

Opracowanie:

Ewa Jędrzejczyk-Patej

Wiktoria Kowalska

THE LANCET

Volume 399, Issue 10333, 9 April 2022, Pages 1383-1390



Articles

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

Jonathan P Piccini MD ^{a, b}  , Prof Valeria Caso MD ^c, Prof Stuart J Connolly MD ^{d, e}, Prof Keith A A Fox MB ChB ^f, Prof Jonas Oldgren MD ^g, W Schuyler Jones MD ^{a, b}, Prof Diana A Gorog MD ^{h, i}, Václav Durdil MD ^j, Thomas Viethen MD ^k, Christoph Neumann PhD ^k, Hardi Mundl MD ^k, Prof Manesh R Patel MD ^{a, b}
PACIFIC-AF Investigators*

Uzasadnienie badania i cel

- **Stosowanie nowych doustnych antykoagulantów (NOAC) w ramach prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków (AF), pomimo niższego w porównaniu z warfaryną ryzyka krwawień, jest w dalszym ciągu obciążone ryzykiem powikłań krwotocznych.**
- **Asundeksian to nowa cząsteczka będąca inhibitorem aktywowanego czynnika XIa (FXIa), która ma szansę być skutecznym lekiem przeciwkrzepliwym przy minimalnym oddziaływaniu na hemostazę.**
- **Celem pracy było określenie skutecznej dawki asundeksianu oraz porównanie go z apiksabanem w aspekcie częstości występowania zdarzeń krwotocznych.**

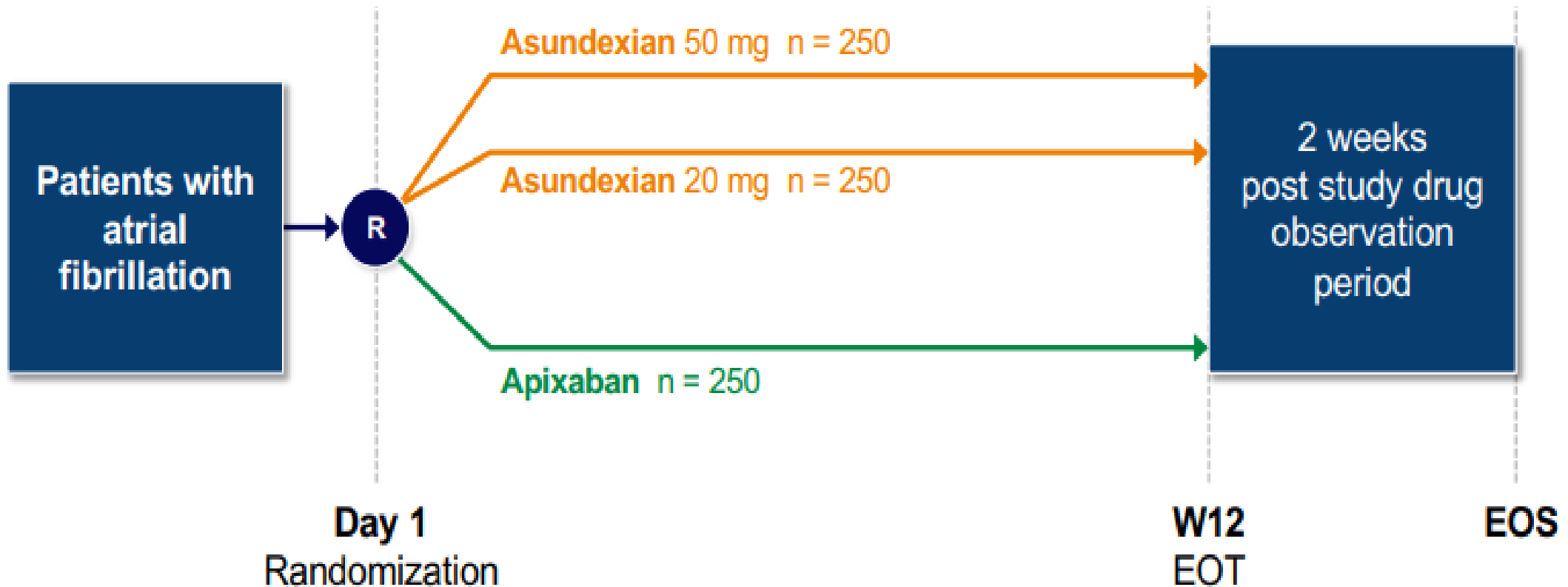
Materiał i metodyka

- **Badanie randomizowane**
- **Podwójnie ślepa próba**
- **Faza II badań klinicznych**

Kryteria włączenia:

- Wiek ≥ 45 lat
- AF w ciągu ostatnich 12 miesięcy, rozpoznane na podstawie EKG
- CHA2DS2-VASc ≥ 2 dla mężczyzn, CHA2DS2-VASc ≥ 3 dla kobiet
- Wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego, w tym chorzy w trakcie terapii NOAC z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka krwawienia:
 - zdarzenie krwotoczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
 - eGFR 30-50 ml/min,
 - równoczesna terapia przeciwplatekowa aspiryną

Materiał i metodyka



Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa: krwawienie wg ISTH duże lub nieduże, ale istotne klinicznie

Wyniki

N=753 pacjentów (asundeksian 20mg/d - 249, asundeksianu 50 mg/d - 254, apiksaban - 250)
Średni wiek chorych 73 lata, średni CHA₂DS₂-VASc 3.9

Hamowanie FXIa

Asundeksian 20 mg/d - 81% i 90% odpowiednio dla stężenia minimalnego i maksymalnego leku

Asundeksian 50 mg/d - 92% i 94% odpowiednio dla stężenia minimalnego i maksymalnego leku

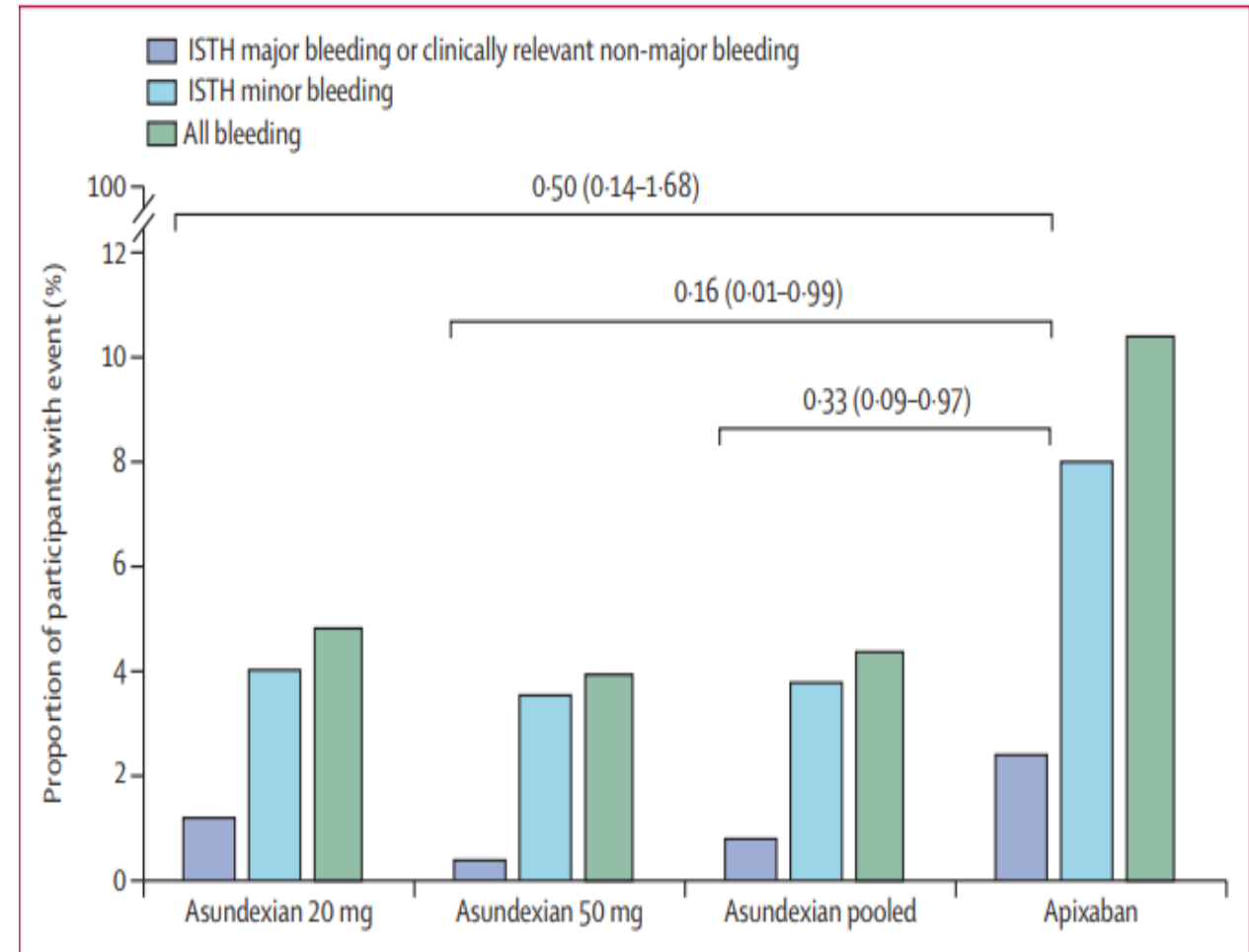
Pierwszorzędowy punkt końcowy

Asundeksian 20 mg/d - 3 chorych (współczynnik zapadalności: 0.50; 95%CI 0.14-1.68),

Asundeksian 50 mg/d - 1 pacjent (0.16; 95%CI 0.01-0.99)

Apiksaban - 6 chorych (porównanie asundeksianu do apiksabanu: 0.33; 95%CI 0.09-0.97).

Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podobna we wszystkich grupach



Punkty końcowe bezpieczeństwa

U nikogo nie stwierdzono dużego krwawienia wg ISTH

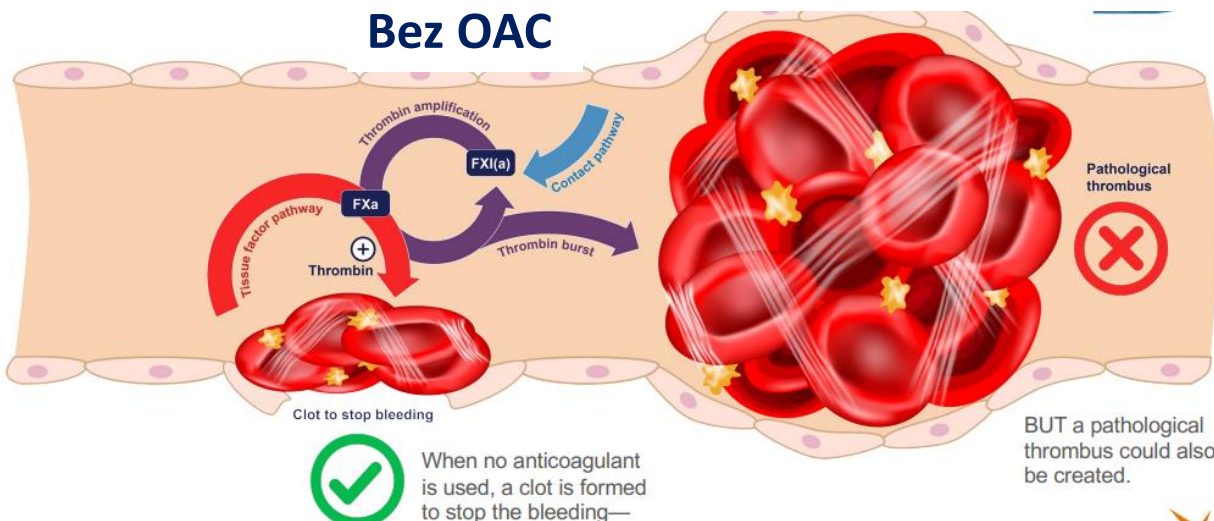
Wnioski

U pacjentów z migotaniem przedsionków inhibitor FXIa, asundeksian w dawkach 20 mg i 50 mg raz na dobę powodował mniejszą częstość krwawień w porównaniu ze standardowo dawkowanym apiksabanem, mimo prawie całkowitego zahamowania FXIa *in vivo*

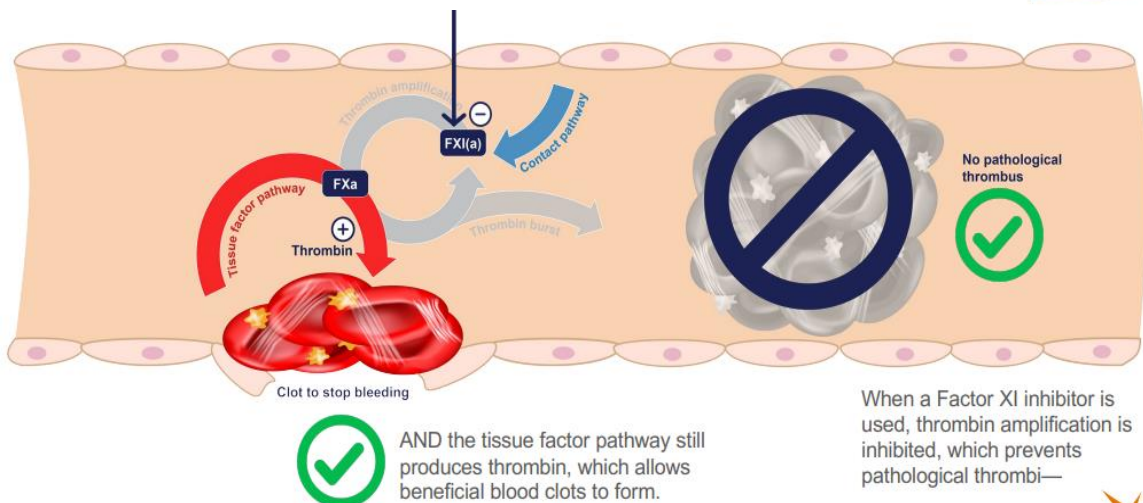
Czy początek nowej ery antykoagulacji?

komentarz: Maria Trusz-Gluza

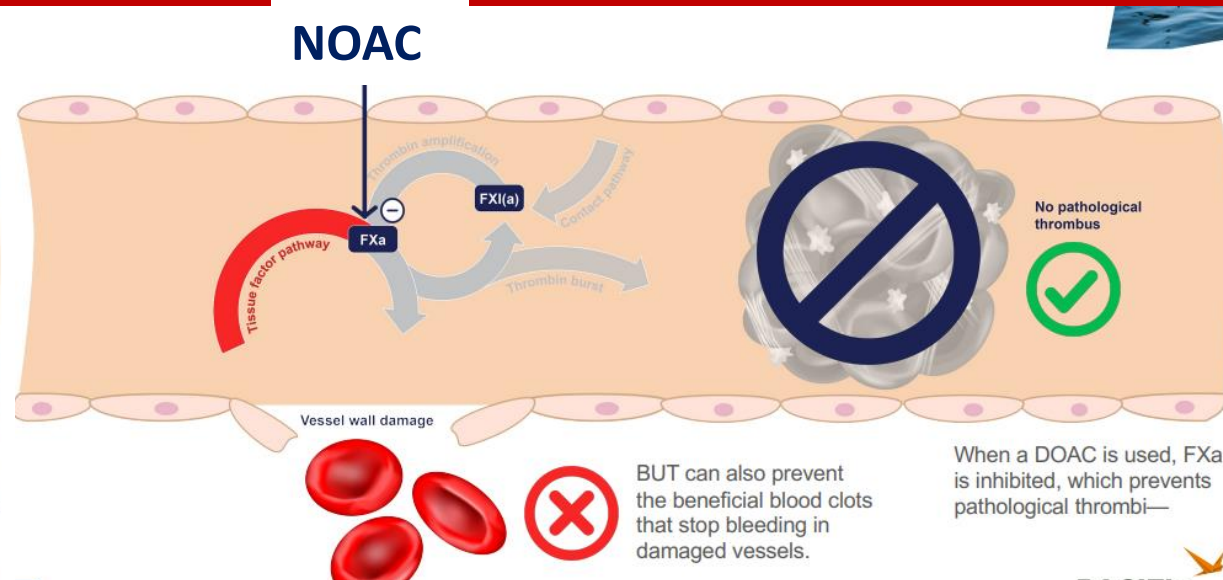
Bez OAC



Inhibitor FXIa



NOAC



Dotychczasowe przesłanki do zastosowania inhibitora FXIa

- Badania u zwierząt
- Wrodzony niedobór czynnika XI (Rosenthal syndrome): rzadziej udary i zakrzepica żylna, rzadko krwawienia spontaniczne, po urazie lub w trakcie operacji - szczególnie nie dotyczą mózgu i przewodu pokarmowego
- Zmniejszenie ryzyka zakrzepicy żylniej w badaniach II fazy nad inhibitorami FXIa u chorych poddawanych operacji kolana

Co wykazano, a czego nie wykazano w badaniu PACIFIC-AF?

- ☐ PACIFIC-AF jest pierwszym badaniem porównującym doustną antykoagulację z zastosowaniem inhibitora czynnika XIa wobec inhibitora czynnika Xa u chorych z AF i ryzykiem udaru mózgu
- ☐ W badaniu *in vivo* asundeksian istotnie hamuje aktywność FXIa
- ☐ Ryzyko krwawień u leczonych obiema dawkami asundeksianu było istotnie mniejsze niż u otrzymujących apiksaban, acz w żadnej grupie nie wystąpiło duże krwawienie
- ☐ Badanie nie miało mocy statystycznej (liczebność pacjentów w badanych grupach, krótki czas obserwacji) dla porównania skuteczności asundeksianu i apiksabana w prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaawansowane badania fazy II nad inhibitorami FXIa

PACIFIC-AMI - asundeksian po zawale serca + podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (Hot Lines ESC 2022)

PACIFIC-STROKE – asundeksian po udarze mózgu nie o etiologii sercowopochodnej (Hot Lines ESC 2022)

AXIOMATIC-SSP - inhibitor FXIa BMS 986 177 w prewencji wtórnej po udarze mózgu (Hot Lines ESC 2022)

AZALEA – TIMI71 – inhibitor FXIa abelacimab vs rywaroksaban u chorych z AF

Konieczne badania fazy III, które zadecydują, czy inhibitory czynnika XIa okażą się bezpieczniejszą, ale równie skuteczną opcją leczenia przeciwkrzepliwego w porównaniu z inhibitorami czynnika Xa lub trombiny.