

Lo studio AXIOMATIC SPP: milvexian per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico non cardioembolico

Dr.ssa Caterina Cenci, Prof Domenico Prisco

Il rischio di recidiva precoce di eventi ischemici in pazienti con diagnosi di ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA) rappresenta un significativo problema clinico che negli anni si è tentato di affrontare potenziando la terapia antiplastrinica. Tuttavia, anche una strategia terapeutica che preveda una doppia anti-aggregazione o l'utilizzo di anti-aggreganti più potenti, non è in grado di azzerare tale rischio ed è gravata da un consistente incremento del rischio di sanguinamento. Lo studio COMPASS ha dimostrato che l'associazione di un inibitore del fattore Xa, il rivaroxaban, alla terapia antiplastrinica è in grado di ridurre in maniera significativa il rischio di eventi ischemici, compreso l'ictus, in pazienti con arteriopatia periferica o malattia coronarica stabile: a spese, però, di un incremento del rischio di sanguinamento. Negli ultimi anni l'interesse dei ricercatori si è così rivolto verso lo studio di nuovi farmaci anticoagulanti che possano essere efficaci nella prevenzione degli eventi trombotici senza un eccessivo aumento dei sanguinamenti. Tra questi, milvexian, un inibitore orale del fattore XIa, ha già dimostrato, nell'ambito di un importante studio di fase II (1), di essere efficace e sicuro nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti ad artroplastica totale di ginocchio, e vi sono evidenze che suggeriscono che l'inibizione del FXIa rappresenti un potenziale target per la terapia antitrombotica dell'ictus cerebrale poiché riduce la generazione di trombina abbastanza da prevenire l'occlusione vascolare trombotica senza compromettere l'emostasi.

Pertanto, un gruppo di ricercatori coordinati da Mukul Sharma, ha indetto uno studio internazionale di fase II, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, l'AXIOMATIC SSP (Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention) (2). L'obiettivo principale dello studio consisteva nel determinare la relazione dose-risposta di milvexian nei pazienti con ictus ischemico acuto o TIA ad alto rischio trattati con aspirina e clopidogrel. L'obiettivo secondario consisteva nel valutare il tasso di sanguinamento maggiore in questa popolazione rispetto al placebo. I risultati dello studio sono stati presentati in occasione dell'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC). Sono stati inclusi 2366 pazienti con diagnosi di ictus ischemico non cardioembolico (punteggio inferiore o uguale a 7 della National Institutes of Health Stroke Scale) o TIA ad alto rischio (punteggio ABCD2 maggiore o uguale a 6), randomizzati, entro 48 ore dall'evento, a ricevere una delle 5 dosi di milvexian (200 mg due volte al giorno, 100 mg due volte al giorno, 50 mg due volte al giorno, 25 mg due volte al giorno o 25 mg 1 volta al giorno) o placebo per 90 giorni, oltre a clopidogrel 75 mg al giorno per i primi 21 giorni e aspirina 100 mg al giorno. L'endpoint di efficacia era rappresentato da un composito di ictus e riscontro di infarto cerebrale alla risonanza magnetica (RM). L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dal sanguinamento maggiore, definito come tipo 3 o 5 secondo il Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Dopo la randomizzazione, 691 pazienti sono stati inseriti nel braccio placebo e 1635 hanno assunto una delle 5 dosi di milvexian in studio. I sei gruppi sono risultati omogenei per quanto riguarda le caratteristiche demografiche, le comorbidità, e le caratteristiche dell'evento ischemico: l'età mediana dei pazienti arruolati era 71 anni, ed il 64 % erano uomini.

Per quanto riguarda l'endpoint di efficacia, non è stata rilevata una relazione dose risposta di milvexian; il farmaco è stato associato ad una riduzione del rischio di ictus ischemico sintomatico (ma non di infarto cerebrale asintomatico alla RM) di circa il 30% per tutti i dosaggi ad eccezione del 200 mg due volte al giorno per il quale, sorprendentemente, non è stato evidenziato alcun beneficio. In termini di sicurezza, è stata registrata complessivamente una bassa incidenza di

sanguinamento maggiore, dallo 0,6% del placebo e del milvexian 25 mg all'1,6% del milvexian 100 mg due volte al giorno. A partire dal dosaggio di milvexian di 50 mg due volte al giorno è stato evidenziato un aumento numerico dei sanguinamenti maggiori tipo BARC 3, la maggior parte del tratto gastrointestinale. Tuttavia, non si è verificato alcun sanguinamento intracranico, né fatale, rispetto al placebo.

Lo studio AXIOMATIC-SSP è il secondo studio del programma AXIOMATIC e completa la fase II di sviluppo di milvexian. Come dichiarato dagli stessi autori al congresso ESC, i risultati incoraggianti di questo studio di fase II aprono la strada ad un successivo trial di fase III su una analoga popolazione di pazienti con ictus ischemico acuto non cardioembolico, con la dose di 25 mg due volte al giorno.

Keywords: Ictus ischemico—TIA—Milvexian—Fattore XI—studio randomizzato

Bibliografia:

1- Weitz J, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2021 Dec 2;385:2161-2172.

2- Sharma M, Molina CA, Toyoda K, et al. Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022 Oct;31:106742.

2- Sharma M, ESC Congress 2022, 28 agosto 2022 Hot Line Session.