

Lo studio ANNEXA-4: risultati finali Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: studio clinico, andexanet alfa, apixaban, rivaroxaban, sanguinamento maggiore

Andexanet alfa è una forma inattiva ricombinante modificata del fattore Xa umano sviluppata per l'inversione degli inibitori del fattore Xa. Il farmaco è stato approvato da FDA nel maggio 2018 per pazienti in terapia con apixaban o rivaroxaban e sanguinamenti incontrollati o potenzialmente fatali. Recentemente, sono stati resi noti su *Circulation* i risultati finali dello studio prospettico, multicentrico, di fase 3b/4 ANNEXA-4 (1) in cui sono stati arruolati pazienti con sanguinamento acuto maggiore entro 18 ore dalla somministrazione di un inibitore del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina). Lo studio è iniziato in aprile 2015 e si è concluso in agosto 2020, con un totale di 479 pazienti arruolati. I pazienti hanno ricevuto un bolo di andexanet, seguito da un'infusione di 2 ore. Vi erano 2 possibili regimi di dosaggio di andexanet alfa (bassa o alta dose) in base allo specifico inibitore del fattore Xa ricevuto, la sua dose e il tempo trascorso dall'ultima assunzione (<8 ore, ≥8 ore, o sconosciuto): il regime a basso dosaggio comprendeva un bolo di 400 mg di andexanet alfa seguito da un'infusione di 480 mg, il regime ad alto dosaggio comprendeva un bolo di 800 mg di andexanet alfa seguito da un'infusione di 960 mg. Sono stati prelevati campioni di sangue per misurare l'attività anti-fattore Xa e la frazione non legata dell'anticoagulante prima del trattamento con andexanet alfa, alla fine del bolo, alla fine dell'infusione, ed a 4, 8 e 12 ore dopo l'infusione. Per i pazienti con emorragia intracranica, è stata eseguita una TC o risonanza magnetica prima del trattamento ed a 1 e 12 ore dopo il trattamento con andexanet alfa.

Gli endpoint coprimari di efficacia erano rappresentati dalla variazione percentuale rispetto al basale dell'attività anti-fattore Xa dopo il trattamento con andexanet e dalla percentuale di pazienti con eccellente o buona efficacia emostatica 12 ore dopo l'infusione di andexanet. Un comitato di aggiudicazione indipendente ha valutato l'efficacia emostatica basata su criteri prestabiliti (p. es., espansione del volume dell'ematoma per l'emorragia intracranica [eccellente o buono ≤35%] e la percentuale del calo di emoglobina/ematocrito per il sanguinamento del tratto gastrointestinale [eccellente o buono ≤20%]). La popolazione in studio includeva pazienti con livelli di attività anti-fattore Xa al basale superiori a soglie predefinite (≥75 ng/mL per apixaban e rivaroxaban, ≥40 ng/mL per edoxaban e ≥0,25 UI/mL per enoxaparina), livelli che sono stati giudicati conformi ai criteri di sanguinamento maggiore (definizione modificata della International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Gli endpoint di sicurezza erano rappresentati da morte, eventi trombotici e sviluppo di anticorpi verso andexanet o verso il fattore X e il fattore Xa nativi.

I pazienti inclusi avevano un'età media di 78 anni : il 54% erano di sesso maschile e l'81% era in terapia anticoagulante per fibrillazione atriale. Il 37% dei soggetti era in terapia con rivaroxaban, il 51% con apixaban, il 5% con enoxaparina ed il 8% con edoxaban. Il sanguinamento era prevalentemente intracranico (in 331 pazienti [69%]) o gastrointestinale (in 109 pazienti [23%]). Nei pazienti in terapia con apixaban, l'attività mediana anti-fattore Xa è diminuita da 146,9 ng /mL al basale a 10,0 ng /mL dopo il bolo di andexanet (riduzione del 93%); nei pazienti in terapia con rivaroxaban, il valore mediano è diminuito da 214,6 ng /mL a 10,8 ng / mL (riduzione del 94%); nei 28 pazienti in terapia con edoxaban l'attività anti-Xa si è ridotta da 121,1 ng/mL al basale a 24,4 ng/mL dopo il bolo (riduzione mediana del 71%). Un'emostasi eccellente o buona si è verificata complessivamente nell'80% dei

pazienti, senza differenze significative per età, sesso, tipo di anticoagulante, tipo di sanguinamento, o dosaggio di andexanet alfa. Entro 30 giorni, la morte è avvenuta in 75 pazienti (15,7%) e un evento trombotico in 50 (10,4%). La riduzione dell'attività anti-fattore Xa dal basale al nadir ha predetto in modo significativo l'efficacia emostatica nei pazienti con emorragia intracranica (area sotto la curva 0,62 [95% CI, 0,54-0,70]) ed è stata correlata con una minore mortalità nei pazienti di età <75 anni (P aggiustato=0,022; P non aggiustato=0,003); come atteso, è stata riscontrata una correlazione significativa tra efficacia emostatica e minore mortalità in tutti i pazienti in studio (P<0,001). Il potenziale endogeno mediano di trombina è tornato nell'intervallo normale entro 24 ore dalla fine del bolo di andexanet alfa per tutti gli inibitori del fattore Xa.

In conclusione, nei pazienti con sanguinamento maggiore associato all'uso di un inibitore del fattore Xa, il trattamento con andexanet alfa ha significativamente ridotto l'attività anti-fattore Xa e nell'80% dei pazienti ha determinato un'efficacia emostatica eccellente o buona a 12 ore. Nonostante l'assenza di un gruppo di controllo in questo studio, andexanet alfa ha dimostrato elevate percentuali di riduzione dell'attività anti-Xa e soprattutto di emostasi efficace, a discapito tuttavia, come atteso, di un incremento degli eventi trombotici.

In Italia, il farmaco è stato approvato dall' AIFA per l'uso ospedaliero nel giugno 2019 nei pazienti in terapia con apixaban e rivaroxaban, ma non con edoxaban. Tuttavia, l'utilizzo nella pratica clinica quotidiana del farmaco è limitato dagli elevati costi, dalla scarsa maneggevolezza (necessità di bolo ed infusione e non solo bolo come per idaracizumab), dal possibile rebound protrombotico (non chiarito dallo studio) e dall'attuale assenza di indicazione per il reverse nelle procedure di urgenza, tutti aspetti che lasciano ancora spazio all'impiego dei concentrati protrombinici. Lo studio ANNEXA-I (NCT03661528), confronterà l'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa rispetto alle terapie standard nel contesto dell'emorragia intracranica in pazienti in terapia con anticoagulanti anti fattore Xa: i risultati sono attesi a breve.

Bibliografia

1. Milling TJ ,Middeldorp S, Xu L, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023;147:1026–1038.