

NOVOSEVEN

Hémorragies par rupture de varices oesophagiennes chez des patients ayant un projet thérapeutique défini (TIPS ou transplantation hépatique) et qui, après l'échec du traitement conventionnel (glypressine et traitement endoscopique), présentent un syndrome hémorragique persistant.

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

L'expérience clinique et les études publiées montrent que dans la plupart des cas une seule injection de 80 µg/kg suffit, parfois une 2^e injection est nécessaire quelques heures après la première. si saignement persistant ou récurrence hémorragique.

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 foetus 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 ou sur les premières pages du Vidal).

- Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 2 ans.

2. ARGUMENTAIRE

En France en 2007, la mortalité par rupture de varices oesophagiennes est de 20% à 6 semaines sur les dernières séries de cas publiées. On dénombre environ 10 000 épisodes par an, avec 10 % d'hémorragie digestive réfractaire au traitement conventionnel et nécessitant la pose d'un TIPS (shunt intra-hépatique porto-systémique) en urgence.

Les deux seules études randomisées en double-aveugle (Bosch 2004, 2007) n'ont pas réussi à montrer l'efficacité du FVII, mais dans les deux cas le NovoSeven® était administré en addition au traitement conventionnel bien conduit comprenant :

- l'utilisation de terlipressine comme agent vasoactif, qui semble plus efficace, et dont les contre-indications sont les mêmes que celles du NovoSeven® (AVC ...),
- la réalisation d'une ligature des varices oesophagiennes plus efficace que la sclérothérapie,
- l'utilisation systématique d'antibiotiques, qui préviennent la récurrence hémorragique.

L'alternative pour contrôler le saignement est la pose d'un TIPS en urgence. Cette procédure est invasive et contre-indiquée chez les malades ayant une cirrhose très sévère ou une encéphalopathie.

On peut admettre l'utilisation du NovoSeven® dans 2 situations exceptionnelles :

- soit en attente d'un TIPS : dans le même centre si le TIPS est disponible aux heures ouvrables, ou dans un autre centre, le FVII permettant de stabiliser le malade pour le transport,
- soit en alternative au TIPS chez des malades ayant une contre-indication au TIPS, mais chez lesquels une transplantation hépatique est envisagée (exemples : malades Child C12 ou plus, thrombose porte ...).

Effet du Novoseven en cas d'hémorragie par rupture de varices oesophagiennes

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Bosch (2004)	Comparative randomisée, double-aveugle versus placebo N = 242 patients cirrhotiques avec (66 %) ou sans saignement gastro-intestinal (29%)	- 8 doses de 100 µg/kg de FVIIa: n = 121 - placebo n = 121 + traitement conventionnel	- J5 - 42 jours post-administration	- échec pour contrôler les saignements gastro-intestinaux après la 1 ^{ère} dose et dans les 24 h post-traitement - échec pour prévenir les saignements récurrents entre 24 h et 5 jours post-administration - décès dans les 5 jours et 42 jours post-traitement	- ↓ du nombre d'échec dans les sous-groupes Child-pugh B et C : . après la 1 ^{ère} dose : p = 0.03 . 24 h post-administration : p = 0.01 . entre 24 h et J5 pour les saignements récurrents : NS - mortalité à 5 jours et 42 jours : NS - % d'effets indésirables : NS

					évènements thrombo-emboliques : 7 dans chaque groupe.
Bosch (2008)	Comparative randomisée double-aveugle N = 256 patients avec hémorragies digestives par rupture des varices gastro-oesophagiennes et saignement actif	rFVIIa : - 600 µg/kg (200 + 4x100) - 300 µg/kg (200 + 100) - placebo + traitement conventionnel		- échec à 24h - échec avec récurrence des saignements à J5 ou décès - mortalité à 42 jours - effets indésirables	- échec à 24h et à J5 : NS - Mortalité à et J5 : NS - Mortalité à J42 : S entre le 1er groupe et le groupe placebo ↓ décès liés aux hémorragies : 40% dans le 1er groupe versus 15 % dans le groupe placebo : p = 0.03 - Evénements thromboemboliques : NS . placebo : 7 . 600 µg/kg : 4 . 300 µg/kg : 2
Romero-Castro (2004)	Rétrospective sur 1 an N = 8 patients avec une hémorragie réfractaire (varices oesophagiennes)	dose unique de 4,8 mg		- hémostase - nombre de décès	- Amélioration de l'hémostase et arrêt des saignements dans tous les cas. - Saignements récurrents : 25 % - Décès : 50 %
Ejlersen (2001)	Ouverte monocentrique N = 10 patients avec cirrhose alcoolique et des saignements des varices oesophagiennes	80 µg/kg (après traitement par terlipressine)	12 h	- temps de prothrombine (TP) - contrôle des saignements - nombre de décès	- TP normalisé en 30 minutes dans tous les cas - Contrôle immédiat des saignements chez tous les patients - aucun décès pendant les 12 heures d'observation Conclusion : une seule dose de FVIIa suffit à contrôler les saignements
Bernstein (1997)	Ouverte Recherche de doses N = 10 patients cirrhotiques en dehors de la phase hémorragique	5 µg/kg 20 µg/kg 80 µg/kg pdt 3 semaines		-TP - aPTT - Plaquettes, fibrinogène, Antithrombine III	- Correction du TP des patients cirrhotiques. Durée de l'effet dose-dépendant - aPTT ↓ S pour les doses de 20 µg/kg et 80 µg/kg - Pas d'effet indésirable

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- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abalde J, Fabricius S, Erhardt E, de Franchis R; European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1123-30

2- J. Bosch, D. Thabut, A. Albillos, N. Carbonell, J. Spicak, J. Massard, G. D'Amico, D. Lebec, R. de Franchis, S. Fabricius, Y. Cai and F. Bendtsen Recombinant factor VIIA (RFVIIA) for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multi-centre randomized double-blind placebo-controlled trial. *Hepatology* 2008.

3-Romero-Castro R, Jimenez-Saenz M, Pellicer-Bautista F, Gomez-Parra M, Arguelles Arias F, Guerrero-Aznar MD, Sendon-Perez A, Herrerias-Gutierrez JM. Recombinant-activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from oesophageal varices. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Apr;2(4):352

4-Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. Scand J Gastroenterol. 2001 Oct;36(10):1081-5

5-Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, Bech R, Hedner U, Schiff ER. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. Gastroenterology. 1997 Dec;113(6):1930-7

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 Jean-François ALBUCHER, 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 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

Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abraldes J, Fabricius S, Erhardtsen E, de Franchis R; European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1123-30

BACKGROUND & AIMS: Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is a severe and frequent complication of cirrhosis. Recombinant coagulation factor VIIa (rFVIIa) has been shown to correct the prolonged prothrombin time in patients with cirrhosis and UGIB. This trial aimed to determine efficacy and safety of rFVIIa in cirrhotic patients with variceal and nonvariceal UGIB. **METHODS:** A total of 245 cirrhotic patients (Child-Pugh < 13; Child-Pugh A = 20%, B = 52%, C = 28%) with UGIB (variceal = 66%, nonvariceal = 29%, bleeding source unknown = 5%) were randomized equally to receive 8 doses of 100 microg/kg rFVIIa or placebo in addition to pharmacologic and endoscopic treatment. The primary end point was a composite including: (1) failure to control UGIB within 24 hours after first dose, or (2) failure to prevent rebleeding between 24 hours and day 5, or (3) death within 5 days. **RESULTS:** Baseline characteristics were similar between rFVIIa and placebo groups. rFVIIa showed no advantage over standard treatment in the whole trial population. Exploratory analyses, however, showed that rFVIIa significantly decreased the number of failures on the composite end point (P = 0.03) and the 24-hour bleeding control end point (P = 0.01) in the subgroup of Child-Pugh B and C variceal bleeders. There were no significant differences between rFVIIa and placebo groups in mortality (5- or 42-day) or incidence of adverse events including thromboembolic events. **CONCLUSIONS:** Although no overall effect of rFVIIa was observed, exploratory analyses in Child-Pugh B and C cirrhotic patients indicated that administration of rFVIIa significantly decreased the proportion of patients who failed to control variceal bleeding. Dosing with rFVIIa appeared safe. Further studies are needed to verify these findings.

Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, D'Amico G, Lebrec D, de Franchis R, Fabricius S, Cai Y, Bendtsen F. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multi-centre randomized double-blind placebo-controlled trial. *Hepatology* 2008.

BACKGROUND AND AIMS : Variceal bleeding is a frequent complication of cirrhosis. Previous trial results (1) suggested that rFVIIa administration may reduce the number of 5-day failures and improve 24-h bleeding control in Child-Pugh B and C cirrhotic patients with variceal bleeding. This trial aimed to determine the efficacy and safety of rFVIIa in patients with advanced cirrhosis and active (oozing/spurting) variceal bleeding. **METHODS :** 256 patients (Child-Pugh > 8; Child-Pugh B = 26%, C = 74%), actively bleeding from gastro-oesophageal varices, were randomized to: placebo; 600 µg/kg rFVIIa (200+4x100 µg/kg); or 300 µg/kg rFVIIa (200+100 µg/kg). The first dose (0h) was given after endoscopy; further doses at 2, 8, 14 and 20h, in addition to standard vasoactive, prophylactic antibiotic and endoscopic treatment. Primary composite endpoint was: failure to control bleeding within 24h, or failure to prevent 5-day rebleeding, or death. Secondary endpoints included adverse events and 42-day mortality. **RESULTS :** Baseline characteristics were comparable between groups. rFVIIa administration did not improve the efficacy of standard treatment (Table). There was no significant difference in 5-day mortality between groups; however, 42-day mortality was significantly lower in the 600 µg/kg rFVIIa group compared with placebo, and deaths due to bleeding were reduced from 40% (placebo) to 15% (600 µg/kg rFVIIa). Adverse events were comparable between groups, as were overall thromboembolic events (7 vs. 4 vs. 2 venous thrombotic events; 0 vs. 1 vs. 2 arterial events in placebo, 600 µg/kg and 300 µg/kg group, respectively). **CONCLUSIONS :** No significant difference in the primary endpoint was observed between groups; however, treatment with 600 µg/kg rFVIIa significantly reduced 42-day mortality. Adverse events were comparable across groups.

Romero-Castro R, Jimenez-Saenz M, Pellicer-Bautista F, Gomez-Parra M, Arguelles Arias F, Guerrero-Aznar MD, Sendon-Perez A, Herrerias-Gutierrez JM. Recombinant-activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from oesophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Apr;2(4):352

BACKGROUND AND AIMS: There are several treatment options for gastroesophageal variceal hemorrhage. In severe cases, bleeding persists and is associated with a dismal outcome. The coagulation disorders might be correlated with risk of bleeding in patients with portal hypertension. The administration of activated recombinant factor VII corrects prothrombin time transiently in nonbleeding patients with cirrhosis as well as in bleeding ones. The aim of this study was to assess the hemostatic efficacy of activated recombinant factor VII in bleeding esophageal varices. **METHODS:** Between May 2001 and September 2002, 112 patients with cirrhosis and an episode of acute esophageal variceal bleeding were admitted. On an open basis with a single intravenous dose of 4.8 mg of recombinant factor VII, we treated 8 patients experiencing severe and active hemorrhage from esophageal varices unresponsive to pharmacologic therapy, endoscopic therapy, or balloon tamponade.

RESULTS: Eight (7%) of 112 patients met entry criteria. Hemostasis was achieved in all the cases after recombinant activated factor VII therapy. Rebleeding and mortality rates were 25% and 50% (2 and 4 patients), respectively. **CONCLUSIONS:** In our experience, recombinant activated factor VII achieves hemostasis in bleeding esophageal varices unresponsive to standard treatment.

Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. [Scand J Gastroenterol](#). 2001 Oct;36(10):1081-5

BACKGROUND: Patients with cirrhosis have low levels of coagulation factors, the most pronounced deficiency being that of FVII. This may compromise haemostasis during bleeding from ruptured oesophageal varices. The objective of this trial was to evaluate the effect of rFVIIa on prothrombin time in cirrhosis patients with ongoing variceal bleeding. Safety, including signs of DIC, was monitored. **METHODS:** The study is a single centre, open-label trial. Ten consecutive patients with known alcoholic cirrhosis and oesophageal variceal bleeding were included. The patients received routine treatment, including Terlipressin. Each patient received one i.v. injection of rFVIIa (80 microg/kg bw). The study observation time was 12 h per patient. **RESULTS:** The mean age of the patients was 48 years (8 men and 2 women). The cirrhosis was classified as Child B in 5 patients and Child C in 5. At baseline, all patients had prothrombin time levels above the normal range, and all but one had FVII coagulation activity (FVII:C) levels below the normal range. rFVIIa normalized the prothrombin time in all patients within 30 min. The effect lasted for more than 4 h in 7 patients, and for about 2 h in the remaining 3 patients. Immediate bleeding control was obtained in all patients, and no patient died within the study time. There was no sign of DIC. **CONCLUSIONS:** rFVIIa is effective in transiently reversing the prolonged prothrombin time in cirrhosis patients with haematemesis from varices. This indicates a potential of improving haemostasis and survival in patients with compromised coagulation due to liver disease.

Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, Bech R, Hedner U, Schiff ER. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. [Gastroenterology](#). 1997 Dec;113(6):1930-7

BACKGROUND & AIMS: Cirrhotic patients with a prolonged prothrombin time (PT) are known to have low levels of factor VII. Because the current modalities to correct this problem are not ideal, recombinant factor VIIa (rFVIIa) may be useful in correcting the prolonged PT observed in the coagulopathy of cirrhosis. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of rFVIIa in nonbleeding volunteer patients with the coagulopathy of cirrhosis. **METHODS:** A preliminary, single-center, dose-escalation trial was performed. Cirrhotic patients with a PT of > 2 seconds above the upper limit of the reference value received an intramuscular injection of vitamin K. Ten patients whose PT did not correct to within 2 seconds above the control of the upper limit of the reference value were given three successive dosages of rFVIIa (5, 20, and 80 micrograms/kg) during a 3-week period. **RESULTS:** The mean PT transiently corrected to normal in all three dosage groups. No adverse effects were noted. There was no evidence of the induction of disseminated intravascular coagulation. **CONCLUSIONS:** This preliminary trial shows rFVIIa to be effective in transiently reversing the prolonged PT in a select group of nonbleeding cirrhotic patients. These preliminary observations support conducting a large-scale efficacy trial.

