

## **Risultati finali dello studio ANNEXA-4: andexanet alfa è approvato per il reverse di apixaban e rivaroxaban**

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 sul *New England Journal of Medicine* i risultati dello studio prospettico, multicentrico, open label, (ANNEXA-4) (1) in cui sono stati valutati 352 pazienti con sanguinamento acuto maggiore entro 18 ore dalla somministrazione di un inibitore del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina).

I pazienti hanno ricevuto un bolo di andexanet, seguito da un'infusione di 2 ore. Lo studio aveva due endpoint coprimari di efficacia: la variazione percentuale rispetto al basale dell'attività anti-fattore Xa dopo il trattamento con andexanet e la percentuale di pazienti con eccellente o buona efficacia emostatica 12 ore dopo l'infusione di andexanet. 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 77 anni : l'80% era in terapia anticoagulante per fibrillazione atriale e il 17% per tromboembolismo venoso. Il 36% dei soggetti era in terapia con rivaroxaban, il 55% con apixaban, il 6% con enoxaparina ed il 3% con edoxaban. Il sanguinamento era prevalentemente intracranico (in 227 pazienti [64%]) o gastrointestinale (in 90 pazienti [26%]). Nei pazienti in terapia con apixaban, l'attività mediana anti-fattore Xa è diminuita da 149,7 ng per mL al basale a 11,1 ng per mL dopo il bolo di andexanet (riduzione del 92%); nei pazienti in terapia con rivaroxaban, il valore mediano è diminuito da 211,8 ng per mL a 14,2 ng per mL (riduzione del 92%); nei 16 pazienti che erano in terapia con enoxaparina l'attività anti-Xa si è ridotta da 0.48 U/mL al baseline a 0.15 U/mL dopo il bolo (riduzione del 75%). Un'emostasi eccellente o buona si è verificata in 204 su 249 pazienti (82%). Entro 30 giorni, la morte è avvenuta in 49 pazienti (14%) e un evento trombotico in 34 (10%).

In conclusione, nei pazienti con sanguinamento maggiore acuto associato all'uso di un inibitore del fattore Xa, il trattamento con andexanet ha notevolmente ridotto l'attività anti-fattore Xa e l'82% dei pazienti ha avuto 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 Europa, andexanet alfa ha ottenuto una "autorizzazione subordinata a condizioni" per i pazienti in terapia con apixaban e rivaroxaban, ma non con edoxaban poiché i dati su questa molecola sono stati ritenuti insufficienti. In Italia, il farmaco è stato approvato dall' AIFA per l'uso ospedaliero nel giugno 2019.

Dopo l'introduzione nella pratica clinica di idaracizumab, l'arrivo di andexanet alfa determinerà un'ulteriore rivoluzione nella terapia con gli anticoagulanti orali diretti: la "mancanza dell'antidoto", infatti, ha costituito da sempre la maggior preoccupazione nell'utilizzo di questa nuova classe di farmaci da parte dei medici, notoriamente angustiati dalle possibili complicanze emorragiche in corso di terapia. Tuttavia, il presumibile elevato costo, potrebbe limitare la disponibilità e l'uso di questo antidoto.

### **Bibliografia**

1. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *NEJM* 2019; 380 (14), 1326-1335.