

Asundexian versus apixaban nei pazienti con FANV ad alto rischio emorragico: lo studio PACIFIC-AF

Il principale vantaggio dell'uso degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), a fronte di un'efficacia sovrapponibile al warfarin, è senza dubbio la riduzione del rischio di emorragia, in particolar modo endocranica, connessa alla terapia; tuttavia, il rischio di sanguinamento, anche con questi farmaci, non è azzerato, soprattutto a carico del tratto gastrointestinale. Negli ultimi anni, osservazioni su modelli animali e umani hanno dimostrato con sempre maggiore evidenza come l'inibizione del fattore XI della coagulazione possa essere una buona strategia per prevenire o trattare la trombosi, senza deprimere eccessivamente il processo emostatico, riducendo così il rischio emorragico. Dopo i dati incoraggianti su abelacimab e milvexian per la prevenzione del tromboembolismo venoso nella chirurgia ortopedica maggiore, sono stati da poco resi noti su Lancet i risultati dello studio PACIFIC-AF (1) in cui asundexian, una piccola molecola inibente l'attività del fattore XI, è stato confrontato con apixaban in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) ad alto rischio emorragico. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 2, condotto in 93 centri in 14 paesi in Europa, Canada e Giappone che ha coinvolto pazienti con FANV di età pari o superiore a 45 anni, con punteggio CHA2DS2-vasc di almeno 2 se maschi o almeno 3 se femmine e con almeno un fattore di rischio di sanguinamento (storia di emorragie che abbiano richiesto cure mediche nei 12 mesi precedenti, velocità di filtrazione glomerulare stimata di 30–50 ml/min o concomitante terapia con anti-aggreganti). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una delle due dosi in studio di asundexian (20 mg o 50 mg in monosomministrazione giornaliera) o il dosaggio standard di apixaban (1:1:1) per 12 settimane; a 14-21 giorni dal termine della terapia è stata eseguita una visita di follow up. Inoltre, a 4 e 12 settimane sono stati eseguiti prelievi ematici per studio farmacocinetico e farmacodinamico.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato da un composito di sanguinamento maggiore, o non maggiore ma clinicamente rilevante secondo i Criteri della Società Internazionale di Trombosi e l'Emostasi; gli endpoint di efficacia erano del tutto esplorativi ed hanno incluso un composito di ictus ischemico, embolia sistemica, infarto del miocardio o morte cardiovascolare.

L'analisi ha incluso 753 pazienti in totale (249 hanno ricevuto asundexian 20 mg, 254 asundexian 50 mg e 250 apixaban). L'età media dei partecipanti era di 73,7 anni, 309 (41%) erano di sesso femminile, 216 (29%) avevano una insufficienza renale cronica ed il punteggio CHA2DS2-VASc medio era 3,9. Dall'analisi farmacocinetica è emerso che asundexian 20 mg ha prodotto una riduzione delle concentrazioni del FXIa dell'81% a valle e del 90% a picco; asundexian 50 mg ha determinato una riduzione delle concentrazioni di FXIa del 92% a valle e del 94% a picco. L'endpoint primario si è verificato in 3 casi nel braccio asundexian 20 mg, in 1 caso nel braccio asundexian 50 mg e in 6 casi nel braccio apixaban. Nel complesso, non vi sono stati episodi di sanguinamento maggiore e, in generale, i tassi di sanguinamento sono stati più bassi nei pazienti trattati con asundexian rispetto ad apixaban. Per quanto riguarda gli endpoint di efficacia, 2 eventi trombotici si sono verificati nel braccio asundexian 20 mg, 4 nel braccio asundexian 50 mg, e 3 nei pazienti in terapia con apixaban. In generale, il tasso complessivo di eventi avversi è stato simile nei tre gruppi di trattamento: 118 (47%) con asundexian 20 mg, 120 (47%) con asundexian 50 mg e 122 (49%) con apixaban. In conclusione, asundexian ai dosaggi di 20 mg e 50 mg una volta al giorno ha determinato tassi più bassi di sanguinamento rispetto alla dose standard di apixaban, con un'inibizione dell'attività di fattore XIa quasi completa. I risultati del trial PACIFIC-AF rivestono un'importante rilevanza clinica in quanto si tratta del primo studio randomizzato a identificare un minor rischio di sanguinamento con un nuovo anticoagulante orale rispetto ad apixaban che, tra i DOAC, è quello con il profilo di sicurezza più vantaggioso. Questo dato è ancora più notevole se si considera che si è verificato in una popolazione di pazienti selezionati ad alto rischio di sanguinamento e permette di supporre che il farmaco potrebbe essere utilizzato con sicurezza nella fase acuta dell'ictus cardioembolico che, come sappiamo, è caratterizzato da un alto tasso di trasformazione emorragica rispetto all'ictus aterotrombotico. Inoltre, asundexian offre, rispetto ad apixaban, il vantaggio della monosomministrazione giornaliera ed è stato ben tollerato dai pazienti, con un'ottima aderenza alla terapia.

Il trial pone pertanto le basi per un successivo studio di fase III in cui si attende che sia confrontata l'efficacia di asundexian per la prevenzione del cardioembolismo nei pazienti con FANV rispetto allo standard of care.

Bibliografia

1. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022; 399: 1383–1390.