

Antidotes



Des Anticoagulants oraux directs

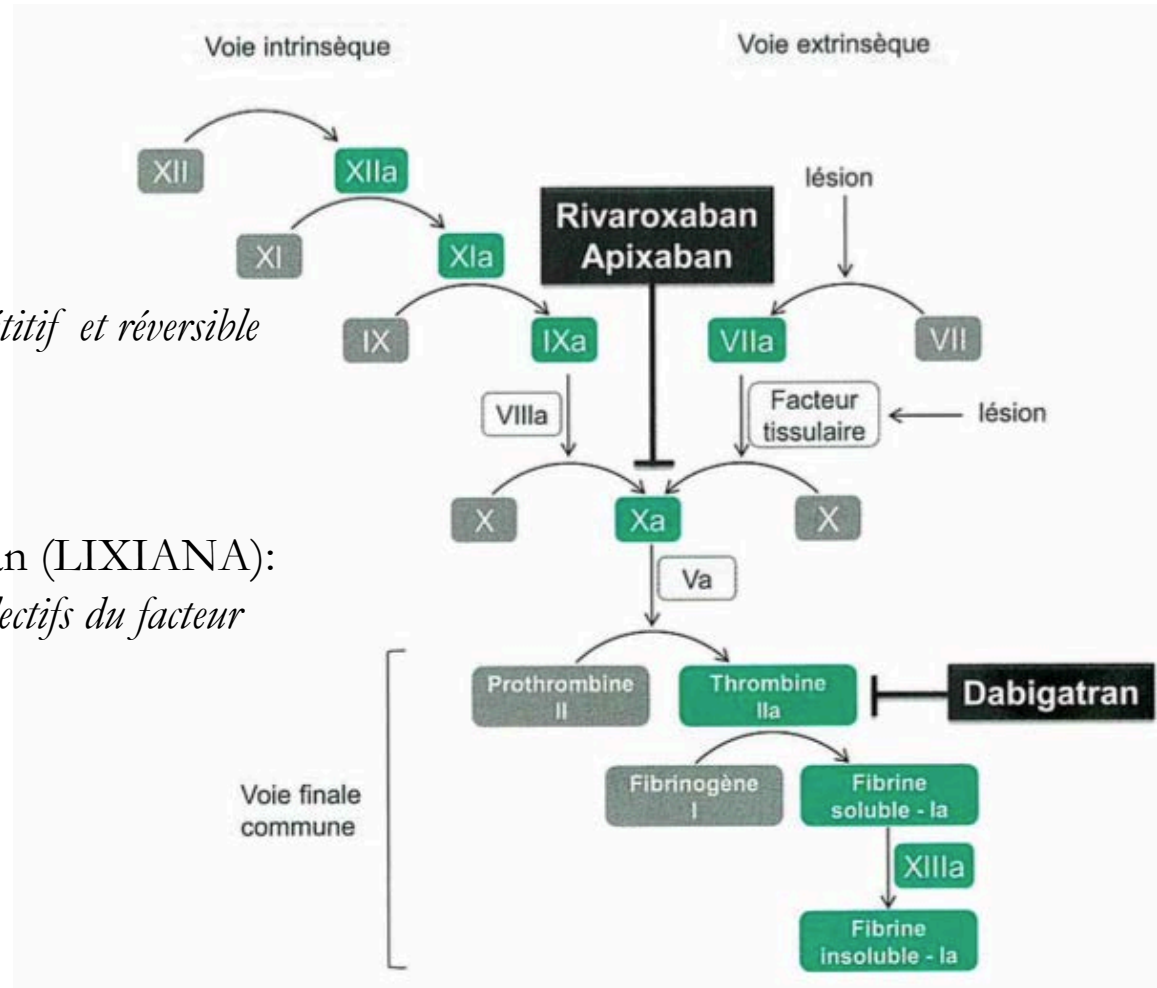
Anticoagulants oraux directs (AOD)

- **Dabigatran** (PRADAXA):

- Inhibiteur **direct** puissant compétitif et réversible de la thrombine (facteur **IIa**)

- **Rivaroxaban** (XARELTO),
Apixaban (ELIQUIS) et édoxaban (LIXIANA):

- Inhibiteurs **directs** hautement sélectifs du facteur **Xa**



Rappels sur les AOD

□ Avantages

- Pas de suivi biologique nécessaire
- Moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires qu'avec les AVK
- Marge thérapeutique large
- Posologie fixe
- Présentés comme donnant moins de complications hémorragiques intracrâniennes
- Délai d'action rapide limitant l'utilisation d'un relais par HBPM

□ Inconvénients

- Conséquences accrues en cas de défaut d'observance liées à leur $\frac{1}{2}$ vie courte
- Pas d'antidote
- Pas de paramètres biologiques corrélés au degré d'anticoagulation

Effets indésirables fréquents des AOD

□ Héorragies

- 10% de décès (idem AVK)
- Environ 50% d'évènements hémorragiques

□ Évènements thromboemboliques

- 20% d'évènements thromboemboliques
- TVP, EP, AVC/AIT, IDM

Antidote actif sur les anti Xa directs rivaroxaban, apixaban et édoxaban

- Essai clinique
- AndexXa® (Andexanet alpha)
 - **Facteur Xa modifié recombinant**
 - Utilisation en perfusion
 - À raison de 4 à 8 mg/min sur 120 min
 - Essai ANNEXA-4

Résultats préliminaires de l'étude ANNEXA-4

- ❑ 67 patients de 77 ans en moyenne (32 sous Rivaroxaban, 31 sous Apixaban et 4 sous Enoxaparine)
- ❑ Anticoagulation pour FA ou thromboembolisme veineux
- ❑ Traités par **Andexanet pour interrompre un saignement aigu en urgence** (49% gastro-intestinaux, 42 % intracrâniens)
- ❑ Délai moyen entre admission aux urgences et la mise en place du traitement par Andexanet : 4,8 heures
- ❑ **12 heures après**, l'hémostase a été jugée « *bonne à excellente* » chez 79% des patients
- ❑ **MAIS évènements thrombotiques**
 - ❑ chez 4 patients dans les 3 jours suivant l'Andexanet,
 - ❑ chez 12 patients à 30 jours
 - ❑ et 10 décès (dont 6 de causes cardiovasculaires)
 - ❑ 18 patients ont repris l'AOD

Autre antidote

- Essai clinique
- PER977 – Ciraparantag – Aripazine
 - Petite molécule synthétique capable de bloquer l'activité
 - des héparines (HBF et HBPM)
 - Des AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, édoxaban)

Antidote anti IIa direct spécifique du Dabigatran

- ❑ AMM européenne depuis novembre 2015
- ❑ Idarucizumab (PRAXBIND®)
 - ❑ Anticorps monoclonal humanisé **déplace le Dabigatran de sa cible**
 - ❑ **Affinité pour la thrombine > celle du Dabigatran (x 300)**
 - ❑ **Posologie fixe de 2 injections IV consécutives de 2,5 g de 5 à 10 minutes chacune**
 - ❑ Réversion de l'anticoagulation observée en quelques minutes
 - ❑ Dosage spécifique des concentrations de Dabigatran avant et après administration de l'antidote
 - ❑ 2^{ème} administration possible en cas
 - de réapparition de Dabigatran circulant et d'un saignement menaçant le pronostic vital
 - ou de nécessité de nouvelle intervention chirurgicale

Étude REVERSE-AD

- ❑ Cohorte prospective, multicentrique, non comparative
- ❑ Données de la seconde analyse à 4 mois de suivi
- ❑ **123 patients tous sous Dabigatran**
- ❑ **Objectif : évaluer la neutralisation pharmacologique de l'effet anticoagulant** du Dabigatran par l'Idarucizumab lors
 - ❑ d'une hémorragie incontrôlée nécessitant une intervention urgente (*groupe A*)
 - ❑ ou pour lesquels un acte de chirurgie est nécessaire (*groupe B*)

Résultats de l'étude REVERSE-AD (1)

- ❑ 60% des patients > 75 ans
- ❑ 95% prenaient du **Dabigatran pour FA** avec pathologies associées (HTA/IC/Diabète/IDM)
- ❑ 66 patients avaient une hémorragie digestive ou cérébrale (*groupe A*)
- ❑ 57 patients devaient sur une intervention orthopédique (*groupe B*)
- ❑ En moyenne l'antidote a été administré 16 h après la dernière prise d'anticoagulant

Résultats de l'étude REVERSE-AD (2)

- ❑ **26 décès** dont 8 pour hémorragie et 4 d'entre eux le jour de la prise de l'antidote
- ❑ *Groupe A* (hémorragie)
 - ❑ **44 patients** : hémorragies stoppées après un délai médian de 10 h (12 min- 3 jours)
- ❑ *Groupe B* (chirurgie)
 - ❑ Intervention chirurgicale après 1,7 h (10 min-26h)
 - ❑ Hémostase « normale » chez 48 personnes
 - ❑ Modérément anormale chez 4 personnes

Résultats de l'étude REVERSE-AD (3)

- ❑ Recours aux produits sanguins plus fréquent dans le *groupe A* que dans le *groupe B*
- ❑ Recours à la dialyse chez 8 patients dont 7 du *groupe B*
- ❑ Réintroduction du Dabigatran
 - ❑ Chez 17/66 patients du *groupe A*
 - ❑ Chez 34/57 patients du *groupe B*
 - ❑ AVK, AAP, autres AOD ou inconnu pour les autres

Effets indésirables durant l'étude REVERSE-AD

- ❑ Réaction d'hypersensibilité: fièvre, bronchospasme, éruption, prurit (aucun cas grave)
- ❑ **Évènement thrombotique** chez 5 patients dont 2 EP dans les 2 jours après la prise de l'antidote
- ❑ **MAIS**
 - ❑ Pas de réaction avec la présence d'anticorps anti-idarucizumab
 - ❑ Pas d'interaction de l'idarucizumab avec les autres anticoagulants

Conclusion sur l'étude

- ❑ Limites de l'étude
 - ❑ Absence de comparateurs
 - ❑ Non prise en compte des délais entre la dernière prise de Dabigatran ou la fin de l'hémorragie ou le début de la chirurgie, par rapport à sa vitesse d'élimination (**12 à 17 heures chez les patients à fonction rénale normale**)
 - ❑ Critère principal de jugement basé sur des données biologiques
 - ❑ Critères d'évaluation cliniques subjectifs
 - ❑ Même laboratoire fabricant pour PRADAXA et PRAXBIND !!!
- ❑ Idarucizumab ne neutralise que les effets du Dabigatran
- ❑ L'hémodialyse reste un recours possible pour éliminer le Dabigatran

Conclusion

- ❑ Pas de véritable nouveauté en matière d'antidote d'AOD
- ❑ En ce qui concerne l'Idarucizumab la HAS a conclu :
 - SMR important, mais ASMR V
 - PRAXBIND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les **traitements symptomatiques**