

Efficacité et tolérance du facteur VII activé recombinant dans l'hémorragie du post-partum sévère : analyse d'un essai clinique randomisé et de quatre études observationnelles

J. Zdanowicz¹, C. Caram-Deelder^{2,3}, H. Mckinnon Edwards⁴, T. Van den Akker^{2,5}, C. Birkegard⁶, J. Blatny⁷, J. Van der Bom^{2,3}, G. Colucci^{1,8,9}, D. Van Duuren², N. Van Geloven², D. Henriquez^{2,10}, L. Korsholm⁶, A.Landorph⁶, G.Lavigne-Lissalde¹¹, Z.K. Mcquieten^{12,13}, D. Surbek¹, C. Wellard¹², E.M. Wood^{12,13} et F.J. Mercier¹⁴

¹Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Suisse ;²Leiden University Medical Center, Leiden, Pays-Bas ;³Sanquin Research, Leiden, Pays-Bas ;⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Copenhagen University Hospital Herlev, Herlev, Danemark ;⁵Athena Institute, Vrije Universiteit, Amsterdam, Pays-Bas ;⁶Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ;⁷University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, République Tchèque ;⁸Clinica Sant'Anna, Sorengo, Suisse ;⁹University of Basel, Basel, Suisse ;¹⁰Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas ;¹¹Department of Haematology, University Hospital, Nîmes, France ;
¹²Transfusion Research Unit, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australie ;¹³Department of Haematology, Monash Health, Melbourne, Australie ;¹⁴Hôpital Antoine Béchère, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Paris Saclay

INTRODUCTION

Il existe un besoin médical dans la prise en charge de l'hémorragie du post-partum sévère (HPPs). Ce projet collaboratif a évalué l'efficacité et la tolérance du facteur VIIa recombinant (rFVIIa) pour la prise en charge de l'HPPs.

Bien qu'il existe diverses options thérapeutiques, un besoin clinique demeure non satisfait dans la prise en charge de l'HPPs

Des traitements efficaces et de préférence non invasifs sont souhaitables pour minimiser le recours à des interventions chirurgicales, éviter une infertilité future et réduire la morbi-mortalité maternelle

Ce projet collaboratif a porté sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du facteur VIIa recombinant dans la prise en charge de l'HPPs

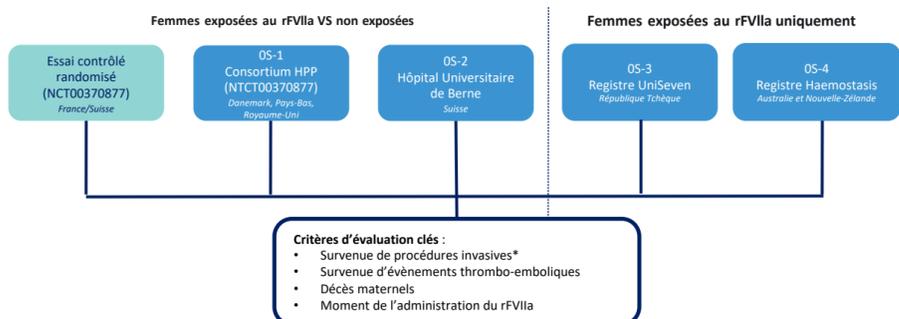
Les données d'un essai randomisé ouvert et de quatre études observationnelles ont été ré-analysées avec un critère d'évaluation principal commun (taux de procédures invasives)

HPPs, hémorragie du post-partum sévère.

MÉTHODES

Les données concernant l'utilisation du rFVIIa pour le traitement de l'HPPs issues d'un essai contrôlé randomisé ouvert (ECR [NCT00370877], utilisation expérimentale, précédemment publié) et de quatre études observationnelles (EO, utilisation hors autorisation de mise sur le marché [AMM]: consortium HPP, EO-1 [NCT04723979] ; hôpital universitaire de Berne, EO-2 ; registre UniSeven, EO-3 ; registre Hemostasis, Australie et Nouvelle Zélande, EO-4) ont été analysées avec un critère d'évaluation principal commun, le recours à une procédure invasive quelconque (PI ; sutures de compression utérines, ligature des artères utérines/iliaques, embolisation artérielle, hystérectomie). L'ECR, l'EO-1 et l'EO-2 ont comparé des femmes exposées au rFVIIa à des contrôles non exposées, appariées par score de propension (SP) dans les études EO-1 et EO-2. Les études EO-3 et EO-4 ont porté seulement sur des femmes exposées au rFVIIa. Les critères d'évaluation de la sécurité d'emploi ont inclus la survenue d'événements thrombo-emboliques (ET). Le consentement éclairé écrit des patientes et l'accord du comité d'éthique ont été obtenus conformément à la réglementation.

Design de l'étude



*Incluant sutures de compression utérines, ligature des artères utérines ou iliaques, embolisation artérielle radiologique ou hystérectomie. ECR : le rFVIIa a été utilisé à des fins expérimentales ; EO : le traitement était hors AMM. EO, étude observationnelle ; HPP, hémorragie du post-partum ; rFVIIa, Facteur VII activé recombinant.

Répartition des patientes

| | rFVIIa • 446 femmes exposées | | | | | Pas de rFVIIa • 1 717 femmes non exposées | |
|-----------------------------|------------------------------|-------|------|------|------|---|--|
| | ECR | EO-1 | EO-2 | EO-3 | EO-4 | Total | |
| Ensemble complet d'analyses | | | | | | | |
| Exposées au rFVIIa | 42 | 90 | 52 | 87 | 166 | 437 | |
| Groupe de référence | 42 | 1 571 | 113 | 50 | 50 | 1 726 | |

• Neuf femmes du groupe de référence de l'ECR ont aussi reçu du rFVIIa (8 en utilisation compassionnelle et une par erreur)

EO-1, consortium HPP ; EO-2 étude de l'hôpital universitaire de Berne ; EO-3, UniSeven ; EO-4, registre Hemostasis, Australie et Nouvelle Zélande ; EO, étude observationnelle ; ECR, essai contrôlé randomisé ; rFVIIa, Facteur VII activé recombinant ; SO, Sans Objet

| Ensemble d'analyses du score de propension | EO-1* | EO-2** | Total |
|--|-------|--------|-------|
| Exposées au rFVIIa | 40 | 18 | 58 |
| Groupe de référence (contrôles appariées) | 115 | 43 | 158 |

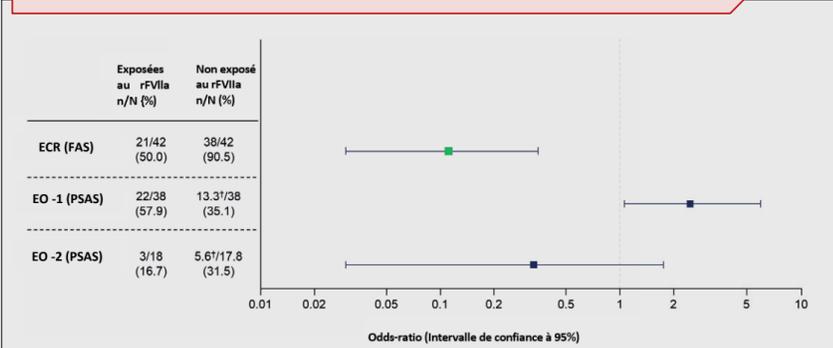
• L'appariement par score de propension a été utilisé pour construire deux sous-groupes comparables dans les études observationnelles avec un groupe de comparaison

*Deux des 40 femmes exposées au rFVIIa et 4 contrôles appariées/115 ont été exclues des analyses principales en raison d'une hystérectomie réalisée pendant la période de latence de 20 minutes, et 3 contrôles appariés/115 ont été exclues parce qu'appariés aux femmes exposées au rFVIIa ayant eu une hystérectomie pendant cette période. **Une contrôlée appariée a été exclue des analyses principales en raison d'une hystérectomie réalisée pendant la période de latence. EO-1, consortium HPP ; EO-2 étude de l'hôpital universitaire de Berne ; EO, étude observationnelle ; rFVIIa, Facteur VII activé recombinant.

RÉSULTATS

Dans l'ensemble des études, 446 femmes ont reçu le rFVIIa (1 717 n'ont pas été exposées). Dans l'ECR, moins de femmes exposées au rFVIIa (50,0% [21/42]) que de femmes non exposées (90,5% [38/42] ; odds ratio [OR] 0,11, intervalle de confiance 95% [IC] 0,03–0,35) ont eu une PI ; Dans l'EO-1, plus de femmes exposées au rFVIIa (58% [22/38]) que de femmes non exposées appariées par SP (35% [13,3/38] ; OR 2,46, IC 95% 1,06–5,99) ont eu une PI. Dans l'EO-2, 17% (3/18) des femmes exposées au rFVIIa et 32% (5,6/17,8) des femmes non exposées appariées par SP ont eu une PI (OR 0,33, IC 95% 0,03–1,75).

Le taux de procédures invasives a varié selon les études avec un groupe de comparaison

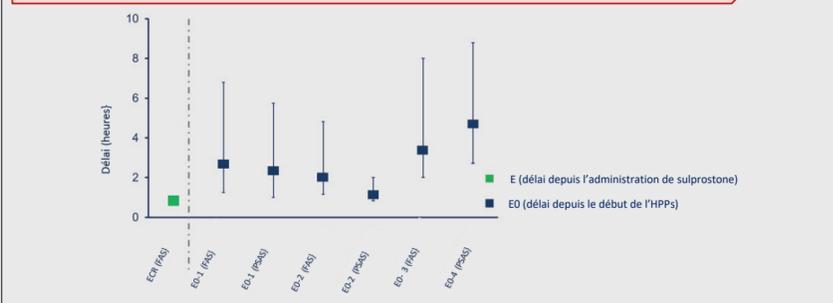


*Patientes du groupe de référence de l'ECR et contrôles appariées pondérées des EO-1 et 2. **Danemark et Pays-Bas

[†]Nombre non entier en raison de la pondération utilisée dans le processus d'appariement.

EO-1, consortium HPP ; EO-2 étude de l'hôpital universitaire de Berne. FAS, ensemble d'analyse complet ; PSAS, ensemble d'analyse par score de propension ; EO, étude observationnelle ; ECR, essai contrôlé randomisé ; rFVIIa, facteur VII activé recombinant.

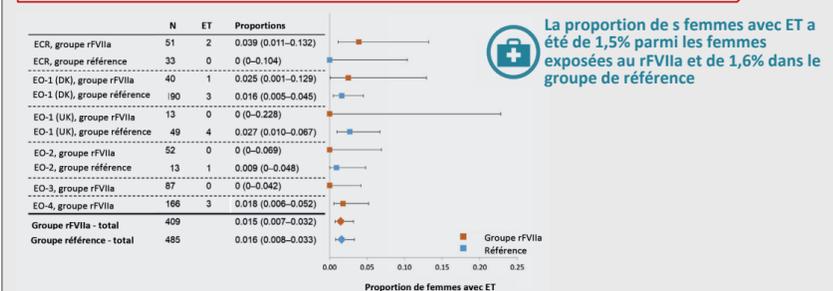
Le délai entre le début de l'HPPs et l'administration de rFVIIa a été généralement plus long dans les études observationnelles



Les données présentées pour le FAS de l'EO-1 sont pour le Danemark et les Pays-Bas seulement. Dans l'ECR, les femmes ont été randomisées en cas d'échec de la sulprostone dans l'heure suivant l'administration ; le temps exact entre le début de l'HPPs et l'administration de sulprostone n'était pas disponible. EO-1, consortium HPP ; EO-2 étude de l'hôpital universitaire de Berne ; EO-3, registre UniSeven ; EO-4, registre Hemostasis, Australie et Nouvelle Zélande. FAS, analyse d'ensemble complet ; EO, étude observationnelle ; PSAS, ensemble d'analyses par score de propension ; ECR, essai clinique randomisé ; rFVIIa, facteur VII activé recombinant ; HPPs, hémorragie du post-partum sévère.

Une méta-analyse de sécurité d'emploi de toutes les études a montré que des événements thrombo-emboliques (ET) sont survenus chez 1,5 % des femmes exposées au rFVIIa et 1,6 % des femmes non exposées. Des ET artériels et veineux ont été observés chez 0,2 % et 1,2 % des femmes exposées au rFVIIa et 0,2 % et 1,4 % des femmes non exposées, respectivement.

Une méta-analyse de la sécurité d'emploi n'a pas montré d'augmentation du risque d'événements thrombo-emboliques avec le traitement par le rFVIIa



Ensemble d'analyses complet, excluant les patientes avec données non disponibles. Dans la cohorte néerlandaise de l'EO-1, un ET n'était consigné que s'il s'agissait d'une complication d'une embolisation ; les données d'ET de cette cohorte ont donc été exclues. EO-1, consortium ; EO-2 étude de l'hôpital universitaire de Berne ; EO-3, UniSeven ; EO-4, registre Hemostasis, Australie et Nouvelle Zélande ; Danemark ; UK, Royaume-Uni ; EO, étude observationnelle ; E, essai contrôlé randomisé ; rVIIa, facteur VII recombinant activé ; ET, événement thrombo-embolique.

Les taux d'événements thrombo-emboliques veineux et artériels ont été comparables entre les groupes

- Des ET artériels ont été observés chez 0,2 % des femmes dans le groupe exposé au rFVIIa et chez 0,2% dans le groupe de référence
- Des ET veineux ont été observés chez 1,2 % des femmes exposées au rFVIIa et 1,4 % des femmes non exposées
- Quinze décès ont été rapportés chez les femmes exposées au rFVIIa dans toutes les études
- Neuf décès ont été rapportés par mi les femmes des groupes de référence

CONCLUSIONS

Efficacité et sécurité du rFVIIa dans un ECR et 4 études observationnelles

Efficacité

Un effet thérapeutique satisfaisant du rFVIIa a été observé dans l'essai contrôlé randomisé

Cet effet n'a pas été confirmé dans les études observationnelles comparatives

Sécurité d'emploi

L'analyse de la sécurité d'emploi de toutes les données combinées n'a pas montré d'augmentation du risque d'ET avec le traitement par rFVIIa

Les taux d'ETA et d'ETV ont été similaires chez les femmes exposées et non exposées au rFVIIa

ETA, événement thrombo-embolique artériel ; ECR, essai contrôlé randomisé ; rFVIIa, facteur VII recombinant activé ; ET, événement thrombo-embolique ; ETV, événement thrombo-embolique veineux.

Remerciements

Une assistance à la rédaction médicale a été apportée par Ashfield MedComms GmbH, entreprise d'Inizio, et financée par Novo Nordisk

Déclarations de conflit d'intérêt pour tous les auteurs

Les auteurs ont reçu des remboursements financiers pour leurs institutions, versés par Novo Nordisk, pour le travail présenté concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du facteur VIIa recombinant et le registre Haemostasis pour l'Australie et la Nouvelle Zélande a été financé par Novo Nordisk, financement versé à Monash University. CCD, CW, DH, DvD, EV, GC, GLL, HE, JZ, NvG, TvDA et ZM ne déclarent aucun autre conflit d'intérêt relatif à cette étude. CB, LK, NB et AL sont salariés de Novo Nordisk et AL détient des actions de Novo Nordisk. DS a reçu des honoraires de Novo Nordisk (versés à la fondation départementale pour la recherche) pour des conférences et sa participation à un comité consultatif. FM a reçu des honoraires de Novo Nordisk comme consultant. JB a reçu des honoraires de conférencier et/ou de consultant de Sobi, Novo Nordisk, Roche et Takeda. JvdB rapporte des remboursements financiers pour des activités de formation pour Bayer.

Présenté pour la 1ère fois au Birth Clinical Challenges in Labor and Delivery, 7-10 décembre 2022, Milan Italie
Présenté au CARO (Club Anesthésie-Réanimation en Obstétrique), 12 & 13 mai 2023, Marseille, France.