Nuovi anticoagulanti orali: Oscure nubi sull’azzurro cielo

Data 16 ottobre 2016
Categoria cardiovascolare

IFATTI
I nuovi Anticoagulanti orali (NAO) sono un gruppo di farmaci che ha destato molto interesse per la loro asserita superiorità rispetto al Warfanin, in particolare per ciò che concerne le minori probabilità di sanguinamento, e per la possibilità di somministrarli senza necessità di monitoraggio ematico.
La redazione di Pillole ha seguito con attenzione questi nuovi farmaci, dedicandovi vari approfondimenti consultabili con la funzione “Cerca nel sito”: ne richiamiamo alcune di particolare interesse (P 1-5)
I più noti tra questi farmaci sono il Dabigatran, l’Apixaban ed il Rivaroxaban;il Dabigatran esercita l'attività anticoagulante come potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina : agisce inibendo sia la trombina libera circolante che quella legata al coagulo di fibrina ed è anche in grado di ridurre l'aggregazione piastrinica stimolata dallatrombina.
Il Rivaroxaban e l’Apixaban inibiscono invece selettivamente il fattore Xa della coagulazione bloccando quindi contemporaneamente la via intrinseca e la via estrinseca della cascata coagulativa. In tal modo viene inibita sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Apixaban e Rivaroxaban non hanno effetti inibitori sulla trombina e non agiscono in alcun modo sulla aggregazione delle piastrine.
I NAO hanno destato grande interesse in quanto gli studi che ne hanno consentito la approvazione da parte della FDA (Food and Drug Administration) americana e della EMA (European Medicines Agency) europea hanno dimostrato nella fibrillazione atriale una attività anticoagulante non inferiore al Warfanin per ciò che concerne la prevenzione di ictus e di fenomeni tromboembolici, con probabilità di complicanze emorragiche asserite inferiori al Warfanin: inoltre, secondo i produttori non è necessario né ricorrere al monitoraggio plasmatico della attività anticoagulante, né variare frequentemente il dosaggio ematico che viene semplicemente adattato alla massa corporea ed alla funzionalità renale.
Tuttavia alcuni mesi dopo la immissione in commercio in USA ed in Europa emersero nuovi dati sul Dabigatran che evidenziavano sanguinamenti più importanti e frequenti rispetto agli studi di registrazione e mettevano in dubbio la sicurezza del farmaco in assenza di una sistematica titolazione ematica.(1,2,3)
A circa un anno di distanza notizie ancora più inquietanti emergono da indagini sul rivaroxaban . Il rivaroxaban è stato approvato dalla FDA e dalla Ema sulla base di un grande studio effettuato su 14000 pazienti (studio Rocket) che dimostrava che il farmaco era efficace quanto il Warfanin nel prevenire ictus e fenomeni tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, con una minore incidenza di emorragie intracraniche e di decessi(4): da sottolineare tuttavia che il costo dei NAO è da 50 a 100 volte superiore al costo del Warfanin, a seconda del dosaggio di Warfanin utilizzato.
Nel corso delle indagini di registrazione del Rivaroxaban due consulenti della FDA manifestarono parere contrario alla approvazione del farmaco in quanto il gruppo di pazienti posto in terapia con Warfarin risultava mal controllato dalla terapia,con manifestazioni cliniche tanto di sovra- che di sottodosaggio. (5-7)
Il TTR medio (Time in Therapeutics Range), ovvero il periodo di tempo nel quale la attività anticoagulante era all'interno dell'intervallo di sicurezza (INR compreso tra 2 e 3), era solo del 55%, un valore basso per studi di questa importanza ed inferiore anche ai risultati ottenibili in una buona pratica clinica; anche un esperto della EMA europea riscontrò discrepanze di possibile rilevanza clinica nel 35% dei campioni testati per il INR.(8)
Nel corso di più approfonditi esami dei dati dello studio Rocket venne rilevato che il sistema di controllo rapido del INR utilizzato nei checkpoint dello studio non era preciso e rigoroso come uno studio di tale portata avrebbe richiesto: i consulenti della FDA osservavano che il gruppo di controllo era un gruppo che portava ad una sottostima di efficacia e sicurezza del warfanin e di conseguenza ad una sovrastima di efficacia e sicurezza del rivaroxaban. (6,7,9)
Esperti internazionali iniziarono a chiedere un riesame dei dati dello studio da parte di ricercatori indipendenti o di agenzie pubbliche ma fino ad ora le ditte farmaceutiche che hanno finanziato lo studio non hanno accettato la richiesta. (10,11)

Come possiamo valutare queste inquietanti notizie

Se quanto dimostrato dagli studi di registrazione dei nuovi anticoagulanti orali ed in particolare dallo studio Rocket corrisponde alla realtà dei fatti vi sono fondati motivi per utilizzare questi farmaci in tutti i casi in cui la terapia con il Warfanin comporti rischi elevati per il paziente. Questi nuovi inquietanti dati tuttavia, scoperti da ricercatori indipendenti ma tenuti inizialmente nascosti e minimizzati dalle aziende produttrici (3,11),rendono plausibile una sovra valutazione della efficacia del rivaroxaban ed una sottovalutazione dei suoi effetti collaterali. Non è infatti accettabile che si consideri adeguato il gruppo di controllo con warfanin ove l'INR solo del 55% del periodo di studio era all'interno dell'intervallo terapeuticamente utile, un valore considerevolmente al di sotto di quello ottenibile con una buona pratica clinica.
Questo semplice ma importante dato non consente certo di concludere che un grande studio come il Rocket sia stato manipolato o comunque pilotato: tuttavia è un dato di fatto che il trattamento insoddisfacente del gruppo di controllo che assumeva il warfanin ha indirettamente ma significativamente enfatizzato l'efficacia e la tollerabilità del rivaroxaban.

CONCLUSIONI

I nuovi anticoagulanti orali sono farmaci sicuramente efficaci, ma non è chiaro se il rapporto efficacia-sicurezza sia migliore di quello del warfanin; il prezzo inoltre è considerevolmente elevato. Riserve sulla reale sicurezza del dabigatran sono state ripetutamente formulate ed ora emergono dati inquietanti in merito allo studio che ha consentito la immissione in commercio del rivaroxaban : potrebbe esserne stata sovrastimata l'efficacia e sottovalutata la sicurezza. La richiesta di alcuni ricercatori indipendenti, sostenuta anche da prestigiose riviste internazionali (10,11) di riesaminare i dati originali dello studio è senza dubbio giustificata.
Ma per comprendere se le oscure nubi sul cielo dei NAO si potranno diradare o saranno foriere di tempeste, sono necessari altri studi indipendenti di farmacovigilanza condotti su ampie casistiche.
Prima di usare questi farmaci su larga scala dobbiamo sapere con certezza se i costosi nuovi anticoagulanti orali, oltre ad essere indubbiamente efficaci, siano davvero sicuri.

Riccardo De Gobbi

Bibliografia

Pillole
1) www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=6146
2) www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=6185
3) www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=6418
4) http://www.pillole.org/public/aspnuke/print.asp?print=news&pID=6042
5) http://www.pillole.org/public/aspnuke/print.asp?print=news&pID=6043

Articoli
1) Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. BMJ 2014;349:g4747.
2) Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. BMJ 2014;349: g4517.
3) Cohen D.: Dabigatran: how the drug company withheld important Analyses BMJ 2014;349:g4670 doi: 10.1136/bmj.g4670
4) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638 pmid:21830957
5) FDA. Alere INRatio and INRatio2 PT/INR monitor system (professional and prescription home use)—falsely low INR test results. 5 Dec 2014. http://www.fda.gov/MedicalDevices/ Safety/ListofRecalls/ucm429496.htm
6) Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA. ROCKET AF Executive Committee and Investigators. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF Trial. N Engl J Med 2016;374:785-8. doi:10.1056/NEJMc1515842 pmid:26839968.
7) Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA. ROCKET AF Executive Committee, Steering Committee,and Investigators. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. N Engl J Med 2016;375:390-1. doi:10.1056/NEJMc1604020 pmid:27433844.
8) European Medicines Agency. Assessment report: Xarelto. 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500201726.pdf
9) Powell JR. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. N Engl J Med 2016;375:390. doi:10.1056/NEJMc1604020pmid:27433845.
10) Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? BMJ 2016;352:i575. doi:10.1136/bmj.i575 pmid:26843102
11) Cohen D. : Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial BMJ 2016;354:i5131 doi: 10.1136/bmj.i5131