

# Recombinant factor VIIa: how safe *is* the stuff?

Harold R. Roberts MD

**D**ISCLOSURE statement: The author has no vested interest in NovoNordisk or their product, NovoSeven. The author acts as an advisor to NovoNordisk, Baxter Bioscience and Bayer.

Recombinant factor VIIa was developed as an agent that could bypass inhibitors to factors VIII and IX. It has been found to be both safe and effective in this patient population. In the 1990s factor VIIa was also found to enhance hemostasis in other hereditary bleeding disorders. Subsequently, the product has been used as a general hemostatic agent to control acquired bleeding in an amazing number of surgical and medical conditions ranging from severe trauma to diffuse alveolar hemorrhage.<sup>1</sup>

Since its introduction there have been continuing concerns that factor VIIa is unsafe because of the possibility that infusions of the pharmacological doses of the product might be thrombogenic.<sup>2</sup> This possibility is well illustrated in an article found in this issue of the Journal by Dr. Pavese and her colleagues who treated four patients undergoing orthotopic liver transplantation. Two of their patients developed thrombotic side effects.<sup>3</sup> One patient developed non-fatal myocardial ischemia, and another developed portal vein thrombosis. The authors rightly concluded that they could not exclude a contributory role of factor VIIa to these two events, though the patient with myocardial ischemia had received norepinephrine (a known vasoconstrictor), and the patient with portal vein thrombosis was later found to have paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, a condition known to be associated with thromboembolic risks.

Pavese and her colleagues highlight the question: how safe *is* factor VIIa? They essentially conclude that patients with uncontrollable bleeding unresponsive to conventional therapy are candidates for factor VIIa though the product might be accompanied by serious adverse effects. In my mind these conclusions are reasonable because current evidence strongly suggests

that factor VIIa is, in fact, a very safe agent with few serious side effects.<sup>4</sup>

What is the evidence for this conclusion? First, as of 2003, there had been over 700,000 doses of factor VIIa administered to several thousand patients with serious bleeding disorders.<sup>4</sup> Only 1 to 2% of serious adverse events had been reported from all of these patients. Most of the serious complications were, indeed, thromboembolic episodes, including myocardial infarction, stroke, deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and other thrombotic occlusions in various other vessels. However, most of these events occurred in elderly patients with underlying pathologic conditions predisposing to thromboembolic complications, including generalized atherosclerosis, known coronary artery disease, diabetes mellitus, obesity, and other prothrombotic conditions.

Factor VIIa has now been administered in large amounts even to normal people who have acted as control subjects in certain studies, and, except for nominal increases in plasma levels of fibrin degradation products and other end products of coagulation, no clinical consequences have occurred. It is postulated that some of the increases in the end products of coagulation actually occur in extravascular sites since it is known that factor VIIa and other clotting factors diffuse into the extravascular space. Diffusion of end products of coagulation back into intravascular space may occur as a result of extravascular coagulation.

In the normal population, about 1% of circulating factor VII is in the form of factor VIIa; but, in the absence of tissue factor, activated factor VIIa does not initiate coagulation. When one uses pharmacological doses of factor VIIa, the amount of factor VIIa administered is very high, perhaps 1,000 times that normally found in the circulation. Even this amount of activated clotting factor does not result in clotting in the absence of functional tissue factor. Given this information, why is it that one can give so much activated factor with relative safety? The data suggest that the action of factor

From the Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA.

Address correspondence to: Dr. Harold R. Roberts, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599-7035, USA. Phone: 1-919-966-3311; Fax: 1-919-966-7639; E-mail: hrr@med.unc.edu

VIIa is *localized* to the site of bleeding as was explained in the discussion in the article by Pavese.<sup>3</sup> The hypothesis is that tissue factor is exposed at the site of bleeding, and this is sufficient to initiate coagulation. Factors V and X are activated, resulting in the formation of tiny amounts of thrombin sufficient to activate platelets. At the pharmacological doses of factor VIIa given for bleeding episodes, all tissue factor sites are saturated, leaving excess factor VIIa to bind loosely to “*activated platelets*.” Factor VIIa bound to activated platelets can lead to direct activation of factor X. Factor Xa in the presence of factor Va can then convert prothrombin to thrombin on the surface of these platelets, which do not circulate but localize to the site of injury. Localization of factor VIIa to the bleeding site accounts for its safety.<sup>4,5</sup> However, one must remember that if a bleeding patient has other underlying conditions that predispose to thrombosis, correcting the patient’s hypocoagulable state may result in clotting, not only at the bleeding site of interest, but also at other unsuspected pathological sites. For example, if a coronary artery plaque were to rupture in a patient bleeding from trauma while being treated with pharmacologic doses of factor VIIa, this would likely lead to platelet activation at the site of the plaque rupture and lead to a myocardial infarction or myocardial ischemia.

Even though factor VIIa seems to be effective in enhancing hemostasis in a wide variety of medical and surgical conditions,<sup>6</sup> it has been approved in the United States and Canada only for use in hemophilic patients with inhibitors. In Europe, it has also been approved for treatment of factor VII deficiency. Several clinical trials to test the new uses of factor VIIa in other conditions have been completed, and other trials are underway or being planned.<sup>1</sup> Until more clinical trials are reported, however, the off-label use of factor VIIa should be approached with caution. The advice of Dr. Pavese and co-workers is applicable, i.e., use factor VIIa judiciously for life-threatening bleeding in patients unresponsive to conventional therapy.

As an aside, the readers of Dr. Pavese’s paper may get the impression that the prothrombin time (PT) can be used to assess the efficacy of factor VIIa. However, the correction of the PT does not necessarily correlate with clinical effectiveness. The shortening of the PT probably results from the direct activation of factor X and factor V in the test tube by factor VIIa present in the patients’ plasma. There is currently no good laboratory test for monitoring the therapeutic effect of factor VIIa though several methods are currently being evaluated.<sup>7</sup>

---

## Le facteur VIIa recombinant : jusqu’où le truc *est-il sûr*?

---

Le facteur VIIa recombinant a été développé en qualité d’agent pouvant contourner les inhibiteurs des facteurs VIII et IX. Il a été reconnu comme sûr et efficace dans la population de patients chez qui on l’a utilisé dans ce but. Dans les années 1990, on a aussi montré qu’il pouvait faciliter l’hémostase dans le cas d’autres désordres hémorragiques héréditaires. Ensuite, il a servi d’agent hémostatique général pour contrôler les saignements acquis dans un grand nombre de situations chirurgicales et d’états médicaux allant du traumatisme sévère à l’hémorragie alvéolaire diffuse.<sup>1</sup>

Depuis son introduction, on demeure préoccupé par l’innocuité du facteur VIIa, étant donné la possibilité que les perfusions de doses pharmacologiques peuvent être thrombogènes.<sup>2</sup> Cette situation est bien illustrée par le Dr Pavese et ses collègues dans un article du présent numéro du Journal où ils rapportent avoir traité quatre patients devant subir une transplantation hépatique orthotopique. Des effets secondaires thrombotiques se sont développés chez deux de leurs patients.<sup>3</sup> Chez l’un, on a noté une ischémie myocardique non fatale et, chez l’autre, une thrombose de la veine porte. Les auteurs concluent à juste titre qu’ils ne pouvaient exclure un rôle contributif du facteur VIIa à ces événements, bien que le patient victime d’ischémie myocardique avait reçu de la norépinéphrine (un vasoconstricteur connu) et qu’on ait trouvé plus tard une hémoglobinurie paroxystique chez le patient atteint d’une thrombose de la veine porte, état connu pour être associé à des risques thromboemboliques.

Pavese *et coll.* se demandent si le facteur VIIa *est* sans danger. Ils concluent essentiellement que les patients atteints d’hémorragie incontrôlable, réfractaire au traitement traditionnel, sont susceptibles de bénéficier du facteur VIIa malgré les sérieux effets indésirables possibles de ce produit. Conclusions raisonnables me semble-t-il, car des données expérimentales solides indiquent que le facteur VIIa est, de fait, un agent très sûr aux effets secondaires importants.<sup>4</sup>

Quelle est la preuve de cette conclusion ? D’abord, jusqu’en 2003, plus de 700 000 doses de facteur VIIa ont été administrées et ont présenté des désordres

hémorragiques sérieux.<sup>4</sup> Ces doses ont été suivies de seulement 1 à 2 % d'événements indésirables sérieux. Il s'agissait surtout d'épisodes thromboemboliques, y compris l'infarctus du myocarde, un accident vasculaire, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire et d'autres occlusions thrombotiques d'autres vaisseaux. La plupart de ces événements concernaient toutefois des patients âgés qui présentaient des pathologies prédisposant aux complications thromboemboliques, dont l'athérosclérose généralisée, une coronaropathie connue, le diabète, l'obésité et d'autres désordres prothrombotiques.

Jusqu'à maintenant, le facteur VIIa a été administré en grandes quantités, même chez des gens sains qui ont été des sujets témoins de certaines études et, sauf pour des augmentations nominales des niveaux plasmatiques de produits de dégradation de la fibrine et d'autres produits finals de la coagulation, aucune conséquence clinique n'a été enregistrée. On a supposé que certaines élévations du produit final de la coagulation aient eu lieu en réalité dans des sites extravasculaires, puisque c'est connu que le facteur VIIa et d'autres facteurs de coagulation diffusent dans l'espace extravasculaire. La rétrodiffusion des produits finals de la coagulation peut être la conséquence de la coagulation extravasculaire.

Normalement, environ 1 % du facteur VII circule sous forme de facteur VIIa ; mais, en l'absence de facteur tissulaire, le facteur VIIa activé ne peut amorcer la coagulation. Quand on utilise des doses pharmacologiques de facteur VIIa, la quantité circulante est très élevée, peut-être 1 000 fois celle qu'on retrouve habituellement. Même là, le facteur de coagulation activé ne provoque pas de coagulation en l'absence de facteur tissulaire fonctionnel. Cela étant, pourquoi peut-on administrer autant de facteur activé avec une relative innocuité ? Les données suggèrent que l'action du facteur VIIa soit *localisée* au site de l'hémorragie comme l'explique la discussion dans l'article de Pavese.<sup>3</sup> On croit que le facteur tissulaire serait exposé au site de l'hémorragie et que ce serait suffisant pour déclencher la coagulation. Les facteurs V et X sont activés, provoquant la formation de très petites quantités de thrombine, suffisantes pour activer les plaquettes. Lors de l'administration de doses pharmacologiques de facteur VIIa pour des épisodes hémorragiques, tous les sites de facteur tissulaire sont saturés, le facteur VIIa en excès peut alors se fixer d'une manière lâche aux «*plaquettes activées*». Le facteur VIIa ainsi fixé peut entraîner l'activation directe du facteur X. Le facteur Xa en présence du facteur Va peut alors convertir la prothrombine en thrombine à la surface de ces plaquettes, lesquelles ne circulent pas

mais se retrouvent au site de la lésion. Le fait de trouver le facteur VIIa au site hémorragique rend compte de son innocuité.<sup>4,5</sup> On doit rappeler qu'en corrigeant l'état hypercoagulable d'un patient qui saigne, et qui présente d'autres affections sous-jacentes le prédisposant à la thrombose, on peut provoquer la coagulation, non seulement au site de l'hémorragie, mais aussi à tout autre site pathologique inconnu. Par exemple, si une plaque est sur le point de se rompre dans l'artère coronaire d'un patient victime d'hémorragie post-traumatique pendant qu'on le traite avec des doses pharmacologiques de facteur VIIa, la situation pourrait activer les plaquettes au site de rupture de la plaque et entraîner un infarctus du myocarde ou une ischémie myocardique.

Même si le facteur VIIa semble faciliter l'hémostase dans de nombreuses conditions médicales et chirurgicales,<sup>6</sup> son usage n'est approuvé qu'avec des inhibiteurs chez les hémophiles au Canada et aux États-Unis. En Europe, on peut aussi l'utiliser dans le traitement de déficience du facteur VII. Quelques essais cliniques ont été réalisés pour tester les nouvelles utilisations du facteur VIIa dans d'autres circonstances et d'autres essais sont en cours ou planifiés.<sup>1</sup> Jusqu'à ce que plus d'études cliniques soient faites, l'utilisation expérimentale du facteur VIIa devra être envisagée avec prudence. Le conseil du Dr Pavese et de ses collègues est applicable, c'est-à-dire un usage judicieux du facteur VIIa en cas d'hémorragies graves réfractaires au traitement traditionnel.

En outre, les lecteurs de l'article du Dr Pavese pourraient avoir l'impression que le temps de prothrombine (TP) peut être utilisé pour analyser l'efficacité du facteur VIIa. Toutefois, la correction du TP n'est pas nécessairement en corrélation avec l'efficacité clinique. La réduction du TP provient sans doute de l'activation directe des facteurs X et V dans le tube expérimental par la présence de facteur VIIa provenant du plasma du patient. Actuellement, il n'y a pas de bon test de laboratoire pour vérifier l'effet thérapeutique du facteur VIIa quoiqu'on évalue certaines méthodes.<sup>7</sup>

## References

- 1 Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004 August 24 [Epub ahead of print].
- 2 Aledort LM. Adverse reactions related to rVIIa? (Letter). *Am J Hematol* 2001; 67: 213.
- 3 Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, et al. FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anesth* 2005; 52: 26-9.

- 4 *Abshire T, Kenet G*. Recombinant factor VIIa: a review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 899–909.
- 5 *Levi M*. Recombinant factor VIIa: a general hemostatic agent? Not yet. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1695–7.
- 6 *Roberts HR*. Recombinant factor VIIa: a general hemostatic agent? Yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1691–4.
- 7 *Gabriel DA, Carr M, Roberts HR*. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004; 41(Suppl 1): 20–4.