



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2009

KANOKAD 25 UI/mL de facteur IX, poudre et solvant pour solution injectable

- 250 UI de facteur IX en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) + 10 mL de solvant en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) avec une aiguille de transfert, boîte de 1. Code CIP : 573 863-8

- 500 UI de facteur IX en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) + 20 mL de solvant en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) avec une aiguille de transfert, boîte de 1. Code CIP : 573 864-4

Laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS

Complexe prothrombique humain (PPSB)

Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière (inscrit sur la liste « rétrocession »)

Classe ATC : B02BD01

Date de l'AMM par procédure nationale (abrégée) : 18 novembre 2008.

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Complexe prothrombique humain (PPSB)

KANOKAD (concentré de 4 facteurs de coagulation) contient nominalement les quantités suivantes (exprimées en UI) de facteurs de coagulation humains :

Composant	KANOKAD 250 UI (facteur IX)	KANOKAD 500 UI (facteur IX)	Après reconstitution (UI/mL)
Facteur II de coagulation	140 – 350	280 – 700	14 - 35
Facteur VII de coagulation	70 – 200	140 – 400	7 – 20
Facteur IX de coagulation	250	500	25
Facteur X de coagulation	140 – 350	280 – 700	14 – 35

La quantité totale de protéines par flacon est de 130 – 350 mg (KANOKAD 250 UI) ou de 260 – 700 mg (KANOKAD 500 UI). L'activité spécifique du produit est $\geq 0,6$ UI/mg exprimée en tant qu'activité du facteur IX. Ce médicament contient 125-195 mmol/l de sodium par dose.

1.2. Originalité

KANOKAD ne contient pas d'héparine et bénéficie d'une nanofiltration 15 nm.

1.3. Indication

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

1.4. Posologie

« La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du trouble, de la localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient. La posologie individuelle peut-être déterminée uniquement sur la base des évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger ou sur la base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombique (temps de prothrombine, INR), et en fonction du suivi continu de l'état clinique du patient.

- Traitements des saignements et de la prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un traitement par anti-vitamines K : la dose dépendra de l'INR avant traitement, de l'INR cible et du poids corporel. Il convient de se reporter aux recommandations professionnelles nationales publiées pour la prise en charge de surdosages en antivitamines K.

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire d'accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible : le calcul de la dose nécessaire repose sur les notions empiriques que approximativement 1 UI de facteur VII ou de facteur IX par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur VII ou IX de 0,01 UI/mL,

1 UI de facteur II par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur II de 0,02 UI/MI et 1 UI de facteur X par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur X de 0,017 UI/mL.

Des posologies recommandées sont données à titre indicatif : Cf. RCP rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.

La prescription et l'administration de ce médicament nécessitent de mesurer l'INR¹, comme pour tous les complexes prothrombiques. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique.

Autres spécialités de complexe prothrombique humain :

- KASKADIL, poudre et solvant pour solution injectable

Indication (AMM) :

- « Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants, tel que le surdosage en antivitamine K, quand une correction urgente du déficit est requise.

Pour les déficits isolés en facteurs VII et IX, il convient d'avoir recours aux concentrés spécifiques en facteurs VII ou IX.

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel en facteur II ou de déficit constitutionnel en facteur X ».

Contre-indication : « Allergie connue à l'un des constituants de la préparation, en particulier antécédent récent de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine ».

- OCTAPLEX², poudre et solvant et solution injectable

Indication (AMM) :

- « Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, comme le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible ».

Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

- Allergie connue à l'héparine ou historique de thrombocytopénie induite par l'héparine.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le déficit congénital en facteur VII de la coagulation :

- eptacog alfa activé (NOVOSEVEN)

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

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

- facteurs IX plasmatiques : BETAFAC ; MONONINE ; OCTAFIX

¹ La mesure de l'INR est inscrite à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM 0127).

² Deux étapes de sécurisation biologique (traitement par solvant/détergent et nanofiltration) sont réalisées lors de la fabrication d'OCTAPLEX (nanofiltration 50 nm) et de KANOKAD (nanofiltration 15 nm), une seule étape (traitement par solvant/détergent) pour KASKADIL.

- nonacog alfa (BENEFIX)

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

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les données cliniques présentées par le laboratoire sont celles du dossier d'enregistrement d'AMM de la spécialité COFACT. En effet, KANOKAD est similaire à la spécialité COFACT commercialisée par SANQUIN aux Pays-Bas depuis plusieurs années.

Compte tenu du recul important sur l'efficacité et la tolérance des PPSB et de la comparabilité de COFACT avec le précédent PPSB³ (PCC-SD) produit par SANQUIN (en dehors de la nanofiltration supplémentaire effectuée lors de la fabrication de COFACT), une seule étude clinique a été réalisée spécifiquement avec COFACT pour le dossier d'enregistrement : il s'agit de l'étude KB 98005⁴ dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques de COFACT chez des patients traités par antivitamine K ; cette étude a comporté aussi une partie pharmacocinétique (addendum à l'étude N°KB 98005).

L'indication de COFACT dans les cas de « déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendants, dans le cas où aucun concentré de facteur de coagulation spécifique n'est disponible » n'a pas fait l'objet d'une étude clinique, en raison, indique le laboratoire, de la faible prévalence des déficits en facteurs II et X et de la disponibilité des facteurs spécifiques VII et IX.

Au total, on ne dispose pas de donnée clinique permettant de comparer l'efficacité de KANOKAD à celle des autres PPSB. Il n'est donc pas possible de situer son apport thérapeutique supplémentaire éventuel, notamment par rapport à OCTAPLEX.

3.2. Effets indésirables

COFACT est commercialisé (notamment aux Pays-Bas) depuis le 1er octobre 1997. Deux rapports périodiques de pharmacovigilance sont disponibles, couvrant les périodes :

- du 1er octobre 1997 au 1er octobre 2002,
- du 1er octobre 2002 au 1er août 2006.

Aucune modification du Résumé des Caractéristiques du Produit n'est intervenue à la rubrique des effets indésirables (RCP) au cours de ces périodes.

3.3. Conclusion

KANOKAD est la copie de la spécialité COFACT, spécialité de complexe prothrombique commercialisée aux Pays-Bas depuis 1997. On ne dispose pas de donnée clinique permettant de juger d'un éventuel apport thérapeutique de KANOKAD par rapport aux autres spécialités de complexe prothrombique disponibles en France (OCTAPLEX et KASKADIL).

³ Les résultats de trois études réalisées avec le PPSB de génération précédente (PCC-SD) ne sont pas commentés dans la mesure où elles ne permettent pas d'apprécier la taille de l'effet de KANOKAD en comparaison à d'autres médicaments de complexe prothrombique. Il s'agit de deux études de tolérance et de pharmacocinétique (Etude N°035-003 et Etude N°035-0 07) et une étude comparant l'efficacité de deux schémas posologiques (Etude N°KB 94002).

⁴ 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.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

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

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

KANOKAD est un médicament de 1ère intention à visée curative (traitement) et préventive (prophylaxie péri-opératoire) des accidents hémorragiques :

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

Intérêt en termes de santé publique

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

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

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

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

Ce médicament a un rapport efficacité/effets indésirables important.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

La Commission note néanmoins l'intérêt, du fait de l'absence d'héparine dans sa formulation, de disposer de KANOKAD qui représente une alternative utile pour la prise en charge des patients ayant des antécédents de thrombopénie induite à l'héparine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Déficit acquis en facteur de coagulation du complexe prothrombique

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

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

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave selon les recommandations de la HAS⁵

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

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : PAS > 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - hémorragie intracrânienne et intraspinale,
 - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
 - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde,
 - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
 - hémorragie digestive aiguë,
 - hémarthrose.

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

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

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

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

Il est recommandé :

⁵ 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.

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

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

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

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

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

4.3.2 Déficits congénitaux en facteurs de coagulation du complexe prothrombique.

Selon les données de la base de données ORPHANET :

- **Le déficit constitutionnel en facteur II ou prothrombine⁶** « est exceptionnel. C'est le déficit en facteur de coagulation le plus rare. La transmission est autosomique récessive. Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques. Les sujets homozygotes et doubles hétérozygotes présentent un syndrome hémorragique modéré sous forme d'ecchymoses, d'épistaxis et d'hémorragies postopératoires ou post-traumatiques.

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

- **Le déficit en facteur VII (FVII)⁷** est « une maladie hémorragique héréditaire rare, due à la diminution ou l'absence du FVII de la coagulation. La prévalence est de 1/400 000. L'expression clinique est très variable et la sévérité du syndrome hémorragique n'est pas corrélée aux taux résiduels d'activité du FVII. Le tableau clinique peut être très sévère avec la survenue précoce d'hémorragies intracérébrales, ou d'hémarthroses, ou au contraire modéré avec des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies) ou des hémorragies provoquées par une intervention chirurgicale. Enfin, il existe de nombreux sujets totalement asymptomatiques malgré un taux de FVII très bas. La transmission de cette maladie est autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites peuvent présenter un syndrome hémorragique, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques. L'analyse du gène du FVII a permis de décrire plus de 130 mutations différentes, essentiellement des mutations ponctuelles, le plus souvent rapportées chez une seule famille.

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

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

⁶ Dr I. Martin (août 2002), Orphanet

⁷ Dr M. Giansily-Blaizot (juin 2004), Orphanet.

- **Le déficit constitutionnel en facteur X de la coagulation, ou facteur Stuart⁸**, « est une maladie hémorragique très hétérogène au niveau clinique et génétique. La transmission du déficit en facteur X est de type autosomique et récessif. Les déficits sévères sont exceptionnels. Les anomalies génétiques en cause sont variées. Les hétérozygotes sont généralement asymptomatiques. Dans les déficits sévères, des hémarthroses (hémorragies des articulations) et des hémorragies cérébro-méningées sont décrites.

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

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

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

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

4.4. Population cible

4.4.1 Déficits acquis en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

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

Estimation quantitative :

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

- environ 17.000 hospitalisations sont dues, chaque année, aux complications hémorragiques de ce type de traitement (données Afssaps, site internet, 2008)

- des études prospectives de cohortes européennes indiquent une incidence annuelle de complications hémorragiques graves comprise entre 1,1 % chez le sujet jeune et 2,1 % chez le sujet âgé en Italie et de 2,7 % aux Pays-Bas (données présentées par le laboratoire).

- la fréquence des accidents hémorragiques graves a été estimée comprise entre 1,2 % et 5,6 % par malade et par an, soit de 7.200 à 33.600 patients par an susceptibles d'être traités par OCTAPLEX ou KASKADIL en 2005 (Réf. Avis de la Commission du 22 juin 2005, OCTAPLEX). On peut considérer que cette estimation reste valable en 2008 pour KANOKAD.

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

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

⁸ Dr I. Martin (août 2002)*, Orphanet.

Estimation quantitative :

- Déficit en facteur II : la prévalence de ce déficit est estimée à 1 pour 2 millions⁹, soit un nombre de patients d'environ 37 en France.
- Déficit en facteur X : la prévalence de ce déficit est de l'ordre de 1/1.000.000 dans la population générale¹⁰, soit 64 patients environ en France. Les dernières données descriptives publiées en 2005 par le Réseau FranceCoag dénombraient 7 patients ayant un déficit en facteur X dans la cohorte française¹¹.
- Déficit associé de l'ensemble des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : cette situation est extrêmement rare¹² (moins de vingt de familles atteintes de ce déficit dans le monde).

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

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

⁹ Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation Disorders. Thromb Haemost 1999;82:1207-14.

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

¹¹ Réseau FranceCoag. Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation. Données descriptives 2005. http://www.francecoag.org/pdfs/Donnees_descriptives_2005.pdf

¹² Bolton-Maggs PHB et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10: 593-628.