

Cirapantag per il reverse di apixaban e rivaroxaban: l'antidoto perfetto?

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: cirapantag , apixaban, rivaroxaban, studio randomizzato, reverse

Ciraparantag è una piccola molecola sintetica idrosolubile ad ampia attività, sviluppata per antagonizzare l'effetto sia degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) anti fattore Xa, che dell'enoaparina. Il suo meccanismo d'azione consiste nel legarsi direttamente ai DOAC ed all'enoaparina, rimuovendo questi farmaci dal loro sito bersaglio previsto e invertendo i loro effetti anticoagulanti. L'efficacia e la sicurezza in vivo di cirapantag è stata studiata in due studi clinici di fase 2, condotti in soggetti sani sottoposti a terapia anticoagulante con apixaban e rivaroxaban, i cui risultati sono stati da poco resi noti su *European Heart Journal*. Si tratta di due studi randomizzati, controllati con placebo, di dose-ranging condotti su soggetti sani di età compresa tra 50 e 75 anni. I soggetti inclusi nei trial hanno ricevuto apixaban (Studio 1) 10 mg per via orale due volte al giorno per 3,5 giorni o rivaroxaban (Studio 2) 20 mg per via orale una volta al giorno per 3 giorni. Dopo aver raggiunto lo steady state dell'anticoagulazione, definito come un tempo di coagulazione del sangue intero (WBCT) $\geq 20\%$ del basale a 2,75 ore dopo l'ultima dose di apixaban e $\geq 25\%$ del basale a 3,75 ore dopo l'ultima dose di rivaroxaban, rispettivamente, i pazienti sono stati randomizzati 3:1 a una singola dose endovenosa di ciraparantag (Studio 1: 30, 60 o 120 mg; Studio 2: 30, 60, 120 o 180 mg) o placebo. Cirapantag o placebo sono stati somministrati come singola infusione endovenosa in 10 minuti a 3 ore (Studio 1, apixaban) o 4 ore (Studio 2, rivaroxaban) dopo l'ultima dose dell'anticoagulante.

L'efficacia di cirapantag è stata valutata tramite la correzione del WBCT nelle misurazioni seriate effettuate più volte nell'arco di 24 ore, in entrambi gli studi: è stato definito "reverse completo" dell'anticoagulazione il ritorno del WBCT a $\leq 10\%$ sopra il basale in qualsiasi misurazione entro 1 ora dalla somministrazione del farmaco oggetto dello studio. I ricercatori hanno definito "reverse completo e sostenuto" il ritorno ad un WBCT medio a $\leq 10\%$ sopra il basale durante tutti i controlli tra 1 e 5 ore (Studio 1) o 6 ore (Studio 2) dopo la somministrazione del farmaco in studio. Dal punto di vista della safety, nei trial sono stati monitorizzati gli eventuali eventi avversi, i parametri vitali, ed i test di laboratorio standard e sono stati eseguiti elettrocardiogrammi seriatati. I pazienti sono stati poi ricontattati tra 7 e 10 giorni dalla fine dello studio per valutare eventuali effetti avversi successivi.

Nello Studio 1 sono stati arruolati 49 soggetti, 36 randomizzati a ciraparantag, 13 a placebo; nello Studio 2 sono stati inclusi 64 soggetti, 48 randomizzati a cirapantag, 16 a placebo. Dai risultati emerge come cirapantag abbia prodotto un'inversione rapida e dose-correlata dell'anticoagulazione indotta da apixaban e rivaroxaban rispetto al placebo come misurato dal WBCT. In particolare, l'effetto di reverse è stato osservato con apixaban nel 67%, 100%, 100% e 17% dei soggetti che hanno ricevuto ciraparantag 30 mg, 60 mg, 120 mg o placebo, rispettivamente, e con rivaroxaban nel 58%, 75%, 67%, 100% e 13% dei soggetti che hanno assunto ciraparantag 30 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg o placebo, rispettivamente. Alle dosi più elevate di ciraparantag studiate (120 mg per apixaban, 180 mg per rivaroxaban), il reverse completo nella prima ora dall'infusione si è verificato nell'83%, 92% e 100% dei soggetti trattati con apixaban rispettivamente a 15, 30 e 60 minuti; per rivaroxaban, il reverse completo si è verificato nell'83%, 100% e 100% dei soggetti a 15, 30 e 60 min, rispettivamente. Inoltre, ciraparantag è stato ben tollerato nell'intervallo alle dosi in studio; gli eventi avversi registrati sono stati vampate di calore, transitorie e correlate all'infusione

ed a risoluzione spontanea. In conclusione, il trial dimostra che ciraparantag fornisce un'inversione dose-correlata dell'anticoagulazione indotta dalla somministrazione di apixaban o rivaroxaban in soggetti sani.

Gli agenti attualmente disponibili per l'inversione dei DOAC, i così detti "antidoti", hanno diverse limitazioni. Idarucizumab è l'antidoto specifico per dabigatran ed ha mostrato una buona efficacia e sicurezza ma, in quanto farmaco biologico, è costoso e ha un uso limitato in quanto dabigatran costituisce solo uno dei DOAC in uso nella pratica clinica. Andexanet alfa si è dimostrato efficace per il reverse degli inibitori orali del fattore Xa e di enoxaparina; tuttavia, in Italia è approvato solo per il reverse di apixaban e rivaroxaban dopo emorragia maggiore e presenta diversi svantaggi tra cui il costo elevato, la scarsa fruibilità e maneggevolezza e la possibile presenza di un effetto procoagulante. Cirapantag si inserisce in questo scenario con la potenzialità, per adesso solo teorica, di superare molti di questi svantaggi trattandosi di un farmaco di facile preparazione, con effetto di lunga durata dopo breve infusione, senza il rischio di complicanze trombotiche. Tuttavia, nell'interpretazione dei dati, seppur promettenti, occorre considerare vari aspetti: innanzi tutto, l'esiguità del campione in studio, costituito da volontari sani, con funzione renale normale e, di fatto, poco rappresentativo dei pazienti trattati nella pratica clinica; secondariamente, mentre per il rivaroxaban è stato somministrato il dosaggio terapeutico cronico, per l'apixaban è stata utilizzata la dose di attacco che si somministra nella prima settimana di trattamento. Infine, è bene sottolineare che i ricercatori hanno scelto di utilizzare il WBCT come misura dell'efficacia del farmaco al posto dei test di coagulazione convenzionali poiché ciraparantag si lega ai reagenti utilizzati per innescare la coagulazione in questi test; tuttavia, il WBCT non è utilizzato routinariamente e sembra essere relativamente insensibile agli effetti anticoagulanti di apixaban e, in misura minore, di rivaroxaban (2).

I risultati del trial necessitano quindi di validazione in studi successivi, su ampie casistiche di pazienti, che chiariranno definitivamente se cirapantag potrà in un prossimo futuro far parte dell'armamentario terapeutico a disposizione del clinico per il reverse dell'anticoagulazione con DOAC.

Bibliografia

1. Ansell J, Bakhru S, Lauicht BE, et al. Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Eur Heart J* 2022;43:985-992.
2. Chan NC and Weitz JI. Ciraparantag as a potential universal anticoagulant reversal agent. *Eur Heart J* 2022; 43: 993–995