

Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'idarucizumab pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran

Caroline Lalonde^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Mariane Poitras^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Charles Boudreau^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest-Hôpital du Suroît, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 9 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 23 janvier 2017

Titre : *Idarucizumab for Dabigatran Reversal*. N Engl J Med 2015;373:511-20¹.

Auteurs : Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par Boehringer Ingelheim, qui a participé à la conception et au déroulement de l'étude.

Cadre de l'étude : Le dabigatran éxexilate, une prodrogue rapidement absorbée et convertie en dabigatran, est un anticoagulant oral direct indiqué au Canada, entre autres, pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) associés à la fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que pour la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses (TEV) et des embolies pulmonaires (EP)². Cet anticoagulant agit comme inhibiteur direct de la thrombine en se liant à celle-ci². Les saignements dus à un anticoagulant sont un effet indésirable possible et potentiellement dangereux. Les études de l'utilisation du dabigatran pour la fibrillation auriculaire et pour le traitement de l'EP et de la TEV ont observé un taux supérieur de saignements gastro-intestinaux et un taux inférieur de saignements intracrâniens sous l'action du dabigatran dosé à 150 mg comparativement à la warfarine³⁻⁵. En cas de saignements graves et actifs, l'effet des anticoagulants directs ne peut pas être renversé avec de la vitamine K, contrairement à la warfarine. La prise en charge actuelle de ces saignements est donc limitée (tableau I)^{2,6-8}. Lors d'une procédure urgente, les anticoagulants directs ont encore une fois le désavantage d'avoir une action qui ne peut pas être renversée rapidement. Ainsi, selon les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran (tableau II), il faut habituellement attendre de 24 à 120 heures entre la dernière dose de dabigatran et l'intervention médicale, suivant le risque de saignement lié à la procédure ainsi que l'état de la fonction rénale du patient^{7,9}. Une procédure urgente ne laisse donc pas suffisamment de temps au médicament pour s'éliminer et augmente ainsi le risque hémorragique du patient. À l'opposé, un retard de la procédure peut aussi entraîner des risques pour le patient. Ainsi, une molécule capable de renverser l'effet du dabigatran de manière rapide, efficace et sécuritaire a sa place dans l'arsenal thérapeutique. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal de souris humanisé et purifié (Fab), développé par Boehringer Ingelheim, qui lie sélectivement et exclusivement le dabigatran avec une affinité environ 350 fois supérieure à celle de la thrombine pour le dabigatran^{10,11}. L'idarucizumab lie autant le dabigatran libre que le dabigatran lié à la thrombine pour neutraliser son effet. Dans les études de phase I de Glund et coll., l'idarucizumab a été administré à des doses de 1 à 5 g à des sujets sains ainsi qu'à des hommes et des femmes d'âge et de fonction rénale différents¹²⁻¹⁴. Ces études ont montré que l'idarucizumab renversait l'effet anticoagulant du dabigatran de façon immédiate, complète et dose dépendante. L'objectif de cette étude de phase III REVERSSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD) est donc d'examiner l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran chez des patients présentant des saignements incontrôlables, qui mettent en danger leur vie ou nécessitant une chirurgie urgente ou une procédure invasive pour laquelle une hémostase est requise.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, non comparative, multicentrique et multinationale avec deux groupes de patients. Cette publication correspond à une analyse provisoire qui inclut les 90 premiers sujets de l'étude RE-VERSE AD. Au terme de cette étude, les investigateurs ont pour objectif de recruter 300 sujets provenant de 400 sites dans 38 pays différents.

Patients : Cette étude comprend deux groupes (groupe A et groupe B) de sujets âgés d'au moins 18 ans, placés sous dabigatran et nécessitant un renversement de leur anticoagulation. Les sujets du groupe A ont un saignement franc, incontrôlable ou menaçant la vie, dont la gravité est jugée par le clinicien de l'équipe traitante. Les sujets qui présentent un saignement mineur pouvant être contrôlé avec des soins de soutien, ceux ne présentant pas de signe de saignement et ceux avec une hypersensibilité connue au médicament étudié sont exclus du groupe A. Les sujets du groupe B sont ceux nécessitant une chirurgie ou une

Tableau I. *Prise en charge actuelle des saignements modérés à sévères survenant chez un patient sous dabigatran^{2,6-8}***Prise en charge**

Traitements symptomatiques et soutien hémodynamique

Administration de produits sanguins

Charbon activé^a

Acide tranexamique

Hémodialyse^bConcentrés de facteurs de coagulation^cConcentré de complexe de prothrombine activés (p. ex. : FEIBA^{MD})

Facteur VIIa recombinant

Concentré de complexes de prothrombine

^aLe charbon activé doit être administré dans les deux heures qui suivent l'ingestion de dabigatran^bL'hémodialyse n'est que partiellement efficace, puisqu'elle élimine environ 60 % du dabigatran plasmatique après deux ou trois heures^cLeur utilisation pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran n'a pas été démontrée**Tableau II.** *Paramètres pharmacocinétiques du dabigatran²*

Paramètre	Valeur
Tmax	0,5 à 2 heures
Demi-vie d'élimination chez des sujets sains	12 à 14 heures
Demi-vie d'élimination ^a chez des sujets avec ClCr entre 30 et 50 ml/min	18 heures
Liaison aux protéines plasmatiques	35 %
Biodisponibilité orale	6,5 %

Abréviations : ClCr : clairance de la créatinine; Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale

^aLes données de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ne sont pas mentionnées ici, puisqu'on devrait éviter d'administrer ce médicament à des sujets souffrant d'une telle insuffisance rénale.

procédure invasive qui ne peut pas être retardée de plus de huit heures et pour laquelle une hémostasie normale est requise. Les sujets nécessitant une procédure ou une chirurgie électorive, ceux nécessitant une procédure engendrant un faible risque de saignement et ceux avec une hypersensibilité connue au médicament étudié sont exclus du groupe B. Tous les sujets, ou leur représentant autorisé par la Loi, ont donné leur consentement écrit.

Interventions : Les sujets des groupes A et B reçoivent le même traitement, soit une dose fixe de 5 g d'idarucizumab intraveineux. Cette dose est administrée en deux perfusions de 50 ml contenant chacune 2,5 g d'idarucizumab, données dans un intervalle maximal de 15 minutes. La dose de 5 g a été calculée pour renverser la charge corporelle totale de dabigatran, qui a été associée au 99^e percentile des niveaux de dabigatran dans l'étude RE-LY³.

Points évalués : L'objectif primaire consiste à observer le pourcentage maximal du renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran, qui sera déterminé à tout moment dès la fin de la première perfusion et pendant les quatre heures qui suivent l'administration de la seconde perfusion d'idarucizumab. Un laboratoire central a mesuré l'effet anticoagulant avec le temps de thrombine diluée (dTT) ou le temps de coagulation à l'écarine (ECT). Ces analyses ont été retenues étant donné leur niveau élevé de corrélation avec les concentrations de dabigatran non lié. Les objectifs secondaires de l'étude sont divisés en deux catégories : d'une part les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques établis à l'aide d'échantillons sanguins prélevés avant et après la première dose d'idarucizumab, puis entre dix et trente minutes et une, deux, quatre, douze et vingt-quatre heures après la deuxième dose et, d'autre part, les paramètres cliniques. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comprennent la proportion de sujets avec un dTT ou un ECT normalisé dans les quatre premières heures qui suivent l'administration de l'idarucizumab et la réduction de la concentration de dabigatran non lié. Les objectifs cliniques secondaires comprennent notamment, pour le groupe A, le temps de retour à l'hémostasie et, pour le groupe B, l'hémostasie périopératoire selon le jugement du clinicien soit : normal, légèrement anormal, modérément anormal ou sévèrement anormal. De plus, les patients des deux groupes ont subi une évaluation des événements indésirables ainsi que des événements thrombotiques et des décès (d'origine vasculaire et non vasculaire) jusqu'à 90 jours après l'administration d'idarucizumab. Un comité indépendant a effectué l'évaluation des événements thrombotiques ainsi que des décès.

Résultats : Entre juin 2014 et février 2015, 90 sujets provenant de 184 sites différents situés dans 35 pays ont été inclus dans l'étude et ont été soumis à une analyse provisoire. Cette analyse concernait 51 sujets du groupe A et 39 sujets du groupe B. Plus de 90 % de ces patients recevaient le dabigatran pour la prévention des AVC associés à la fibrillation auriculaire. Il

Tableau III. Caractéristiques cliniques des patients à l'étude^a

Caractéristiques ^b	Groupe A (n = 51)	Groupe B (n = 39)	Total (n = 90)
Âge – années			
Médiane	77,0	77,0	76,5
Étendue	48 à 93	56 à 93	48 à 93
Homme – n (%)	32 (63)	18 (46)	50 (56)
Ethnie ^c – n (%)			
Asiatique	5 (10)	1 (3)	6 (7)
Hawaïen ou îles du Pacifique	3 (6)	3 (8)	6 (7)
Caucasien	43 (84)	35 (90)	78 (87)
Poids – kg			
Médiane	70,5	73,0	71,9
Étendue	42,4 à 127,5	49,5 à 116,0	42,4 à 127,5
Clairance de la créatinine ^d			
Valeur – ml/min			
Moyenne	59 ± 33	65 ± 36	62 ± 35
Médiane	54	60	58
Étendue	16 à 187	11 à 171	11 à 187
Distribution – n (%)			
< 30 ml/min	5 (10)	7 (18)	12 (13)
30 à < 50 ml/min	14 (27)	6 (15)	20 (22)
50 à < 80 ml/min	16 (31)	11 (28)	27 (30)
≥ 80 ml/min	6 (12)	9 (23)	15 (17)
Données manquantes	10 (20)	6 (15)	16 (18)
Dose de dabigatran – n (%)			
150 mg deux fois par jour	14 (27)	15 (38)	29 (32)
110 mg deux fois par jour	34 (67)	24 (62)	58 (64)
75 mg deux fois par jour	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Autre	2 (4)	0 (0)	2 (2)
Indication du dabigatran – n (%)			
Fibrillation auriculaire	47 (92)	39 (100)	86 (96)
Thromboembolie veineuse	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Autre	3 (6)	0 (0)	3 (3)
Temps depuis la dernière dose de dabigatran			
Médiane – heures	15,2	16,6	15,4
Distribution – n (%)			
< 12 heures	17 (33)	15 (38)	32 (36)
12 à < 24 heures	21 (41)	10 (26)	31 (34)
24 à 48 heures	12 (24)	10 (26)	22 (24)
≥ 48 heures	1 (2)	4 (10)	5 (6)
dTT élevé au départ – n (%)	40 (78)	28 (72)	68 (76)
ECT élevé au départ – n (%)	47 (92)	34 (87)	81 (90)
Type de saignement ^e – n (%)			
Intracrânien	18 (35)	—	18 (20)
Traumatique	9 (18)	—	9 (10)
Gastro-intestinal	20 (39)	—	20 (22)
Autre	11 (22)	—	11 (12)

Abréviations : dTT : temps de thrombine diluée; ECT : temps de coagulation à l'écarine.

^aAdapté de l'article original, autorisation obtenue du *N Engl J Med*¹

^bLe signe ± fait référence à l'écart type

^cL'ethnie était rapportée par le patient

^dLa clairance de la créatinine était estimée avec l'équation de Cockcroft-Gault

^eLes patients pouvaient avoir plus d'un type de saignement

faut noter qu'environ deux patients sur trois recevaient le dabigatran à la dose réduite de 110 mg deux fois par jour, qui est associée à un risque moindre de saignement³. L'âge médian était de 76,5 ans, et la clairance de la créatinine médiane était de 58 ml/min. Le temps médian depuis la dernière prise d'une dose de dabigatran rapporté par les patients était de 15,4 heures. Le détail des caractéristiques des patients est présenté au tableau III. Le suivi prévu était d'une durée d'un mois.

Dans les minutes qui ont suivi la première dose d'idarucizumab, on a observé un pourcentage maximal médian de renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran de 100 % (intervalle de confiance à 95 % [95 %] : 100 – 100) chez 68 des 90 patients (soit 40 du groupe A et 28 du groupe B) pour le dTT et chez 81 des 90 patients (soit 47 du groupe A et 34 du groupe B) pour l'ECT. Le dTT a été normalisé chez 98 % des sujets du groupe A et chez 93 % des sujets du groupe B. L'ECT, quant à lui, a été normalisé respectivement chez 89 % et 88 % des sujets évalués. Cet effet s'est maintenu durablement. En effet, 12 et 24 heures après la deuxième dose d'idarucizumab, 90 % des sujets du groupe A et 81 % des sujets du groupe B avaient un dTT sous la limite supérieure de la normale. En ce qui concerne l'ECT, sa valeur était sous la limite supérieure de la normale après 12 et 24 heures, respectivement chez 72 % et 54 % des sujets du groupe A et B. Quant aux paramètres cliniques, le temps médian d'arrêt du saignement dans le groupe A était de 11,4 heures chez les 38 sujets pour qui l'évaluation de ce paramètre par les cliniciens traitants était possible.

Parmi les 39 patients du groupe B, deux étaient trop instables hémodynamiquement pour subir une intervention, malgré l'idarucizumab. Un autre patient a évité la dialyse grâce à l'idarucizumab à la suite d'un surdosage de dabigatran. Les 36 autres patients ont subi leur procédure : 33 d'entre eux (92 %) ont conservé une hémostase normale durant l'intervention tandis que les trois autres patients avaient une hémostase peu ou modérément anormale.

Au départ, les concentrations plasmatiques médianes de dabigatran non lié étaient de 84 ng/ml dans le groupe A et de 76 ng/ml dans le groupe B. Après l'administration de la première infusion de 2,5 g d'idarucizumab, ces concentrations ont chuté sous la valeur seuil de 20 ng/ml (considérée comme n'ayant que peu ou pas d'activité anticoagulante) chez tous les patients sauf un. La concentration plasmatique de dabigatran non lié se situait encore sous ce seuil chez 77 des 83 patients (93 %) évalués 12 heures après la deuxième infusion et chez 62 des 78 patients (79 %) évalués 24 heures après la deuxième infusion.

Quatre heures après la deuxième infusion, la concentration plasmatique moyenne d'idarucizumab avait diminué de 80 % par rapport au pic observé entre 10 et 30 minutes après l'administration. Douze (12) heures et 24 heures après la deuxième infusion, la concentration plasmatique avait chuté respectivement à moins de 3 % et 1 % du pic.

Sur le plan de l'innocuité, 21 effets indésirables graves ont été rapportés (13 patients du groupe A et 8 patients du groupe B), dont 18 décès et cinq événements thrombotiques. Cinq des 18 décès rapportés dans les deux groupes étaient dus à un événement hémorragique. Selon les auteurs, les décès survenus dans les 96 heures après l'administration de la molécule semblaient être dus à des raisons d'hospitalisation et non à l'idarucizumab. Chez tous les sujets ayant subi un événement thrombotique, l'anticoagulation n'avait pas encore été reprise au moment de cet événement. Un AVC ischémique survenu 26 jours après le traitement d'une patiente du groupe B a été le seul décès causé par une condition thrombotique.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? NON. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective. Il n'y a donc pas d'assignation aléatoire. L'étude porte sur un seul traitement, et il n'y a qu'un seul groupe de traitement séparé en deux sous-groupes assignés selon la condition clinique des sujets. Tous les sujets reçoivent une dose fixe de 5 g d'idarucizumab intraveineux. Il n'aurait pas été éthique d'avoir un groupe comparateur avec placebo, puisque des études préliminaires avaient démontré que l'idarucizumab renversait l'activité du dabigatran. Au moment d'entreprendre l'étude, l'administration de complexe prothrombotique constituait le traitement standard. Par contre, cette approche ne s'est pas montrée efficace pour renverser l'activité du dabigatran ⁶ . Il est donc adéquat qu'il n'y ait pas de comparateur, puisque l'utilisation d'un placebo aurait entraîné un risque pour les sujets et qu'aucune autre molécule efficace n'avait été étudiée au début de l'étude.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? NON. Parmi les 90 sujets inclus dans cette analyse provisoire, 22 sujets avaient un dTT dans les limites de la normale, et neuf sujets avaient également un ECT normal. Ces sujets ont tout de même participé à l'étude et ont reçu l'idarucizumab, mais ils ont été exclus des analyses d'efficacité. Il est également important de préciser que les résultats de ces tests de laboratoire n'étaient pas disponibles au moment de la décision d'administrer le traitement.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Le suivi prévu était d'une durée minimale d'un mois ou jusqu'au décès du patient. Le suivi de deux sujets n'a pas été mené à terme. Le premier a retiré son consentement tandis que le second a refusé les suivis afin de recevoir des soins palliatifs. Le suivi de l'ensemble des autres sujets était complet.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? NON. Les patients ayant initialement reçu l'idarucizumab, qui avaient un dTT ou un ECT de base normal, n'ont pas été inclus dans l'analyse. Il n'était pas possible d'effectuer une analyse en intention de traiter étant donné le protocole de recherche de l'étude.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. C'est une étude qui porte sur un seul traitement. Par contre, au moment de décider d'administrer l'idarucizumab, les cliniciens ne connaissent pas le résultat du test de coagulation du laboratoire central.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Non applicable. Il n'y a pas de groupe comparateur. Les sujets des groupes A et B sont répartis selon leur condition clinique et ils sont donc forcément différents.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Non applicable. Bien que l'utilisation de produits sanguins diffère entre les deux groupes (64,7 % dans le groupe A comparativement à 43,6 % dans le groupe B), cette différence s'explique par la définition de départ des groupes.

QUELS SONT LES RÉSULTATS?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'objectif primaire, qui visait le pourcentage maximal de renversement médian de l'effet anticoagulant du dabigatran, est atteint à 100 % (IC 95 % : 100 – 100). Le pourcentage maximal médian de renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran (mesuré par le dTT ou le ECT) était donc total dans les quatre heures qui ont suivi la seconde infusion d'idarucizumab, et cet effet était évident dans les minutes qui ont suivi la première dose. Par contre, étant donné qu'il s'agit du pourcentage médian, il faut également prendre en considération les pourcentages de normalisation du dTT et de l'ECT. Le dTT a été normalisé chez 98 % des sujets du groupe A et 93 % des sujets du groupe B, et l'ECT a été normalisé chez respectivement 89 % et 88 % de ces sujets. L'effet s'est amenuisé avec le temps; 12 et 24 heures après la deuxième infusion d'idarucizumab, le dTT était sous la limite supérieure de la normale chez 90 % des sujets du groupe A et 81 % des sujets du groupe B, et l'ECT était sous la limite supérieure de la normale chez respectivement 72 % et 54 % des sujets du groupe A et B.

Quelle est la précision de l'effet évalué? Pour l'objectif primaire, qui est le pourcentage maximal de renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran, le résultat médian est de 100 % (IC 95 % : 100 – 100). Cet intervalle de confiance montre donc une précision élevée. Par contre, il s'agit d'une moyenne, et ce résultat doit être interprété de façon prudente. L'article ne mentionne pas non plus la proportion de dTT, d'ECT ou des deux qui a été prise en compte pour faire ce calcul.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Sur la base des critères d'inclusion et des caractéristiques des participants à l'étude (voir tableau III), il est possible de dire que les résultats pourraient s'appliquer à une population similaire à celle rencontrée dans la pratique. La majorité des patients utilisaient la dose de dabigatran de 110 mg deux fois par jour, ce qui est notamment utilisé pour les patients âgés de plus de 80 ans ou pour ceux présentant un risque plus élevé de saignement, tels que les patients âgés de plus de 75 ans avec au moins un facteur de risque de saignement². La population étudiée correspond donc bien aux patients pour qui on voudrait utiliser un antidote. Par contre, la détermination de ces patients présente quelques difficultés. Dans l'étude, 22 des 90 patients avaient un dTT normal et, de ces patients, neuf avaient également un ECT normal. L'avantage d'administrer l'antidote à ces patients est incertain, et ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. Les paramètres cliniques pertinents et dont l'évaluation est possible dans une étude de cohorte sans groupe contrôle ont été pris en considération. Par contre, il s'agit de paramètres d'évaluation secondaires.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Il y a une relation évidente entre la diminution de la fraction libre du dabigatran et la normalisation du dTT et de l'ECT. De plus, une concentration plasmatique de dabigatran inférieure à 20 ng/ml (qui est considérée comme n'ayant que peu ou pas d'activité anticoagulante) a été atteinte par 93 % des patients, 12 heures après la deuxième infusion et par 79 %, 24 heures après la deuxième infusion. Bien qu'il n'y ait pas de groupe contrôle, les données pharmacocinétiques démontrent un avantage significatif de l'idarucizumab pour les patients ayant des valeurs élevées de dTT et d'ECT.

Discussion

L'étude RE-VERSE AD est la première étude de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab. En effet, aucune autre étude de phase III n'a encore publié de résultats sur les antidotes des anticoagulants oraux directs. Les résultats de l'analyse provisoire de l'étude RE-VERSE AD démontrent que l'idarucizumab reverse l'effet anticoagulant du dabigatran en normalisant le dTT et l'ECT. Étant donné qu'il n'aurait pas été éthique d'avoir un groupe comparateur, les paramètres cliniques évalués ne peuvent pas être interprétés de la même manière que dans une étude avec placebo. Par contre, les résultats de paramètres pharmacocinétiques démontrent l'efficacité de l'idarucizumab pour neutraliser le dabigatran.

Il est possible de souligner quelques forces de cette étude. Tout d'abord, les tests sanguins étaient tous analysés par un même laboratoire central, ce qui évite les variations existant entre les laboratoires et qui augmente la validité des résultats. Ensuite, l'ECT et le dTT sont des tests qui corrélaient avec les niveaux plasmatiques de dabigatran non lié¹⁰. En outre, bien que l'étude RE-VERSE AD ne rapporte pas de résultats cliniques, dans l'étude RE-LY, les concentrations plasmatiques de dabigatran corrélaient avec le risque hémorragique et d'AVC ischémique³. Enfin, la souplesse des critères d'inclusion et d'exclusion reflète bien le contexte dans lequel l'idarucizumab pourrait être utilisé dans la pratique.

Il faut néanmoins mentionner certaines faiblesses de cette étude. Au moment de la publication des résultats de l'analyse provisoire, le nombre de patients étudiés était peu élevé. De plus, la majorité des patients étaient des hommes (56 %) caucasiens (87 %) ce qui pourrait limiter l'application des résultats à certains patients. Pour ce qui est de l'observance des patients, le temps médian depuis la dernière dose était de 15,4 heures, et seulement 36 % des patients avaient pris leur dernière dose de dabigatran dans les 12 dernières heures. Ainsi, puisque le dabigatran a une

demi-vie d'élimination de 12 à 14 heures chez les sujets sains, l'effet de l'intervalle de temps depuis la dernière dose a pu influencer les résultats². Il est aussi important de noter que la mise en marché de l'idarucizumab est effectuée par la même compagnie pharmaceutique qui commercialise le dabigatran au Canada, soit Boehringer Ingelheim.

Un des défis cliniques associé à l'utilisation de l'idarucizumab est sa durée d'action. En effet, une augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran a été observée chez six et seize patients respectivement 12 heures et 24 heures après la dernière infusion de l'antidote. Cette élévation des concentrations du dabigatran non lié était également associée à une élévation des temps de coagulation et pourrait refléter une redistribution du dabigatran extravasculaire dans le compartiment intravasculaire. La façon de gérer la situation de ces patients est encore à déterminer, et l'effet d'une dose supplémentaire d'idarucizumab n'a pas été évalué. De plus, la dose de 5 g est la seule à avoir été étudiée. Dans cette étude, les 22 patients présentant un dTT normal avant l'administration de l'antidote présentaient une meilleure clairance de la créatinine que les patients ayant des résultats élevés aux paramètres de coagulation initiaux (67 ml/min comparativement à 48 ml/min). Cette étude n'a pas évalué l'utilité de donner une troisième infusion à des patients souffrant d'insuffisance rénale. De plus, bien que l'élimination rénale de l'idarucizumab soit plus faible chez les patients présentant une clairance inférieure à 50 mL/min, la dose ne nécessite pas d'ajustement particulier¹³.

Une autre difficulté clinique lors de l'utilisation de l'idarucizumab concerne le ciblage des patients pouvant en bénéficier, c'est-à-dire ceux ayant au départ une augmentation du dTT ou de l'ECT. Dans l'analyse provisoire de RE-VERSE AD, 22 patients (11 dans chaque groupe) avaient un dTT normal et ont reçu malgré tout de l'idarucizumab. De ces patients, neuf avaient aussi un ECT normal. Dans un contexte clinique, l'identification de ces patients n'est pas possible si le dTT ou l'ECT n'est pas

disponible rapidement. Sur cet aspect, cette étude reflétait donc la pratique clinique courante. En effet, comme cela s'est passé dans l'étude, la décision d'administrer l'idarucizumab en situation d'urgence devra initialement se faire grâce à l'histoire médicale du patient et non selon les tests de laboratoires, étant donné le délai d'obtention des résultats.

La population pour laquelle l'idarucizumab a été étudié reflète bien les patients qui bénéficieront de cet antidote. Pour ce qui est de l'innocuité, l'idarucizumab n'a pas démontré d'effet procoagulant et semblait bien toléré, mais le faible nombre de patients inclus dans cette analyse provisoire pourrait ne pas permettre la détection de certains effets indésirables. Par contre, ce produit contient du sorbitol, ce qui peut engendrer des réactions importantes chez les patients souffrant d'une intolérance héréditaire au fructose¹⁵. La production d'anticorps anti-idarucizumab a également été rapportée dans la littérature scientifique. Toutefois, aucune réaction d'hypersensibilité et aucun effet sur la pharmacocinétique ou sur l'efficacité de l'idarucizumab n'ont été observés chez les sujets ayant développé ces anticorps¹⁵. Le pharmacien aura assurément un rôle important à jouer afin d'optimiser son utilisation, tant sur le plan de l'efficacité que d'un point de vue pharmacoéconomique. Considérant le coût élevé de cet agent, soit un peu plus de 2000 \$ pour la dose de deux infusions, son usage clinique devra se concentrer sur les situations d'urgence pour lesquelles il a été étudié. En revanche, il n'a pas été possible de démontrer l'avantage de l'utilisation de cet antidote pour devancer une chirurgie élective chez un patient sous dabigatran, l'idarucizumab ne devrait donc pas être préconisé dans cette situation. Il faut également noter que l'utilisation de l'idarucizumab pour les patients présentant un surdosage intentionnel ou non intentionnel au dabigatran lorsqu'il n'y a pas de saignement majeur n'a pas été étudiée.

Conclusion

Au moment de la rédaction de cet article, l'idarucizumab avait reçu une autorisation conditionnelle de mise en marché par Santé Canada en attente d'études supplémentaires. L'idarucizumab est commercialisé sous le nom de Praxbind^{MD} comme antidote au dabigatran éxétilate pour neutraliser rapidement ses effets anticoagulants en vue d'une chirurgie ou d'une intervention d'urgence ou en présence d'une hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital de l'adulte¹⁶. L'étude RE-VERSE AD permettra, à terme, de tirer des conclusions plus solides grâce à l'analyse des 300 sujets prévus initialement. Néanmoins, l'analyse provisoire est rassurante quant à l'innocuité de cette molécule et témoigne de son efficacité pour rétablir les marqueurs de la coagulation sanguine dans les valeurs normales.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours de Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et coll. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-20.
2. Boehringer Ingelheim. Monographie du dabigatran (Pradaxa). Burlington, Ontario. Août 2016.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et coll.; RE-COVER study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
5. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et coll.; RE-COVER II trial investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
6. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
7. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
8. Levy JH, Fararoni D, Spring IL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-74.
9. Wood B, Sholzberg M, Ackery A. Direct oral anticoagulants and the bleeding patient. *CMAJ* 2016;188:215.
10. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
11. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M et coll. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemostasis* 2010;110:1116-27.
12. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J et coll. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-62.
13. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J et coll. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemostasis* 2015;113:943-51.
14. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M et coll. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood* 2014;124:344.
15. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, Van Ryn J et coll. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386:680-90.
16. Boehringer Ingelheim. Monographie de l'idarucizumab (Praxbind). Burlington, Ontario. Avril 2016.
17. Santé Canada. Autorisation avec conditions de Praxbind^{MD} (idarucizumab). [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/praxbind_dhcp_lapds_182503-fra.php (site visité le 2 août 2016).