



Quelle sera la place de l'andexanet alfa (Ondexxa®), premier antidote spécifique des inhibiteurs du facteur X activé?

What will be the role of andexanet alfa (Ondexxa®), the first specific antidote for factor Xa inhibitors?

MOTTE S.

Services d'Hématologie et Pathologie vasculaire, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

L'andexanet alfa (Ondexxa®) est une molécule recombinante de facteur X activé (Xa) conservant une forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa et qui a été autorisée dans l'Union européenne comme antidote en cas d'hémorragie grave chez des patients sous apixaban ou rivaroxaban.

L'andexanet alfa a été évalué dans une étude de cohorte prospective ayant inclus 479 patients traités pour la plupart par apixaban ou rivaroxaban et qui avaient une hémorragie majeure aiguë. L'antidote a été administré par voie intraveineuse chez tous les patients. L'activité anti-Xa après le traitement était réduite de 93% et 94% chez les patients traités par apixaban et rivaroxaban respectivement. L'efficacité hémostatique 12 heures après le traitement était considérée comme bonne à excellente chez 80% des patients évaluable. La mortalité à 30 jours pour la population globale était de 15,7% et un événement thromboembolique est survenu chez 10% des patients.

En l'absence de groupe contrôle, les résultats de l'étude de cohorte ne permettent pas de savoir si l'andexanet alfa a amélioré le pronostic des patients. Par ailleurs, si l'efficacité biologique de l'andexanet alfa est immédiate, un effet rebond lié à la courte demi-vie de cet antidote a été observé à l'arrêt de la perfusion. Cette perte rapide d'effet pose question en cas d'actes invasifs urgents nécessitant une correction prolongée de l'hémostase.

Rev Med Brux 2023; 44 : 501-503

Doi : 10.30637/2023.23-021

Mots-clés : andexanet alfa, inversion de l'anticoagulation, agents d'inversion de l'anticoagulation, inhibiteurs du facteur Xa

ABSTRACT

Andexanet alfa (Ondexxa®) is a recombinant factor Xa molecule with a high affinity for factor Xa inhibitors and has been authorised in the European Union as an antidote for severe bleeding in patients taking apixaban or rivaroxaban.

Andexanet alfa has been evaluated in a prospective cohort study that included 479 patients mostly treated with apixaban or rivaroxaban and who had acute major bleeding. The antidote was administered intravenously to all patients. Anti-Xa activity was reduced by 93% and 94% in patients treated with apixaban and rivaroxaban respectively. Haemostatic efficacy 12 hours after treatment was considered excellent or good in 80% of evaluable patients. The 30-day mortality for the overall population was 15,7% and a thromboembolic event occurred in 10% of patients.

In the absence of a control group, the results of the cohort study do not indicate whether andexanet alfa improved patient prognosis. In addition, if the biological efficacy of andexanet alfa is immediate, a rebound effect related to the short half-life of this antidote was observed upon discontinuation of the infusion. This rapid loss of effect raises questions in case of urgent invasive procedures requiring prolonged correction of hemostasis.

Rev Med Brux 2023; 44: 501-503

Doi: 10.30637/2023.23-021

Key words: andexanet alfa, anticoagulation reversal, anticoagulation reversal agents, factor Xa inhibitors.

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (AODs) sont maintenant recommandés en premier choix dans la prévention des AVC ischémiques chez les patients en fibrillation auriculaire et dans le traitement de la maladie

thromboembolique veineuse en raison d'une balance bénéfiques cliniques et risques plus favorable par rapport aux antivitamines K^{1,2}. La courte demi-vie des AODs par rapport aux antivitamines K pourrait rendre

inutile le besoin d'antidotes. Toutefois, la réversion rapide de l'activité anticoagulante peut être nécessaire dans des situations spécifiques telles que la nécessité d'une procédure invasive en urgence, un surdosage ou une hémorragie majeure spontanée ou post-traumatique menaçant le pronostic vital³. Ces anticoagulants ont été mis sur le marché en l'absence d'antidote. Depuis 2016, nous disposons d'un antidote spécifique, l'idarucizumab (Praxbind®) pour la réversion de l'inhibiteur direct du facteur II activé, le dabigatran (Pradaxa®) qui a lui-même été autorisé dès 2008. Concernant les inhibiteurs du facteur X activé (Xa), l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban, seuls les concentrés de complexe prothrombinique sont utilisables avec une efficacité partielle pour neutraliser leur activité anticoagulante. En 2019, un antidote pour les inhibiteurs du facteur Xa, l'andexanet alfa, a été approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA). L'andexanet alfa est un facteur Xa génétiquement modifié qui conserve une forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa incluant l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban ainsi que pour les héparines de bas poids moléculaire tout en étant dépourvu d'activité catalytique⁴. La demi-vie est d'environ une heure et la liaison est réversible. Ce médicament a été autorisé par l'EMA comme antidote en cas d'hémorragie potentiellement mortelle ou non contrôlée chez des patients sous apixaban ou rivaroxaban. Cet article fait le point sur les données probantes quant à son apport sur le plan clinique.

MÉTHODE

Recherche bibliographique des études de cohorte prospective, des études randomisées et des revues systématiques à partir du moteur de recherche de PubMed, avec les mots-clés : andexanet alfa, anticoagulation reversal, anticoagulation reversal agents, factor Xa inhibitors, recherche complétée avec recherches manuelles.

RÉSULTATS

L'andexanet alfa a été évalué dans une étude de cohorte prospective ayant inclus 479 patients qui avaient une hémorragie majeure aiguë dans les 18 h de la dernière prise d'un inhibiteur du facteur Xa⁵. Pour la plupart, les patients étaient traités par apixaban (51%) ou rivaroxaban (37%). Le saignement était intracrânien chez 331 patients (69%) et gastro-intestinal chez 109 patients (23%). L'andexanet alfa a été administré par voie intraveineuse chez tous les patients sous forme d'un bolus suivi d'une perfusion de 2 h. Les critères principaux de jugement étaient d'une part, la réduction de l'activité anticoagulante mesurée par le taux d'activité anti-Xa et d'autre part, l'efficacité hémostatique sur le plan clinique évaluée chez les patients traités par apixaban ou rivaroxaban qui avaient une activité anti-Xa supérieure à 75 ng/mL avant la perfusion d'andexanet alfa. Pour les patients avec hémorragie intracrânienne, l'efficacité hémostatique 12 h après la fin du

traitement par andexanet alfa était jugée excellente si l'expansion de l'hématome était $\leq 20\%$ par rapport au départ ou bonne si l'expansion de l'hématome était $> 20\%$ et $\leq 35\%$. Pour les patients avec hémorragie gastro-intestinale, l'efficacité hémostatique était considérée excellente ou bonne si la diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite était $< 10\%$ ou $\leq 20\%$ respectivement comparé au taux avant l'infusion de l'antidote.

Les résultats montrent que par rapport au taux précédant l'administration de l'antidote, l'activité anti-Xa a été réduite après la perfusion de 93 et 94% chez les patients traités par apixaban et rivaroxaban respectivement. L'efficacité hémostatique a été jugée excellente ou bonne dans 80% des cas parmi les 342 patients évaluables. Globalement la réduction de l'activité anticoagulante n'était pas prédictive de l'efficacité hémostatique dans la population globale. Pour les patients avec hémorragie intracrânienne, l'efficacité hémostatique 12 h après la fin du traitement par andexanet alfa a été jugée excellente ou bonne dans 79% des cas. La réduction de l'activité anticoagulante était prédictive de l'efficacité hémostatique. Parmi les patients avec hémorragie gastro-intestinale, l'efficacité hémostatique était considérée comme bonne ou excellente dans 82% des cas. Il y a peu d'informations sur les autres mesures thérapeutiques telles que l'hémostase endoscopique ou autres mesures pharmacologiques. La réduction de l'activité anticoagulante n'était pas prédictive de l'efficacité hémostatique dans ce sous-groupe. La mortalité à 30 jours pour la population globale était de 15,7% et un événement thromboembolique est survenu chez 10% des patients. La réduction de l'activité anti-FXa était corrélée à une mortalité plus faible chez les patients âgés de moins de 75 ans⁵.

DISCUSSION

En l'absence de groupe contrôle, les résultats de l'étude de cohorte ne permettent pas de savoir si l'andexanet alfa améliore le pronostic des patients. La neutralisation immédiate de l'AOD n'est pas le seul facteur d'amélioration du pronostic, d'autres facteurs pouvant entretenir le saignement. Les patients ont par ailleurs très probablement reçu d'autres traitements qui ne sont pas décrits dans l'article mais qui pourraient avoir contribué à l'arrêt de l'hémorragie. Chez les patients avec hémorragie intracrânienne, une méta-analyse récente regroupant de petites études rétrospectives et comparant les différents agents de réversion spécifiques et non spécifiques ne montre pas de différence en termes de proportion de réversion de l'anticoagulation pour l'andexanet alfa comparativement à l'utilisation de complexes prothrombiniques⁶.

L'efficacité biologique de l'andexanet est immédiate mais un effet rebond a été observé à l'arrêt de la perfusion. Ceci pose question en cas de geste invasif urgent nécessitant une réversion rapide de l'activité anticoagulante. Quatre heures après la fin de la perfusion, 75% des patients sous rivaroxaban

avaient une concentration >50 ng/ml qui est le seuil hémostatique de sécurité habituellement défini pour procéder à un geste invasif chez un patient sous anticoagulant oral direct⁷. Cet effet rebond est lié à la courte demi-vie de l'andexanet alfa et la liaison entre l'andexanet et le facteur Xa est réversible. Or une correction soutenue de l'hémostasie est souvent requise pour plusieurs heures voire davantage en cas de geste invasif à risque de saignement³.

Concernant le potentiel risque thromboembolique lié à la réversion par l'administration d'andexanet alfa, il est impossible de savoir en l'absence de groupe contrôle si les événements thromboemboliques survenus chez 10% des patients sont liés à un effet de l'antidote ou à la situation clinique du patient. À ce

propos, le médicament a obtenu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, c'est-à-dire qu'il fera l'objet d'une surveillance supplémentaire pour identifier de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Une autre limitation concerne l'aspect pratique de l'administration de l'andexanet alfa. Le médicament est commercialisé sous forme de poudre à reconstituer pour permettre l'administration à l'aide d'un pousse-seringue. La molécule est administrée selon des schémas complexes avec bolus intraveineux puis perfusion en fonction de l'anticoagulant pris par le patient, de la dernière dose reçue et du délai depuis cette dernière dose. Enfin, le coût du traitement sera probablement très élevé.

CONCLUSION

L'efficacité clinique et la sécurité de l'andexanet alfa dans la prise en charge des saignements actifs ne sont pas établies. Des données comparatives sur des critères cliniques sont nécessaires pour définir la place de cet antidote en pratique clinique. En l'absence d'antidote, le traitement d'une hémorragie chez un patient sous inhibiteur du facteur Xa repose sur l'arrêt de l'anticoagulant et des mesures symptomatiques au cas par cas selon la situation clinique (gestes hémostatiques, correction de la volémie, transfusions, administration de charbon activé par voie orale selon l'heure de la dernière prise) et éventuellement l'administration de complexe prothrombinique.

Conflits d'intérêt : Le Dr Motte est consultant et membre de Conseils scientifiques (Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Viartis) et conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Leo Pharma).

BIBLIOGRAPHIE

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498.
2. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):e545-e608.
3. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eurpace.* 2021;23:1612-76.
4. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Keith Abe K, Lee G *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19:446-51.
5. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW *et al.* Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation.* 2023;147:1026-38.
6. Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, Bashline M, Houghton DE, Rabinstein A *et al.* Evaluation of direct oral anticoagulant reversal agents in intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2240145.
7. Godier A, Martin AC. Specific antidotes for direct oral anticoagulant reversal: case closed or cold case? *Circulation.* 2019;140:1445-7.

Travail reçu le 21 mars 2023 ; accepté dans sa version définitive le 25 septembre 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

MOTTE S.
H.U.B – Hôpital Erasme
Services d'Hématologie et Pathologie vasculaire
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : serge.motte@hubruxelles.be