

Αναστολείς παράγοντα XI. Ένα υποσχόμενο ασφαλές όπλο στην αντιπηκτική αγωγή, είναι όμως αποτελεσματικό; Δεδομένα από μελέτες φάσης II και III

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΑΛΟΓΕΡΑ¹,
ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ Ε. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ²,
ΑΘΗΝΑ ΜΠΑΤΣΟΥΛΗ², ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΞΥΔΩΝΑΣ²

¹ Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα

² Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ελλάδα

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων:

Οι συγγραφείς Παντελεήμων Ε. Παπακωνσταντίνου, Αθηνά Μπατσούλη και Σωτήριος Ξυδώνας συμμετέχουν ως ερευνητές στη μελέτη OCEANIC-AF που χρηματοδοτείται από την εταιρεία Bayer.

Λέξεις ευρετηρίου

κολπική μαρμαρυγή, αντιπηκτική αγωγή, αναστολείς παράγοντα XI, μελέτες φάσης III, OCEANIC-AF, Asundexian

Επικοινωνία

Παντελεήμων Παπακωνσταντίνου, MD, MSc, PhD
Β' Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
Υψηλάντου 45-47, ΤΚ 10676, Αθήνα
Τηλ: +30 6948050600
E-mail: pantelispapakon@gmail.com

Η αρτηριακή και φλεβική θρομβοεμβολή αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη, όπως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ασθενείς με παρατεταμένη κατάκλιση ύστερα από μια χειρουργική επέμβαση. Η χρήση των αντιπηκτικών, με προσθήκη τα τελευταία χρόνια και των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών [Direct Oral Anticoagulants (DOACs)], στοχεύει κυρίως στην αναστολή της θρομβίνης και του παράγοντα Χα, προστατεύοντας σε μεγάλο βαθμό από τη συστηματική εμβολή και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ). Ωστόσο, οι αιμορραγικές επιπλοκές, τόσο οι ελάσσονες όσο και οι μείζονες, δεν είναι σπάνιες ακόμη και με τη χορήγηση μειωμένων δόσεων αντιπηκτικής αγωγής, και οδήγησαν στην ανάγκη αναζήτησης αντιπηκτικών παραγόντων με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγιών. Το πεδίο της έρευνας τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί στη μελέτη φαρμάκων που αναστέλλουν τον παράγοντα XI (Factor XI, FXI), ύστερα από παρατηρήσεις ατόμων με γενετικές μεταλλάξεις, που οδηγούν σε ελαττωμένα επίπεδα του παράγοντα XI. Τα άτομα αυτά φάνηκε πως παρουσίαζαν χαμηλό κίνδυνο για ΙΑΕΕ, αλλά όχι αυξημένο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία. Αντίθετα υψηλά επίπεδα του FXI αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.¹

Τα πρώτα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες των παραγόντων αυτών ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αναδεικνύοντας ένα καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Μεγάλες μελέτες φάσεις III βρίσκονται σε εξέλιξη, με τη χρήση των νέων αυτών παραγόντων να βρίσκεται στο επίκεντρο των μελετών αντιπηκτικής αγωγής. Παρόλα αυτά, η πρώιμη διακοπή της μελέτης OCEANIC-AF έθεσε ερωτηματικά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων για τη πρόληψη του ΙΑΕΕ σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζουμε τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια καθώς και τις εν εξελίξει κλινικές μελέτες των αναστολέων του FXI.

Παράγοντας XI

Ο FXI ανήκει στο ενδογενές μονοπάτι του κατάρρακτη της πήξης και σε περίπτωση βλάβης αυτού, το εξωγενές και το κοινό μονοπάτι παραμένουν ανεπηρέαστα. Συνεπώς, ο FXI παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη σταθεροποίηση του θρόμβου, αλλά δευτερεύοντα ρόλο στην αιμόσταση. Έτσι, η αναστολή αυτού πιθανά μειώνει τις θρομβώσεις, χωρίς να επάγει την αιμορραγία. Ακόμη και στην περίπτωση της πλήρους ανεπάρκειας του FXI (αιμορροφιλία C), οι ασθενείς βιώνουν ηπιότερες αιμορραγίες συγκριτικά με την αιμορροφιλία A και B, που οφείλεται σε έλλειψη των παραγόντων VIII και IX, αντίστοιχα.²

Η αντιπηκτική δράση μπορεί να ασκηθεί είτε μέσω σύνδεσης και αναστολής του πρόδρομου FXI ή του ενεργοποιημένου FXI (FXI-activated, FXIa), είτε μέσω αναστολής της σύνθεσης του μεταγραφικού mRNA που προκύπτει με τη μεσολάβηση του ενεργοποιημένου παράγοντα XII (FXIIa).^{2,3} Οι κατηγορίες φαρμάκων που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα αντινοσηματικά νουκλεοσιδία και οι μικρομοριακοί αναστολείς FXIa από του στόματος.

Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα ασκούν την αντιπηκτική τους δράση αναστέλλοντας την ενεργοποίηση είτε του FXI, είτε του FXIa, είτε και των δύο. Δεδομένα από μελέτες παρέχονται κυρίως για το Abelacimab, το Osocimab και το Xisomab. Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το MK-2060 και το REGN9933, βρίσκονται σε πρωιμότερα στάδια μελέτης.³

Abelacimab. Το Abelacimab συνδέεται στον FXI, προλαμβάνοντας την ενεργοποίησή του και μειώνοντας άμεσα τα λειτουργικά επίπεδά του. Επιπλέον, σύντομα μετά τη χορήγηση αυξάνει τα επίπεδα της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και παρουσιάζει χρόνο ημίσειας ζωής μεταξύ 25 και 30 ημερών, που επιτρέπει τη χορήγηση άπαξ δόσης για μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη. Η μελέτη φάσης II ANT-005 TKA που δημοσιεύθηκε το 2021 μελέτησε το Abelacimab συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν Abelacimab άπαξ

ενδοφλεβίως σε δόση 30 mg ή 75 mg ή 150 mg ή ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως την ημέρα. Τα πρωτογενή σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αφορούσαν την εκδήλωση φλεβοθρόμβωσης και αιμορραγιών, αντίστοιχα, στις 30 ημέρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν τη συμμετοχή του FXI στη μετεγχειρητική ανάπτυξη φλεβοθρόμβωσης και επιπλέον τη μη κατωτερότητα του Abelacimab στη δόση των 30 mg και την ανωτερότητα στις δόσεις των 75 mg και 150 mg έναντι της ενοξαπαρίνης 40 mg, καθιστώντας το ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετεγχειρητικά της αρθροπλαστικής γόνατος.⁴ Σε ασθενείς 55 ετών και άνω με κοιλιακή μαρμαρυγή και μέτριο προς υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο διεξήχθη η AZALEA-TIMI 71 (NCT04755283), μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II που συνέκρινε τη μηνιαία χορήγηση Abelacimab σε δόσεις 150 mg και 90 mg υποδορίως με τη ριβαροξαμπάνη. Στις 14 Σεπτεμβρίου 2023 ανακοινώθηκε η πρώτη διακοπή της μελέτης λόγω μεγαλύτερης εκ της αναμενόμενης μείωσης των αιμορραγικών επεισοδίων στην ομάδα του Abelacimab, που αφορούσε και στις δύο δόσεις. Το Abelacimab έχει λάβει ένδειξη για συμμετοχή σε μελέτες φάσης III και αναμένονται τα αποτελέσματα αυτών.

Osocimab. Το Osocimab συνδέεται με τον FXIa και αποτρέπει την ενεργοποίηση του παράγοντα IX (FIX), που φυσιολογικά ακολουθεί. Παρουσιάζει ταχέως θεραπευτικά επίπεδα που ελέγχονται μέσω aPTT και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, 30 με 44 ημέρες. Συνεπώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άπαξ δόση μετεγχειρητικά, όπως και το Abelacimab. Το 2020 δημοσιεύθηκε η μελέτη FOXTROT φάσης II, που συνέκρινε διαφορετικές δόσεις Osocimab προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά με ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως ανά ημέρα και απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με αρθροπλαστική γόνατος. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν όμοια με τα αντίστοιχα της μελέτης ANT-005 TKA, αλλά με σχετικά μικρότερο διάστημα παρακολούθησης (~10-13 ημέρες). Η μελέτη έδειξε ότι οι μετεγχειρητικές δόσεις των 0,6 mg/kg, 1,2 mg/kg και 1,8 mg/kg παρουσίασαν μη κατωτερότητα, ενώ η προεγχειρητική δόση των 1,8 mg/kg παρουσίασε ανωτερότητα συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη.⁵

Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι εν-

θαρρυντικά, ωστόσο απαιτούνται μελέτες με διπλό-τυφλό σχεδιασμό και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να τεκμηριωθούν τα ανωτέρω. Επιπλέον η FOXTROX συμπεριέλαβε ασθενείς που έλαβαν μόνο γενική αναισθησία.^{4,5}

Xisomab 3G3 (AB023). Το Xisomab ασκεί την αντιθρομβωτική του δράση μέσω σύνδεσης με τον FXIa, αποτρέποντας την ενεργοποίηση από τον FXIIa και έχει μελετηθεί λιγότερο συγκριτικά με τα άλλα μονοκλωνικά αντισώματα. Μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης I σε 21 υγιείς εθελοντές που δημοσιεύτηκε το 2019,⁶ ακολούθησε μελέτη φάσης II σε 24 ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι έλαβαν διαφορετικές δόσεις του Xisomab κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης έναντι του placebo, χωρίς τη χρήση ηπαρίνης. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά για το μονοκλωνικό αντίσωμα, αφού αναδείχθηκαν λιγότερα θρομβωτικά επεισόδια, μείωση της CRP και μικρότερο ποσοστό απώλειας καλίου και σιδήρου, λόγω παγίδευσης αυτών στα φίλτρα του συστήματος αιμοκάθαρσης.⁷ Μια ακόμη μελέτη φάσης II βρίσκεται σε εξέλιξη και πραγματεύεται την πρόληψη της θρόμβωσης σχετιζόμενης με καθετήρα σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και τα αποτελέσματα αναμένονται το 2024 (NCT04465760).

Αντιγονιμιακά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides, ASOs)

Το ISI 416858 είναι δεύτερης γενιάς αντιγονιμιακό ολιγονουκλεοτίδιο που συνδέεται στο mRNA του FXI στο ήπαρ, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την ηπατική σύνθεση και τα κυκλοφορούντα επίπεδα του FXI. Δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, αλλά αυξάνει το aPTT. Σε αντίθεση όμως με τα μονοκλωνικά αντισώματα που επιτυγχάνουν ταχέως θεραπευτικά επίπεδα, το ISI 416858 παρουσιάζει καθυστερημένη εμφάνιση αυτών. Για το λόγο αυτό πρέπει να ξεκινά η χορήγηση τέσσερις εβδομάδες πριν τη χρονική στιγμή που απαιτείται η θρομβοπροφύλαξη. Η μελέτη φάσης II FXO-ASOTKA συμπεριέλαβε 300 ασθενείς που υποβλήθηκαν προγραμματισμένα σε αρθροπλαστική γόνατος και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές δόσεις ISI 416858 (200 και 300 mg) συγκριτικά με ενοξαπαρίνη 40 mg. Το

δοσολογικό σχήμα που ακολουθήθηκε για το ISI 416858 ήταν το εξής: τρεις δόσεις την πρώτη εβδομάδα (ημέρα 1, 3 και 5), εν συνεχεία τέσσερις δόσεις, μια ανά εβδομάδα (ημέρα 8, 15, 22 και 29), μια δόση την ημέρα του χειρουργείου (ημέρα 36) και μια τελευταία δόση μετεγχειρητικά (ημέρα 39) υποδορίως. Η ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε σε δόση 40 mg ανά ημέρα υποδορίως με έναρξη, είτε το βράδυ προ της επέμβασης είτε 6-8 ώρες μετεγχειρητικά για τουλάχιστον οκτώ ημέρες μετά. Στο σύνθετο καταληκτικό σημείο συμπεριλήφθηκε ως σημείο αποτελεσματικότητας η εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής και ως σημείο ασφαλείας οι αιμορραγικές επιπλοκές. Η μελέτη ανέδειξε τη μη κατωτερότητα του ISI 416858 στη δόση των 200 mg και την ανωτερότητα του σκευάσματος στη δόση των 300 mg έναντι της ενοξαπαρίνης.

Συνεπώς, το ISI 416858 αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης φλεβοθρόμβωσης, ωστόσο δεν έχει ελεγχθεί σε μεγαλύτερες, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες. Επιπλέον, η χρήση του περιορίζεται σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, ώστε να είναι εφικτή η έναρξη της αγωγής 36 ημέρες πριν το χειρουργείο.⁸

Ένα δεύτερο αντιγονιμιακό νουκλεοτίδιο, το IONIS-FXIRX χορηγήθηκε στα πλαίσια τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης II σε 49 ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με στόχο πιθανή μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων σε δόσεις 200 mg και 300 mg συγκριτικά με το placebo για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ικανοποιητική μείωση της δραστηριότητας του FXI στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την ανάδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.⁹

Μικρομοριακοί αναστολείς FXIa από το στόμα

Οι αναστολείς FXIa από το στόμα δρουν μέσω σύνδεσης στον FXIa, η οποία οδηγεί σε αναστολή της δραστηριότητας του. Κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι το Milvexian και το Asundexian.

Milvexian. Το Milvexian παρουσιάζει γρήγορη απορρόφηση με μέγιστη δράση στις 2-4 ώρες και χρόνο ημίσειας ζωής στις 12 ώρες. Μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 με πολύ χαμηλή νεφρική απέκκριση (<20%), γεγονός που το καθιστά πιθανά ως ιδανική επιλογή και για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, αυξάνει τα επίπεδα του aPTT με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Η AXIOMATIC-TKR είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II που συνέκρινε διαφορετικές δόσεις Milvexian με ενοξαπαρίνη 40 mg ημερησίως σε 1242 ασθενείς που υποβλήθηκαν προγραμματισμένα σε αρθροπλαστική γόνατος με στόχο την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετεγχειρητικά. Στα κύρια καταληκτικά σημεία εντάχθηκαν η φλεβοθρόμβωση (σημείο αποτελεσματικότητας) και η αιμορραγία (σημείο ασφάλειας). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το Milvexian είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και μάλιστα σε μεγαλύτερες δόσεις παρατηρήθηκαν λιγότερες και μικρότερης έκτασης φλεβοθρομβώσεις συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη.¹⁰ Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με αυτά των μελετών για το αντιπηκτικό νουκλεοσιδίδιο και τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το Abelacimab, τονίζοντας την αξία της αναστολής του FXI κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από αρθροπλαστική γόνατος.^{4,8,10}

Το Milvexian μελετήθηκε επιπλέον και σε ασθενείς με ΙΑΕΕ με στόχο την αποφυγή της εκδήλωσης νέου ΙΑΕΕ, έχοντας ως δεδομένο πως ασθενείς με ανεπάρκεια FXIa εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ. Η μελέτη AXIOMATIC-SSP είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης II, η οποία συμπεριέλαβε 2366 ασθενείς με πρόσφατο (εντός 48ώρου) μη καρδιοεμβολικό ΙΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν διαφορετικές δόσεις Milvexian συγκριτικά με placebo αγωγή για 90 ημέρες. Παράλληλα, έλαβαν ασπιρίνη 100 mg για 90 ημέρες και κλοπιδογρέλη 75 mg για τις πρώτες 21 ημέρες. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αφορούσε στην εκδήλωση ΙΑΕΕ ή την εμφάνιση εμφράκτου στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στις 90 ημέρες. Το καταληκτικό σημείο ασφαλείας εξέτασε την εκδήλωση αιμορραγίας.¹ Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο Ευρωπαϊκό Καρδιολογικό Συνέδριο το 2022 και φάνηκε ότι η προσθήκη του Milvexian,

αν και δε μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, ελάττωσε αριθμητικά την εκδήλωση των ΙΑΕΕ, χωρίς να αυξήσει τα αιμορραγικά συμβάματα.¹¹

Asundexian. Το Asundexian εμφανίζει παρόμοια φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική συμπεριφορά με το Milvexian και το 2022 δημοσιεύθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II, η PACIFIC-AF, η PACIFIC-Stroke και η PACIFIC-AMI, που ανέδειξαν το Asundexian ως πιθανή επιλογή για πρόληψη νέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, πρόσφατο ΙΑΕΕ και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αντίστοιχα.

Πιο αναλυτικά, η PACIFIC-AF συνέκρινε δύο διαφορετικές δόσεις του Asundexian (20 mg και 50 mg ημερησίως) με την απιξαμπάνη 5 mg και 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc score ≥ 2 σε άνδρες και ≥ 3 σε γυναίκες. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκαν οι αιμορραγικές επιπλοκές (μείζονες ή κλινικά σχετιζόμενες μη μείζονες). Η μελέτη έδειξε ότι η αναστολή του FXIa ήταν εξίσου αποτελεσματική και με τις δύο δόσεις του Asundexian και οδήγησε σε σημαντικά λιγότερες αιμορραγικές εκδηλώσεις.¹²

Η PACIFIC-Stroke συμπεριέλαβε 1808 ασθενείς με πρόσφατο μη-καρδιοεμβολικό ΙΑΕΕ, παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ εγκεφαλικό έμφρακτο απεικονισμένο σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και συγκρίθηκαν τρεις διαφορετικές δόσεις Asundexian (10 mg, 20 mg και 50 mg ημερησίως) μεταξύ τους και με το placebo ύστερα από χορήγηση διάρκειας 26-52 εβδομάδων συμπληρωματικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, που εξετάστηκε ήταν όμοιο με της μελέτης AXIOMATIC-SSP, η οποία αφορούσε πληθυσμό ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το Asundexian δεν κατάφερε να μειώσει τα ΙΑΕΕ και τα σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα. Ωστόσο, post hoc αναλύσεις ανέδειξαν την υπεροχή του Asundexian στη δόση των 50 mg έναντι του placebo, όσον αφορά τα υποτροπιάζοντα ΙΑΕΕ, χωρίς να σημειωθεί αύξηση στις αιμορραγίες.¹³

Η PACIFIC-AMI μελέτησε το Asundexian στις ίδιες δόσεις με την PACIFIC-Stroke συγκριτικά με placebo και σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπετα-

λιακή αγωγή (ασπιρίνη μαζί με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αφορούσε στην εκδήλωση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου και θρόμβωσης stent, ενώ το καταληκτικό σημείο ασφάλειας στα αιμορραγικά επεισόδια. Η μελέτη ανέδειξε τη δοσοεξαρτώμενη αναστολή FXIa χωρίς σημαντική αύξηση στα αιμορραγικά και ισχαιμικά επεισόδια και η δόση των 50 mg έλαβε έγκριση για μελέτη φάσης III για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα.¹⁴

Μελέτες φάσης III

Οι FXI που βρίσκονται σε στάδιο μελέτης III είναι το Asundexian, το από του στόματος αντιπηκτικό Milvexian και το υποδορίως χορηγούμενο Abelacimab (**Πίνακας 1**). Στις αρχές του 2023 εντάχθηκε ο πρώτος ασθενής στη μελέτη LILAC-TIMI 76 (NCT05712200). Η μελέτη αυτή είναι μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III και έχει ως στόχο τη σύγκριση του Abelacimab με placebo ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τις τρέχουσες διαθέσιμες επιλογές όσον αφορά την αντιπηκτική θεραπεία. Η χορήγηση θα γίνεται σε μηνιαία βάση υποδορίως. Η μελέτη ASTER (NCT05171049) αφορά ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή και συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Abelacimab σε σχέση με την απιξαμπάνη. Ασθενείς με καρκίνο γαστρεντερικού ή ουροποιογεννητικού συστήματος περιλαμβάνει μία άλλη μελέτη φάσης III, η MAGNOLIA (NCT05171075). Στη μελέτη αυτή τίθεται σε σύγκριση το Abelacimab με τη δαλτεπαρίνη.

Οι μελέτες φάσης III Librexia-STROKE (NCT05702034), Librexia-ACS (NCT05754957) και Librexia-AF (NCT05757869) που αφορούν στη χορήγηση του Milvexian σε ασθενείς με ΑΕΕ συνδυαστικά με αντιαιμοπεταλιακά, σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αντίστοιχα, συγκριτικά με την απιξαμπάνη βρίσκονται σε αρχικό στάδιο. Για το Asundexian ξεκίνησαν οι μελέτες φάσης III OCEANIC-STROKE (NCT05686070) και OCEANIC-AF (NCT05643573). Η OCEANIC-AF

είναι μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, η οποία εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Asundexian συγκριτικά με την απιξαμπάνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς μεταλλική προσθετική βαλβίδα και χωρίς μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς. Η OCEANIC-STROKE είναι της μελέτη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που αφορά την πρόληψη νέου ΑΕΕ σε ασθενείς, οι οποίοι υπέστησαν μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 72 ωρών από την τυχαίοποίηση. Έχει ως στόχο τη μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Asundexian συγκριτικά με το placebo, επιπρόσθετα της κλασικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στις 19 Νοεμβρίου 2023, ωστόσο, ανακοινώθηκε η πρόωπη διακοπή της OCEANIC-AF λόγω κατωτερότητας του Asundexian αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) έκανε σύσταση για διακοπή της μελέτης και θα ακολουθήσει αναλυτικότερη ενημέρωση από τη φαρμακευτική εταιρεία και του ερευνητές, οπότε και αναμένεται να δοθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση του Asundexian στον πληθυσμό με την συχνότερη αρρυθμία. Επί του παρόντος, η μελέτη OCEANIC-STROKE συνεχίζεται κανονικά.

Συμπεράσματα

Οι μικρομοριακοί αναστολείς FXIa από του στόματος παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένου του μικρού αριθμού αιμορραγικών συμβαμάτων και του πολύ χαμηλού ποσοστού νεφρικής απέκκρισης και οι μελέτες φάσεις II ανέδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση αυτών. Αναμένεται στα επόμενα χρόνια η ολοκλήρωση των μελετών φάσης III, που θα δώσουν πολύτιμα στοιχεία, τα οποία πιθανά να διευρύνουν ή και να μεταβάλλουν τις θεραπευτικές επιλογές στην αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, υπό το πρίσμα της πρόωμης διακοπής της OCEANIC-AF, φαίνεται πως ίσως δεν είναι πλήρως κατανοητή η λειτουργία των FXI στην κλινική πράξη και ειδικά για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

Πίνακας 1.

Μελέτες φάσης III των αναστολέων του παράγοντα XI (FXI)

Μελέτη	Αναστολέας FXI	Σκεύασμα σύγκρισης	Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς (εκτιμώμενος αριθμός)	Ηλικία	Κατάσταση
LILAC-TIMI 76	Abelacimab	Placebo	-AF/ Aflutter -Ακατάλληλοι για αντηπηκικά από του στόματος -Τουλάχιστον ένας παράγοντας κινδύνου για αιμορραγία**	1.900	≥ 65 ετών	Συλλογή ασθενών
ASTER	Abelacimab	Απιξαμπάνη	-Ενεργός κακοήθεια -Υπό αντικαρκινική αγωγή -DVT / PE	1.655	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
MAGNOLIA	Abelacimab	Δαλτεπαρίνη	-Ενεργός κακοήθεια γαστρεντερικού / ουροοιογεννητικού συστήματος -DVT / PE	1.020	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
Librexia-STROKE	Milvexian	Placebo	-Οξύ μη καρδιοεμβολικό AEE ή υψηλού κινδύνου παροδικό AEE εντός 48 ωρών από εκδήλωση -Υπό SAPT/DAPT	15.000	≥ 40 ετών	Συλλογή ασθενών
Librexia-ACS	Milvexian	Placebo	-ΟΣΣ με στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική ή συντηρητικά με ή χωρίς στεφανιογραφία εντός 7 ημερών από εκδήλωση -Υπό SAPT/DAPT	16.000	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
Librexia-AF	Milvexian	Απιξαμπάνη	-AF - Δύνανται να λάβουν αντηπηκικά - Τουλάχιστον 1 (ηλικία ≥ 75 ετών ή ιστορικό συμπτωματικού AEE) -Τουλάχιστον 2 (ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών, ΑΥ, ΣΔ, αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος, ΚΑ)	15.500	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
OCEANIC-STROKE	Asundexian	Placebo	-Οξύ μη καρδιοεμβολικό AEE ή υψηλού κινδύνου TIA εντός 72 ωρών από εκδήλωση	9.300	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
OCEANIC-AF	Asundexian	Απιξαμπάνη	-AF -CHA2DS2-VASc score ≥ 3 σε άνδρας ή ≥ 4 σε γυναίκα, -CHA2DS2-VASc score 2 σε άνδρας ή 3 σε γυναίκα με παράγοντες κινδύνου	18.000	≥ 18 ετών	Πρώιμη διακοπή

**Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ιστορικό αιμορραγίας από υψίστης σημασίας όργανο, χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, συχνές πτώσεις, ευθραυστότητα
AF: Atrial fibrillation – κοιλική μαρμαρυγή, Aflutter: Atrial flutter – κοιλικός πτερυγισμός, DAPT: dual antiplatelet therapy – διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, DVT: deep vein thrombosis – εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, PE: Pulmonary embolism – πνευμονική αμβολή, SAPT: single antiplatelet therapy - μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, TIA: transient ischemic attack – παροδικό ισχαιμικό AEE, CHA2DS2-VASc: congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes, stroke, vascular disease, age 65 to 74 and sex category (female), AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

Βιβλιογραφία

1. Sharma M, Molina CA, Toyoda K, Bereczki D, Kasner SE, Lutsep HL, et al. Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022 Oct;31(10):106742.
2. Schumacher WA, Luetzgen JM, Quan ML, Seiffert DA. Inhibition of Factor XIa as a New Approach to Anticoagulation. *ATVB*. 2010 Mar;30(3):388–92.
3. Badimon JJ, Escolar G, Zafar MU. Factor XI/XIa Inhibition: The Arsenal in Development for a New Therapeutic Target in Cardio- and Cerebrovascular Disease. *JCDD*. 2022 Dec 6;9(12):437.
4. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609–17.
5. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, Berkowitz SD, Freitas MCS, Lassen MR, et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):130.
6. Lorentz CU, Verboort NG, Wallisch M, Hagen MW, Shatzel JJ, Olson SR, et al. Contact Activation Inhibitor and Factor XI Antibody, AB023, Produces Safe, Dose-Dependent Anticoagulation in a Phase 1 First-In-Human Trial. *ATVB*. 2019 Apr;39(4):799–809.
7. Lorentz CU, Tucker EI, Verboort NG, Shatzel JJ, Olson SR, Markway BD, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021 Dec 2;138(22):2173–84.
8. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, et al. Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):232–40.
9. Walsh M, Bethune C, Smyth A, Tyrwhitt J, Jung SW, Yu RZ, et al. Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXIRx in Patients With ESRD. *Kidney International Reports*. 2022 Feb;7(2):200–9.
10. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2161–72.
11. Antithrombotic Treatment With Factor XIa Inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic Events for Secondary Stroke Prevention - AXIOMATIC-SSP. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2022/08/27/04/12/axiomatic-ssp>.
12. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10333):1383–90.
13. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I, Hirano T, et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*. 2022 Sep;400(10357):997–1007.
14. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, et al. A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022 Oct 18;146(16):1196–206.

FXI inhibitors. A promising safe factor in anticoagulation therapy, but is it efficient? Insights from phase II and III trials

Vasiliki Kalogera¹, Panteleimon E. Papakonstantinou², Athina Mpatsoyli², Sotirios Xydonas²

¹ 3rd Cardiology Department, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece

² 2nd Cardiology Department, Evangelismos Hospital, Athens, Greece, Athens

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation therapy, Factor FI inhibitors, phase III trials, OCEANIC-AF, Asundexian

Abstract

Over the past few years, Factor XI (FXI) inhibitors have been under investigation as an alternative anticoagulant treatment. FXI is a component of the intrinsic pathway of the coagulation cascade and is believed to cause fewer bleeding complications compared to classical anticoagulant therapy. Monoclonal antibodies, antisense oligonucleotides, and small molecule FXIa inhibitors have already been tested in positive phase II trials. Several phase III trials are currently in recruiting status to assess the efficacy and safety of Abelacimab, Asundexian, and Milvexian. The recent premature discontinuation of the phase III OCEANIC-AF trial, comparing Asundexian to Apixaban in high ischemic risk atrial fibrillation patients, due to efficacy has prompted new considerations. In this review, we summarize the data on the effectiveness and safety, as well as ongoing clinical studies of Factor XI inhibitors.