

Risultati preliminari dello studio AZALEA TIMI 71: ottimi risultati di safety per abelacimab

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: abelacimab, fattore XI, rivaroxaban, sanguinamento, fibrillazione atriale

E' stata recentemente resa nota la notizia della prematura sospensione dello studio AZALEA TIMI 71, a causa di "una riduzione schiacciante" dell'endpoint primario di sanguinamenti maggiori e non maggiori ma clinicamente rilevanti nei bracci abelacimab rispetto al braccio rivaroxaban. L'argomento è stato oggetto della presentazione scientifica tenutasi lo scorso 12 novembre al congresso dell'American Heart Association a Philadelphia, in cui il professor Christian Ruff, principal investigator del trial AZALEA TIMI 71, ha presentato i risultati preliminari dello studio. Si tratta di uno studio di fase II, randomizzato, controllato, condotto allo scopo di valutare la sicurezza e la tollerabilità di due dosi di abelacimab (150 mg e 90 mg, somministrate con un'iniezione sottocutanea una volta al mese) rispetto a rivaroxaban alla dose di 20 mg al giorno per os in pazienti con fibrillazione atriale (FA) a rischio di ictus da moderato ad elevato. L'endpoint primario dello studio era rappresentato da un composito di sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante e lo studio era stato progettato per continuare fino a quando almeno 166 pazienti non avessero sperimentato un endpoint primario. Sono stati randomizzati 1.287 pazienti in 95 centri in Nord America, Europa e Asia; l'età mediana era di 74 anni, il 44% dei pazienti erano di sesso femminile e il punteggio CHA2DS2-VASc mediano era 5. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up mediano di circa 21 mesi, prima della sospensione dello studio decisa dal comitato per il monitoraggio dei dati. I risultati confermano innanzitutto che abelacimab ha un'ottima attività anticoagulante in quanto la riduzione mediana del FXI rispetto ai livelli basali a 3 mesi è stata del 97% (IQR: da -50 a -99) nel gruppo abelacimab 90 mg e del 99% (IQR: da -98 a -99) nel gruppo abelacimab 150 mg. L'endpoint primario si è verificato in 8,1 per 100 pazienti-anno nel gruppo rivaroxaban, in 2,7 per 100 pazienti-anno nel gruppo abelacimab 150 mg (HR 0,33; IC 95% 0,19-0,55, $p < 0,0001$) e in 1,9 per 100 pazienti-anno nel braccio abelacimab 90 mg, (HR 0,23; IC 95% 0,13-0,42, $p < 0,0001$), con una riduzione degli eventi del 63% e del 77% rispettivamente. Anche considerandoli separatamente, gli eventi di bleeding si sono verificati con frequenza significativamente inferiore nei bracci abelacimab ad entrambi i dosaggi in studio: in particolare, nel braccio abelacimab 150 mg si è osservata una riduzione dei sanguinamenti maggiori del 74% e delle emorragie gastrointestinali del 93% rispetto al braccio rivaroxaban 20 mg mentre l'emorragia intracranica è stata rara e non significativamente diversa tra i tre gruppi. Per quanto riguarda l'endpoint secondario, rappresentato dall'incidenza di ictus ed embolia sistemica, ictus ischemico e morte per tutte le cause, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i tre bracci di trattamento anche se la scarsa numerosità degli eventi durante il follow-up non permette di trarre conclusioni definitive. Per quanto riguarda invece il beneficio clinico netto, un composito di ictus ischemico, embolia sistemica, sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante e morte per tutte le cause, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa a favore di abelacimab in entrambi i dosaggi rispetto a rivaroxaban ($P < 0,001$ in tutti i confronti). Infine, abelacimab è stato complessivamente ben tollerato e le reazioni nel sito di iniezione sono state rare.

I risultati di questo importante studio di fase II, ad oggi il più vasto trial in cui un inibitore del fattore XI sia stato confrontato con lo standard of care, indicano che entrambe le dosi testate

di abelacimab (90 mg e 150 mg al mese) sono superiori a rivaroxaban 20 mg al giorno nel ridurre gli eventi di sanguinamento tra i pazienti con FA e un punteggio CHA2DS2-VASc elevato.

Abelacimab è un anticorpo monoclonale altamente selettivo con duplice azione inibitoria contro il fattore XI e la sua forma attiva, il fattore XIa. Alla dose di 150 mg, somministrata per via sottocutanea una volta al mese, il farmaco mantiene un'inibizione del fattore XI pari a circa il 98%. Essendo un anticorpo monoclonale, abelacimab non richiede aggiustamenti della dose in base alla funzione renale o epatica e non è vincolato da alcuna interazione farmacodinamica.

Il farmaco, alla dose di 150 mg, è ora oggetto di studio in un ampio trial randomizzato di fase III, lo studio LILAC-TIMI 76, indetto allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di abelacimab rispetto al placebo nel prevenire il cardioembolismo in pazienti con FA ritenuti non idonei alla terapia anticoagulante attualmente disponibile dal medico responsabile, a causa dell'elevato rischio di sanguinamento, o per decisione del paziente stesso. I pazienti arruolati dovranno comunque avere almeno un fattore di rischio di sanguinamento come grave insufficienza renale, terapia concomitante con farmaci antiplastrinici per tutta la durata dello studio, storia di sanguinamento in un organo critico o altre condizioni associate ad un aumento del rischio di emorragia come uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), fragilità o frequenti cadute. Lo studio mira ad arruolare circa 1.900 pazienti provenienti da più di 400 centri in Nord America, Europa, America Latina, Medio Oriente e Asia. La FDA ha inoltre concesso ad abelacimab lo status Fast Track per il trattamento della trombosi venosa associata a cancro. Con i programmi di sperimentazione clinica in corso sia per la FA che per la trombosi associata al cancro, abelacimab è ad oggi l'unico inibitore del fattore XI in studio per il trattamento degli eventi tromboembolici arteriosi e venosi.

I risultati del trial AZALEA TIMI 71 hanno una notevole rilevanza clinica in quanto, come dichiarato dallo stesso Christian Ruff, "La capacità di abelacimab di prevenire la trombosi con un profilo di maggiore sicurezza e tollerabilità non solo migliorerà l'aderenza, ma fornirà anche ai medici la fiducia necessaria per estendere la terapia anticoagulante ai pazienti più vulnerabili che spesso sono sottotrattati o non trattati affatto". La domanda clinica essenziale, tuttora senza risposta, è quanto saranno efficaci abelacimab e gli altri inibitori del fattore XIa nel prevenire il cardioembolismo rispetto agli anticoagulanti attualmente disponibili nei pazienti con FA e se ridurranno gli eventi ischemici ricorrenti nei pazienti dopo sindrome coronarica acuta o TIA/ictus. Ma, per avere una risposta, dovremo attendere i risultati degli studi di fase III in corso, attesi nei prossimi anni. Se una strategia terapeutica anti-fattore XIa fornirà effettivamente un'efficace anticoagulazione con un effetto minore sull'emostasi, potremo essere in grado di estendere la nostra capacità di prevenire eventi trombotici indesiderati a più ampie popolazioni di pazienti, compresi quelli ad elevato rischio sia di sanguinamento che di trombosi (2) che, per la loro estrema fragilità, spesso rimangono fuori da ogni trattamento anticoagulante.

Bibliografia

1. Ruff CT. Abelacimab, a novel factor XI/XIa inhibitor, vs rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: primary results of the AZALEA-TIMI 71 randomized trial. Presented at: AHA 2023. November 12, 2023. Philadelphia, PA.

2. Lewis BS, Hasegawa K. Factor XIa inhibitors: collecting the clinical evidence. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* (2023): pvad076. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad076. Online ahead of print.