

Sicurezza dell'inibitore orale del fattore Xla asundexian rispetto ad apixaban nei pazienti con fibrillazione atriale (PACIFIC-AF): uno studio di fase 2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco

Fonte: Piccini J.P. et al. *The Lancet* 2022 10.1016/S0140-6736(22)00456-1.

Vedi anche: De Caterina R. et al., *Eur Heart J.* 2022 Oct 20:ehac464. doi: 10.1093/eurheartj/ehac464. Epub ahead of print. PMID: 36263776.

Parole chiave: fibrillazione atriale; asundexian; anticoagulanti orali; inibitori del fattore XI; PACIFIC-AF.

L'uso di anticoagulanti orali ad azione diretta per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale è tuttora limitato da problemi di sanguinamento. L'asundexian è un nuovo inibitore orale del fattore Xla (FXIa) della coagulazione che potrebbe ridurre la trombosi con un effetto minimo sull'emostasi. Pertanto, gli autori di questo studio hanno cercato di determinare la dose ottimale di asundexian e confrontare l'incidenza di sanguinamento con quella di apixaban in pazienti con fibrillazione atriale.

In questo studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 2, Piccini J.P. e collaboratori hanno confrontato asundexian 20 mg o 50 mg una volta al giorno con apixaban 5 mg due volte al giorno in pazienti di età pari o superiore a 45 anni con fibrillazione atriale, un punteggio CHA₂DS₂-VASc di almeno 2 se maschio o almeno 3 se femmina, e aumentato rischio di sanguinamento. Lo studio è stato condotto in 93 siti in 14 paesi, inclusi 12 paesi europei, Canada e Giappone. I pazienti partecipanti sono stati assegnati in modo casuale (1:1:1) a uno dei tre gruppi di trattamento utilizzando un sistema di risposta interattivo via web, con randomizzazione stratificata in base al fatto che i pazienti stessero ricevendo o meno un anticoagulante orale diretto prima dell'inizio dello studio. Il mascheramento è stato ottenuto utilizzando un design "double dummy", con i partecipanti che hanno ricevuto sia il trattamento assegnato (in cieco) che un placebo che assomigliava al trattamento non assegnato. L'*endpoint* primario era il composito di sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante secondo i criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis, valutato in tutti i pazienti che avessero assunto almeno una dose del farmaco in studio.

Tra il 30 gennaio 2020 e il 21 giugno 2021 sono stati arruolati 862 pazienti. Di questi, 755 sono stati assegnati in modo casuale al trattamento. Due pazienti (assegnati ad asundexian 20 mg) non hanno mai assunto alcun farmaco in studio, con il risultato che 753 pazienti sono stati inclusi nell'analisi (249 hanno ricevuto asundexian 20 mg, 254 hanno ricevuto asundexian 50 mg e 250 hanno ricevuto apixaban). L'età media dei partecipanti era 73.7

anni (deviazione standard, DS, 8.3), 309 (41%) erano donne, 216 (29%) avevano una malattia renale cronica e il punteggio medio CHA₂DS₂-VASc era 3.9 (1.3). Asundexian 20 mg ha determinato un'inibizione dell'81% dell'attività di FXIa alle concentrazioni minime e un'inibizione del 90% alle concentrazioni di picco; asundexian 50 mg ha determinato un'inibizione del 92% alle concentrazioni minime e un'inibizione del 94% alle concentrazioni di picco. I rapporti delle proporzioni di incidenza (*hazard ratios*) per l'*endpoint* primario sono stati 0.50 (intervallo di confidenza (IC) al 90% 0.14–1.68) per asundexian 20 mg (tre eventi), 0.16 (0.01–0.99) per asundexian 50 mg (un evento) e 0.33 (0.09–0.97) per asundexian in pool (quattro eventi) rispetto a apixaban (sei eventi). Il tasso di eventi avversi che si sono verificati è stato simile nei tre gruppi di trattamento: 118 (47%) con asundexian 20 mg, 120 (47%) con asundexian 50 mg e 122 (49%) con apixaban.

In conclusione, nei pazienti con fibrillazione atriale, l'asundexian a dosi di 20 mg e 50 mg una volta al giorno ha determinato tassi di sanguinamento inferiori rispetto alla dose standard di apixaban, con un'inibizione dell'FXIa in vivo quasi completa.

L'entusiasmo per i farmaci che hanno come *target* FXI o FXIa si basa sulla premessa che tali agenti hanno il potenziale di dissociare la protezione da effetti antitrombotici desiderati dagli effetti anti-emostatici deleteri. PACIFIC-AF è il primo studio sull'uomo a mostrare una riduzione del sanguinamento con un inibitore di FXIa rispetto al trattamento standard. Questi risultati promettenti suggeriscono di progredire nella ricerca di strategie antitrombotiche mirate del FXI o FXIa. Tuttavia, lo studio ha dei limiti: PACIFIC-AF è stato progettato come studio di determinazione della dose di fase 2, e non per testare le differenze nei tassi di trombosi tra i gruppi. Inoltre il numero di eventi emorragici è stato solo la metà di quello previsto (dieci rispetto a 20 eventi). Pertanto, sebbene sia probabile che asundexian abbia causato meno sanguinamento di apixaban, i risultati non hanno consentito di determinare con precisione l'entità dell'effetto.

Più di 60 anni di esperienza con pazienti con carenza congenita di FXI indicano che tali pazienti sono meno soggetti a emorragie intracraniche o gastrointestinali rispetto alla popolazione generale. Detto questo, rispetto agli inibitori del FXa, gli inibitori del FXIa potrebbero non solo essere associati a un minor numero di episodi emorragici, ma anche a riduzione dei tipi di eventi emorragici più pericolosi per la vita. Sono però necessari studi ulteriori progettati per indagare questa possibilità.