

## **NOVOSEVEN**

### **Syndrome hémorragique en chirurgie cardiaque, en dernier recours au bloc opératoire ou en réanimation**

#### **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**

Il est recommandé de se référer à l'algorithme d'utilisation du FVIIa publié par les annales d'anesthésie et de réanimation (2007) en annexe.

La posologie recommandée est de 60 à 90 µg/kg à répéter en cas de saignement persistant.

#### **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.

#### **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.

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

#### **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.

## 2. ARGUMENTAIRE

Le nombre d'intervention en chirurgie cardiaque est estimé à 35 000/an en France. Dans le cas des chirurgies cardiovasculaires, l'incidence du syndrome hémorragique sévère est estimée entre 5 et 11%.

Une étude randomisée en double-aveugle versus placebo chez 20 patients de chirurgie cardiaque ayant nécessités une circulation extra-corporelle, a montré que le NovoSeven® diminuait significativement le nombre de globules rouges transfusés.

Une autre étude randomisée en double-aveugle versus placebo chez 76 enfants de moins d'un an n'a pas montré d'effet significatif du NovoSeven® quant au volume de sang perdu ou à la quantité de plaquettes et de plasma frais congelé transfusés.

Trois autres études ouvertes prospectives ou rétrospectives sont plutôt en faveur d'une diminution significative de volume de sang perdu et du nombre de produits sanguins transfusés.

Sur la base des données publiées, l'administration de NovoSeven® paraît être une situation temporairement acceptable en dernier recours dans le cadre du protocole suivant :

- au bloc, lorsque le saignement n'est pas accessible à la chirurgie :
  - 1- transfusion de plaquettes,
  - 2- vérification des facteurs de la coagulation,
  - 3- NovoSeven® à envisager si le patient continue de saigner
- en réanimation :
  - 1- transfusion de plaquettes,
  - 2- vérification des facteurs de la coagulation,
  - 3- reprise chirurgicale,
  - 4- NovoSeven® à envisager si le patient continue de saigner.

### Effet du Novoseven® en chirurgie cardiaque

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Diprose (2005)	<b>Comparative randomisée double-aveugle versus placebo</b> <b>N = 20</b> . n = 10 patients après CEC et arrêt de l'héparine . n = 10 placebo	rFVIIa : 90 µg/kg	- avant ttt - 10 min post-traitement - avant admission en unité de soin intensif	- Nombre de CGR - transfusion de plaquettes et de plasma frais congelé	- Moins de CGR transfusés : <b>S</b> - Effets indésirables : <b>NS</b>
Ekert (2006)	<b>Comparative randomisée en double aveugle</b>	rFVIIa : 40 µg/kg	- 48 et 72 h post chirurgie - 6 semaines	- temps : « time to chest closure » - volumes de sang,	- Bénéfice en prophylaxie : <b>NS</b> - Pour les 41 patients disponibles 6 semaines après

	<b>versus placebo</b> <b>N = 76</b> enfants < 1 an chirurgie cardiaque + CEC . n = 40 traités . n = 36 placebo			de plaquettes et de plasma frais congelé transfusés	l'opération : bénéfique : <b>NS</b> - volumes de sang, de plaquettes et de plasma frais congelé transfusés: <b>NS</b> - Pas d'effets indésirables observés
Karkouti (2005)	<b>Ouverte</b> <b>N = 102</b> patients . n = 51 patients ayant eu une chirurgie cardiaque avec perte de sang non contrôlée . n = 51 contrôles	rFVIIa :  2.4 à 4.8 mg	De 1h pré- traitement à 1h post- traitement	Volume de sang perdu	- Chez les patients traités après chirurgie : n = 32 ↓ <b>S</b> du volume de sang perdu calculé entre 1h pré-traitement et 1h post-traitement <b>p &lt; 0.0001</b>
Raivio (2005)	<b>Rétrospective</b> <b>N = 16</b> patients ayant eu une chirurgie cardiaque et ayant été traités par rFVIIa	rFVIIa :  dose moyenne : 65 µg/kg	- 6h avant ttt - 6h post- traitement	- Taux de mortalité - Volume de sang perdu - transfusions de plaquettes, de plasma frais congelé	- Taux de mortalité : 25% - ↓ <b>S</b> volume de sang perdu, des transfusions de plaquettes, et du plasma frais congelé mais pas pour le CGR - effet hémostatique chez 82% des patients - Evènements thromboemboliques 25%
Aggarwal (2004)	<b>Rétrospective</b> <b>N = 23</b> patients ayant survécu plus de 4h n = 12 post- chirurgie cardiaque n = 11 patients ayant des saignements dus à d'autres causes et ayant été traités par rFVIIa après échec des traitements conventionnels	rFVIIa :  bolus de 90 µg/kg		-taux de mortalité à 30 jours	- ↓ <b>S</b> du nombre de produits sanguins transfusés excepté pour le cryoprécipité - taux de mortalité à 30 jours : . Chirurgie cardiaque : 50% . Autres causes : 18%

CGR : concentré de globules rouges

ttt : traitement

CEC : circulation extra-corporelle

## 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-Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogenic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Br J Anaesth. 2005 Nov;95(5):596-602

2-Ekert H, Brizard C, Evers R, Cochrane A, Henning R. Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VIIa in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions : a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of FVIIa and

standard haemostatic replacement therapy versus standard hemostatic replacement therapy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006 Jul;17(5):389-95

3-Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Ghannam M, Sutton D, van Rensburg A, Karski J. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery : a propensity score-matched case-control analysis Transfusion. 2005 Jan;45(1):26-34

4-Raivio P, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen AH. recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery.. Ann Thorac Surg. 2005 Jul;80(1):66-71

5-Aggarwal A, Malkovska V, Catlett JP, Alcorn K. Recombinant activated factor VIIa as salvage treatment for intractable hemorrhage Thromb J. 2004 Nov 5;2(1):9

## Groupe de travail

Pr Pierre SIE, Hématologue, Toulouse  
Dr Annie BOREL-DERLON, Hématologue, Caen  
Pr Antoine COQUEREL, Pharmacologue, Caen  
Dr Dominique THABUT, Hépatogastro-entérologue, Paris  
Dr Jean-Pol DEPOIX, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr Jacques DURANTEAU, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr Yves GRUEL, Hématologue, Tours

Dr Romain GUILLEMAIN anesthésiste-réanimateur Paris  
Dr Albrice LEVRAT, anesthésiste-réanimateur, Lyon  
Pr Alexandre MEBAZAA, anesthésiste-réanimateur Paris  
Pr Benoît PLAUD, anesthésiste-réanimateur, Caen  
Pr Bruno RIOU, urgentiste, Paris  
Dr Sandrine ROGER-CHRISTOPH, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pr Marc SAMAMA, anesthésiste-réanimateur, 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 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 GIANSILY-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 VINCENELLI 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

Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. : Br J Anaesth. 2005 Nov;95(5):596-602.

**BACKGROUND:** Receiving an allogeneic transfusion may be an independent predictor of mortality for patients undergoing cardiac surgery. Furthermore, these patients utilize 15% of all donated blood in the UK. In our unit, 80% of patients undergoing complex non-coronary cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass (CPB) receive an allogeneic transfusion. Activated recombinant FVII (rFVIIa) may be effective in reducing this need for transfusion. **METHODS:** Twenty patients undergoing complex cardiac surgery were randomized to receive rFVIIa or placebo after CPB and reversal of heparin. **RESULTS:** Two patients in the rFVIIa group received 13 units of allogeneic red cells and coagulation products compared with eight patients receiving 105 units of allogeneic red cells and coagulation products in the placebo group (relative risk of any transfusion 0.26; confidence interval 0.07-0.9; P=0.037). The groups did not differ for adverse events. **CONCLUSION:** Despite major limitations (underpowered study and prone to type I error), we have shown that rFVIIa significantly reduces the need for allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery without causing adverse events.

---

Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VIIa in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions : a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of FVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard hemostatic replacement therapy. Ekert H, Brizard C, Eyers R, Cochrane A, Henning R. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006 Jul;17(5):389-95

We investigated the effectiveness of prophylactic administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa) for cardiopulmonary bypass surgery in children under 1 year old with congenital heart disease (CHD) in a double-blinded, placebo-controlled study. The rFVIIa dose was 40 microg/kg and all patients also received standard haemostatic replacement therapy. The primary endpoint was the time to chest closure from neutralization of heparin with protamine sulphate as this could be most objectively and accurately measured during surgery. Secondary endpoints were volumes of transfused blood, platelet concentrates and fresh-frozen plasma. All adverse events were recorded. In the intention-to-treat analysis there were 76 patients (40 in rFVIIa group and 36 in placebo group). The demographics and severity of CHD were similar in both groups. No benefit of rFVIIa prophylaxis was found in the time to chest closure, which was significantly prolonged in the rFVIIa group (rFVIIa mean +/- SE, 98.8 +/- 27.27 versus 55.3 +/- 29.15, P = 0.0263). In the 41 patients available for a follow-up visit 6 weeks after discharge, the chest closure time was also prolonged in the rFVIIa group (P = 0.0515). There were no significant differences in the secondary endpoints. Adverse events were similar in both groups.

---

Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery : a propensity score-matched case-control analysis. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Ghannam M, Sutton D, van Rensburg A, Karski J. Transfusion. 2005 Jan;45(1):26-34

**BACKGROUND:** Cardiac surgery is occasionally complicated by massive blood loss that is refractory to standard hemostatic interventions. Recombinant factor VIIa (rF-VIIa) is being increasingly used as rescue therapy in such cases, but little information is available on its safety and efficacy for this indication. **STUDY DESIGN AND METHODS:** The outcomes of the first 51 cardiac surgery patients who received rF-VIIa for intractable blood loss (from November 2002 to February 2004) at a single institution according to a standardized clinical guideline were compared to 51 matched control patients, with the control patients identified from a large database and matched based on the propensity for massive blood loss. **RESULTS:** Blood loss and blood product usage were significantly decreased after 2.4 to 4.8 mg of rF-VIIa. In those treated after sternal closure (n = 32), there was a significant reduction in blood loss from the hour before to the hour after treatment: 100 (70, 285) mL (median [25th, 75th percentiles]; p < 0.0001). Except for a slower postoperative recovery and higher incidence of acute renal dysfunction, the adverse event rates were similar between the rF-VIIa-treated patients and their matched controls. **CONCLUSIONS:** These results suggest that rF-VIIa may be an effective rescue therapy for patients with intractable hemorrhage after cardiac surgery. A clinically important risk of stroke or other major thrombotic complications could not be ruled out by our study. Controlled clinical trials with adequate power to detect the impact of rF-VIIa therapy on morbidity and mortality therefore are necessary before one can recommend its routine use in patients undergoing cardiac surgery who have excessive bleeding

---

Recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery. Raivio P, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen AH. Ann Thorac Surg. 2005 Jul;80(1):66-71

**BACKGROUND:** A generalized coagulation disorder after cardiac surgery that is associated with massive postoperative hemorrhage is not completely understood. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) has emerged as a possible "salvage" medication. Limited experience reported in the literature and fears of possible thromboembolic complications make the use of rFVIIa in the treatment of bleeding after cardiac surgery controversial. **METHODS:** We analyzed retrospectively all consecutive cardiac surgical patients who have received rFVIIa in the Helsinki University Hospital in order to evaluate the safety and efficacy of rFVIIa after cardiac surgery in our institution. Altogether, 16 patients were identified from operating room and intensive care unit (ICU) databases. Patient records and operating room and ICU databases were reviewed. **RESULTS:** In this series of high risk patients hospital mortality was high (25%). A definite hemostatic effect was seen after rFVIIa administration in all but three patients (82%). Mean amount of bleeding and amount of platelet and fresh frozen plasma transfusions decreased significantly after rFVIIa administration. Four patients had serious postoperative thromboembolic complications. **CONCLUSIONS:** Recombinant factor VIIa was effective in restoring hemostasis, but thromboembolic complications occurred after rFVIIa use. They may be related to the underlying pathologies and surgery performed. It is possible, however, that rFVIIa treatment contributed to their occurrence.

Recombinant activated factor VIIa as salvage treatment for intractable hemorrhage. Aggarwal A, Malkovska V, Catlett JP, Alcorn K. *Thromb J.* 2004 Nov 5;2(1):9

**BACKGROUND:** Recently, there has been an increased use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) to promote hemostasis in various hemorrhagic conditions. The objective of this study was to determine the outcome of patients treated with rFVIIa who had intractable bleeding associated with cardiac surgery (CSP) or as a result of other causes (OBP). **METHODS:** The medical records of 40 consecutive patients treated with rFVIIa were retrospectively reviewed for blood product use before and after treatment. In all patients, rFVIIa was given only after all other measures to stop bleeding had failed. The number of transfused units of red cells (R), platelets (P), fresh frozen plasma (F), and cryoprecipitate (C) were determined both before and after administration of rFVIIa, and the results compared. Mortality at 4 hours and 30 days was assessed. Patients dying within 4 hours of rFVIIa administration were not evaluable for response. Patient characteristics were also assessed as risk factors for mortality. **RESULTS:** Twelve of 24 CSP survived for more than 4 hours. These 12 patients required an average of 17 units (U) of R, 18 U of P, 18 U of F and 15 U of C pre-treatment compared to an average of 6 U, 10 U, 9 U and 4 U of R, P, F and C respectively, post-treatment. These differences were statistically significant. For the OBP, 11 of 16 survived more than four hours. These 11 patients required an average of 10 U of R, 11 U of P, 14 U of F and 10 U of C pretreatment compared to an average of 1 U, 2 U, 2 U and 0 U of R, P, F, and C respectively, post-treatment. With the exception of C, there was a statistically significant decrease in blood product use following treatment with rFVIIa. Of the survivors in each group, 6 of 12 CSP and 2 of 11 OBP died between 3 and 30 days post-treatment from causes other than bleeding. Mortality at 30 days for CSP and OBP survivors was 50% and 18% respectively, whereas overall 30 day mortality was 75% for CSP and 44% for OBP. **CONCLUSIONS:** rFVIIa is effective in decreasing blood product use and promoting hemostasis in patients with intractable bleeding associated with cardiac surgery and a variety of other causes.

---

## ANNEXE

J.-L. Vincent et al. / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 26 (2007) 145-156

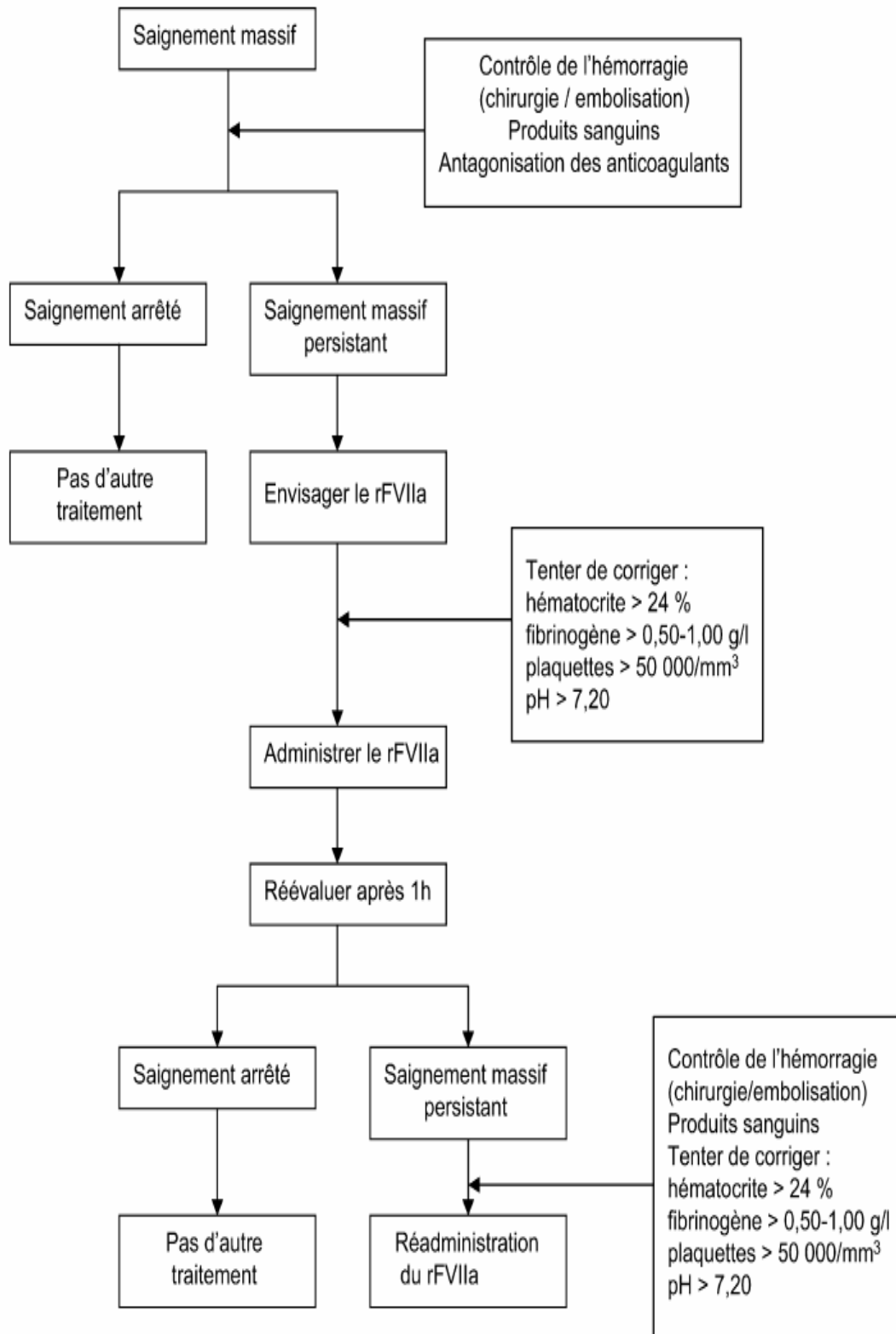


Fig. 1. Algorithme d'utilisation du facteur FVII active recombinant (rFVIIa).