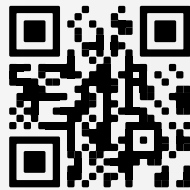




ANNEXA-I et données en conditions réelles

ONDEXXYA®, le **seul antidote spécifique** des inhibiteurs du FXa ayant une **efficacité supérieure** au PPSB^{1-2, a-c}

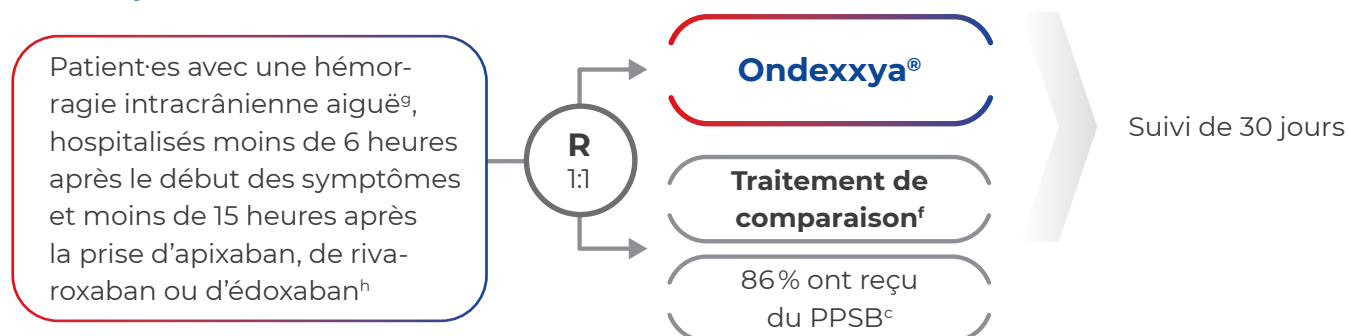


Télécharger
la publication
intégrale
d'ANNEXA-I

Ondexxya® est autorisé chez les patient-es adultes traités par un inhibiteur direct du facteur Xa (FXa) (apixaban ou rivaroxaban) lorsqu'une réversion des effets anticoagulants est nécessaire en raison d'une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital.¹

ANNEXA-I: Étude de phase IV multicentrique en ouvert pour la comparaison directe de l'efficacité d'Ondexxya® et du traitement de référence^{f,2}

Conception de l'étude²



ANNEXA-I n'avait pas une puissance suffisante pour montrer une différence en termes de mortalité ou d'issue fonctionnelle.



Critères d'inclusion sélectionnés³

- Être âgé d'au moins 18 ans
- **Hémorragie intracérébrale aiguë** (volume de sang estimé entre ≥ 0.5 et ≤ 60 ml), mise en évidence par l'imagerie cérébrale en phase aiguë
- **TDM/IRM** cérébrale pour la mise en évidence de l'hémorragie intracérébrale moins de 2 heures avant la randomisation
- **Score NIHSS ≤ 35** au moment du consentement



Critères d'exclusion sélectionnés³

- **Chirurgie programmée** moins de 12h après la randomisation
- **Score GCS < 7** au moment du consentement
- **Survie** attendue **< 1 mois**
- **Événement thrombotique** diagnostiqué récemment (< 2 semaines)^e
- **Insuffisance cardiaque** aiguë décompensée ou **choc cardiogène** au moment de la randomisation
- Administration d'**AVK, dabigatran, PPSB^c, rFVIIa, plasma frais congelé ou sang entier** dans les 7 jours

Critères d'évaluation de l'étude²

Critère d'évaluation principal:

Efficacité hémostatique après 12 heures si **les trois critères** suivants étaient tous satisfaits:



Volume de l'hématome
 $\leq 35\%$ d'augmentation du volume de l'hématome par rapport à la valeur initiale, sur la base d'une TDM/IRM après 12 heures

ET



Score NIHSS (NIH Stroke Scale)
Changement de **≤ 6 points** après 12 heures par rapport aux valeurs initiales

ET



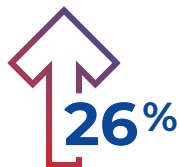
Traitement hémostatique d'urgence
Pas de traitement d'urgence entre 3 et 12 heures après la randomisation

Critère de sécurité le plus important:

Survenue d'événements thrombotiques

ANNEXA-I: Ondexxya® montre une efficacité supérieure à celle du PPSB^{b,c,2}

Résultats²



Hémostase efficace atteinte 26% plus souvent qu'avec le PPSB^{b,c}
(augmentation relative; augmentation absolue 67% avec Ondexxya® vs 53% avec PPSB^{b,c}; p=0.003)



L'expansion des hématomes a été moins fréquente sous Ondexxya® que dans le bras de comparaison: **76.7%** des patient·es traités par Ondexxya® (165/215) et **64.6%** de toutes les patient·es (137/212) ont montré **une expansion des hématomes de ≤35%** (différence ajustée par 100 patients, IC à 95% de 12.1 (3.6 à 20.5))



Des événements thrombotiques sont survenus chez **27 patient·es sur 263 (10.3%)** sous Ondexxya® et **15 patient·es sur 267 (5.6%)** du groupe sous traitement standard (différence de 4.6 points; IC à 95% de 0.1 à 9.2; P=0.048)

Le taux de survie après 30 jours était équilibré entre les deux groupes: 72% Ondexxya® vs 74% PPSB.^{b,c,2}

Rapport bénéfice-risque positif

Une sous-analyse³ présentée en février à l'International Stroke Congress a, entre autres, examiné le nombre de sujets à traiter (NNT) et le nombre de sujets pour obtenir un effet indésirable (NNH).

Ondexxya® a montré un rapport bénéfice-risque positif³:

**NNT pour prévenir
l'expansion des
hématomes:**

7.3^d

**NNH pour
un événement
thrombotique:**

25.7^d

Il a été démontré une nouvelle fois, à l'occasion de la conférence de l'European Stroke Organisation (ESOC) 2024, que l'expansion des hématomes était associée à un outcome fonctionnel péjoré (mRS 4-6) et à une mortalité accrue⁴ et que sa prévention précoce était une priorité.⁵ Par ailleurs, l'expansion des hématomes a été quatre fois plus fréquente que les événements thrombotiques.⁴

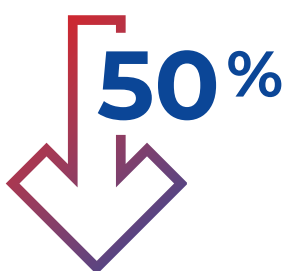
Données RWE: Avantage significatif en termes de mortalité: réduction du risque de 50 % par rapport au PPSB^{i,6}

Avantage en termes de mortalité avec Ondexxya^{®6}

Cette **étude de cohorte multicentrique, observationnelle et rétrospective**, portait sur la **mortalité hospitalière de 4'395 patient-es** dans 354 hôpitaux des États-Unis, chez lesquels une hémorragie grave associée à une anticoagulation sous apixaban ou rivaroxaban avait été traitée par Ondexxya[®] ou PPSB entre mai 2018 et septembre 2022.



Toutes les hémorragies^{j,k}



Le traitement par Ondexxya[®] montre une réduction de **50% du risque**

de décès pendant l'hospitalisation par rapport au 4F-PPSB
OR ajusté: 0.50
[IC à 95%: 0.39–0.65; p < 0.01]

Avantages d'Ondexxya[®] en termes de mortalité, y compris dans les deux sous-groupes d'hémorragies:^k



HIC^l

45% de réduction du risque

OR ajusté: 0.55
[IC à 95%: 0.39–0.76; p < 0.01]



Hémorragies GI^m

51% de réduction du risque

OR ajusté: 0.49
[IC à 95%: 0.29–0.81; p = 0.01]

D'autres études confirment l'avantage d'Ondexxya[®] sur le PPSB en termes de mortalité^{c,7-10}

| Étude | Avantage en termes de mortalité | |
|-----------------------------|--|---|
| Cohen et al. ⁷ | Risque de décès à 30 jours inférieur de 57 % par rapport au PPSB | Risque relatif: 0.43 [IC à 95%: 0.29–0.63] |
| Sutton et al. ⁸ | Risque de décès pendant l'hospitalisation inférieur de 69 % par rapport au 4F-PPSB | Hazard ratio: 0.31 [IC à 95%: 0.14–0.71] |
| Coleman et al. ⁹ | Mortalité pendant l'hospitalisation la plus faible par rapport aux autres méthodes de traitement | 4 % avec Ondexxya [®] vs 8 à 11 % avec d'autres méthodes |
| Costa et al. ¹⁰ | Mortalité à 30 jours inférieure de 64 % par rapport au 4F-PPSB (odds-ratio relatif) | Odds ratio: 0.36 [IC à 95%: 0.13–0.98] |

Données suisses: Des données acquises en conditions réelles en Suisse confirment la réduction de l'expansion des hématomes sous Ondexxya®¹¹

Analyse individuelle des données de patient·es des études ANNEXA-4 et TICH-NOAC¹¹

Méthodologie

Analyse de données de patient·es individuelles issues de deux études prospectives indépendantes: ANNEXA-4 (180 patient·es sous Ondexxya®) et TICH-NOAC (63 patient·es sous acide tranexamique ou placebo ± concentré de complexe prothrombinique). Dans chaque cas, on a utilisé des modèles de régression logistique binaire ajustés au volume initial de l'hématome, à l'âge, à l'activité anti-Xa calibrée et au délai entre la dernière prise d'inhibiteur du FXa et l'apparition des symptômes jusqu'au traitement.

Efficacité

- L'expansion des hématomes était moins importante sous Ondexxya® que dans le groupe TICH-NOAC: **14 % vs 41 %** (ANNEXA-4: n = 24 (14 %); TICH-NOAC: n = 26 (41 %)).
- Ondexxya® était associé à une probabilité réduite d'expansion des hématomes: **67 %** (aOR 0.33, IC à 95 % 0.13–0.80, p = 0.015).

Sécurité

- 11 % des patient·es sous Ondexxya® et 10 % du groupe TICH-NOAC ont présenté une complication thromboembolique dans les 30 jours (ANNEXA-4: n = 20 (11 %); TICH-NOAC: n = 6 (10 %)).
- Aucune association n'a été constatée entre Ondexxya® et des événements thromboemboliques (aOR 0.70, IC à 95 % 0.16–3.12, p = 0.641).

Ondexxya[®], le seul antidote spécifique pour l'inversion de l'activité du FXa¹

- Par rapport au traitement habituel, Ondexxya[®] a fait preuve d'une **meilleure efficacité hémostatique**²
- **Réduction de 95% de l'activité des inhibiteurs du FXa** contre 27% avec un PPSB^{b,c,2}
- Plusieurs études RWE ont montré un **avantage en termes de mortalité**⁷⁻¹⁰

Quel·les patient·es traiteriez-vous avec Ondexxya[®]?

3F-PCC: concentré de complexe prothrombinique à trois facteurs, **4F-PCC:** concentré de complexe prothrombinique à quatre facteurs, **4F-PPSB:** concentré de complexe prothrombinique à quatre facteurs, **IRC:** insuffisance rénale chronique, **TDM:** tomodynamométrie, **CIVD:** coagulopathie intravasculaire disséminée, **NPR:** ne pas tenter de réanimer, **FXa:** facteur Xa, **GI:** gastro-intestinal, **GCS:** Glasgow Coma Scale, **HIC:** hémorragie intracrânienne, **IC:** intervalle de confiance, **EP:** embolie pulmonaire, **IM:** infarctus du myocarde, **IRM:** imagerie par résonance magnétique, **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale, **NNT:** number needed to treat (nombre de sujets à traiter), **NNH:** number needed to harm (nombre de sujets à traiter pour obtenir un effet indésirable), **OR:** odds-ratio (rapport de cotes), **PPSB:** concentré de complexe prothrombinique, **rFVIIa:** facteur VIIa recombinant, **RWE:** real world evidence (données en conditions réelles), **TVP:** thrombose veineuse profonde, **AVK:** antivitamine K.

a Ondexxya[®] est autorisé pour les adultes traités par un inhibiteur direct du facteur Xa (FXa) (apixaban ou rivaroxaban) lorsqu'une réversion des effets anticoagulants est nécessaire en raison d'une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital.¹ **b** 14.5% de la cohorte n'a pas reçu de PPSB comme traitement de comparaison. **c** Pas de distinction entre 3F-PCC et 4F-PCC. **d** Calcul basé sur Shoamanesh et al.³ **e** Ou symptômes cliniques notables de thromboembolie veineuse (p. ex. TVP, EP, thrombose veineuse cérébrale), d'infarctus du myocarde, de CIVD, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, de syndrome coronarien aigu ou d'embolie artérielle systémique. **f** Le traitement de comparaison (traitement standard) comprenait un ou plusieurs traitements quelconques (y compris l'abstention thérapeutique), à l'exception de l'andexanet alfa, administré(s) moins de 3h après la randomisation et considéré(s) comme approprié(s) par la/le médecin investigateur·rice ou la/le médecin traitant·e. **g** Hémorragie intracérébrale aiguë (volume de sang estimé entre ≥ 0.5 et ≤ 60 ml) démontrée par l'imagerie cérébrale (TDM/IRM cérébrale) moins de 2h avant la randomisation. Critères d'exclusion: chirurgie programmée moins de 12h après la randomisation, score GCS < 7 au moment du consentement, espérance de vie prévisible < 1 mois, événement thrombotique diagnostiqué récemment (< 2 semaines), ou symptômes cliniquement notables de thromboembolie veineuse (p. ex. TVP, EP, thrombose veineuse cérébrale), d'infarctus du myocarde, de CIVD, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, de syndrome coronarien aigu ou d'embolie artérielle systémique), insuffisance cardiaque aiguë décompensée/choc cardiogène au moment de la randomisation. **h** Ondexxya[®] n'est autorisé en Suisse que pour les patient·es qui prennent de l'apixaban ou du rivaroxaban.¹ **i** Les patient·es ont été traités avec du 4F-PPSB. **j** N = 4'128 avec 352 événements. **k** Tous les patient·es dont l'état mental était inconnu et ceux qui étaient affectés au groupe «autres hémorragies» (y compris les types/sites de saignement hétérogènes) ont été exclus de l'analyse de régression logistique multivariée. Analyse de régression logistique multivariée ajustée par âge, sexe, tension artérielle systolique, état mental, directives NPR, comorbidité hépatique, IRC, insuffisance cardiaque ou diabète, temps écoulé depuis la dernière dose d'anticoagulant, temps avant administration et date de saisie des données. L'analyse de la cohorte globale a été ajustée en outre par site de saignement et caractère traumatique vs spontané des hémorragies intracrâniennes. L'analyse du sous-groupe HIC a été également ajustée en fonction du caractère traumatique vs spontané des hémorragies. **l** N = 1'283 avec 235 événements. **m** N = 2'457 avec 85 événements.

Références: **1.** Information professionnelle Ondexxya[®], www.swissmedicinfo.ch. Mise à jour de l'information: juin 2023. **2.** Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med, 2024;390(19):1745-1755. doi:10.1056/NEJMoa2313040. **3.** Shoamanesh A, et al., Predictors of hematoma expansion and response to Andexanet Alfa in ANNEXA-I, Presented (LB19) at International Stroke Conference February 7-9, 2024; Phoenix, Arizona, USA. **4.** Seiffge D, et al., Clinical Consequences of Haematoma Expansion and Thrombotic Events in Patients With Factor Xa Inhibitor-associated ICH in ANNEXA-I, presented at the European Stroke Organisation Congress, 15. - 17. May 2024, Basel, Switzerland. **5.** Hauptenthal D, Schwab S, Kuramatsu JB. Hematoma expansion in intracerebral hemorrhage - the right target?. Neurol Res Pract. 2023;5(1):36. Published 2023 Jul 27. doi:10.1186/s42466-023-00256-6. **6.** Dobesh PP, Fermann GJ, Christoph MJ, et al. Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(6):102192. **7.** Cohen et al. "Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding." Journal of the American College of Emergency Physicians open vol. 3,2 e12655. 5 Mar. 2022. **8.** Sutton et al. "Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral factor xa inhibitor-related major bleeding treated with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate." Journal of thrombosis and thrombolysis vol. 56,1 (2023). **9.** Coleman CI et al., Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study Future Cardiol 2021; 17:127-135. **10.** Costa OS et al., Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis Crit Care 2022; 26:180. **11.** Siepen BM, Polymeris A, Shoamanesh A, et al. Andexanet alfa versus non-specific treatments for intracerebral hemorrhage in patients taking factor Xa inhibitors - Individual patient data analysis of ANNEXA-4 and TICH-NOAC. Int J Stroke. Published online March 8, 2024. doi:10.1177/17474930241230209.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, se référer à l'information professionnelle d'Ondexxya[®] disponible sous www.swissmedicinfo.ch.

Ondexxya[®] 200 mg, poudre pour solution pour perfusion. **C:** 200 mg andexanet alfa corresp. 10 mg/ml; **I:** 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 incontrôlée ou menaçant le pronostic vital; **P:** Réversion des effets de l'apixaban resp. du rivaroxaban: dose d'apixaban ≤ 5 mg et/ou depuis ≥ 8 h resp. dose de rivaroxaban ≤ 10 mg et/ou depuis ≥ 8 h: initial 400 mg (bolus 30 mg/min pendant 15 min.), puis 4 mg/min pendant 120 min.; dose d'apixaban > 5 mg ou inconnu et depuis < 8 h resp. dose de rivaroxaban > 10 mg ou inconnu et depuis < 8 h: initial 800 mg (bolus 30 mg/min pendant 30 min.), puis 8 mg/min pendant 120 min. **CI:** Hypersensibilité aux composants, réaction allergique connue aux protéines de hamster; **PR:** Surveiller du traitement principalement sur la base de paramètres cliniques indiquant une réponse appropriée (obtention d'une hémostase), un manque d'efficacité (reprise de l'hémorragie) et/ou des événements indésirables (par ex. événements thromboemboliques), surveiller les signes et symptômes de thrombose, éviter l'association avec des concentrés de complexe prothrombinique, le facteur VIIa recombinant, le plasma frais congelé, le sang total et l'héparine.; **IA:** héparine; **GA:** Pas de données chez la femme enceinte/allaitante, pas recommandé pendant la grossesse, interrompre l'allaitement; **EI:** Très fréquent: bouffées vasomotrices, sensation de chaleur, élévations transitoires des marqueurs D-dimère et F1+2; fréquent: urticaire, sensations vertigineuses posturales, céphalées, accident ischémique, palpitations, toux, dyspnée, gêne ou douleur abdominale, sécheresse buccale, dysgueusie, nausées, prurit généralisé, dorsalgie, spasmes musculaires, gêne thoracique, hyperhidrose, refroidissement des extrémités, pyrexie; **Catégorie de remise A** (autorisation à durée limitée); **Tit. de l'AMM:** AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch; L'information professionnelle complète est publiée sur www.swissmedicinfo.ch, **Mise à jour de l'information:** juin 2023. Les professionnel·le·s de la santé peuvent demander les références mentionnées à AstraZeneca AG. CH-8084_01/2024