

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

EPTACOG ALFA

Nom commercial :

NOVOSEVEN®

OMEDIT IDF 2023

Version : 16

Création : Novembre 2005

Révision : Novembre 2023

RCP Novoseven®

INDICATIONS AMM

- Traitement des épisodes hémorragiques et prévention des hémorragies **survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives** pour les groupes de patients suivants :
 - chez les patients ayant une **hémophilie congénitale avec inhibiteurs** dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB)
 - chez les patients ayant une **hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnesticque à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible**
 - chez les patients ayant une **hémophilie acquise**
 - chez les patients ayant un **déficit congénital en FVII**
 - **Thrombasthénie de Glanzmann**, avec une absence de réponse antérieure ou actuelle, aux transfusions plaquettaires, ou lorsque les plaquettes ne sont pas rapidement disponibles» (nouveau libellé AMM (20/11/2018 ; Assesment report¹) en attente d'évaluation par la HAS/CT). *Pour rappel, libellé de l'indication antérieure : « thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires ».*

AMM Européenne

- 23/02/1996, 27/01/2004 (extensions : thrombasténie de Glanzmann et déficit congénital en facteur VII), 25/04/2008 (nouvelles formulations), 28/10/2010 (dosage à 8 mg) ; 20/11/2018 (modification libellé AMM : thrombasténie de Glanzmann)

Avis HAS/CT

- 24/11/2004 (thrombasténie de Glanzmann et déficit congénital en facteur VII)

SMR important

ASMR I (majeure) dans la thrombasténie de Glanzmann. Il permet de traiter des patients en échec thérapeutique dont le pronostic vital peut-être immédiatement engagé.

ASMR V dans le déficit congénital en facteur VII par rapport au Facteur VII d'origine plasmatique (*NB : il s'agit du Facteur VII plasmatique LFB qui n'est plus commercialisé*)

Agrément aux collectivités ■ JO 15/03/2013

Liste en sus ■ JO 20/06/2013

Rétrocession ■ JO 08/08/2013

Pertinence scientifique :

► **Registre F7HAEM-3578** (déficit congénital FVII) : la dose médiane utilisée en prophylaxie à long terme des épisodes hémorragiques chez 22 enfants (de moins de 12 ans) présentant un déficit en FVII et un phénotype clinique sévère était de 30 µg/kg (de 17 µg/kg à 200 µg/kg ; avec une fréquence médiane de 3 injections par semaine (allant de 1 à 7). Dans le même registre, 3 patients sur les 91 ayant subi une intervention chirurgicale ont présenté des événements thromboemboliques.

► **Registre F7GLANZ/F7HAEM-3521** (international, prospectif, observationnel) destiné à évaluer l'efficacité et l'innocuité de rFVIIa chez les patients atteints de thrombasténie de Glanzmann avec une absence de réponse antérieure ou actuelle, aux transfusions plaquettaires. 133 patients présentant une thrombasthénie de Glanzmann traités par NovoSeven, ont été inclus. Le traitement par NovoSeven, seul ou en association à des antifibrinolytiques et/ou des plaquettes, a été défini comme efficace lorsque le saignement était arrêté pendant au moins 6 heures. Les taux d'efficacité étaient de 81 % et 82 % respectivement chez les patients présentant ou non une absence de réponse aux transfusions plaquettaires et de 77 % et 85 % respectivement chez les patients présentant un statut sérologique d'anticorps positif ou négatif (le statut sérologique positif indique une réponse positive à au moins une administration). *Key NS et al, 1998 ; Shapiro AD et al, 1998 ; Hay CR et al, 1997 ; Baudo F et al, 2004 ; Berettini 2001 ; Mariani G Vox Sang 1999 ; Poon Blood 1999, Poon Seminars 2001 ; d'Oiron 2000, Poon 2004, Poon et al 2015, Di Minno et al 2015*

► **PNDS « Déficiets rares en protéines de la coagulation » 2021** élaboré par Centre de Référence Hémophilie et autres déficiets constitutionnels en protéines de la coagulation

► **PNDS « Hémophilie » 2019**, élaboré par le Centre de Référence Hémophilie et autres déficiets constitutionnels en protéines de la coagulation (filère MHEMO).

¹Précisions relatives à la variation du libellé d'AMM présentent dans l'Assesment Report :

- efficacité « hémostatique » de NovoSeven® identique dans les différents sous-groupes (patients réfractaires et non réfractaires aux transfusions plaquettaires, patients possédant ou non des Ac anti-GPIIb-IIIa ou HLA) → suppression de cette mention,

- il existe un besoin médical permettant de limiter le recours aux transfusions plaquettaires afin de limiter les risques d'immunisation.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

EPTACOG ALFA

Nom commercial :

NOVOSEVEN®

OMEDIT IDF 2023

Version : 16

Création : Novembre 2005

Révision : **Novembre 2023**

En présence d'un inhibiteur au-delà de 5 UB/ml chez un patient hémophile, il est souvent nécessaire de recourir à d'autres stratégies thérapeutiques qui court-circuitent l'effet de l'inhibiteur, tels que les « **agents by-passant** » qui induisent la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des FVIII et FIX :

- le Complexe Prothrombique Activé ou CCPa (FEIBA®) d'origine plasmatique
- **eptacog alfa (rFVIIa) (NovoSeven®) ou facteur VII activé d'origine recombinante**
- emicizumab (HEMLIBRA®) : anticorps monoclonal humanisé

► **PNDS « Thrombasthénie de Glanzmann et pathologies plaquettaires apparentées » 2019**, élaboré par le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP).

Concernant le traitement du **patient immunisé** : Le rFVIIa est à **privilégier** en cas d'absence de réponse antérieure, ou actuelle, **aux transfusions plaquettaires, d'immunisation anti-GPIIb/IIIa ou anti-HLA**, ou lorsque les **concentrés plaquettaires ne sont pas rapidement disponibles**.

- Un **avis spécialisé** auprès du centre habituel de prise en charge du patient est recommandé pour conforter l'indication du rFVIIa (NovoSeven®). La prise en charge est **multidisciplinaire**. La **coordination des soins est assurée par le médecin référent** et dans la mesure du possible **au sein d'un des centres du réseau des CRPP ou CRC-MHC de la filière MHEMO**.

-À l'heure actuelle, le rFVIIa **n'a pas d'AMM** dans le traitement des pathologies plaquettaires sévères **apparentées** à la TG.

-Bien que l'administration concomitante de plusieurs traitements hémostatiques notamment de rFVIIa et d'acide tranexamique (Exacyl®) soit possible, il convient de rester vigilant quant au **risque thrombotique** selon les circonstances, en particulier si cette association est prolongée.

-L'utilisation **hors-AMM** du rFVIIa dans la TG peut se discuter, **en particulier chez les patients à haut risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa**. Elle concerne plus particulièrement le **sujet jeune**, et surtout les **femmes en âge de procréer**, du fait du risque lié aux anticorps anti-GPIIb/IIIa en cas de grossesse.

-Les transfusions plaquettaires ou le rFVIIa doivent être administrés **aussi longtemps que le risque hémorragique sur le site opératoire est jugé important** : quelques heures à 1-2 jours pour des actes invasifs mineurs, plusieurs jours pour des chirurgies majeures ou la biopsie d'un organe profond (rein, foie). Ce traitement justifie la prolongation de l'hospitalisation au-delà des durées habituelles.

-Le rFVIIa est également recommandé lors de l'accouchement, en pré-opératoire en cas de geste invasif.

Hors-AMM, l'utilisation du rFVIIa en **première intention** peut être discutée **en dehors de ce cadre strict**, en l'absence d'état réfractaire connu lorsqu'il existe une immunisation anti-plaquettaire, voire en l'absence d'immunisation, lorsque la prévention de cette dernière est jugée essentielle pour l'avenir du patient (mutation à haut risque d'immunisation, avenir obstétrical).

- Traitement des **hémorragies du post-partum sévères** lorsque les utérotoniques sont insuffisants pour obtenir une réponse hémostatique.

AMM Européenne

■ 24/05/2022

Avis HAS/CT

■ [19/07/2023](#)

[SMR faible, ASMR V – avis favorable au remboursement](#)

Agrément aux collectivités

■ NON

Liste en sus

■ NON

Pertinence scientifique :

► **EMA/EPAR** : Essai clinique en ouvert, multicentrique, destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité de NovoSeven chez 84 femmes présentant une hémorragie du post-partum sévère. Les patientes ont été randomisées, soit pour un traitement avec une dose unique de 60 µg/kg de NovoSeven (en plus des soins standards ; N = 42), soit pour un traitement de référence (soins standards seuls ; N = 42), après échec des utérotoniques (sulprostone). Le fibrinogène et l'acide tranexamique faisaient partie des soins standards. Il a été considéré que l'hémorragie avait cessé (= succès du traitement) si diminution du débit estimé de la perte sanguine à moins de 50 ml par 10 minutes dans les 30 minutes suivant la randomisation. Si l'hémorragie n'était pas contrôlée ou réfractaire, des procédures invasives étaient envisagées. Dans l'analyse primaire, moins de femmes du groupe NovoSeven (21 vs 35) ont subi au moins une procédure d'embolisation et/ou de ligature par rapport au groupe de référence, ce qui correspond à une réduction relative statistiquement significative de 40 % du risque pour le groupe NovoSeven par rapport au groupe de référence [risque relatif = 0,60 (intervalle de confiance à 95% : 0,43 - 0,84 ; p = 0,0012)]. Dans le groupe de référence, 8 des 42 patientes ont reçu NovoSeven tardivement, à titre de traitement compassionnel, dans le but d'éviter une hystérectomie d'hémostase, ce qui a réussi dans 2 cas.

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNEL (EX-RTU)

- Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B, adultes et enfants avec inhibiteurs hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

Les situations cliniques pour lesquelles NOVOSEVEN est la seule molécule adaptée à la prophylaxie sont les suivantes :

- Hémophilie B avec inhibiteurs et antécédents de choc anaphylactique,
- Hémophilie A ou B avec inhibiteurs chez qui la réponse anamnesticque doit être évitée,
- Hémophilie A ou B avec inhibiteurs et abord veineux difficile,
- Hémophilie A ou B avec inhibiteurs présentant une inefficacité clinique et/ou une intolérance au complexe prothrombique activé.

ANSM :

- Protocole de suivi des patients (13/07/2017)
- RTU établie le 03/07/2017. Début le 02/11/2018 (Modalités de prise en charge : JO 31/10/2018/Prix : JO 31/10/2018). Durée 3 ans.

Pertinence scientifique :

► **Etude Konkle (2007)** : multicentrique randomisé en double-aveugle prospectif en groupes parallèles avec rFVIIa recombinant selon 2 régimes thérapeutiques (90 µg/kg/j ou 270 µg/kg/j) administrés en prophylaxie secondaire chez des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs ayant une fréquence élevée de saignements.

Le critère principal d'efficacité est le nombre de saignements/mois pendant 3 mois comparé au traitement en période de pré-prophylaxie. Parmi les 22 patients (adulte et enfant) inclus, une réduction significative du taux de saignements spontanés est observée : 45% (de 5,6/mois à 3/mois) à la dose de 90 µg/kg de rFVIIa et 59% (de 5,3/mois à 2,2/mois) à la dose de 270 µg/kg de rFVIIa par rapport au traitement à la demande. (Pas de différence entre les 2 doses).

► **Etude PROPACT (Young et al, 2012) observationnelle rétrospective** évaluant la prophylaxie secondaire chez des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs. Le principal critère d'efficacité est le nombre de saignements/mois. Parmi les 74 patients inclus, une réduction significative des saignements de 46% (de 1,37/mois à 0,74/mois) dans la population totale est observée ainsi qu'une réduction significative des saignements de 52% (de 2,1/mois à 1,01/mois) dans la population avec saignements fréquents (n=36)

► **Revue Cochrane (Chai-adisaksopha C et al, 2017) relative à l'utilisation d'agents bypassants en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs.** Le critère principal d'efficacité est le nombre de saignements/mois pendant 3 mois comparé au traitement en période de pré-prophylaxie. Cette revue suggère, l'utilisation d'agents bypassants (NOVOSEVEN®/rFVIIa, FEIBA°/Concentré de complexe prothrombique activé/APCC) réduit les événements hémorragiques, les saignements intra-articulaires et le nombre d'articulations touchées. Aucune différence sur la qualité de vie n'a été observée (schéma d'administration, dose). Aucune différence significative n'a été observée selon la dose administrée.

Ex - PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES TEMPORAIRES

- Syndrome hémorragique en obstétrique : 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/mm³ et fibrinogène >0,5g/l),
 - après embolisation et/ou ligatures vasculaires,
 - et éventuellement avant hystérectomie,
 - chez les patientes ne pouvant être incluses dans le PHRC en cours.

Ex - PTT

■ RBU NovoSeven® avril 2008

Le NovoSeven® utilisé en dernier recours permet d'arrêter le syndrome hémorragique dans la majorité des cas publiés. Il n'y a pas à ce jour de données concernant l'administration «précoce» du NovoSeven® avant les gestes invasifs d'hémostase chirurgicale ou d'embolisation. Un PHRC est en cours (Dr Jean-Christophe Gris CHU Nîmes, coordinateur) : l'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet de l'administration précoce après le début de l'hémorragie en comparaison à une administration de sauvetage pour éviter une hystérectomie, après embolisation ou ligature. En raison de la gravité de la situation, l'administration du NovoSeven® est temporairement acceptable en cas de persistance de l'hémorragie malgré une prise en charge conforme aux RPC de la HAS. Une utilisation de NovoSeven® reste possible pendant ou après hystérectomie si besoin.

Les patientes bénéficiant de ce PTT, sont des 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).

Pertinence scientifique : Ahonen et al, 2005 ; Baudo et al, 2006 ; Pepas et al, 2006 ; Sobieszczyk 2006 ; Alfirvic et al, 2007.

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

Ex - PTT ■ RBU NovoSeven® avril 2008

Pertinence scientifique :

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 traitement n'est pas accessible à la chirurgie (transfusion de plaquettes, vérification des facteurs de la coagulation, NovoSeven® à envisager si le patient continue de saigner), en réanimation (transfusion de plaquettes, vérification des facteurs de la coagulation, reprise chirurgicale, NovoSeven® à envisager si le patient continue de saigner).

Diprose et al, 2005 ; Ekert et al, 2006 ; Karkouti et al, 2005, Raivio et al, 2005 ; Aggarwal et al, 2004.

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

Ex - PTT ■ RBU NovoSeven® avril 2008

Pertinence scientifique :

Les deux seules études randomisées en double-aveugle 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 (terlipressine, ligature des varices œsophagiennes, utilisation systématique d'antibiotiques). L'alternative pour contrôler le saignement est la pose d'un TIPS (anastomose ou Shunt Porto systémique Intra hépatique Transjugulaire) 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 de NovoSeven® dans 2 situations exceptionnelles :

-soit en attente d'un TIPS

-soit en alternative au TIPS chez les malades ayant une contre-indication au TIPS, mais chez lesquels une transplantation hépatique est envisagée.

Bosch et al, 2004, 2008 ; Romero-Castro et al, 2004 ; Ejlersen et al, 2001 ; Bernstein et al, 1997.

SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Hémorragie intracrânienne avec engagement du pronostic vital

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ RBU NovoSeven® 02/2010

Pertinence scientifique :

Les hémorragies intracrâniennes peuvent être d'origine traumatique ou apparemment spontanée. Ces dernières sont dues soit à l'artériosclérose (souvent d'origine hypertensive), soit à l'amylose vasculaire cérébrale. Des études randomisées en double-aveugle ne montrent aucune modification significative du taux de mortalité à 90 jours (après ajustement des diverses variables) pour une dose de NovoSeven® de 80 µg/kg. Un effet significatif apparaît pour la plus forte dose (160 µg/kg). Une étude internationale de phase III (FAST), multicentrique, en double-aveugle étudiant les doses de 20 et 80 µg/kg versus placebo chez 821 patients a été publiée en 2008. Le critère principal étudié est la mortalité ou l'incapacité sévère à 90 jours. Les résultats de cette étude montrent une réduction significative des saignements intracrâniens dans le groupe traité par rapport au groupe placebo et une amélioration fonctionnelle et neurologique 15 jours après l'hémorragie mais **aucune amélioration n'est observée sur la mortalité et le handicap au terme de l'étude, c'est-à-dire 90 jours après la survenue de l'hémorragie**, ce dernier point étant l'objectif principal de l'étude. Par ailleurs, **un risque thromboembolique** (infarctus du myocarde et infarctus cérébral) a été observé dans le groupe « 80µg/kg » et plus particulièrement chez les personnes âgées.

Cette situation est qualifiée « non acceptable » en raison d'une balance bénéfico-risque défavorable. Notons que le rapport bénéfico-risque est également défavorable chez les patients recevant des anti vitamines K et traités par NovoSeven® pour accident hémorragique intracrânien. Dans cette situation, l'alternative thérapeutique est le PPSB
Mayer SA et al, 2008, 2006 et 2005.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

EPTACOG ALFA

Nom commercial :

NOVOSEVEN®

OMEDIT IDF 2023

Version : 16

Création : Novembre 2005

Révision : **Novembre 2023**

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE A ÉTÉ RÉALISÉE

- Assistance circulatoire et cœur artificiel

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU AFSSAPS avril 2008

Pas d'article publié en 2008 évaluant l'effet du Novoseven® dans le cadre d'un cœur artificiel. Il est à noter qu'il existe un registre français des patients recevant du Novoseven® dans cette situation (Pr Mazucotelli à Strasbourg).

- Autres déficits constitutionnels de la coagulation ou des plaquettes avec présence d'inhibiteur chez des patients en situation d'impasse thérapeutique (déficit constitutionnel en FV avec inhibiteur dirigé contre le FV. Maladie de Bernard Soulier avec anticorps dirigé contre la glycoprotéine GPIb)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU NovoSeven® avril 2008

Pour toutes ces pathologies, l'analyse de la littérature en 2008 ne retrouvait que des cas rapportés avec une amélioration clinique suite à l'administration de NovoSeven® → L'administration du NovoSeven® ne doit se faire qu'au cas par cas sous la conduite d'un centre spécialisé pour la prise en charge des maladies hémorragiques (centre régional d'hémophilie. Centres de référence et de compétences pour les affections concernées).

- Chirurgie orthopédique, thoracique ou abdominale majeures

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU AFSSAPS avril 2008

L'analyse des études randomisées double-aveugle en 2008 n'a pas montré de résultats significatifs quant à la diminution de sang perdu ou la diminution de perfusion de produits sanguins suite à l'utilisation de NovoSeven® en prophylaxie dans ce cadre de chirurgies → pas de place en 2008 en prophylaxie pour diminuer le nombre et le volume de transfusion, mais uniquement en dernier recours et au cas par cas pour traiter les hémorragies au cours des chirurgies.

- Hémophilie A ou B sans inhibiteurs

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU NovoSeven® avril 2008

L'analyse de la littérature en 2008 n'a retrouvé aucune étude ou cas rapporté sur l'utilisation du NovoSeven®.

- Hématome rétro-péritonéal présentant les critères de gravité habituellement définies dans le syndrome du compartiment

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU AFSSAPS avril 2008

L'insuffisance de données de la littérature en 2008 n'a pas permis d'évaluer le rapport bénéfice/risque du NovoSeven® dans le traitement des hématomes rétro péritonéaux présentant des caractères de gravité habituellement définis dans le syndrome du compartiment.

- Maladie de Willebrand chez les patients ayant développé un allo anticorps anti-VWF.

HAS/Centre de référence de la Maladie de Willebrandt

■ PNDS « Maladie de Willebrand » 2021

Les thérapeutiques susceptibles d'être utilisées chez le patient atteint de MW de type 3 qui a développé un allo anticorps anti-VWF (FVIII recombinant, FVII activé recombinant) sont actuellement considérées par l'ANSM et la HAS comme des situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les indications sont à discuter au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence, et la décision doit être consignée dans le dossier du patient.

- Maladie de Willebrand acquise et de type 3 avec inhibiteur dirigé contre le facteur de Willebrand en cas d'échec du traitement (injection de Minirin® et/ou concentré de FVIII sans facteur de Willebrand)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU AFSSAPS avril 2008

(Facteur VIII + facteur Willebrand) seraient efficaces chez plus de 30% des patients ayant une hémophilie acquise. En cas de maladie de Willebrand acquise, les concentrés de FVIII/vWF sont globalement efficaces, sauf en cas d'association à un syndrome myéloprolifératif ; un traitement complémentaire par facteur VIII purifié doit être utilisé lorsque le déficit en facteur VIII est inférieur à 40 % ; la desmopressine est efficace, même transitoirement, chez au moins 30% des patients.

Il est rappelé que le traitement d'un évènement hémorragique par facteur de Willebrand au cours d'une maladie de Willebrand acquise est temporairement acceptable en cas d'échec, de contre-indication ou de limite à l'utilisation des autres traitements, dont la desmopressine (cf. PTT Facteur Willebrand humain).

Le FVII activé recombinant a été rapporté comme efficace chez quelques patients, permettant de faire face à une impasse thérapeutique.

- Prévention de l'hémorragie non liée à l'hémophilie

L'agence canadienne d'évaluation (CADTH) a publié en février 2010 une étude méthodique clinique et économique sur le Facteur VII activé recombinant dans la prévention de l'hémorragie non liée à l'hémophilie

Sa conclusion est la suivante : L'utilisation du rFVIIa pour prévenir l'hémorragie non liée à l'hémophilie ne se base pas sur des données probantes. Les avantages de l'utilisation du rFVIIa pour prévenir l'hémorragie dans les cas de transplantation du foie, de prostatectomie ou de chirurgies cardiaques ne s'appuient pas sur des données probantes. On ne connaît pas les risques d'effets indésirables qu'entraîne le rFVIIa chez le patient cardiaque. Les données probantes sur le rapport coût-efficacité ne sont pas concluantes.

- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte

HAS ■ **PNDS Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte (05/2017)**

Actualisation du PNDS publié en 2009 : « Ce traitement extrêmement coûteux n'a été rapporté comme efficace sur les signes hémorragiques que dans des observations isolées. Son utilisation peut cependant être envisagée précocement, en association avec les transfusions de plaquettes, dans des **situations d'extrême gravité** avec mise en jeu immédiate du pronostic vital, en concertation avec le médecin spécialiste. La très courte demi-vie, le risque potentiel de thrombose et le coût élevé sont des facteurs limitants. »

- Syndrome hémorragique grave en traumatologie : traumatismes graves (thorax, abdomen, bassin) qui après chirurgie et/ou embolisation présentent dans les premières 24h une persistance de l'hémorragie avec saignement actif et persistant.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU AFSSAPS avril 2008

Une **extension d'AMM** a été sollicitée par le laboratoire dans cette indication mais **a fait l'objet d'un AVIS NEGATIF du CHMP** de l'EMA en raison de la **faiblesse ou de l'absence de preuve clinique d'efficacité**, d'une **probable dose-dépendance des effets indésirables graves** de type thrombotique alors que les effets positifs paraissent peu dose-dépendants.

Les traitements conventionnels de la coagulopathie comprennent le remplissage pour maintenir le volume sanguin circulant et l'administration de produits dérivés du sang afin de remplacer les composants du sang perdus au cours de l'hémorragie.

Dans une étude ouverte menée chez 36 patients traumatisés présentant une hémorragie persistante, le FVIIa a été efficace chez 72% d'entre eux, avec un taux de survie de 61%. Une deuxième étude prospective ouverte et comparative a montré une diminution significative de la transfusion des concentrés de globules rouges, des plaquettes et de cryoprécipité chez 29 patients. L'étude, qui a inclus 81 patients souffrant de coagulopathies secondaires à un traumatisme a permis d'arrêter le saignement dans 75% des cas.

Dans les études randomisées en double-aveugle *versus* placebo, la diminution du nombre de concentrés de globules rouges transfusés n'est significative que chez les patients victimes d'un traumatisme fermé survivant plus de 48h, de même que l'incidence des SDRA.

Martinowitz et al. (2005) ; Harrisson et al. (2005) ; Dutton et al. (2004) ; Boffard et al. (2005) ; Rizoli et al. (2006).

- **Syndrôme MYH9** : prévention des saignements au cours de la biopsie rénale ou en cas de greffe rénale

HAS/Centre de référence des pathologies plaquettaires constitutionnelles ■ **PNDS Syndrôme MYH9 10/2021**

Il n'existe pas de cas rapportés ayant utilisé le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (eptacog alpha, Novoseven®) en prévention des saignements au cours de la biopsie rénale ou en cas de greffe rénale dans le contexte du syndrome MYH9. Le rFVIIa a cependant déjà été utilisé en phase aigüe de saignement après une biopsie et s'est révélé efficace

dans différentes situations de sauvetage dans le cadre de la transplantation rénale. Ce traitement peut donc être considéré en cas de présence d'anticorps anti-plaquettes ou de difficultés d'approvisionnement en CP.

Références

- 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
- Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anesth*. 2005 May;94(5):592-5
- Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F, Ahonen J, Bremme K, Bodker B, Magnüsdottir 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
- Baudo F, Cimi 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
- 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
- Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y ; Novoseven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients : two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005 Jul;59(1):8-15; discussion 15-8
- Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J., Massard J., D'Amico G., Lebrec D., de Franchis R., Fabricius S., Cai Y.and 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
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Abillos A, Gonzales 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
- Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins – Hémophilie. 2019 – Version n°3
- Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP). Protocole National de Diagnostic et de Soins – Thrombasthénie de Glanzmann et pathologies plaquettaires apparentées. 2019
- Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors.
- Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011441.
- Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, Bindslev N, Di Minno MN, Poon MC; Glanzmann Thrombasthenia Registry Investigators. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Haematologica*. 2015 Aug;100(8):1031-7. doi: 10.3324/haematol.2014.121475. Epub 2015 May 22.
- 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
- Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, Scalea TM. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004 Oct;57(4):709-18; discussion 718-9
- Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreassen 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
- Ekert H, Brizard C, Eyers 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 or FVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard hemostatic replacement therapy.
- Friederich PW, Henry CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, Buller HR, Levi M. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retroperic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2003 Jan 18;361(9353):201-5
- Harrison TD, Laskosky J, Jazaeri O, Pasquale MD, Cipolle M. "low-dose" recombinant activated factor VII results in less blood and blood product use in traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2005 Jul;59(1):150-4
- 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

- Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MJ. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *ThrombHaemost.* 2007; 5(9): 1904-13.
- Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, Garcia-Valdecasas JC, McAlister V, Mirza DF; rFVIIa OLT Study Group. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation *Liver Transpl.* 2005 Aug;11(8):973-9
- Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malago M, Jayr C, Cherqui D, Anthuber M, Mirza DF, Kuhlman L, Bechstein WO, Diaz JC, Tartiere J, Eyraud D, Fridberg M, Erhardtsen E, Mimoz O. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial *Anesthesiology.* 2005 Feb;102(2):269-75
- Martinowitz U, Michaelson M;The Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. Guidelines for the use of recombinant activated FVIIa in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa task Force..*J Thromb Haemost* 2005 Apr;3(4):640-8
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358 (20):2127-37
- Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis SM, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; United States NovoSeven ICH Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care.* 2006;4 (3):206-14
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage *N Engl J Med.* 2005 Feb 24;352(8):777-85
- Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage *Stroke.* 2005 Jan;36(1):74-9. Epub 2004 Nov 29
- 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
- Planinsic RM, van der Meer J, Tesla G, Grande L, Cadela A, Porte RJ, Ghobrial RM, Isoniemi H, Schelde PB, Erhardtsen E, Klintmalm G, Emre S. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease *Liver Transpl.* 2005 Aug;11(8):895-900
- Poon MC, d'Oiron R, Zotz RB, Bindslev N, Di Minno MN, Di Minno G; Glanzmann Thrombasthenia Registry Investigators. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica.* 2015 Aug;100(8):1038-44. doi: 10.3324/haematol.2014.121384. Epub 2015 May 22.
- 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
- Raivo P, Suojäranta-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
- Raobaikady R, Redman J, Ball JA, Maloney G, Grounds RM. Use of activated recombinant activated factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2005 May;94(5):586-91. Epub 2005 Feb 25
- Rizoli SB, Boffard KD, Riou B, Warren B, Iau P, Kluger Y, Rossaint R, Tillinger M, Group NS. Recombinant activated FVII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials *Crit Care.* 2006 Dec 21;10(6):R178
- Romero-Castro R, Jimenez_Saenz M, Pellicer-Bautista F, Gomez-Parra M, Arguelles Arias F, Guerrero-Aznar MD, Sendon-PPerez 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
- Shao YF, Yang JM, Chau GY, Sirivatanauksorn Y, Zhong SX, Erhardtsen E, Nivatvongs S, Lee PH. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg.* 2006 Feb;191(2):245-9
- 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
- Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, Blanchette V. PROPACKT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res.* 2012;130(6):864-70.