

## **NOVOSEVEN**

### **Syndrome hémorragique en obstétrique :**

**Persistance de l'hémorragie malgré une prise en charge conforme aux RPC de la HAS publiées en 2004 (incluant ocytotiques, révision de la filière génitale et utérine et sulprostone)**

- après tentative de correction de l'hémostase (plaquettes > 50 000/mm<sup>3</sup> et fibrinogène > 0.5 g/l)
- après embolisation et/ou ligatures vasculaires,
- et éventuellement avant hystérectomie.
- chez les patientes ne pouvant être incluses dans le PHRC en cours.

### **1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE**

*Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.*

#### **Schéma d'administration**

La posologie recommandée est de 60-90 µg/kg en une prise unique.

Dans une minorité de cas (environ 10%) une deuxième dose pourrait être utile en supplément de mesures d'hémostase invasives maximales (embolisation et/ou chirurgie, y compris hystérectomie si besoin) ne permettant pas d'obtenir seules le contrôle du saignement : dose identique ou légèrement supérieure (90 à 120 µ/kg), environ 1 h après la première dose, car le délai d'action est très court (de l'ordre de 15 à 30 minutes maximum).

Sauf déficit constitutionnel de l'hémostase (avec avis hémato spécialisé), il n'y a pas d'indication à plus de 2 doses.

Il est recommandé d'y associer un contrôle optimal des facteurs d'échec potentiels :

- transfusion plaquettaire pour limiter la thrombopénie à 30-50.000/mm<sup>3</sup>,
- réchauffement actif pour limiter l'hypothermie,
- remplissage-tranfusion +/- traitement vasopresseur pour limiter le choc et l'acidose,
- prévention de l'hypocalcémie).

#### **Contre-indications**

Une hypersensibilité connue au principe actif, aux excipients, ou aux protéines de souris, de hamster ou aux protéines bovines peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven®.

#### **Sécurité d'emploi et mises en garde**

Dans les conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement de thrombose ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven®. Ces situations peuvent se voir chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, un syndrome d'écrasement, une septicémie ou une CIVD.

Les effets indésirables observés sont rares (< 1/10 000). Quelques cas de thromboses artérielles et veineuses ont été rapportés.

### Traitement associé

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven® et des concentrés de facteurs de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée des concentrés de complexes prothrombiques, activés ou non, doit être évitée.

Il a été rapporté que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention chirurgicale chez les hémophiles, surtout dans les interventions orthopédiques et dans les zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. L'expérience dont on dispose concernant l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique et de NovoSeven® est toutefois limitée.

### Grossesse et allaitement

Il ressort des études de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven® n'a pas d'effet sur le développement foetal, la fertilité ou la reproduction.

Les effets de NovoSeven® sur la reproduction ou sur le fœtus, lorsqu'il est administré à une femme enceinte ne sont pas connus. NovoSeven® ne devra être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans avec suivi des patients dans le registre européen géré par le Pr Frédéric Mercier (Hôpital Antoine Bécclère).

## 2. ARGUMENTAIRE

Le syndrome hémorragique en obstétrique concerne 5% des naissances en France. Les hémorragies du post-partum mettant en jeu le pronostic vital et requérant un traitement invasif (ligatures vasculaires chirurgicale ou embolisation, voire hystérectomie) concernent 1/1000 naissances environ.

En 2004, la HAS a publié des recommandations concernant la « Prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum (HPP) au moment de l'accouchement » [[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) - Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 (suppl. au n° 8) © MASSON, Paris].

Il est recommandé de prendre en charge la patiente sur place (tous les centres faisant des accouchements en France sont capables de pratiquer soit une ligature des artères, soit une hystérectomie. Seuls quelques centres peuvent pratiquer une embolisation.

Le NovoSeven® utilisé en dernier recours permet d'arrêter le syndrome hémorragique dans la majorité des cas publiés :

- 5/ 11 patientes (Ahonon 2005),
- 38/ 39 patientes (Baudo 2006),
- 14/ 18 patientes (Pepas 2006),
- 18/ 25 patientes (Sobieszczyk 2006).

Le NovoSeven® doit être obtenu en dépannage si la pharmacie n'en détient pas.

A ce jour, il n'y a pas de données concernant l'administration « précoce » du NovoSeven® avant les gestes invasifs d'hémostase chirurgicale ou d'embolisation. Dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00370877?order=7>), une étude sur 3 ans (2006-2009) est en cours dans cette situation. Elle prévoit d'inclure 84 patientes. Elle est coordonnée par le Dr Jean-Christophe Gris du CHU de Nîmes (les services investigateurs sont à l'AP-HP, à Lille, Montpellier, Nice, Nîmes et Genève). L'objectif de cette étude ouverte est d'évaluer l'effet de l'administration précoce du NovoSeven® après le début de l'hémorragie en comparaison à une administration de sauvetage pour éviter une hystérectomie, après embolisation ou ligature.

En conclusion, bien qu'aucune étude randomisée comparative n'ait évalué l'effet du NovoSeven® dans cette situation, en raison de la gravité de la situation, l'administration de NovoSeven® est temporairement acceptable en cas de persistance de l'hémorragie malgré une prise en charge conforme aux RPC de la HAS publiées en 2004 (incluant ocytociques, révision de la filière génitale et utérine et sulprostone) :

- après tentative de correction de l'hémostase (plaquettes > 50 000/mm<sup>3</sup> et fibrinogène > 0.5 g/l),
- après embolisation et/ou ligatures vasculaires,
- et éventuellement avant hystérectomie.

Une utilisation de NovoSeven® reste possible pendant ou après hystérectomie, si besoin.

Les patients bénéficiant de ce PTT, sont les patientes ne pouvant être incluses dans le PHRC en cours. Elles devront néanmoins être incluses dans le registre européen géré par le Pr Frédéric Mercier (Hôpital Antoine Béchère) : « Observatoire Français d'utilisation du FVIIa dans les hémorragies obstétricales » (OFFHO).

#### Effet du Novoseven® en cas d'hémorragie du post-partum

Auteur	Type d'étude	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
Ahonen (2005)	<b>Etude de cas :</b> N = 12 patientes traitées pour hémorragie du post-partum en attente d'une hystérectomie	FVIIa : de 44 µg/kg à 120 µg/kg	- réduction des saignements	- 11 patientes ont totalement (n = 5) ou partiellement (n = 6) répondu au rFVIIa - embolisation n=4  <b>Conclusion :</b> le rFVIIa, en plus des techniques chirurgicales et médicales n'est pas le traitement définitif car l'embolisation artérielle peut être nécessaire dans certains cas.
Baudo (2006)	<b>Analyse de la littérature</b> (2001-2005) N = 39 patientes traitées pour hémorragie du post-partum après échec des traitements conventionnels y compris l'hystérectomie (n=24) CIVD : n=18	FVIIa : 90 µg/kg		- saignements réduits : 29 - saignements contrôlés : 9 - 1 échec  <b>Conclusion :</b> le rFVIIa doit être administré le plus tôt possible avant la survenue de complications dues aux saignements sévères.
Pepas (2006)	<b>Rétrospective</b> Un cas rapporté (avec CIVD) et 17 autres cas de la littérature	FVIIa : de 16.7 à 120 µg/kg		- 76 % des cas contrôlés <b>après une dose unique</b> de rFVIIa - 2 doses de FVIIa contrôlent l'hémorragie sans complication thromboembolique - n = 15 (88%) : hémostase complète après traitement
Sobieszczyk (2006)	<b>Analyse de la littérature</b> N = 25 patientes traitées après hémorragie du post-partum	FVIIa : de 1.2 mg à 14.4 mg Dose moyenne : 32.2 µg/kg	- efficacité	- saignements arrêtés : 72 % - saignements très réduits : 8% - saignements réduits : 16 % - saignements augmentés : 4% - ↓ de la transfusion de produits sanguins : <b>NS</b>

		20 patientes ont reçu une dose unique et 5 ont reçu 2 doses		- pas d'événement thromboembolique
Zarko Alfirevic (2008)	<b>Registre Nord-européen (2000-2004) N = 113</b> Novoseven administré en curatif : n=97 Novoseven administré en prophylaxie secondaire : n=16	FVIIa	Evolution du saignement	Amélioration du saignement : - en curatif : 80% - en prophylaxie : 75% Echec : 13,8%  <u>Tolérance</u> : - thromboembolie : n=4 - infarctus : n=1 - rash cutané : n=1

## Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

- 1-Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage Br J Anaesth. 2005 May;94(5):592-5.
- 2-Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, de Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. Minerva Anesthesiol. 2006 Jun;72(6):389-93
- 3- Pepas LP, Arif-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation Obstet Gynecol. 2006 Sep;108(3 Pt 2):757-61
- 4-Sobieszczyk S, Breborowicz GH, Platicanov V, Tanchev S, Kessler CM. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(10):1239-47
- 5-Prévention clinique et pharmacologique de l'HPP au moment de l'accouchement Texte des recommandations : Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 (suppl. au n° 8) © MASSON, Paris, 2004 et HAS
- 6- Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F, Ahonen J, Bremme K, Bodker B, Magnúsdóttir EM, Salvesen K, Prendiville W, Truesdale A, Clemens F, Piercy D, Gyte G. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. Obstet Gynecol. 2007 Dec;110(6):1270-8.

## Groupe de travail

Dr BOREL-DERLON Annie, hématologue, Caen  
Pr COQUEREL Antoine, pharmacologue, Caen  
Dr DEPOIX Jean-Pol, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr DURANTEAU Jacques, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr GRUEL Yves, hématologue, Tours  
Dr GUILLEMAIN Romain, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Dr LEVRAT Albrice, anesthésiste-réanimateur, Lyon  
Pr MEBAZAA Alexandre, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr PLAUD Benoît, anesthésiste-réanimateur, Caen  
Pr RIOU Bruno, urgentiste, Paris  
Dr ROGER-CHRISTOPH Sandrine, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr SAMAMA Marc, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr SIE Pierre, hématologue, Toulouse  
Dr THABUT Dominique, hépato-gastro-entérologue, Paris

## Groupe de lecture

SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation)  
SFH (Société Française d'Hématologie)  
Pr ADAMS David, Paris  
Dr ALBALADEJO Pierre, Paris  
Dr JF ALBUCHER Jean-François, Toulouse  
Pr AMARENCO Pierre, Paris

Dr ARQUIZAN Caroline, Montpellier  
Dr AYA Guy, Nîmes  
Pr CARTEAUX Jean-Philippe, Nancy  
Pr CHABRIAT Hugues, Paris  
Pr CHOLLET François, Toulouse  
Dr DUCLOY- BOUTHORS Anne-Sophie, Lille  
Pr FABIANI Jean-Noël, Paris

Dr FAUVAGE Bertrand, Grenoble  
Pr FOURNIAL Gérard, Toulouse  
Pr GERARD Jean-Louis, Caen  
Dr GIANILY-BLAIZOT Muriel, Montpellier  
Pr GIROUD Maurice, Dijon  
Pr de LA COUSSAY Jean-Emmanuel E, Nîmes  
Dr LAVIGNE Géraldine, Nîmes  
Pr LECOMTE Thomas, Nancy  
Dr LEGER Anne, Paris  
Pr MARCHAND Michel, Tours

Pr MAZZUCOTELLI Jean-Pierre, Strasbourg  
Dr MERCIER Frédéric, Paris  
Pr MISMETTI Patrick, Saint-Etienne  
Pr MOULIN Thomas, Besançon  
Pr OZIER Yves, Paris  
Pr PAYEN Jean-François, Grenoble  
Dr PERDRIX Jean-Pierre, Lyon  
Dr ROUANET François, Bordeaux  
Dr VERDY Elisabeth, Paris  
Dr VINCENNELLI André, Lille

## Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris  
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon  
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille  
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps  
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris  
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers  
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris  
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon  
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon  
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest  
M. ROPERS Jacques, Afssaps  
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris  
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 20 décembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

## Résumés-abstracts

Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005 May;94(5):592-5.

The treatment of life-threatening post-partum haemorrhage (PPH) still remains challenging, and hysterectomy may be required to control the bleeding. We present 12 cases of severe PPH treated with recombinant factor VIIa (rFVIIa). We briefly describe the causes of the haemorrhage and the medical and surgical interventions before rFVIIa administration. In 11 women there was a partial or good response to rFVIIa administration, while in one there was no response. In the four women undergoing a subsequent selective arterial embolization, the bleeding was significantly reduced although not completely stopped. From our experience with these 12 cases, and from previously reported cases, the use of rFVIIa may be of benefit in life-threatening PPH. However, treatment with rFVIIa, in addition to standard surgical and medical interventions, may not be definitive in every patient and a selective arterial embolization may be needed.

---

Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, de Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anestesiol.* 2006 Jun;72(6):389-93

**AIM:** In the developed countries the frequency of life threatening post-partum hemorrhages (PPH) is 1 in 1,000 deliveries with a risk of death of 1-2/100,000 deliveries. Hysterectomies for intractable bleeding are carried out in approximately 50% of the cases. The majority of PPH have obstetrical causes, most frequently atony of the uterus. Hereditary and acquired hemostatic defects are very rare. Guidelines of standard surgical and medical measures are available. In this paper we focus on the use of activated recombinant factor VII (rFVIIa) in PPH. **METHODS:** A computerized literature search was carried out in PubMed and Ovid for papers published between 2001 and 2005 in the English literature reporting on life-threatening PPH treated with rFVIIa after failure of conventional therapy, including hysterectomy. **RESULTS:** We identified 11 papers including 39 patients; in 18 of them the laboratory data were indicative for disseminated intravascular coagulation and in 24 hysterectomy was carried out. Controlled or reduced bleeding was reported in 38 out of 39 treated patients. **CONCLUSIONS:** The bleeding can occur in a series of events conducive to metabolic complications, hypoxia, disseminate intravascular coagulation, organ damage and multiorgan failure, progressively exhaustive. The therapeutic intervention must be instituted as early as possible before successive complications ensue. These preliminary reports in PPH after failure of conventional standard therapy suggest that rFVIIa is an active agent but should be administered as early as possible before the consequences of severe and intractable bleeding.

---

Pepas LP, Arif-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet Gynecol.* 2006 Sep;108(3 Pt 2):757-61

**BACKGROUND:** Puerperal hemorrhage associated with disseminated intravascular coagulation is a life-threatening obstetric emergency. Recombinant factor VIIa is a novel hemostatic agent, but more information concerning its dosage, efficacy, and safety is required. **CASE:** A primigravida developed preeclampsia complicated by disseminated intravascular coagulation and severe puerperal hemorrhage after an emergency cesarean at 35(+5) weeks of gestation. Two doses of recombinant factor VIIa controlled the hemorrhage without any thrombotic complications. **CONCLUSION:** Recombinant factor VIIa should be considered when conventional methods fail to control puerperal hemorrhage complicated by disseminated intravascular coagulation. A review of 17 similar cases treated with this hemostatic agent revealed that in 76% a single dose ranging from 16.7 to 120 microg/kg controlled bleeding. Guidelines are needed to help obstetricians use recombinant factor VIIa effectively in such emergencies.

---

Sobieszczyk S, Breborowicz GH, Platcanov V, Tanchev S, Kessler CM. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(10):1239-47

**BACKGROUND:** This paper presents an analysis of 25 patient cases in which recombinant factor VIIa was used in the management of postpartum hemorrhage, including severe and/or life-threatening bleeds. Anecdotal experiences in the empirical use of this agent are described and dosing regimens, effects on bleeding, and safety data are presented. **METHODS:** Data were extracted from the international, internet-based, voluntary registry, haemostasis.com. Search results were manually cross-checked against monthly summary reports and cases of confirmed postpartum hemorrhage were analyzed by the authors. Case providers were contacted individually to approve the use of their cases, supply any missing data, and validate the data already held. **RESULTS:** Of 43 reported gynecological admissions for hemorrhage, 13 were excluded as they did not relate to childbirth, and 5 due to insufficient data. The remaining 25 records, all associated with postpartum hemorrhage, were submitted by 14 doctors from 5 countries. Following administration of recombinant factor VIIa, bleeding stopped in 18 cases (72%), markedly decreased in 2 (8%), and decreased in 4 (16%). Bleeding increased following recombinant factor VIIa administration in only 1 patient (4%). Requirements for replacement blood products and crystalloids/colloids were also greatly curtailed. A full recovery was achieved by most patients (22/25, 88%) with few complications, even when recombinant factor VIIa was administered as salvage therapy. There were no thrombotic complications associated with recombinant factor VIIa administration. **CONCLUSIONS:** This review provides the largest aggregate of cases in which recombinant factor VIIa has been used to control obstetrical bleeding. A review of these cases suggests that this agent may be a useful and safe adjunctive therapy in the management of postpartum hemorrhage.

---

Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F, Ahonen J, Bremme K, Bodker B, Magnúsdóttir EM, Salvesen K, Prendiville W, Truesdale A, Clemens F, Piercy D, Gyte G. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gynecol.* 2007 Dec;110(6):1270-8.

**OBJECTIVE:** To collect data from nine European countries for cases of obstetric hemorrhage between 2000 and 2004 in which recombinant activated factor VII (rFVIIa) was used. **METHODS:** The cases were identified through national surveys. Standardized case report forms included sociodemographic details, past medical and obstetric history, and details of the progress and management of labor in which the postpartum hemorrhage occurred. Clinicians were asked to describe subjectively the effect of rFVIIa administration using two mutually exclusive categories: 1) bleeding reduced or 2) bleeding unchanged or worse. **RESULTS:** A total of 113 forms were returned (88%) with 97 (86%) classified as treatment, and 16 (14%) as "secondary prophylaxis." Clinicians noted improvements after a single dose for 80% of women in the treatment group, and for 75% in the secondary "prophylaxis" group. However, rFVIIa failed in 15 cases (13.8%). Few serious adverse events were noted related to rFVIIa administration; there were four cases of thromboembolism, one myocardial infarction, and one skin rash. **CONCLUSION:** Clinical reports and hematologic data suggest improvement for more than 80% of women after rFVIIa administration and few adverse effects.