98005	Omkering van AVK effect	OL, RT	93 (46 + 47)	Cofact 20 ml vs INR afhankelijk	15 min infusie

OL: open label; RCT: randomised trial

Studies 035-003 en 035-007 werden uitgevoerd om de veiligheid en farmacokinetische eigenschappen van vorige generaties van PCC te bestuderen bij patiënten met hemofilie B. De resultaten zullen niet in dit rapport besproken worden.

Studie KB98005 (20) is een open gerandomiseerde studie die twee doseringen van Cofact vergelijkt: een vaste dosis van 20 ml (groep A) versus een dosis gebaseerd op het gewicht van de patiënt, de basale INR en de gewenste INR (groep B).

De referenties van deze studies zijn beschikbaar in het dossier van de firma. Een kopie van het rapport van studie KB98005 was in bijlage van het dossier.

- Bestudeerde populatie en doelgroep

Patiënten die orale anticoagulantia gebruiken en die een onmiddellijke correctie van INR vereisen als gevolg van bloeding of dringende ingreep.

- Weerhouden werkzaamheidscriteria

De primaire werkzaamheidscriteria waren de INR en het percentage van patiënten dat de gewenste INR bereikt.

- Resultaten van de belangrijkste studies

89 % van de patiënten in groep B bereikt de gewenste INR na de eerste infusie van Cofact tegenover 43 % van de patiënten van de groep A. Bovendien was de bloeding niet gestopt bij 8,1 % van de patiënten met een ernstige bloeding. Alle patiënten waren in groep A.

De studie bewijst dus dat een geïndividualiseerde dosering gebaseerd op het gewicht van de patiënt en de INR meer doeltreffend is dan een vaste dosis van Cofact.

Tabel: INR

Tijd post infusie	Groep A (n=47)		Groep B (n=46)		P value
	Aantal patiënten die de gewenste INR bereikt	%	Aantal patiënten die de gewenste INR bereikt	%	
15 min	20	42,6	41	89,1	0,001
1 uur	17	36,2	40	89	0,001
3 uur	18	38,3	39	84,8	0,001
5 uur	20	42,6	40	87	0,001

3.3.1.2. Bijwerkingen

- Voornaamste bijwerkingen van de specialiteit

Vier zware en ernstige bijwerkingen waren gerapporteerd gedurende studie KB98005:

- een overlijden post CVA (niet hemorragisch),
- een CVA (niet hemorragisch)
- een overlijden post subdural hematoom
- een overlijden na septische shock

De 4 bijwerkingen waren niet beschouwd als gerelateerd aan Cofact.

Volgens de bijsluiter kunnen de volgende bijwerkingen geobserveerd worden:

- vorming van circulerende antistoffen tegen één of meer van de humaan prothrombinecomplex factoren. Dat zal zich tonen door een slecht klinisch antwoord op de behandeling.
- zeer zeldzaam anafylactoïde reactie
- verhoging van lichaamstemperatuur
- risico van trombo-embolische episoden.

Standaard maatregelen ter preventie van infecties door het gebruik van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen werden genomen gedurende het productieproces. Niettemin kan de overdracht van besmettelijke agentia niet volledig uitgesloten worden in het bijzonder "non-envelopped" virus zoals HAV en Parvovirus B19.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

- **Gebruiksbeperkingen van de specialiteit (contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgen, etc.)**

De veiligheid van Cofact bij humane zwangerschap en tijdens borstvoeding is niet vastgesteld. Cofact moet daarom alleen worden gebruikt in deze populatie als de noodzaak duidelijk vaststaat.

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

- **Praktische gebruikscondities van de specialiteit**

Cofact moet ter bescherming tegen licht en tussen 2°C en 8 °C bewaard worden. Na oplossen kan Cofact 3 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.

- **Aspecten van toediening door de patiënt zelf of verpleegkundige**

Cofact moet intraveneus toegediend worden. De aanbevolen toedieningssnelheid is ongeveer 2 ml/min.

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Niveau: 3A

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

De verschillende richtlijnen bevelen momenteel het gebruik van PCC aan voor de behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten die met VKA worden behandeld (9, 10, 12, 13), bij voorkeur door een behandeling met vers ingevroren plasma (14).

3.4. Budgettaire impact

De vergoedingsbasis voorgesteld door de firma is gelijk aan deze voor de reeds terugbetaalde P.P.S.B. en Octaplex/ IE factor IX.

Elke omschakeling van voorschriften van een geneesmiddel naar de andere zal dus geen additionele kosten voor het RIZIV voortbrengen.

De inschrijving Cofact op de lijst van vergoedbare specialiteiten zal dus geen budgettaire impact hebben.

4. Algemene conclusie

Cofact is een humaan prothrombinecomplex concentraat van stollingsfactoren II, VII, IX en X aangewezen in de behandeling en het voorkomen van bloedingen peri-operatief als gevolg van:

- verworven deficiëntie van de prothrombinecomplex stollingsfactoren
- aangeboren deficiënties van één van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, wanneer gezuiverde specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is.

- **Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)**

Werkzaamheid/Doeltreffendheid

Een open gerandomiseerde studie heeft aangetoond de doeltreffendheid van Cofact om het effect van anticoagulantia om te keren. De doeltreffendheid van Cofact was hoger na geïndividualiseerde dosis in vergelijking met vaste dosis.

Bijwerkingen

Cofact is gewoonlijk goed getolereerd. De voornaamste bijwerkingen geassocieerde met Cofact zijn een verhoging van de lichaamstemperatuur en een risico van trombo-embolische episoden.

Toepasbaarheid

Identiek aan P.P.S.B en Octaplex.

- Therapeutische meerwaarde versus alternatieven

In vergelijking met P.P.S.B biedt Cofact meer veiligheid aan voor wat betreft de overdracht van potentiële besmettelijke agentia aangezien Cofact een additionele stap van nanofiltratie gedurende het fabricageproces ondergaat. Niettemin kan de overdracht van besmettelijke agentia niet volledig uitgesloten worden in het bijzonder "non-envelopped" virus zoals HAV en Parvovirus B19.

In vergelijking met Octaplex bevat Cofact geen proteïne C en S en geen heparine. Dit zou het trombo-embolische risico kunnen toenemen maar studies zijn niet overtuigend.

- Budget

Aangezien de vergoedingsbasis voorgesteld door de firma gelijk aan P.P.S.B en Octaplex is, verwacht men geen budgettaire impact.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. * A.Odén, M.Fahlen. Oral anticoagulation and risk of death : a medical record linkage study. *BMJ* 325, 9 Nov 2002, 1073-1075
2. * J. Broderick et al. Guidelines for the management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update. *Circulation* , 2007;116:391-413
3. * M. Giansily-Blaizot. Inherited factor VII deficiency. *Orphanet* 2004
4. * Y. Sultan. L'hémophilie A et B. *Orphanet* 2002
5. * Agence de Sécurité Sanitaire des produits de Santé et Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Iatrogénie des AVK. *Pharmacovigilance Bulletin*, mai 2001.
6. * Agence de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Les anti-vitamines K.
7. * Réseau FranceCoag. Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques. Données descriptives 2005. Mai 2006.
8. * Agence de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Antivitamines K.
9. * National Guideline Clearinghouse. The pharmacology and management of vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2 2004 Sep;126 (3 Suppl)
10. * R.I. Baker et al. Warfarin reversal : consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *MJA*2004;181(9): 492-497
11. * F. Dentali et al. Treatment of coumarin-associated coagulopathy : a systematic review and proposed treatment algorithms. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,4: 1853-1863
12. * Ickx BE and Steb A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J Anesth* 2006; 53(6): S113-S122.
13. * Sirieix D., Olivier P. Gestion d'évènements hémorragiques chez les patients recevant un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Conférences d'actualisation*, 2002, 715-729.
14. * Huttner HB et al. Hematoma Growth and Outcome in Treated Neurocritical Care patients. *Stroke* 2006; 37:1465-1470.
15. * C. Hanker Dusel et al. Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2004, 15(5):405-411.
16. * Hellstern P. Production and Composition of prothrombin Complex Concentrates: Correlation between Composition and Therapeutic Efficiency. *Thrombosis Research*, 1999; 95:S7-S12
17. * D. Josic et al. Preparation of vitamin K-dependant proteins, such as clotting factors II, VII, IX and X and clotting inhibitor Protein C. *Journal of Chromatography B*, 790 (2003) 183-197.
18. * Preston F.E., Laidlaw S.T., Sampson B. and Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *British Journal of Haematology*, 2002, 116, 619-624.
19. * Evans G., Luddington R. and Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *British Journal of Haematology*, 2001, 115, 998-1001.
20. L. van Aart 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. *Thromb Res* 2006;118(3):313-20

* Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma

6. Vragen aan de firma (facultatief)

Dit rapport werd opgesteld rekeninghoudend met de Interne Kwaliteitsprocedure; een tweede lezing door een onafhankelijke interne deskundige was van toepassing voor dit rapport.