

ANDEXANET ALPHA

Date de l'évaluation: septembre 2021

L'administration de concentrés de complexe prothrombique (CCP) ou de facteur VII recombinant était jusqu'à présent utilisée dans un contexte de saignement majeur sous anticoagulant oral direct (ACOD) sans que leur efficacité n'ait été clairement démontrée (1). Les agents de réversion ("antidotes") présents sur le marché ou au stade de développement clinique avancé pour contrecarrer l'effet anticoagulant des ACOD dans le cas d'un saignement majeur sont les suivants :

Antidote	Cible
Idarucizumab (Praxbind®)	Dabigatran
Andexanet alfa (Annexa®)	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, enoxaparine
Aripazine (ciraparantag ou PER977)	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, héparine non-fractionnée, HBPM, fondaparinux

L'andexanet alfa a reçu une autorisation accélérée de mise sur le marché par la FDA en 2018 et une autorisation conditionnelle de mise sur le marché par l'EMA en 2019. Il est commercialisé en Suisse depuis 2020 sous la préparation Ondexxya® à raison de 200 mg sous forme de poudre pour solution pour perfusion. Comme toutes les études cliniques n'étaient pas terminées au moment de la procédure d'autorisation, le médicament Ondexxya® a été autorisé en Suisse pour une durée limitée (art. 9a LPT). L'indication reconnue est la suivante: "pour les adultes traités par un inhibiteur direct du facteur Xa (apixaban ou rivaroxaban) lorsqu'une réversion des effets anticoagulants est nécessaire en raison d'une hémorragie incontrôlées ou menaçant le pronostic vital".

La posologie proposée par le fabricant est un bolus IV à débit cible de 30mg/min pendant 15 min pour la faible dose et 30 min pour la dose élevée suivi par l'administration d'une perfusion continue de 4mg/min (faible dose) ou 8mg/min (dose élevée) pendant 120 minutes.

L'andexanet alfa est produit par des techniques d'ADN recombinant à partir de cellules Chinese Hamster Ovary (CHO). C'est un facteur Xa humain recombinant tronqué qui a la capacité, comme le facteur Xa endogène, de se lier aux inhibiteurs du facteur Xa mais aussi au complexe antithrombine IIIa-HBPM ou antithrombine IIIa-fondaparinux. L'andexanet alfa agit comme un faux récepteur et reverse l'effet anticoagulant des ACOD par compétition avec le facteur Xa endogène (2).

Une réduction de l'hémorragie et un retour de l'hémostase a été démontré dans des modèles de saignement animal (lapin, rat) après administration de rivaroxaban, fondaparinux et enoxaparine (3). L'andexanet alfa permet donc de reverser l'effet de l'apixaban, du rivaroxaban et de l'edoxaban mais aussi des inhibiteurs indirects du facteur Xa.

Une étude de phase II randomisée, placebo-contrôlée en double aveugle a évalué la sécurité, la tolérabilité, la PK et la PD de l'andexanet alfa après dosage jusqu'au steady state de quatre différents inhibiteurs directs/indirects du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban et enoxaparine) chez des volontaires sains. Pour l'apixaban, l'étude a montré que l'administration d'un bolus de 240 mg d'andexanet alfa suivi d'une perfusion de 4 mg/min pendant 45 minutes ou 2 heures a permis une réversion dose-dépendante de l'effet anticoagulant de >90% après 2 minutes. Pour le groupe ayant reçu une perfusion pendant 2 heures, l'effet a duré encore 2 heures après la fin de la perfusion. Aucun événement indésirable grave ou sévère n'a été observé (4). Pour le rivaroxaban, les résultats sont disponibles pour les deux plus petites doses de l'étude seulement (sur 6 doses croissantes prévues dans l'étude). La dose de 210 mg d'andexanet alfa a permis une diminution de l'activité anti-Xa de 20 % et celle de 420 mg de 53 %. Aucun événement thrombotique et aucun événement indésirable grave ou sévère n'a été observé (5). Pour l'edoxaban, les résultats sont similaires, aussi pour les deux plus faibles doses d'andexanet alfa prévues dans l'étude. L'administration d'un bolus de 600 mg d'andexanet alfa suivi d'une perfusion de 8 mg/min sur une heure a permis une baisse de l'activité anti-Xa de 52%. Après une dose de 800 mg d'andexanet alfa suivi d'une perfusion de 8 mg/min sur une heure, cette baisse était de 73%. Aucun événement thrombotique et aucun événement indésirable grave ou sévère n'a été observé (6). Pour l'enoxaparine, les résultats sont similaires (7).

Deux études de phase III, randomisées, placebo-contrôlées en double aveugle chez le volontaire sain âgé (moyenne d'âge: 57.9 ans), une pour le rivaroxaban (ANNEXA-R), une pour l'apixaban (ANNEXA-A), ont évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité de ces deux molécules. L'andexanet alfa a été administré selon deux schémas différents et à des doses différentes pour l'apixaban et le rivaroxaban. Pour l'apixaban, les volontaires ont reçu 400 mg d'andexanet alfa en bolus ou 400 mg en bolus et une perfusion à 4 mg/min sur 2 heures (480 mg au total). Les résultats (48 volontaires) ont montré une diminution de l'activité anti-Xa de 94% sous andexanet alfa et un effet soutenu tout au long de la perfusion. Pour le rivaroxaban, les volontaires ont reçu 800 mg d'andexanet alfa en bolus ou 800 mg en bolus et une perfusion à 8 mg/min sur 2 heures (960 mg au total). Les résultats (53 volontaires) ont montré une diminution de l'activité anti-Xa de 92% sous andexanet alfa et un effet soutenu tout au long de la perfusion. Aucun événement thrombotique ou grave n'a été observé (8,9).

L'étude de phase IIIb/IV ouverte (ANNEXA-4) a évalué l'efficacité de l'andexanet alfa chez des patients présentant un saignement majeur sous rivaroxaban, apixaban, edoxaban ou enoxaparine. Les saignements étaient principalement des saignements intracrâniens (227 patients, 64%) et gastro-intestinaux (90 patients, 26%). Chez les patients qui avaient reçu de l'apixaban (n=134), la médiane de l'activité anti-facteur Xa a diminué de 92 %. Chez les patients qui avaient reçu du rivaroxaban (n=100), la valeur médiane de l'activité du Xa a diminué de 92 %. Chez ceux qui ont reçus de l'enoxaparine (n=16), la valeur médiane de l'activité du Xa a diminué de 75 %. Pour l'edoxaban, la population recrutée était trop petite (quatre patients) pour faire une analyse statistique. Une hémostasie excellente ou bonne a été observée chez 204 des 249 patients (82 %) qui ont pu être évalués. Dans les 30 jours, le décès est survenu

chez 49 patients (14 %) et un événement thrombotique chez 34 (10 %). La réduction de l'activité de l'anti-facteur Xa n'était pas un facteur prédictif de l'efficacité hémostatique dans l'ensemble (10).

Il n'existe pas d'étude clinique qui compare directement les CCP à l'andexanet alfa. Une étude *in vitro* a montré que l'andexanet alfa était plus efficace en termes de génération de thrombine que les CCP, qui n'étaient efficaces qu'à des concentrations basses d'ACOD (< 75 ng/ml (11). Une méta-analyse de 22 études simple bras (pas de comparaison directe) (13) montre que le taux de "contrôle hémostatique" était de 80% avec l'andexanet alfa et de 76% avec les CCP. Le taux de complications thrombotiques était bien plus élevé sous andexanet alfa (13%) qu'avec les CCP (4%). Le taux de mortalité toute cause confondue était de 24% avec l'andexanet alfa et de 19% avec les CCP.

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume Uni a publié des recommandations pour l'utilisation de l'andexanet alfa en mai 2021. Ces recommandations sont de n'utiliser l'andexanet alfa que lors de saignements gastro-intestinaux, car ce comité considère que les estimations du rapport coût-efficacité de l'andexanet alfa sont incertaines pour les autres types de saignements (12).

D'après les études menées chez des volontaires sains, les effets indésirables les plus fréquents d'Ondexxa® (>10%) sont les bouffées de chaleur et la sensation de chaleur liées à la perfusion du médicament, et une augmentation de courte durée du taux de certaines protéines indiquant la coagulation du sang. Chez les patients qui saignaient, les effets indésirables les plus fréquents (1 personne sur 10) étaient les événements thromboemboliques et la fièvre.

CONCLUSION

Les données à disposition montrent que l'andexanet alfa reverse l'effet de l'apixaban et du rivaroxaban. Les études disponibles à l'heure actuelle, semblent montrer une bonne efficacité et sécurité d'emploi de l'andexanet alpha pour le rivaroxaban et l'apixaban. Il manque toutefois encore des données solides pour étayer l'efficacité supérieure de l'andexanet alfa sur les CCP et sa place exacte dans la réversion des effets anticoagulants en cas d'hémorragie, notamment en fonction de leur localisation.

Références

1. Anonyme. Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban: pas d'antidote et peu d'expérience clinique. *Precrire* 2013;353:202-6.
2. [Lu G](#), [DeGuzman F](#), [Hollenbach S](#). A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19(4):446-51.
3. Husted S, Verheugt F, Comuth W. [Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives](#). *Drug Saf* 2016;39(1):5-13.
4. Crowther M, Lu G, Conley P. Sustained reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa using a bolus plus infusion regimen in a phase 2 placebo controlled trial.

- Eur Heart J 2014;35(137). <https://spo.escardio.org/abstract-book/presentation.aspx?id=125096>
5. Crowther M, Mathur A, Kitt M. A phase 2 randomized, doubleblind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for FXa inhibitors. Blood. 2013;122(A 3636). <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/3636>.
 6. Crowther M, Levy G, Lu G. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet Alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (FXa) inhibitors. Blood. 2014;124. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/4269?sso-checked=true>.
 7. Crowther M, Lu G; Conley P. Reversal of factor Xa inhibitors-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa. Crit Care Med 2014;42:A1469.
 8. Siegal D, Curnutte J, Connolly S et al. [Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity](#). N Engl J Med 2015;373(25):2413-24.
 9. [Deborah M Siegal](#), [John T Curnutte](#), [Stuart J Connolly](#) et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med 2015 Dec 17;373(25):2413-24.
 10. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
 11. Genmin Lu, Joyce Lin, Khanh Bui et al. Andexanet versus prothrombin complex concentrates: Differences in reversal of factor Xa inhibitors in in vitro thrombin generation. Res Pract Thromb Haemost 2020;4(8):1282-1294.
 12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban or rivaroxaban. May 2021.
 13. [C Luo](#), [F Chen](#), [Y-H Chen](#) et al. Prothrombin complex concentrates and andexanet for management of direct factor Xa inhibitor related bleeding: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021;25(6):2637-2653.