



numéro 82  
mars 2006

### Facteur VII activé recombinant pour le traitement des troubles hémorragiques non héréditaires

#### Sommaire

- ✓ **Le facteur VII activé recombinant (FVIIar) est homologué au Canada pour la prévention et le traitement des saignements chez les hémophiles, mais il est de plus en plus utilisé pour réprimer les saignements chez les non-hémophiles pendant une chirurgie ou pour le traitement d'un traumatisme grave ou d'une hémorragie cérébrale (HC).**
- ✓ **Au cours d'un essai clinique, il y a eu une baisse significative de la mortalité chez les patients présentant une HC traitée par le FVIIar. Au cours d'un autre essai, l'administration de FVIIar a significativement réduit le nombre de patients ayant subi un traumatisme qui ont eu besoin de transfusions sanguines massives, mais il n'y a pas eu de différence significative quant à la mortalité.**
- ✓ **Des essais contrôlés et randomisés ayant la puissance voulue devront être menés pour clarifier l'efficacité et l'innocuité du FVIIar contre les troubles non hémorragiques. Des essais de phase III sur l'HC et le traumatisme sont en cours.**
- ✓ **Il est possible que le FVIIar puisse être administré aux non-hémophiles, surtout si son efficacité clinique et son rapport coût-efficacité peuvent être établis.**

#### La technologie

Également connu sous le nom d'eptacog alfa (activé), le FVIIar est un agent hémostatique mis au point par génie génétique qui sert à la prévention et au traitement des saignements chez les hémophiles. Il est fabriqué par Novo Nordisk au Danemark et vendu sous le nom de NiaStase® au Canada. À l'extérieur du Canada, il est vendu sous le nom de NovoSeven®. Le médicament aide à réprimer les saignements en accroissant la formation de thrombine, enzyme essentielle à la coagulation sanguine. Il agit au site de la lésion en formant des complexes avec la protéine exposée appelée facteur tissulaire, et à la surface des plaquettes activées<sup>1,2</sup>.

#### Stade de la réglementation

En février 1999, Santé Canada a homologué NiaStase® pour le traitement des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A ou B présentant des inhibiteurs des facteurs de coagulation VIII ou IX<sup>3</sup>. NovoSeven® a été homologué pour la même indication aux États-Unis en mars 1999<sup>4</sup> et en Union européenne en février 1996<sup>5</sup>. En octobre 2003, l'homologation en Union européenne a été élargie pour comprendre les patients présentant un déficit en facteur VII et une thrombasthénie de Glanzmann<sup>6</sup>. En 2005, l'indication de déficit congénital en facteur VII a été ajoutée aux États-Unis<sup>7</sup>.

#### Groupe cible

Le FVIIar a été évalué chez les opérés parce qu'ils peuvent avoir besoin d'une transfusion<sup>8,9</sup>, chez les patients ayant subi un traumatisme parce que 40 % des décès associés à un traumatisme résultent de saignements non réprimés<sup>10,11</sup> et chez les patients présentant une HC parce que la morbidité et la mortalité associées à l'HC sont plus élevées que celles associées aux autres formes d'accidents vasculaires cérébraux (dans plus de 30 % des cas, la première HC est mortelle)<sup>12</sup>.

#### Pratique courante

Il existe des lignes directrices canadiennes sur l'administration du FVIIar en présence d'hémophilie<sup>13</sup>, mais il n'y a pas de lignes directrices généralement reconnues pour les autres indications. Certains hôpitaux<sup>14-16</sup> recommandent l'administration de FVIIar si une hémorragie massive ne répond pas aux mesures chirurgicales et au traitement par un composant du sang, mais seulement si une bonne issue clinique est possible. Au Canada, il n'y a pas de données sur l'administration du FVIIar pour les troubles autres qu'hémophiliques, mais on croit qu'il est maintenant administré plus souvent contre ces troubles que contre l'hémophilie [Catherine Moltzan, Hôpital général de Saint-Boniface, Winnipeg (Manitoba); communication personnelle,

septembre 2005], le taux d'utilisation approximatif étant de 90 % du total [Wanda Thomas, Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program, Halifax (Nouvelle-Écosse); communication personnelle, septembre 2005]. Une évaluation de l'utilisation du FVIIar dans 21 hôpitaux américains a révélé que dans 92 % des cas, il était administré pour une indication non homologuée<sup>17</sup>. On croit que les pratiques de prescription varient, car très peu d'établissements disposent de lignes directrices écrites.

## Données probantes

Onze essais contrôlés à double insu et randomisés dont les résultats ont paru dans 10 publications ont porté sur l'administration de FVIIar contre des troubles autres qu'hémophiliques<sup>18-27</sup>. Tous les essais ont été menés contre placebo. On a administré des doses variant de 10 µg/kg à 200 µg/kg. Les patients susceptibles de présenter un effet indésirable thromboembolique ou vaso-occlusif étaient exclus de la plupart des essais<sup>13-16,18-22</sup>. Tous les essais comportaient au moins un des critères d'évaluation suivants : mortalité totale, effets indésirables graves, effets thromboemboliques graves, fréquence des chocs hypovolémiques, fréquence des transfusions massives ou des saignements cliniquement significatifs, nombre de patients ayant besoin d'une transfusion et nombre de patients ayant besoin d'une transfusion de plus de 3 unités d'érythrocytes.

Au cours de deux essais<sup>18,19</sup> (n = 83 et n = 209) menés auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh et qui devaient subir une greffe orthotopique du foie, il y a eu une hausse des taux de mortalité et d'effets indésirables graves chez les patients traités par le FVIIar, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Pour ce qui est de la mortalité attribuable aux effets thromboemboliques graves, elle a été plus faible chez les patients traités par le FVIIar au cours d'un essai<sup>18</sup> et plus élevée chez les patients traités par le FVIIar au cours de l'autre essai<sup>19</sup>. Aucun des deux résultats n'était statistiquement significatif. Au cours d'un des essais<sup>19</sup>, un nombre significativement plus élevé de patients traités par le FVIIar que de patients recevant le placebo (8,3 % et 0 %, p = 0,0331) n'ont pas eu besoin de transfusions d'érythrocytes pendant la période périopératoire.

Au cours d'un essai mené auprès de 200 patients non cirrhotiques devant subir une résection du foie<sup>20</sup>, il y a eu une tendance à la baisse non statistiquement significative de la mortalité chez les patients traités

par le FVIIar. Il n'y a pas eu de différences significatives quant aux taux d'effets indésirables graves et d'effets thromboemboliques graves entre les patients traités par le FVIIar et ceux recevant le placebo. Un moins grand nombre de patients traités par le FVIIar que de patients recevant le placebo ont eu besoin de transfusions, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Parmi les patients cirrhotiques de la classe de B ou C de Child-Pugh, 242 présentant des hémorragies digestives hautes actives (présumées d'origine variqueuse) ont été randomisés pour recevoir le FVIIar ou un placebo dans les six heures suivant l'hospitalisation<sup>21</sup>. On a observé une hausse de la mortalité et une baisse du taux d'effets indésirables graves chez les patients traités par le FVIIar. Ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. L'incidence des effets thromboemboliques graves n'était pas non plus statistiquement différente entre les deux groupes.

Deux études (résultats publiés dans la même revue) ont porté sur un total de 277 patients présentant un traumatisme contondant ou perforant et ayant été suivis pendant 30 jours<sup>22</sup>. Les taux de mortalité et d'effets indésirables graves ont été inférieurs chez les patients traités par le FVIIar, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. L'incidence des effets thromboemboliques graves n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Un nombre significativement inférieur de patients présentant un traumatisme contondant (p = 0,03) du groupe traité par le FVIIar a eu besoin de transfusions massives. Il y a eu une tendance semblable mais non statistiquement significative chez les patients présentant un traumatisme perforant du groupe traité par le FVIIar.

Deux essais<sup>23,24</sup> (n = 472 et n = 399) ont évalué des patients ayant eu une HC. Dans les deux cas, les HC devaient avoir été confirmées par tomographie moins de 3 heures après l'apparition des symptômes. Les patients ont reçu le FVIIar ou un placebo moins d'une heure après l'examen tomographique. Au cours des deux essais, on a observé une baisse de la mortalité chez les patients traités par le FVIIar (8,3 % et 18,2 %, différence non statistiquement significative<sup>23</sup>; 18,5 % et 29,2 %, p = 0,02)<sup>24</sup>. Au cours de l'essai d'évaluation du dosage<sup>23</sup>, il y a eu une baisse de l'incidence des effets indésirables graves chez les patients traités par le FVIIar (différence non statistiquement significative) et, au cours des deux essais<sup>23,24</sup>, il y a eu une hausse du taux d'effets thromboemboliques graves chez les patients traités par le FVIIar (différence non statistiquement significative).

Au cours d'une étude menée auprès de 100 patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui avaient présenté des saignements pendant trois jours consécutifs, (41 % avaient un score de saignement de 2, c'est-à-dire un saignement mineur n'exigeant pas plus de transfusions qu'à l'habitude), on a observé une hausse des taux de mortalité, d'effets indésirables graves et d'effets thromboemboliques graves après 96 heures chez les patients traités par le FVIIar. Ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs<sup>25</sup>.

Trente-six patients devant subir une prostatectomie rétropubienne ont été randomisés pour recevoir un bolus intraveineux de FVIIar ou un placebo<sup>26</sup>. Aucun effet indésirable ni effet thromboembolique grave n'est survenu dans ni l'un ni l'autre des groupes. Le besoin de transfusion a aussi été moins grand chez les patients traités par le facteur FVIIar que chez ceux recevant le placebo. La différence n'était pas statistiquement significative.

Quarante-huit patients devant subir une chirurgie orthopédique reconstructive pelvienne-acétabulaire ont été randomisés pour recevoir un bolus intraveineux de FVIIar ou un placebo<sup>27</sup>. On a signalé une tendance à la baisse non statistiquement significative du besoin de transfusions chez les patients traités par le FVIIar.

## Effets indésirables

Les effets indésirables graves associés au FVIIar sont notamment les troubles thrombotiques tels qu'infarctus du myocarde, thrombose cérébrovasculaire, autres thromboses artérielles, embolie pulmonaire et autres thromboses veineuses<sup>28,29</sup>. L'administration de FVIIar est associée à une incidence de 1 % à 2 % de complications thrombotiques<sup>1</sup>. En général, les patients qui présentaient un risque élevé d'effet thromboembolique grave avant la randomisation étaient exclus des essais.

## Coût

Le FVIIar est présenté en flacons de 1,2 mg, 2,4 mg et 4,8 mg sous forme de poudre à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection intraveineuse. La dose recommandée chez les hémophiles est de 70 µg/kg à 90 µg/kg toutes les deux heures à trois ou quatre reprises, selon les besoins<sup>13</sup>. Il n'y a pas de doses standard contre les troubles non hémorragiques. Les injections peuvent être répétées, l'intervalle recommandé entre la première et la deuxième injection

étant de 20 minutes à deux heures<sup>14-16</sup>. On peut envisager une troisième injection<sup>16</sup>.

Le coût du FVIIar est de 940 \$CAN/milligramme<sup>25</sup>. Selon les doses utilisées au cours des essais cliniques, le coût d'une dose pour un adulte de 70 kg peut varier de 658 \$ à 13 160 \$CAN. Une analyse de 86 patients recevant le FVIIar contre un trouble non hémophilique dans un hôpital des États-Unis a révélé que le coût moyen était de 6 805 \$US par patient<sup>14</sup>.

## Activités dans le domaine

Plusieurs agents hémostatiques topiques contre les saignements massifs sont en train de faire leur apparition sur le marché américain. On s'inquiète de leur efficacité et de leur innocuité, car l'expérience est limitée à des animaux et des cas isolés<sup>26,27,30</sup>. Ces agents doivent être appliqués sur une plaie, ce qui limite leur gamme d'applications par rapport au FVIIar.

## Taux d'utilisation

Les cliniciens s'intéressent de plus en plus au FVIIar pour les indications autres qu'hémophiliques. Les spécialistes des banques de sang considèrent le FVIIar pour remplacer les composants du sang, surtout dans les régions éloignées. Le manque de données cliniques et le coût élevé restreignent l'usage répandu pour les indications autres qu'hémophiliques. Le coût est de moindre importance que pour les médicaments sur ordonnance, car le FVIIar est financé à même les budgets provinciaux et territoriaux plutôt que par les régimes d'assurance-médicaments provinciaux. Le fabricant a fait une demande d'approbation de la commercialisation du FVIIar pour les HC en Europe et mène actuellement des essais de phase III sur les HC et les traumatismes<sup>31</sup>.

## Questions d'implantation

L'usage du FVIIar pourrait contribuer à l'économie des composants du sang et à la réduction de la durée des séjours à l'unité de soins intensifs<sup>32</sup>. Il faudra davantage de données pour évaluer les bienfaits, les effets nuisibles, la dose optimale, le moment de l'administration et le rapport coût-efficacité du FVIIar. On se demande aussi quel(s) type(s) d'hôpital devrait garder un approvisionnement de FVIIar, pour quelle(s) indication(s) il devrait être administré et quels processus devraient en déterminer l'usage.

## Références

1. Levi M, et al. *Crit Care Med* 2005;33(4):883-90.
2. Monroe DM, et al. *Br J Haematol* 1997;99(3):542-7.
3. *Notice of compliance with conditions (NOC/c)*. Ottawa: Drug and Health Products, Health Canada; 2005. Available: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index_e.html).
4. *Product approval information - licensing action*. Rockville (MD): Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration; 1999. Available: <http://www.fda.gov/cber/products/viianov032599.htm>.
5. *The Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) held its 18th plenary meeting on 16-17 July 1996* [news release]. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 1996. CPMP/644/96. Available: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/064496en.pdf>.
6. Committee for Proprietary Medicinal Products. Scientific discussion. In: *NovoSeven: European public assessment report*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2005. Available: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/NovoSeven/072995en6.pdf>
7. *List of orphan designations and approvals: Excel orphan designations spreadsheet*. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2006. Available: <http://www.fda.gov/orphan/designat/list.htm>.
8. Cunningham JD, et al. *Arch Surg* 1994;129(10):1050-6.
9. Oefelein MG, et al. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):442-7.
10. Murray CJ, et al. *Lancet* 1997;349(9061):1269-76.
11. Sauaia A, et al. *J Trauma* 1995;38(2):185-93.
12. Counsell C, et al. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:26-34.
13. Inhibitor Subcommittee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Suggestions for the management of hemophiliacs and non-hemophiliacs with factor VIII inhibitors*. Toronto: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada; 1999 May 14.
14. Goodnough LT, et al. *Transfusion* 2004;44(9):1325-31.
15. Dutton RP, et al. *J Trauma* 2004;57(4):709-18.
16. Martinowitz U, et al. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):640-8.
17. MacLaren R, et al. *Transfusion* 2005;45(9):1434-42.
18. Planinsic RM, et al. *Liver Transpl* 2005;11(8):895-900.
19. Lodge JP, et al. *Liver Transpl* 2005;11(8):973-9.
20. Lodge JP, et al. *Anesthesiology* 2005;102(2):269-75.
21. Bosch J, et al. *Gastroenterology* 2004;127(4):1123-30.
22. Boffard KD, et al. *J Trauma* 2005;59(1):8-15.
23. Mayer SA, et al. *Stroke* 2005;36(1):74-9.
24. Mayer SA, et al. *N Engl J Med* 2005;352(8):777-85.
25. Pihusch M, et al. *J Thromb Haemost* 2005;3(9):1935-44.
26. Friederich PW, et al. *Lancet* 2003;361(9353):201-5.
27. Raobaikady R, et al. *Br J Anaesth* 2005;94(5):586-91.
28. Wood JJ, et al. Presentation at 11th Annual FDA Science Forum; 2005; Washington (DC). Board number H-34. Available: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/scienceforum/sf2005/Search/preview.cfm?abstract\\_id=62&backto=author](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/scienceforum/sf2005/Search/preview.cfm?abstract_id=62&backto=author).
29. *Summary of reported adverse reactions. Suspected drug: Niastase*. January 1, 1999 to August 19, 2005. Ottawa: Canadian Adverse Reaction Monitoring Program; 2005.
30. Hoots WK, et al. *Trauma Care* 2003;Summer:86-9.
31. *Novo Nordisk increased sales by 15% in the first nine months: expectation for operating profit growth for 2005 is increased to 12-15%*. Mississauga (ON): Novo Nordisk Canada Inc; 2005.
32. Loudon B, et al. *Intern Med J* 2005;35(8):463-7.

**Citer comme suit** : Selin S, Tejani A. *Facteur VII activé recombinant pour le traitement des troubles hémorragiques non héréditaires* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 82]. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé ; 2006.

\*\*\*\*\*

L'OCCETS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

**Examineurs** : **Janis Bormanis, M.D., FRCPC**, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario); **Michael Makris, M.D.**, University of Sheffield, Sheffield, Royaume-Uni.

La Dre Bormanis a donné des conférences parrainées par NovoNordisk. Le Dr Makris a assisté à des réunions organisées par NovoNordisk, inscrit des patients à un essai de NovoNordisk sur NovoSeven pour le traitement de l'hémophilie et été rémunéré pour faire un exposé.

Ce rapport ainsi que la version anglaise de ce rapport intitulée *Recombinant activated factor VII for bleeding in patients without inherited bleeding disorders* sont affichés sur le site Web de l'OCCETS.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8