

Betreft: antwoord op evaluatierapport dag 60, COFACT 250 I.U./10 ml & 500 I.U./20 ml Aangetekend met bericht van ontvangst.

Naar aanleiding van uw brief van 22 december 2008 (zie referentie hierboven), hebben wij de eer hierbij te bevestigen dat wij akkoord gaan met de voorgestelde terugbetalingsvoorwaarden voor Cofact.

Wij wensen echter de volgende technische elementen van het rapport verbeteren. CAF-DCF behoudt zich het recht om de zin "in vergelijking met Octaplex bevat Cofact geen proteïnen C en S en geen heparine. Dit zou het trombo-embolische risico kunnen toenemen" te contesteren.

Aanwezigheid van proteïn C en S in Cofact

Bepaalde hoeveelheden van proteïnen C en S zijn aanwezig in het eindproduct (zie rapport 074-057 van Sanquin in bijlage) maar worden niet routinematig gemeten.

Rol van proteïn C en S

De toegevoegde waarde van proteïn C en S is op dit moment onvoldoende bewezen aan de hand van klinische studies en daarmee is onvoldoende gedocumenteerd welke rol proteïn C en S spelen bij het voorkomen van tromboembolische complicaties bij de patiënt. De rol van proteïn C en S voor een beschermende werking m.b.t. geactiveerde factoren tijdens de productie van PCC is er niet. Proteïn C en S hebben een inhiberend effect op de stollingsfactoren V en VIII. Beide stollingsfactoren zijn niet aanwezig in PCC.

Risico van trombogeniciteit van PCC

De literatuur waarschuwt voor de mogelijke tromboembolische complicaties als gevolg van het gebruik van PCC-producten (*M. Kohler. Thrombogenicity of Prothrombin Complex Concentrates. Thrombosis research 95 (1999) S13-S17*).

De literatuur (*P. Hellstern et al. Prothrombin Complex Concentrates: Indications, contraindications and risks: a task force summary, Thrombosis research 95 (1999) S3-S6*) beveelt aan:

CENTRALE AFDELING VOOR FRACTIONERING
VAN HET RODE KRUIS cvba

de Tyraslaan 109 • B-1120 Brussel

TEL. (02) 264 64 11 • FAX (02) 262 27 31

HRB: 620.114 • BTW BE 462 229 645 • Bank: 091-0053550-35



CAF-DCF

- 1. geen overload van stollingsfactor II en X: maximaal 20% hoger als stollingsfactor IX
- 2. lagere hoeveelheid stollingsfactor VII dan stollingsfactor IX
- 3. proteïn C en S activiteit
- 4. inactivatie van potentieel aanwezige (door productieproces geïnduceerde) geactiveerde stollingsfactoren.

(Antwoord op) 1 en 2. De samenstelling aan stollingsfactoren in Cofact is gedefinieerd en voldoet aan de in de literatuur genoemde aanbevelingen.

3. Cofact bevat op, zie rapport 074-057 proteïn C en S.

4. Als voorzorgsmaatregel voor het inactiveren van eventueel aanwezige geactiveerde stollingsfactoren wordt Antitrombine III aan Cofact toegevoegd. De literatuur bevestigt de rol van Antitrombine III (*CH Dusel et al. Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrate. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2004, 15: 405-411*).

Antitrombine III inhibiteert het stollingsproces via de stollingsfactoren II, IX, X, XI en XII. Hiervan maken de stollingsfactoren II, IX en X deel uit van PCC.

Het toevoegen van heparine zonder Antitrombine III heeft geen effect op het inactiveren van eventueel geactiveerde stollingsfactoren aangezien heparine uitsluitend de werking van Antitrombine III potentieert.

Toevoegen van heparine

Aan Cofact wordt bewust geen heparine toegevoegd.

Cofact heeft door de afwezigheid van heparine in tegenstelling tot andere PCC-producten die wel heparine bevatten geen risico voor Heparin Induced Thrombocytopenia Type II. De SPC van Cofact bevat als zodanig ook geen waarschuwing hiertegen. De core SPC van PCC-producten stelt dat heparine-bevattende PCC-producten hiervoor een waarschuwing (paragraaf 4.3 Contra-indicaties) dienen op te nemen. Het risico voor trombogene complicaties veroorzaakt door de aanwezigheid van heparine is daarmee voor Cofact kleiner als voor PCC-producten die heparine bevatten.

Cofact heeft door de afwezigheid van heparine in tegenstelling tot andere PCC-producten die wel heparine bevatten geen interferentie op bepaalde stollingstesten (*U. Thaler et al. Comparison of a heparin-free prothrombin complex concentrate with a conventional prothrombin complex concentrate using rotational thromboelastometry*). De SPC van Cofact bevat in dat opzicht ook geen waarschuwing. De core SPC van PCC-producten stelt dat heparine-bevattende PCC-producten een waarschuwing dienen op te nemen (paragraaf 4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions) voor de interferentie van heparine in biologische testen.

Cofact heeft door de afwezigheid van heparine in tegenstelling tot andere PCC-producten die wel heparine bevatten geen risico voor gecontamineerd heparine (*press release EMEA, London 5 June 2008*)

Nanofiltratie

Graag wijzen wij u erop dat verschillende PCC-producten beveiligd zijn met een nanofiltratie-stap. De gehanteerde nanofiltratie stappen zijn echter verschillend voor de specifieke PCC-producten. Cofact hanteert een 15 nm nanofiltratiestap en het door u aangehaalde Octaplex een 50 nm nanofiltratiestap.

SANQUIN PLASMA PRODUCTS

Research Report Department of Product Development

- Confidential
- For internal use
- Limited distribution for:
 - Product registration
 - Publication
 - Third parties

No.: 074-057

Page: 01-03

Product: Cofact®

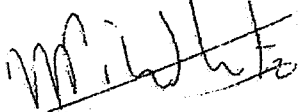

Date: 13-05-2005

Subject: Characterisation of co-purified proteins in Cofact®

Investigator: I.M.M. Prins-de Nijs

Summary

This report summarises the characterisation of proteins present in Cofact®. Quantitatively the most abundant co-purified proteins in Cofact® are complement factor 4, ceruloplasmin, C₁-inhibitor, protein C and protein S.

Approved by:	
Author: I.M.M. Prins-de Nijs 	Manager PO: A.H.L. Koenderman 
Date: 13-05-05	18-05-05

SANQUIN PLASMA PRODUCTS

Research report Department of Product Development

074-057

2 - 3

Table of contents	Page
1. Introduction	2
2. Products and methods	2
3. Results	3
4. Conclusion	3

1. Introduction

Cofact[®] contains the prothrombin complex proteins (coagulation factors II, VII, IX and X) as therapeutic components. However, also other plasma proteins are present as "impurities" in the final product. The DEAE-Sephadex A50 isolation step for prothrombin complex is a very general mass capture method for coagulation factor proteins and not specific for proteins in prothrombin complex. It should be noted that ultrafiltration and nanofiltration leads to removal of a small amount of high molecular weight proteins. The aim of this report is to quantify the co-purified proteins in Cofact[®].

2. Products and methods

The following final products were obtained from the regular sale stock:

- Cofact[®] 10 ml: 04I09G320A
- Cofact[®] 20 ml: 04F01G321A and 04H11G321A

The product was dissolved in the appropriate amount of w.f.i. and the following proteins were quantified:

- C₁-inhibitor antigen (@2587),
- C₁-inhibitor activity (@0398),
- IgA (@2562/2780),
- IgM (@2563/2589),
- IgG (@2564),
- complement factor 3 (@2578),
- complement factor 4 (@2579),
- albumin (@2575),
- ceruloplasmin (@2573),
- fibrinogen (@0496),
- antithrombin III (@0481),
- protein C activity (@0461), and
- protein S (@0488).

For all assays a Sanquin standard was used. The first nine assays were performed by the Department of Immunochemistry (Manager S.O. Stapel); the latter four by the Department of Coagulation (Manager J.A. van Mourik)

SANQUIN PLASMA PRODUCTS

Research report Department of Product Development

074-057

3 - 3

Table 1: *Comparison of 3 lots Cofact[®]*

protein	unit	Cofact [®] batch number			average ± SD
		04109	04F01	04H11	
total protein	g/l	17.7	16.7	16.6	17.0 ± 0.6
C ₁ -inhibitor antigen	g/l	0.85	0.81	0.81	0.82 ± 0.02
C ₁ -inhibitor activity	IU/ml	4.9	4.6	4.9	4.8 ± 0.2
IgA	g/l	0.0335	0.0130	0.0237	0.02 ± 0.01
IgM	g/l	< 0.0082	< 0.0082	< 0.0082	< 0.0082
IgG	g/l	0.28	0.29	0.25	0.27 ± 0.02
complement factor 3	g/l	0.28	0.28	0.30	0.29 ± 0.01
complement factor 4	g/l	1.33	1.24	1.27	1.28 ± 0.05
albumin	g/l	0.085	0.077	0.077	0.080 ± 0.005
ceruloplasmin	g/l	1.23	1.27	1.31	1.27 ± 0.04
fibrinogen	g/l	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2
antithrombin III	IU/ml	0.23	0.26	0.23	0.24 ± 0.02
protein C activity	IU/ml	19.0	17.7	18.5	18.4 ± 0.7
protein S antigen	IU/ml	4.8	4.6	4.2	4.5 ± 0.3

3. Results

Table 1 shows a summary of the protein impurities in the final product of Cofact[®]. Quantitatively the most abundant co-purified proteins present in Cofact[®] are complement factor 4, ceruloplasmin, C₁-inhibitor, protein C and protein S. It should be noted that the most abundant protein in Cofact[®] is coagulation factor II. Cofact[®] contains about 25 - 30 IU factor II. This amounts to 2.8 - 3.3 mg/ml (justification: plasma contains 0.11 mg factor II per ml, this is equivalent to 1 IU factor II per ml). Not quantifiable are fibrinogen and IgM. The results in table 1 show little variation in composition of the product over three different batches.

4. Conclusion

Quantitatively the most important co-purified proteins present in Cofact[®] are complement factor 4, ceruloplasmin, C₁-inhibitor, protein C and protein S.