

Presentati i dati dell'analisi ad interim del trial ANNEXA-4: l'FDA approva andexanet alpha

Alla luce dei risultati dell'analisi ad interim del trial di fase III ANNEXA-4 (NCT02329327), presentati in occasione del 67° Congresso dell'American College of Cardiology, tenutosi ad Orlando lo scorso marzo, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha recentemente approvato andexanet alfa (Andexxa®) come antidoto per gli effetti anticoagulanti di rivaroxaban ed apixaban.

Andexanet alfa è un fattore Xa umano modificato ricombinante creato per antagonizzare specificamente gli effetti dei farmaci inibitori diretti ed indiretti del fattore Xa; l'antidoto, il cui effetto è stato studiato in precedenti studi di fase I e II, agisce come "esca" legandosi con il farmaco anti-Xa in circolo per consentire al fattore Xa autogeno di riprendere la normale attività pro-coagulante.

Lo studio ANNEXA-4 è attualmente in corso in 60 centri negli Stati Uniti, in Canada e in Europa. L'analisi ad interim è stata effettuata sui dati relativi a 227 pazienti, arruolati fino al 20 ottobre 2017; di essi, 117 assumevano apixaban, 90 rivaroxaban, 17 enoxaparina e 3 edoxaban. L'età media dei pazienti era 77 anni e circa la metà erano maschi; il 78% dei soggetti erano affetti da fibrillazione atriale, circa un quarto aveva un'insufficienza cardiaca, il 21% un precedente ictus e il 14% un precedente infarto miocardico.

I due endpoint co-primari del trial erano rappresentati dalla riduzione dell'attività del farmaco anti-Xa e dal raggiungimento di un'emostasi clinica entro 12 ore dalla somministrazione di andexanet. Tutti i pazienti arruolati avevano avuto un sanguinamento maggiore entro 18 ore dall'assunzione di uno dei quattro inibitori del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina): nella maggior parte dei casi si è trattato di un'emorragia intracranica (61%), e nel 27% dei casi di un sanguinamento gastrointestinale. Come da protocollo, tutti i pazienti hanno ricevuto un'iniezione di andexanet seguita da un'infusione di due ore del farmaco ad una dosaggio dipendente dal tipo di farmaco anti-Xa che il paziente stava assumendo e dal tempo trascorso dall'ultima somministrazione.

E' stata osservata una riduzione mediana dell'attività del farmaco anti-Xa dell'88% per i pazienti che assumevano rivaroxaban, del 91% per i pazienti che assumevano apixaban e del 75% per i pazienti che assumevano enoxaparina. Data la scarsa numerosità dei pazienti in studio che assumevano edoxaban, non è stato possibile trarre conclusioni sull'efficacia dell'antidoto in questo sottogruppo di soggetti. Un'emostasi clinica eccellente o buona è stata raggiunta nell'83% dei pazienti. Per quanto riguarda la sicurezza, a 30 giorni dalla somministrazione di andexanet, il 12% dei pazienti è deceduto e l'11% ha avuto un evento trombotico.

Secondo quanto affermato dal dr. Connolly, il principale sperimentatore del trial ANNEXA-4, in occasione della presentazione dei risultati, l'efficacia emostatica e il tasso di eventi trombotici sono risultati sovrapponibili a quelli del trial REVERSE AD con idarucizumab e dello studio Sarode 2013 con il concentrato protrombinico a 4 fattori in pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K. Inoltre, nel trial ANNEXA-4 sono stati arruolati pazienti ad elevato rischio trombotico ed emorragico (61% dei pazienti avevano avuto emorragia intracranica rispetto al 33% e 12%, rispettivamente, degli altri due studi).

Il principale limite del trial è rappresentato dal fatto che non si tratta di uno studio randomizzato e non include una popolazione di controllo. Tuttavia, sebbene uno studio controllato randomizzato offra prove potenzialmente più forti rispetto a un disegno di studio a braccio singolo, questo metodo è stato ritenuto impraticabile poiché andexanet è destinato ad essere utilizzato durante situazioni di emergenza, richiedendo una velocità di risposta che potrebbe essere difficile da ottenere con i protocolli di randomizzazione.

In conclusione, andexanet alpha si è dimostrato efficace nell'antagonizzare l'effetto anticoagulante dei farmaci anti-Xa, in una popolazione di pazienti ad alto rischio, con un profilo di sicurezza del tutto sovrapponibile a quello degli altri antidoti attualmente in uso nella pratica clinica.

Lo studio ANNEXA-4 è tuttora in corso; il termine del trial è stato fissato per novembre 2022. Andexanet alpha, da poco approvato dall'FDA per l'uso clinico, è destinato a modificare radicalmente l'approccio ai sanguinamenti maggiori in corso di terapia anticoagulante con farmaci anti-Xa.

L'approvazione dell'Agenzia Europea del farmaco (EMA) è attesa per i primi mesi del 2019.

FONTE PER L'ARTICOLO E LA PRESENTAZIONE SLIDE: *Congresso ACC 2018, Orlando – USA*