




RAPID HTA REPORT		
N° della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
320	18/04/2024	AOUP
Tipo di report		
Nuovo report		S
Aggiornamento di un report precedente		
Se aggiornamento, indicare il motivo:		

Dati generali della tecnologia					
<b>Nome commerciale</b>					
CELOX PPH					
<b>Nome generico</b>					
Dispositivo di tamponamento emostatico uterino					
<b>Nome fabbricante</b>					
Medtrade Products Ltd					
<b>Nome fornitore</b>					
Praesidia Srl					
<b>RDM</b>	<b>REF</b>				
2342032	FG08838171				
<b>Tipo</b>	<b>Marchio CE (data)</b>	<b>Classe di rischio</b>	<b>Approvazione FDA</b>		
DM Singolo	31/08/2022	III	Sì		
<b>CND</b>					
M040501					
<b>Problema clinico e rationale della richiesta</b>					
<p>La forma più comune di emorragia ostetrica è l'emorragia post-partum (EPP), una delle principali cause di morte materna nel mondo, che provoca circa 127.000 decessi ogni anno [1]. Quando l'EPP è causata dall'atonia uterina, la gestione convenzionale prevede la somministrazione di farmaci uterotonici, la devascularizzazione selettiva (mediante embolizzazione angiografica o legatura delle suture), l'applicazione di suture di compressione uterina e il tamponamento con pallone intrauterino. Nei casi estremi, in cui l'emorragia è resistente a queste terapie, può essere necessaria un'isterectomia per evitare il rischio di morte materna. Recentemente, è stata introdotta in ostetricia una garza impregnata di chitosano (Celox), un biopolimero idrofilo derivato dalla chitina dei crostacei. Questo materiale possiede proprietà emostatiche e antibatteriche, favorendo l'emostasi locale e riducendo il rischio di infezione senza alterare il tessuto circostante. L'uso della garza di chitosano, che può coagulare il sangue indipendentemente dalla cascata coagulativa classica, si è dimostrato efficace anche in condizioni difficili come l'ipotermia o in presenza di eparina. Questa innovazione rappresenta un'alternativa promettente alle tecniche tradizionali, soprattutto in contesti con risorse limitate, migliorando la gestione dell'EPP e riducendo la necessità di procedure invasive [2-6].</p>					
<b>Indicazioni d'uso</b>					
CELOX PPH è un dispositivo destinato a essere applicato e rimosso per via vaginale per il controllo e il trattamento dell'emorragia uterina post partum (EPP) nei casi in cui è garantita una gestione conservativa [7,8].					
<b>Paziente target</b>					
Pazienti che presentano emorragia postpartum resistente alla somministrazione di farmaci uterotonici. Spesso si					



### Dati generali della tecnologia

verifica la EPP nelle seguenti condizioni: gravidanza a rischio, placenta previa, placenta accreta, pre-eclamsia, paziente "scoagulata", gravidanza multipla, EPP precedente, obesità, induzione al travaglio, travaglio prolungato (>12 ore), taglio cesareo, ipertensione gestazionale, anemia.

Il richiedente specifica che il dispositivo verrà utilizzato come sistema ausiliario per limitare l'uso di emoderivati (sangue, plasma e piastrine) piuttosto che l'embolizzazione in urgenza o la chirurgia demolitiva post-partum, in pazienti con disturbo della coagulazione.

### Principali competitor

Il principale trattamento dell'EPP prevede la somministrazione di farmaci uterotonici e l'eventuale rimozione di materiale placentare dalla cavità uterina. Se l'emorragia non si arresta viene attualmente utilizzato un catetere "a pallone" inserito in cavità uterina per esercitare un'emostasi da compressione. Tale tecnica non sempre è efficace in caso di accretismo e PAS.

Il palloncino post-partum Bakri (Cook Medical LLC, Bloomington, U.S.A.) è un dispositivo ostetrico che consiste in un catetere in silicone di 24 French, lungo 54 cm, con una capacità di riempimento di 500 ml. È stato progettato per fornire un controllo temporaneo o una riduzione dell'emorragia uterina post-partum riducendo la pressione di perfusione arteriosa uterina e comprimendo il letto placentare quando è giustificata una gestione conservativa [2]. In alternativa al palloncino post partum Bakri viene utilizzato anche catetere a palloncino a 2 vie con valvola 3 vie 500ml sterile post-parto (RI.MOS.).

### Dettagli tecnologici

#### Descrizione

CELOX PPH è un dispositivo di tamponamento emostatico uterino fornito in formato piegato a Z/soffietto; contiene dei granuli emostatici CELOX applicati su una striscia di tessuto (3 m x 7.6 cm) [7,8].

L'effetto della garza Celox nell'EPP si basa su tre principi: compressione meccanica, adesione della garza e miglioramento dell'emostasi primaria locale [2].

#### Elementi di innovazione

Celox consente l'emostasi uterina dell'emorragia post-partum tramite applicazione transvaginale di una striscia di tessuto contenente granuli derivati dal chitosano, e al momento sembra essere unico. Il dispositivo potrebbe essere efficace sia dopo parti vaginali che cesarei e funziona anche in presenza di disturbi della coagulazione e con l'utilizzo di eparina. Risulta particolarmente utile nei casi gravi di atonia uterina o sanguinamento del letto placentare, come con placenta previa, accreta, increta o percreta. Inoltre, l'utilizzo di Celox non sembrerebbe essere associato ad un rischio di dislocazione e ha portato la riduzione della necessità di ricorrere ad isterectomia [2,4,9].

### Evidenze cliniche ed economiche

#### Studi clinici

La ricerca su database Pubmed con la parola chiave "chitosan, postpartum hemorrhage" condotta in data 24/05/2024 ha prodotto 10 risultati, di cui sono stati selezionati 6 articoli.

#### Postpartum hemorrhage: use of hemostatic combat gauze [3]

In ostetricia, il tamponamento coperto di chitosano è stato descritto per la prima volta nel 2012 da Schmid et al. come un intervento efficace per arrestare l'emorragia post-partum (EPP) in corso e resistente alla terapia. Una paziente di 32 anni ha sviluppato una EPP massiva a causa di atonia uterina dopo un taglio cesareo elettivo per placenta previa. È stata eseguita una relaparotomia a causa del sanguinamento persistente. Le suture di compressione uterina B-Lynch non sono state efficaci, e nonostante una curettage intracavitaria e in presenza di un sanguinamento continuo che richiedeva una trasfusione massiva di 10 unità di sangue e altri emoderivati, si è deciso



### Evidenze cliniche ed economiche

di tamponare la cavità uterina con un tamponamento coperto di chitosano. L'emostasi è stata raggiunta e si è evitata l'isterectomia.

#### **Uterine packing with chitosan-covered gauze for control of postpartum hemorrhage [4]**

Uno studio condotto da Schmid et al. su 19 pazienti ha evidenziato il potenziale uso della garza ricoperta di chitosano per trattare la EPP grave secondaria ad atonia uterina, placenta accreta/increta e stati di coagulopatia per i quali sembrava inevitabile un'isterectomia. In tutti i casi tranne uno, l'emorragia si è fermata e sono stati evitati ulteriori interventi. I risultati hanno mostrato che il tasso di isterectomie peripartum si è ridotto del 75% (8 contro 2; odds ratio, 4.27; P=0.044) nei 18 mesi dopo l'introduzione della garza ricoperta di chitosano rispetto ai 18 mesi precedenti all'introduzione.

#### **Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages [1]**

Carles et al. riporta 4 case report che hanno mostrato l'efficacia della garza ricoperta di chitosano nell'arrestare il sanguinamento in diverse forme di emorragie ostetriche gravi.

#### **Uterine packing with chitosan-covered gauze compared to balloon tamponade for managing postpartum hemorrhage [2]**

Nello studio condotto da Dueckelmann et al. si è valutata l'efficacia e la sicurezza della garza ricoperta di chitosano rispetto al tamponamento con pallone per la gestione della EPP grave. Questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto presso il Dipartimento di Ostetricia del Charité, ospedale universitario di Berlino, tra ottobre 2016 e giugno 2018. Le pazienti con EPP sono state trattate secondo le linee guida. Nei casi in cui il sanguinamento persisteva, è stato applicato un ulteriore tamponamento uterino con garza ricoperta di chitosano o un tamponamento con pallone. L'outcome primario era la cessazione del sanguinamento uterino senza interventi chirurgici aggiuntivi. Gli outcome secondari includevano la quantità di perdita di sangue, la quantità di trasfusioni di sangue e le complicazioni materne. Tra le 78 pazienti incluse nello studio, 47 (60,3%) hanno ricevuto il tamponamento con garza ricoperta di chitosano e 31 (39,7%) hanno ricevuto il tamponamento con pallone. La causa principale della EPP era il sanguinamento atonico, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. Per quanto riguarda gli outcome monitorati, non sono state osservate differenze significative nei segni vitali postpartum, nei livelli di emoglobina, nella perdita di sangue, nel ricovero in terapia intensiva o nei parametri infiammatori tra i gruppi. Tuttavia, tre pazienti nel gruppo del tamponamento con pallone hanno richiesto un'isterectomia; mentre nessuna isterectomia è stata necessaria nel gruppo della garza. E' stata notata una riduzione del 50% nell'incidenza di isterectomia peripartum nei 18 mesi dopo l'introduzione della garza ricoperta di chitosano rispetto ai 18 mesi precedenti. Il tamponamento coperto di chitosano è stato descritto come meno complicato da applicare, con meno dolore e dislocazione del tamponamento e la capacità di tamponare simultaneamente la vagina.

#### **Does the use of chitosan covered gauze for postpartum hemorrhage reduce the need for surgical therapy including hysterectomy? A databased historical cohort study [9]**

Lo studio retrospettivo pubblicato da Biele et al. confronta il successo della terapia del tamponamento con chitosano con quello del tamponamento con pallone e della sola terapia medica. Sono state incluse tutte le pazienti che hanno partorito tra maggio 2016 e maggio 2019 con EPP. In base alla terapia applicata, le pazienti sono state divise in tre gruppi: solo terapia medica, tamponamento con pallone e tamponamento con chitosano. I gruppi sono stati confrontati in termini di successo della terapia, effetti collaterali e cause della EPP. L'outcome primario era la



### Evidenze cliniche ed economiche

necessità di interventi chirurgici, compresa l'isterectomia; gli outcome secondari erano le differenze nei livelli di emoglobina, durata del ricovero, ammissione in terapia intensiva, numero di emoderivati somministrati e parametri di infiammazione. Un totale di 666 pazienti è stato incluso nello studio: 530 hanno ricevuto solo terapia medica, 51 il tamponamento con pallone e 85 il tamponamento con chitosano. Non ci sono state differenze significative nella necessità di terapia chirurgica, ma un numero significativamente inferiore di isterectomie nel gruppo del tamponamento con chitosano rispetto al gruppo del tamponamento con pallone (4 vs 0  $p < 0.018$ , rispettivamente). Non ci sono state differenze rilevanti negli outcome secondari e nessun evento avverso legato al tamponamento con chitosano. Dall'introduzione del tamponamento con chitosano, il numero di isterectomie legate alla EPP è diminuito significativamente del 77.8%.

#### **Application of chitosan-covered gauze in combination with intrauterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage treatment – Case report of a novel “uterine sandwich” approach [10]**

Seidel et al. ha presentato il caso di una paziente di 37 anni che ha avuto una grave EPP ed è stata trattata con successo con un approccio innovativo chiamato "sandwich uterino" (combinazione di garza ricoperta di chitosano con tamponamento uterino con pallone) per fermare ulteriori perdite di sangue e prevenire interventi più invasivi.

Alla 35<sup>a</sup> settimana + 2 giorni di gestazione, è stato eseguito un taglio cesareo programmato da cui sono nati 3 gemelli sani. Dopo il parto, è stata somministrata ossitocina per prevenire l'atonía uterina. La placenta è stata espulsa senza trazione del cordone. Successivamente, è stato somministrato sulprostone in infusione continua. La uterotomia è stata chiusa con una sutura continua e due suture aggiuntive. Entro 2.5 ore, durante il periodo di osservazione postpartum, l'utero è diventato atonico e si è riempito di circa 2 litri di sangue. La compressione manuale e l'infusione di sulprostone non hanno controllato sufficientemente l'emorragia. La paziente è stata portata in sala operatoria per un intervento vaginale con anestesia epidurale. Il sangue coagulato è stato evacuato manualmente dalla cavità uterina e la curettage è stata eseguita sotto guida ecografica. Poiché l'emorragia continuava, sono state discusse misure chirurgiche. Poiché la paziente era alla sua prima gravidanza, si è preferito adottare strategie che preservassero la fertilità. Inizialmente è stata inserita la garza ricoperta di chitosano. Poiché l'emorragia continuava, è stato aggiunto un tamponamento con pallone intrauterino. L'emorragia si è fermata dopo l'inserimento aggiuntivo di questo pallone. Non sono state necessarie ulteriori tecniche chirurgiche invasive. Non sono state osservate complicazioni, come un aumento della temperatura corporea durante il periodo di applicazione della garza ricoperta di chitosano. Dopo la rimozione, non si sono verificate ulteriori emorragie significative. La paziente si è ripresa rapidamente e è stata dimessa dall'ospedale al nono giorno postpartum.

#### **Sperimentazioni cliniche in corso**

Sul registro ClinicalTrials.gov sono state registrate due sperimentazioni cliniche:

- **NCT06033170:** Celox™ PPH for Reaching Haemostasis in Patients With Postpartum Hemorrhage. (non ancora in fase di reclutamento)
- **NCT02568657:** Uterine Tamponade for Treatment of Primary Postpartum Hemorrhage (lo studio risulta completato ma i risultati non sono stati ancora pubblicati).

Ricerca su ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=innfocus&cntry=&state=&city=&dist> (parola chiave “Celox PPH”, ultimo accesso 24/05/2024).

#### **Linee guida**

Le linee guida tedesche/austriache/svizzere citano l'uso del tamponamento intrauterino con una garza (Celox) rivestita con un agente emostatico (chitosano) [11,12]. A causa della mancanza di prove, le linee guida non raccomandano necessariamente questi approcci conservativi in una progressione ben definita e graduale, e il loro

**Evidenze cliniche ed economiche**

utilizzo dipende principalmente dalla disponibilità delle risorse, dalla familiarità professionale con la tecnica e dalle circostanze cliniche [6].

**Analisi di costo-efficacia**

-

**Report HTA**

-

**Benefici attesi**

- Riduzione tassi di isterectomia rispetto alla tecnica attualmente utilizzata
  - Applicazione più semplice e più tempestiva
  - Riduzione del personale dedicato per effettuare la procedura
  - Approvazione all'utilizzo su pazienti con disturbi della coagulazione (diversamente dallo standard in uso)
  - Utilizzabile ed efficace sia nel parto vaginale che nel parto cesareo
  - Riduzione della perdita di sangue
  - Minor dolore per la paziente
- [1,12]

**Prezzo e costo terapia per paziente**

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Fabbisogno annuale (N. pezzi)
Celox PPH (Medtrade Products Ltd)	399,00	399,00	10

**Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso**

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Catetere a 2 vie (RI.MOS)	175,00	175,00

**Impatto economico ed organizzativo**

Il richiedente specifica che l'utilizzo del dispositivo Celox sarebbe utilizzato come sistema ausiliario per la limitazione dell'uso di emoderivati (sacche di sangue, piastrine o plasma), ma l'eventuale impatto economico è di difficile stima.

**Informazioni di rimborsabilità**

Diagnosi principale (codice ICD9-CM)	Intervento (Codice ICD9-CM)	Codice DRG	Tariffa (euro)
666.10 666.12 666.14	75.9	365	1.302,00 - 1.668,00 ricoveri >1 giorno

**Valutazione di innovatività (secondo Delibera regionale N° 737/2022, [link](#) e N° 1244/2022 [link](#) )**

Dispositivo innovativo (S/N)	N
Se sì, indicare quali Criteri 1, 2 e 3 risultano soddisfatti:	



Dati riassuntivi		
Numero della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
320	18/04/2024	AOUP
Tecnologia		
Medicazioni Emostatiche in Polisaccaridi - CELOX PPH		
Conclusioni		
<p>La forma più comune di emorragia ostetrica è l'emorragia post-partum (EPP), una delle principali cause di morte materna nel mondo, che provoca circa 127.000 decessi ogni anno [1]. Quando l'EPP è causata dall'atonía uterina, la gestione convenzionale prevede la somministrazione di farmaci uterotonici, la devascularizzazione selettiva (mediante embolizzazione angiografica o legatura delle suture), l'applicazione di suture di compressione uterina e il tamponamento con pallone intrauterino. Nei casi estremi, in cui l'emorragia è resistente a queste terapie, può essere necessaria un'isterectomia per evitare il rischio di morte materna. Recentemente, è stata introdotta in ostetricia una garza impregnata di chitosano (Celox), un biopolimero idrofilo derivato dalla chitina dei crostacei. Questo materiale possiede proprietà emostatiche e antibatteriche, favorendo l'emostasi locale e riducendo il rischio di infezione senza alterare il tessuto circostante. L'uso della garza di chitosano, che può coagulare il sangue indipendentemente dalla cascata coagulativa classica, si è dimostrato efficace anche in condizioni difficili come l'ipotermia o in presenza di eparina. Questa innovazione rappresenta un'alternativa promettente alle tecniche tradizionali, soprattutto in contesti con risorse limitate, migliorando la gestione dell'EPP e riducendo la necessità di procedure invasive [2-6].</p> <p>La letteratura dimostra che l'uso di Celox è efficace [1,12] sebbene il costo del dispositivo sia maggiore del costo del catetere a palloncino utilizzato come gold standard il richiedente specifica che il dispositivo verrà utilizzato come sistema ausiliario per limitare l'uso di emoderivati (sangue, plasma e piastrine) in alternativa a embolizzazione in urgenza o la chirurgia demolitiva post-partum, con un fabbisogno di 10 unità annue.</p> <p>Il CO pertanto esprime parere favorevole.</p>		
Data di redazione del report		
24/05/2024		
Autore/i del report		
Maria Rita Romeo		
Farmacista referente		
Daniela Spinelli		

## BIBLIOGRAFIA

1. Carles G, Dabiri C, Mchirgui A, Saoudi EO, Hcini N, Pouget K, Seve B, de Matteis B. Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017 Nov;46(9):693-695. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.08.003. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28864269.
2. Dueckelmann AM, Hinkson L, Nonnenmacher A, Siedentopf JP, Schoenborn I, Weizsaecker K, Kaufner L, Henrich W, Braun T. Uterine packing with chitosan-covered gauze compared to balloon tamponade for managing postpartum hemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Sep;240:151-155. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.003. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31284089.
3. Schmid BC, Rezniczek GA, Rolf N, Maul H. Postpartum hemorrhage: use of hemostatic combat gauze. Am J Obstet Gynecol. 2012 Jan;206(1):e12-3. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.018. Epub 2011 Sep 24. PMID: 22011588.
4. Schmid BC, Rezniczek GA, Rolf N, Saade G, Gebauer G, Maul H. Uterine packing with chitosan-covered gauze for control of postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013 Sep;209(3):225.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.055. Epub 2013 May 30. PMID: 23727525.





5. Henrich W, Dückelmann A, Braun T, Hinkson L. Uterine packing with chitosan-covered tamponade to treat postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Mar;230(3S):S1061-S1065. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1297. Epub 2023 Aug 23. PMID: 38462249.
6. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandrharan E, Miller S, Burke T, Ossanan G, Andres Carvajal J, Ramos I, Hincapie MA, Loaiza S, Nasner D; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Mar;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116. PMID: 35297039; PMCID: PMC9313855.
7. «IFU - Celox PPH 3m Z-Fold Gauze CE MTP-22-2235 v3 IFU Aug 22 Eng Ger Fr It.pdf».
8. I. D'Uso, «CONFEZIONE PAZIENTI TARGET CONTROINDICAZIONI».
9. Biele C, Radtke L, Kaufner L, Hinkson L, Braun T, Henrich W, Dückelmann AM. Does the use of chitosan covered gauze for postpartum hemorrhage reduce the need for surgical therapy including hysterectomy? A databased historical cohort study. *J Perinat Med.* 2022 May 25;50(8):1078-1086. doi: 10.1515/jpm-2021-0533. PMID: 35611816.
10. Seidel V, Braun T, Weizsäcker K, Henrich W. Application of chitosan-covered gauze in combination with intrauterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage treatment - Case report of a novel "uterine sandwich" approach. *Int J Surg Case Rep.* 2018;48:101-103. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.05.006. Epub 2018 May 26. PMID: 29883918; PMCID: PMC6041203.
11. P. Gaß, «AWMF 015/063 Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie».
12. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, von Heymann C, Kainer F, Korte W, Kühnert M, Lier H, Maul H, Rath W, Steppat S, Surbek D, Wacker J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Apr;78(4):382-399. doi: 10.1055/a-0582-0122. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29720744; PMCID: PMC5925693.

Copia del documento può essere scaricata dal sito <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione del report a cura del Centro Operativo, Decreto regionale n.17610 del 7 Settembre 2022.

Per ulteriori informazioni scrivere alla mail [centro.operativo.htart@regione.toscana.it](mailto:centro.operativo.htart@regione.toscana.it)



**Regione Toscana**

**Commissione per la valutazione delle tecnologie e  
degli investimenti sanitari**

***Centro operativo***

A seguire la scheda tradotta automaticamente in Inglese come risulta dal software DeepL  
(<http://www.deepl.com/translator>)





RAPID HTA REPORT		
Request No.	Date of request	Applicant
320	18/04/2024	AOUP
Type of report		
New report		S
Updating a previous report		
If updating, please state the reason:		

General technology data					
<b>Trade name</b>					
CELOX PPH					
<b>Generic name</b>					
Uterine haemostatic tamponade device					
<b>Manufacturer name</b>					
Medtrade Products Ltd					
<b>Supplier name</b>					
Praesidia Srl					
<b>RDM</b>	<b>REF</b>				
2342032	FG08838171				
<b>Type</b>	<b>CE marking (date)</b>	<b>Risk class</b>	<b>FDA approval</b>		
DM Single	31/08/2022	III	Yes		
<b>CND</b>					
M040501					
<b>Clinical problem and rationale for the request</b>					
<p>The most common form of obstetric haemorrhage is post-partum haemorrhage (PHE), one of the leading causes of maternal death worldwide, resulting in approximately 127,000 deaths each year [1]. When EPP is caused by uterine atony, conventional management involves the administration of uterotonic drugs, selective devascularisation (by angiographic embolisation or suture ligation), application of uterine compression sutures, and intrauterine balloon tamponade. In extreme cases, where haemorrhage is resistant to these therapies, a hysterectomy may be necessary to avoid the risk of maternal death. Recently, gauze impregnated with chitosan (Celox), a hydrophilic biopolymer derived from crustacean chitin, has been introduced in obstetrics. This material has haemostatic and antibacterial properties, promoting local haemostasis and reducing the risk of infection without altering the surrounding tissue. The use of chitosan gauze, which can coagulate blood independently of the classical coagulation cascade, has also proven effective under difficult conditions such as hypothermia or in the presence of heparin. This innovation represents a promising alternative to traditional techniques, especially in resource-limited settings, improving the management of EPP and reducing the need for invasive procedures [2-6].</p>					
<b>Indications for use</b>					
CELOX PPH is a device intended to be applied and removed vaginally for the control and treatment of postpartum uterine haemorrhage (PHE) in cases where conservative management is warranted [7,8].					
<b>Target patient</b>					
Patients with postpartum haemorrhage resistant to uterotonic drugs. PHE often occurs in the following conditions: high-risk pregnancy, placenta previa, placenta accreta, pre-eclampsia, "scoagulated" patient, multiple pregnancy,					



### General technology data

previous PHE, obesity, induction of labour, prolonged labour (>12 hours), caesarean section, gestational hypertension, anaemia.

The applicant specifies that the device will be used as an ancillary system to limit the use of blood products (blood, plasma and platelets) rather than emergency embolisation or post-partum demolition surgery in patients with coagulation disorders.

### Main competitors

The main treatment of EPP involves the administration of uterotonic drugs and the eventual removal of placental material from the uterine cavity. If the bleeding does not stop, a 'balloon' catheter inserted into the uterine cavity is currently used to exert compressive haemostasis. This technique is not always effective in cases of accretism and PAS.

The Bakri postpartum balloon (Cook Medical LLC, Bloomington, U.S.A.) is an obstetrical device consisting of a 24 French, 54 cm long silicone catheter with a filling capacity of 500 ml. It is designed to provide temporary control or reduction of postpartum uterine haemorrhage by reducing uterine arterial perfusion pressure and compressing the placental bed when conservative management is warranted [2].

As an alternative to the Bakri postpartum balloon, a sterile 500ml 3-way valve balloon catheter postpartum (RI.MOS.) is also used.

### Technological details

#### Description

CELOX PPH is a uterine haemostatic tamponade device supplied in a Z-bend/blow format; it contains CELOX haemostatic granules applied to a strip of tissue (3 m x 7.6 cm) [7,8].

The effect of Celox gauze in EPP is based on three principles: mechanical compression, gauze adhesion and improvement of local primary haemostasis [2].

#### Elements of Innovation

Celox enables uterine haemostasis of postpartum haemorrhage by transvaginal application of a strip of tissue containing chitosan-derived granules, and at the moment appears to be unique. The device could be effective after both vaginal and caesarean deliveries and also works in the presence of coagulation disorders and with the use of heparin. It is particularly useful in severe cases of uterine atony or bleeding of the placental bed, such as with placenta previa, accreta, increta or percreta. Furthermore, the use of Celox does not appear to be associated with a risk of dislocation and has led to a reduction in the need for hysterectomy [2,4,9].

### Clinical and economic evidence

#### Clinical studies

The Pubmed database search with the keyword 'chitosan, postpartum hemorrhage' conducted on 24/05/2024 yielded 10 results, of which 6 articles were selected.

#### Postpartum hemorrhage: use of hemostatic combat gauze [3].

In obstetrics, chitosan-covered tamponade was first described in 2012 by Schmid et al. as an effective intervention to stop ongoing, therapy-resistant postpartum haemorrhage (PHE). A 32-year-old patient developed massive PHE due to uterine atony after an elective caesarean section for placenta previa. A relaparotomy was performed due to persistent bleeding. B-Lynch uterine compression sutures were not effective, and despite intracavitary curettage and in the presence of continuous bleeding requiring a massive transfusion of 10 units of blood and other blood products, it was decided to tamponade the uterine cavity with a chitosan-covered tamponade. Haemostasis was



### Clinical and economic evidence

achieved and hysterectomy was avoided.

#### **Uterine packing with chitosan-covered gauze for control of postpartum hemorrhage [4].**

A study conducted by Schmid et al. on 19 patients highlighted the potential use of chitosan-covered gauze to treat severe PHE secondary to uterine atony, placenta accreta/increta and coagulopathy states for which a hysterectomy seemed unavoidable. In all but one case, the bleeding stopped and further intervention was avoided. The results showed that the rate of peripartum hysterectomies was reduced by 75% (8 vs. 2; odds ratio, 4.27; P=0.044) in the 18 months after the introduction of the chitosan-covered gauze compared to 18 months prior to introduction.

#### **Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages [1].**

Carles et al. report four case reports showing the effectiveness of chitosan-covered gauze in stopping bleeding in various forms of severe obstetric haemorrhage.

#### **Uterine packing with chitosan-covered gauze compared to balloon tamponade for managing postpartum hemorrhage [2].**

In the study conducted by Dueckelmann et al. the efficacy and safety of chitosan-coated gauze compared to balloon tamponade for the management of severe PHE was evaluated. This retrospective cohort study was conducted at the Department of Obstetrics of the Charité, Berlin University Hospital, between October 2016 and June 2018. Patients with EPP were treated according to the guidelines. In cases where bleeding persisted, additional uterine tamponade with chitosan-coated gauze or balloon tamponade was applied. The primary outcome was cessation of uterine bleeding without additional surgery. Secondary outcomes included the amount of blood loss, the amount of blood transfusion and maternal complications. Among the 78 patients included in the study, 47 (60.3%) received chitosan-covered gauze tamponade and 31 (39.7%) received balloon tamponade. The main cause of EPP was atonic bleeding, with no statistically significant differences between the groups. Regarding the outcomes monitored, no significant differences in postpartum vital signs, haemoglobin levels, blood loss, intensive care unit admission or inflammatory parameters were observed between the groups. However, three patients in the balloon tamponade group required a hysterectomy; whereas no hysterectomy was necessary in the gauze group. A 50% reduction in the incidence of peripartum hysterectomy was noted in the 18 months after the introduction of the chitosan-covered gauze compared to the previous 18 months. The chitosan-covered tamponade was described as less complicated to apply, with less pain and dislocation of the tamponade and the ability to simultaneously tamponade the vagina.

#### **Does the use of chitosan covered gauze for postpartum hemorrhage reduce the need for surgical therapy including hysterectomy? A databased historical cohort study [9].**

The retrospective study published by Biele et al. compares the success of chitosan tamponade therapy with that of balloon tamponade and medical therapy alone. All patients who gave birth between May 2016 and May 2019 with EPP were included. Based on the therapy applied, patients were divided into three groups: medical therapy only, balloon tamponade and chitosan tamponade. The groups were compared in terms of therapy success, side effects and causes of EPP. The primary outcome was the need for surgery, including hysterectomy; secondary outcomes were differences in haemoglobin levels, duration of hospitalisation, admission to intensive care, number of blood products administered and inflammation parameters. A total of 666 patients were included in the study: 530 received medical therapy only, 51 received balloon tamponade and 85 received chitosan tamponade. There were



**Clinical and economic evidence**

no significant differences in the need for surgical therapy, but significantly fewer hysterectomies in the chitosan tamponade group than in the balloon tamponade group (4 vs. 0 p<0.018, respectively). There were no relevant differences in secondary outcomes and no adverse events related to chitosan tamponade. Since the introduction of chitosan tamponade, the number of EPP-related hysterectomies decreased significantly by 77.8%.

**Application of chitosan-covered gauze in combination with intrauterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage treatment - Case report of a novel 'uterine sandwich' approach [10]**

Seidel et al. presented the case of a 37-year-old patient who had a severe EPP and was successfully treated with an innovative approach called 'uterine sandwich' (combination of chitosan-covered gauze with balloon uterine tamponade) to stop further bleeding and prevent more invasive interventions.

At 35 weeks + 2 days gestation, a planned caesarean section was performed from which healthy triplets were born. After delivery, oxytocin was administered to prevent uterine atony. The placenta was expelled without pulling the cord. Subsequently, sulprostone was administered as a continuous infusion. The uterotomy was closed with one continuous suture and two additional sutures. Within 2.5 hours, during the postpartum observation period, the uterus became atonic and filled with approximately 2 litres of blood. Manual compression and sulprostone infusion did not sufficiently control the bleeding. The patient was taken to the operating room for vaginal surgery with epidural anaesthesia. The clotted blood was manually evacuated from the uterine cavity and curettage was performed under ultrasound guidance. As the bleeding continued, surgical measures were discussed. As the patient was in her first pregnancy, fertility-preserving strategies were preferred. Initially, chitosan-covered gauze was inserted. As the bleeding continued, intrauterine balloon tamponade was added. The bleeding stopped after the additional insertion of this balloon. No further invasive surgical techniques were required. No complications were observed, such as an increase in body temperature during the period of application of the chitosan-covered gauze. After removal, no further significant bleeding occurred. The patient recovered quickly and was discharged from hospital on the ninth postpartum day.

**Ongoing clinical trials**

Two clinical trials were registered on the ClinicalTrials.gov register:

- **NCT06033170:** Celox™ PPH for Reaching Haemostasis in Patients With Postpartum Hemorrhage. (not yet in the recruitment phase)
- **NCT02568657:** Uterine Tamponade for Treatment of Primary Postpartum Hemorrhage (the study is completed but the results have not yet been published).

Search on ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=innfocus&cntry=&state=&city=&dist> (keyword 'Celox PPH', last accessed 24/05/2024).

**Guidelines**

German/Austrian/Swiss guidelines mention the use of intrauterine tamponade with a gauze (Celox) coated with a haemostatic agent (chitosan) [11,12]. Due to the lack of evidence, guidelines do not necessarily recommend these conservative approaches in a well-defined, stepwise progression, and their use depends mainly on the availability of resources, professional familiarity with the technique, and clinical circumstances [6].

**Cost-effectiveness analysis**

-

**HTA Report**

-

**Expected benefits**



**Clinical and economic evidence**

- Reduced hysterectomy rates compared to the currently used technique
  - Simpler and more timely application
  - Reduction of personnel dedicated to carrying out the procedure
  - Approval for use on patients with coagulation disorders (as opposed to the standard in use)
  - Usable and effective in both vaginal and caesarean deliveries
  - Reduced blood loss
  - Less pain for the patient
- [1,12]

**Price and cost of therapy per patient**

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)	Annual requirements (No. pieces)
Celox PPH (Medtrade Products Ltd)	399,00	399,00	10

**Price and cost of therapy per patient with existing treatment alternatives**

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
2-way catheter (RI.MOS)	175,00	175,00

**Economic and organisational impact**

The applicant specifies that the use of the Celox device would be used as an auxiliary system to limit the use of blood products (blood bags, platelets or plasma), but the possible economic impact is difficult to estimate.

**Reimburseability information**

Main diagnosis (ICD9-CM code)	Intervention (ICD9-CM code)	DRG code	Tariff (euro)
666.10 666.12 666.14	75.9	365	1,302.00 - 1,668.00 admissions >1 day

**Assessment of innovativeness (according to Regional Resolution N° 737/2022, [link](#) and N° 1244/2022 [link](#) )**

Innovative device (Y/N)	N
If yes, please indicate which Criteria 1, 2 and 3 are met:	

**Summary data**

Request number	Date of request	Applicant
320	18/04/2024	AOUP
Technology		
Polysaccharide Haemostatic Dressings - CELOX PPH		
Conclusions		

**Summary data**

The most common form of obstetric haemorrhage is post-partum haemorrhage (PHE), one of the leading causes of maternal death worldwide, resulting in approximately 127,000 deaths each year [1]. When EPP is caused by uterine atony, conventional management involves the administration of uterotonic drugs, selective devascularisation (by angiographic embolisation or suture ligation), application of uterine compression sutures, and intrauterine balloon tamponade. In extreme cases, where haemorrhage is resistant to these therapies, a hysterectomy may be necessary to avoid the risk of maternal death. Recently, gauze impregnated with chitosan (Celox), a hydrophilic biopolymer derived from crustacean chitin, has been introduced in obstetrics. This material has haemostatic and antibacterial properties, promoting local haemostasis and reducing the risk of infection without altering the surrounding tissue. The use of chitosan gauze, which can coagulate blood independently of the classical coagulation cascade, has also proven effective under difficult conditions such as hypothermia or in the presence of heparin. This innovation represents a promising alternative to traditional techniques, especially in resource-limited settings, improving the management of EPP and reducing the need for invasive procedures [2-6].

The literature demonstrates that the use of Celox is effective [1,12] although the cost of the device is higher than the cost of the balloon catheter used as the gold standard the applicant specifies that the device will be used as an ancillary system to limit the use of blood products (blood, plasma and platelets) as an alternative to emergency embolisation or post-partum demolition surgery, with a requirement of 10 units per year.

The CO therefore expresses a favourable opinion.

**Date of report**

24/05/2024

**Author(s) of the report**

Maria Rita Romeo

**Referring pharmacist**

Daniela Spinelli

**BIBLIOGRAPHY**

13. Carles G, Dabiri C, Mchirgui A, Saoudi EO, Hcini N, Pouget K, Seve B, de Matteis B. Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Nov;46(9):693-695. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.08.003. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28864269.
14. Dueckelmann AM, Hinkson L, Nonnenmacher A, Siedentopf JP, Schoenborn I, Weizsaecker K, Kaufner L, Henrich W, Braun T. Uterine packing with chitosan-covered gauze compared to balloon tamponade for managing postpartum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Sep;240:151-155. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.003. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31284089.
15. Schmid BC, Rezniczek GA, Rolf N, Maul H. Postpartum hemorrhage: use of hemostatic combat gauze. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):e12-3. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.018. Epub 2011 Sep 24. PMID: 22011588.
16. Schmid BC, Rezniczek GA, Rolf N, Saade G, Gebauer G, Maul H. Uterine packing with chitosan-covered gauze for control of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):225.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.055. Epub 2013 May 30. PMID: 23727525.
17. Henrich W, Dückelmann A, Braun T, Hinkson L. Uterine packing with chitosan-covered tamponade to treat postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Mar;230(3S):S1061-S1065. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1297. Epub 2023 Aug 23. PMID: 38462249.
18. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandrharan E, Miller S, Burke T, Ossanan G, Andres Carvajal J, Ramos I, Hincapie MA, Loaiza S, Nasner D; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J*





- Gynaecol Obstet. 2022 Mar;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116. PMID: 35297039; PMCID: PMC9313855.
19. "IFU - Celox PPH 3m Z-Fold Gauze CE MTP-22-2235 v3 IFU Aug 22 Eng Ger Fr It.pdf".
  20. I. D'Uso, 'TARGET PATIENTS COUNTERINDICATIONS'.
  21. Biele C, Radtke L, Kaufner L, Hinkson L, Braun T, Henrich W, Dückelmann AM. Does the use of chitosan covered gauze for postpartum hemorrhage reduce the need for surgical therapy including hysterectomy? A databased historical cohort study. J Perinat Med. 2022 May 25;50(8):1078-1086. doi: 10.1515/jpm-2021-0533. PMID: 35611816.
  22. Seidel V, Braun T, Weizsäcker K, Henrich W. Application of chitosan-covered gauze in combination with intrauterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage treatment - Case report of a novel "uterine sandwich" approach. Int J Surg Case Rep. 2018;48:101-103. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.05.006. Epub 2018 May 26. PMID: 29883918; PMCID: PMC6041203.
  23. P. Gaß, 'AWMF 015/063 Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie'.
  24. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, von Heymann C, Kainer F, Korte W, Kühnert M, Lier H, Maul H, Rath W, Steppat S, Surbek D, Wacker J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 Apr;78(4):382-399. doi: 10.1055/a-0582-0122. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29720744; PMCID: PMC5925693.

A copy of the document can be downloaded from <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Reporting by the Operations Centre, Regional Decree No. 17610 of 7 September 2022.

For further information write to [centro.operativo.htart@regione.toscana.it](mailto:centro.operativo.htart@regione.toscana.it)