

15^e congrès mondial de l'AVC de 2023

Étude de phase IV : un agent désactivateur des inhibiteurs du FXa réprime les hémorragies intracrâniennes

Toronto – Selon une étude multinationale de phase IV ayant fait l'objet d'une présentation de dernière heure, il est possible de réprimer la plupart des hémorragies intracrâniennes (HIC) liées aux anticoagulants qui inhibent le facteur Xa (FXa), comme l'apixaban et le rivaroxaban, à l'aide d'un agent désactivateur. Cette étude a pris fin prématurément, une analyse intermédiaire ayant irréfutablement montré que cet agent, qui est déjà homologué au Canada pour la neutralisation rapide des inhibiteurs du FXa (rivaroxaban ou apixaban) dans les cas d'hémorragie non maîtrisée ou engageant le pronostic vital, freine l'expansion de l'hématome. Il faut absolument souligner son importance, car il s'agit de la première étude prospective à répartition aléatoire qui ait servi à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un agent désactivateur à celles des soins habituels, notamment l'administration de concentrés de complexe prothrombique (CCP), contre les HIC liées aux inhibiteurs du FXa.

Dans cette étude multinationale de phase IV intitulée ANNEXA-I, les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir l'agent désactivateur, c.-à-d. de l'andexanet alfa, ou les soins habituels. Le paramètre d'évaluation principal était l'obtention 12 heures après la répartition aléatoire d'une hémostase efficace, celle-ci étant évaluée par imagerie et d'après les résultats cliniques. Les critères appliqués étaient les suivants : 1) expansion maximale de l'hématome de 20 % (excellent) ou de 35 % (bon) à 12 heures; 2) variation de moins de 7 points du score obtenu à l'échelle d'évaluation des AVC des National Institutes of Health (NIH) à 12 heures; et 3) absence de traitement de rattrapage de 3 à 12 heures après la répartition aléatoire. Il est ressorti de la comparaison des patients traités par l'andexanet alfa et de ceux ayant reçu les soins habituels – 86,9 % d'entre eux ayant reçu des CCP – que l'avantage marqué par l'agent désactivateur était statistiquement significatif (63,9 % vs 52,4 %; $p = 0,008$) et cliniquement important, la proportion de patients ayant obtenu une hémostase efficace ayant connu une hausse absolue de 11 %.

Autrement dit, les données prouvent que « l'andexanet alfa peut être envisagé chez les patients qui subissent une HIC aiguë imputable à l'inhibition du FXa », selon le Dr Stuart J. Connolly, professeur émérite au Département de médecine de l'université McMaster, à Hamilton, en Ontario.

Enrichir les données probantes sur les HIC

L'étude ANNEXA-I enrichit le corpus de données probantes existant. L'andexanet alfa rétablit rapidement l'activité du FXa chez les patients chez lesquels l'anticoagulothérapie se complique de saignements, cette dernière agissant en inhibant l'activité du FXa. Cet agent désactivateur agit directement sur la cible et non indirectement à d'autres étapes de la cascade de la coagulation. L'andexanet alfa est une forme recombinante modifiée de la protéine FXa inactive qui se lie aux inhibiteurs du FXa, d'où le rétablissement rapide la voie de la coagulation, dont la production de thrombine.

[L'agent désactivateur] peut être envisagé chez les patients qui subissent une HIC aiguë imputable à l'inhibition du FXa.

Il était prévu de recruter 900 patients hospitalisés pour cause d'HIC dans les 6 heures suivant l'apparition de symptômes et dans les 15 heures suivant la prise d'un inhibiteur du FXa et de les répartir aléatoirement selon un ratio de 1:1 de façon à leur administrer de l'andexanet alfa (en bolus, puis par perfusion) ou les soins habituels (figure 1). Les caractéristiques initiales des deux groupes de sujets étaient comparables, l'âge moyen tournant autour de 79 ans; ils étaient composés à 45 % de femmes. L'anticoagulothérapie par voie orale se justifiait dans bien

FIGURE 1 | Plan de l'étude ANNEXA-I

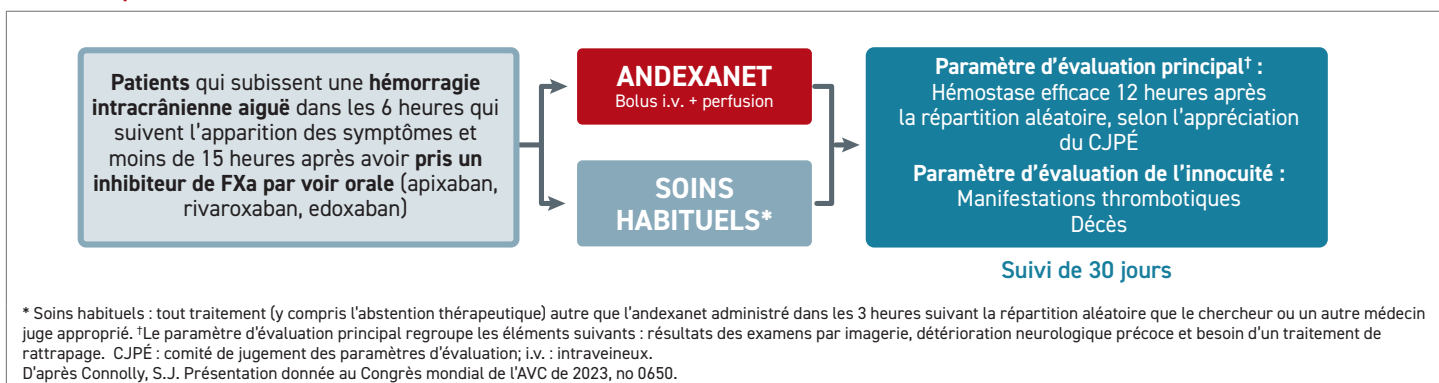
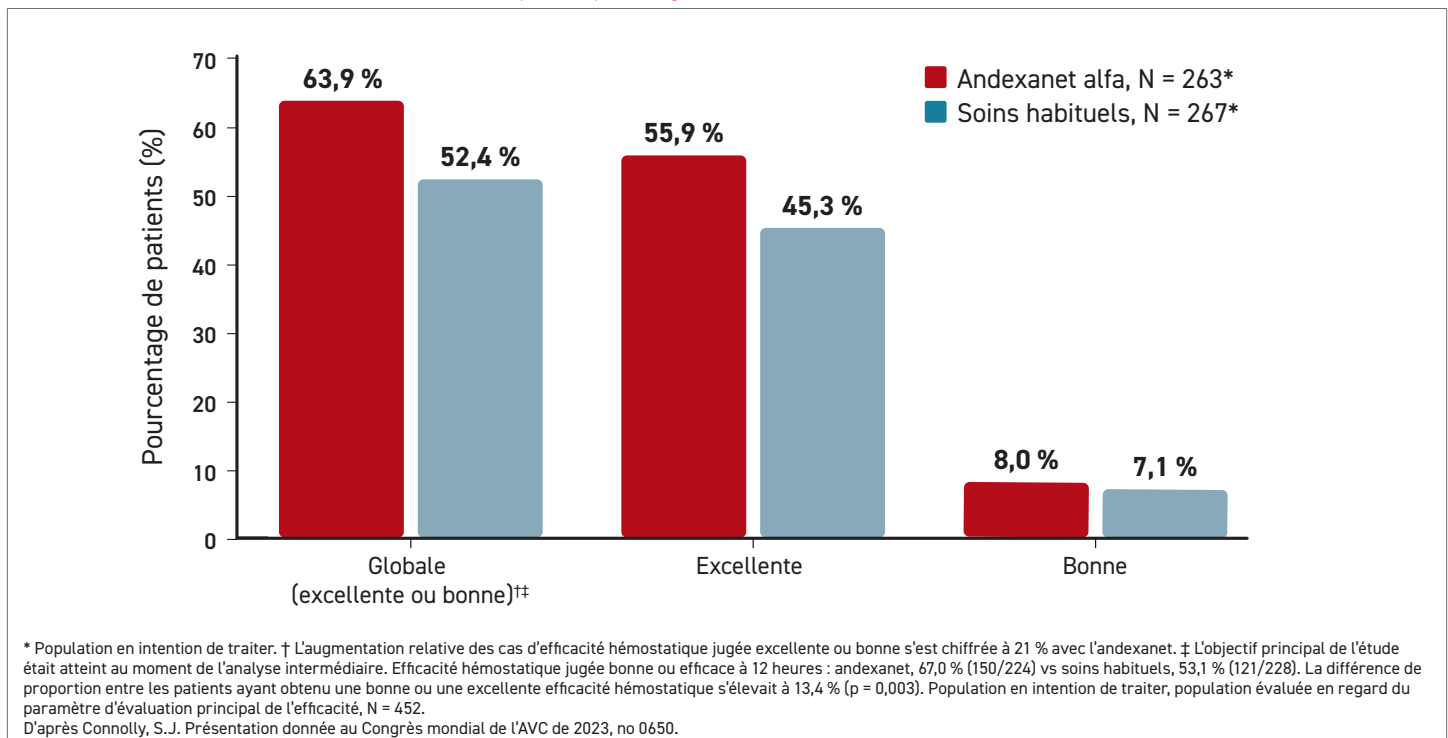


FIGURE 2 | Paramètres d'efficacité hémostatique : réponse globale, excellente et bonne



des cas par une fibrillation auriculaire (de 80 à 90 % des patients). Le volume initial médian de l'hématome avoisinait les 10 mL.

Il était prévu de réaliser une analyse intermédiaire dès que la moitié des sujets auraient été recrutés. Si l'agent désactivateur marquait alors un avantage significatif sur les soins habituels (seuil de la puissance statistique : $p < 0,031$), l'étude pouvait être interrompue, son efficacité ayant été démontrée. Or, c'est ce qui est arrivé à la fin de mai dernier. Le comité de vérification des données d'innocuité (CVDI) a donc recommandé de mettre fin à l'étude. Une fois les données verrouillées, l'analyse finale, qui a porté sur 530 patients, a été effectuée quelques semaines à peine avant sa présentation au 15^e congrès mondial de l'AVC en octobre.

Un avantage lié à une excellente réponse

Après stratification en fonction de la qualité de l'hémostase (bonne ou excellente), l'analyse a révélé que si l'andexanet alfa l'emportait sur les soins habituels, c'était davantage en raison du pourcentage de patients (55,9 % vs 45,3 %) chez lesquels il permettait d'obtenir un excellent confinement de l'hématome (≤ 20 %) plutôt qu'un bon confinement (8,0 % vs 7,1 %) (≤ 35 %), ce qui souligne sa rapidité d'action (figure 2).

Les effets positifs obtenus avec [l'agent désactivateur] étaient donc majoritairement assez conséquents.

Selon le Dr Connolly : « Très peu de patients [de l'un ou l'autre groupe] se sont classés dans la catégorie "bon". Les effets positifs obtenus avec l'andexanet étaient donc majoritairement assez conséquents. »

D'autres points de comparaison ont aussi confirmé que l'agent désactivateur pouvait contenir une HIC. Par exemple, la comparaison ayant porté sur la proportion de

patients dont l'hématome avait augmenté d'au moins 12,5 mL a montré qu'elle était plus faible (11,6 % vs 19,0 %) dans le groupe andexanet alfa (figure 3). Lorsque l'écart observé pour le paramètre d'évaluation principal a été analysé en fonction de plusieurs variables comme l'âge des patients, le score initial à l'échelle d'évaluation des AVC, le volume initial de l'hématome et le score initial de risque d'un AVC (CHA_2DS_2-VASc), l'ampleur de l'effet de l'andexanet alfa s'est révélée la même par rapport aux soins habituels.

Affaiblissement rapide de l'activité anti-FXa

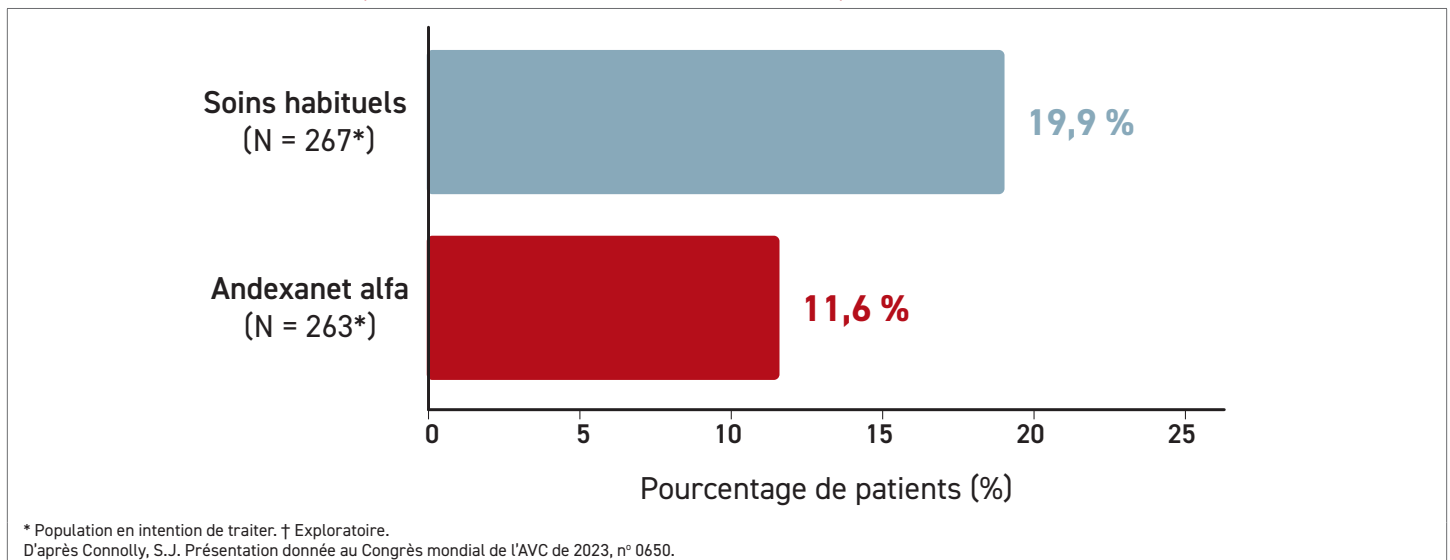
L'activité anti-FXa a fait office de paramètre d'évaluation secondaire. Or, durant les 2 premières heures suivant la répartition aléatoire, la réduction produite par l'andexanet alfa entre la valeur initiale et le nadir (le point le plus bas) a été plus marquée que celle produite par les soins habituels (94,4 % vs 23,5 %; $p < 0,0001$) (figure 4). En outre, l'affaiblissement de l'activité anti-FXa était similaire pour l'apixaban (94,0 %) et le rivaroxaban (96,4 %), mais un peu plus lent pour l'edoxaban (72,3 %).

Hausse des manifestations thrombotiques

Il était à prévoir que le risque de manifestations thrombotiques soit plus élevé dans les deux groupes de sujets, puisqu'il s'agissait de patients suivant une anticoagulation orale pour prévenir ce type d'incidents. Dans l'ensemble, peu de patients des deux groupes en ont subi, mais le rétablissement plus marqué de la coagulation dans le groupe andexanet alfa s'est traduit par une plus grande fréquence des manifestations thrombotiques à 30 jours, l'écart étant significatif (10,3 % vs 5,6 %; $p = 0,048$). Dans le groupe andexanet alfa, l'AVC ischémique et l'IM ont été les plus répandues.

Ces manifestations n'ont pas touché plus de 5 % des sujets des deux groupes; seule exception, l'AVC ischémique (6,5 %

FIGURE 3 | Efficacité hémostatique : hausse des cas d'hématome > 12,5 mL†



vs 1,5 %) chez les patients affectés à l'andexanet alfa. À l'inverse, l'incidence combinée des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire a été plus basse numériquement parlant dans le groupe andexanet alfa (0,8 % vs 1,0 %). Les chercheurs n'ont pas noté de différence significative pour la mortalité à 30 jours (27,8 % vs 25,5 %).

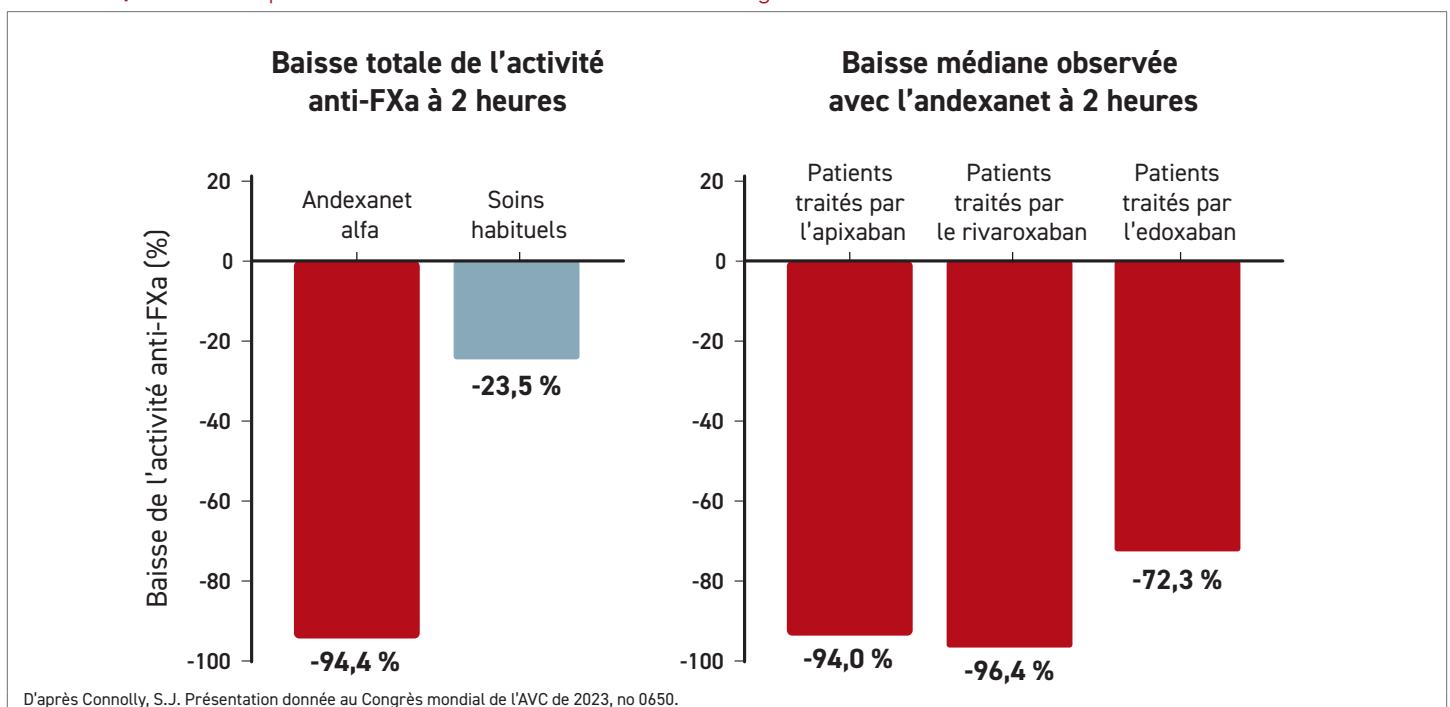
Les manifestations thrombotiques plus nombreuses survenues dans le groupe andexanet alfa témoignent du risque théorique que comportent les interventions opposées aux HIC engageant le pronostic vital, a affirmé le Dr Connolly. Cela dit, les données confirment que le rapport entre les effets positifs et le risque du traitement est à l'avantage de l'andexanet alfa dans l'ensemble de l'effectif à l'étude et dans chacun des sous-groupes. Alors qu'il présentait des données appuyant la neutralisation uniforme de l'activité anti-FXa avec l'andexanet alfa, il a ajouté : « Ce

qu'il faut retenir, c'est que nous n'observons pas d'interaction importante, peu importe le sous-groupe examiné. Les bienfaits thérapeutiques de l'andexanet sont assez uniformes ».

Le rapport entre les bienfaits d'un traitement et le risque qu'il comporte est un facteur important à prendre en considération chez les patients atteints d'une HIC liée à une anticoagulothérapie orale. Les sujets de l'étude ANNEXA-I avaient 79 ans en moyenne. Près de 90 % d'entre eux étaient atteints de fibrillation auriculaire, plus de 20 % avaient déjà fait un AVC et plus de 10 % avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Le score initial à l'échelle d'évaluation des NIH s'élevait à 9,0 et

Ce qu'il faut retenir, c'est que nous n'observons pas d'interaction importante, peu importe le sous-groupe examiné. Les bienfaits thérapeutiques de [cet agent désactivateur] sont assez uniformes.

FIGURE 4 | Baisse abrupte de l'activité anti-FXa observée avec un agent désactivateur



le score CHA₂DS₂-VASc médian, à 4,0, signe d'une population très exposée aux saignements et aux thromboses.

Étude antérieure de phase III publiée en 2023

On compte beaucoup d'études sur la neutralisation des inhibiteurs du FXa avec de l'andexanet alfa, notamment une étude multicentrique de phase IIIb/IV intitulée ANNEXA-4 dirigée par le Dr Connolly, qui comportait un seul groupe de 352 sujets et dont les résultats ont été publiés en 2019 dans le *New England Journal of Medicine*. Elle portait sur les hémorragies graves aiguës imputables aux inhibiteurs du FXa et pas uniquement sur les HIC, même si c'est bien ce dont il s'agissait la plupart du temps (64 %). Quant au paramètre d'évaluation principal, plus de 80 % des patients évaluables ont obtenu une bonne ou une excellente hémostase selon les critères prédéterminés.

Le rapport final de l'étude ANNEXA-4 publié dans *Circulation* plus tôt cette année précise que le Dr Truman J. Milling, du Département de neurologie et du Département de chirurgie de l'École de médecine Dell de l'Université du Texas, à Austin, a évalué 479 patients présentant une hémorragie grave aiguë dans les 18 heures suivant l'administration d'un inhibiteur du FXa. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était l'obtention à 12 heures d'une bonne ou d'une excellente hémostase selon les critères suivants : expansion de l'hématome chez les patients atteints d'une HIC, répression des saignements causés par une hémorragie digestive, chute de l'hémoglobine/l'hématocrite, et autres mesures.

L'analyse finale a reconfirmé la bonne ou l'excellente hémostase obtenue chez 80 % des patients sur fond d'innocuité acceptable. L'activité anti-FXa a été réduite de 93 % et de 94 % chez ceux qui avaient reçu de l'apixaban et du rivaroxaban, respectivement. Ensemble, ils représentaient 90 % de l'effectif. L'affaiblissement de l'activité anti-FXa chez les sujets traités par de l'edoxaban (moins de 10 % des patients) s'élevait à 71 %.

Un comité d'évaluation indépendant chargé d'analyser les manifestations thrombotiques survenues en 30 jours en a relevé chez 50 patients (10,4 %). Notons que 31 de ces cas sont survenus entre 6 et 30 jours après le début du traitement de neutralisation, les autres s'étant produits dans les 6 premiers jours. Il s'agissait majoritairement d'AVC ischémiques (22) et de thromboses veineuses profondes (15). Pendant ces 30 jours, aucun des 130 patients (27,1 %) n'a présenté de manifestation thrombotique à la reprise de l'anticoagulation orale. Le taux de mortalité s'élevait

à 15,7 %, mais il s'agissait beaucoup plus de patients de 75 ans ou plus (19,6 %) que de patients plus jeunes (6,8 %).

Le rapport entre les effets positifs et le risque est à l'avantage de la neutralisation de l'inhibition du FXa

Se fondant sur le rapport global entre les effets positifs et le risque objectivé dans cette étude, le Dr Milling a confirmé que les données « appuient l'utilisation de l'andexanet alfa comme agent désactivateur dans les cas d'hémorragie grave aiguë imputable à l'inhibition du FXa ».

[Les données de l'étude de phase IIIb] appuient l'utilisation de [cet] agent désactivateur dans les cas d'hémorragie grave aiguë imputable à l'inhibition du FXa.

Des publications font déjà état des résultats supérieurs à ceux des CCP contenant 4 facteurs de coagulation que l'andexanet alfa permet d'obtenir chez les patients victimes d'une hémorragie grave liée aux inhibiteurs du FXa. Cela dit, l'étude ANNEXA-I est la première étude prospective à répartition aléatoire qui ait servi à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un agent désactivateur à celles des soins habituels, y compris l'administration de CCP, pour réprimer les HIC imputables aux inhibiteurs du FXa. Bien que l'idarucizumab soit indiqué comme agent désactivateur chez les adultes traités par le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine (IDT), pour la répression des hémorragies non maîtrisées ou menaçant le pronostic vital qu'il provoque, il n'a jamais été comparé aux soins habituels dans le cadre d'études à répartition aléatoire portant expressément sur la répression des HIC.

Les inhibiteurs du FXa comptent parmi les agents les plus souvent employés au Canada et ailleurs dans le monde pour prévenir les manifestations thrombotiques chez les patients très vulnérables. La possibilité d'utiliser un antidote pour prendre en charge les saignements engageant le pronostic vital chez les patients suivant une anticoagulation offre une avenue thérapeutique majeure.

Conclusion

L'agent désactivateur mis à la disposition des établissements où sont traitées en urgence les HIC et autres hémorragies graves imputables aux anticoagulants est désormais une norme raisonnable en matière de soins. L'étude ANNEXA-I a confirmé que l'administration rapide d'andexanet alfa, un agent désactivateur, produit une hémostase efficace comparativement aux soins habituels (p. ex. CCP) chez les patients victimes d'une HIC imputable aux inhibiteurs du FXa, comme l'apixaban et le rivaroxaban. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2023. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}