

OCEANIC-AF: Asundexian vs Apixaban in AF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

J.P. Piccini, M.R. Patel, J. Steffel, K. Ferdinand, I.C. Van Gelder, A.M. Russo, C.-S. Ma, S.G. Goodman, J. Oldgren, C. Hammett, R.D. Lopes, M. Akao, R. De Caterina, P. Kirchhof, D.A. Gorog, M. Hemels, M. Rienstra, W.S. Jones, J. Harrington, G.Y.H. Lip, S.J. Ellis, F.W. Rockhold, C. Neumann, J.H. Alexander, T. Viethen, J. Hung, R. Coppolecchia, H. Mundl, and V. Caso, for the OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators*

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407105>

Opracowanie: Łukasz Januszkiewicz

Komentarz: Ewa Jędrzejczyk-Patej

Wprowadzenie

- Blokowanie czynnika krzepnięcia Xla może wiązać się z mniejszym ryzykiem krwawień niż stosowanie dostępnych doustnych antykoagulantów.¹
- Asundeksian to bezpośredni selektywny inhibitor czynnika Xla o czasie półtrwania 16-18 godzin.²

1 J Am Coll Cardiol 2021; 78:625-31.

2 Br J Clin Pharmacol 2022; 88:3447-62.

Cel badania

- Ocena czy asundeksian 50 mg podawany raz na dobę nie jest gorszy od apiksabanu w prewencji udaru i zatorowości systemowej i lepszy od niego w zakresie ryzyka krwawień u pacjentów z migotaniem przedsionków zagrożonych udarem mózgu.

Metody

- *Study design*

- Podwójnie zaślepione badanie fazy 3

- Rekrutacja

 14 810 włączonych pacjentów

- Główne kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat
 - Migotanie przedsionków
 - CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 punkty u mężczyzn i ≥ 4 punkty u kobiet lub ≥ 2 punkty u mężczyzn i ≥ 3 punkty u kobiet (+ co najmniej jeden z czynników: wiek ≥ 70 lat lub przebyty udar/przejęściowy atak niedokrwienności/zatorowość systemowa lub eGFR < 50 ml/min/1,73m², przebyte poważne krwawienie, planowana terapia lekiem przeciwplatekcyjnym przez pół roku)

Metody

- Randomizacja w ciągu 14 dni od screeningu
- 1:1 asundeksian 50 mg 1x1 tabl. lub apiksaban 5 lub 2,5 mg 2x1 tabl.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy: udar lub zatorowość systemowa w analizie grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
- Pierwszorzędowy punkt dot. bezpieczeństwa: poważne krwawienie wg kryteriów ISTH

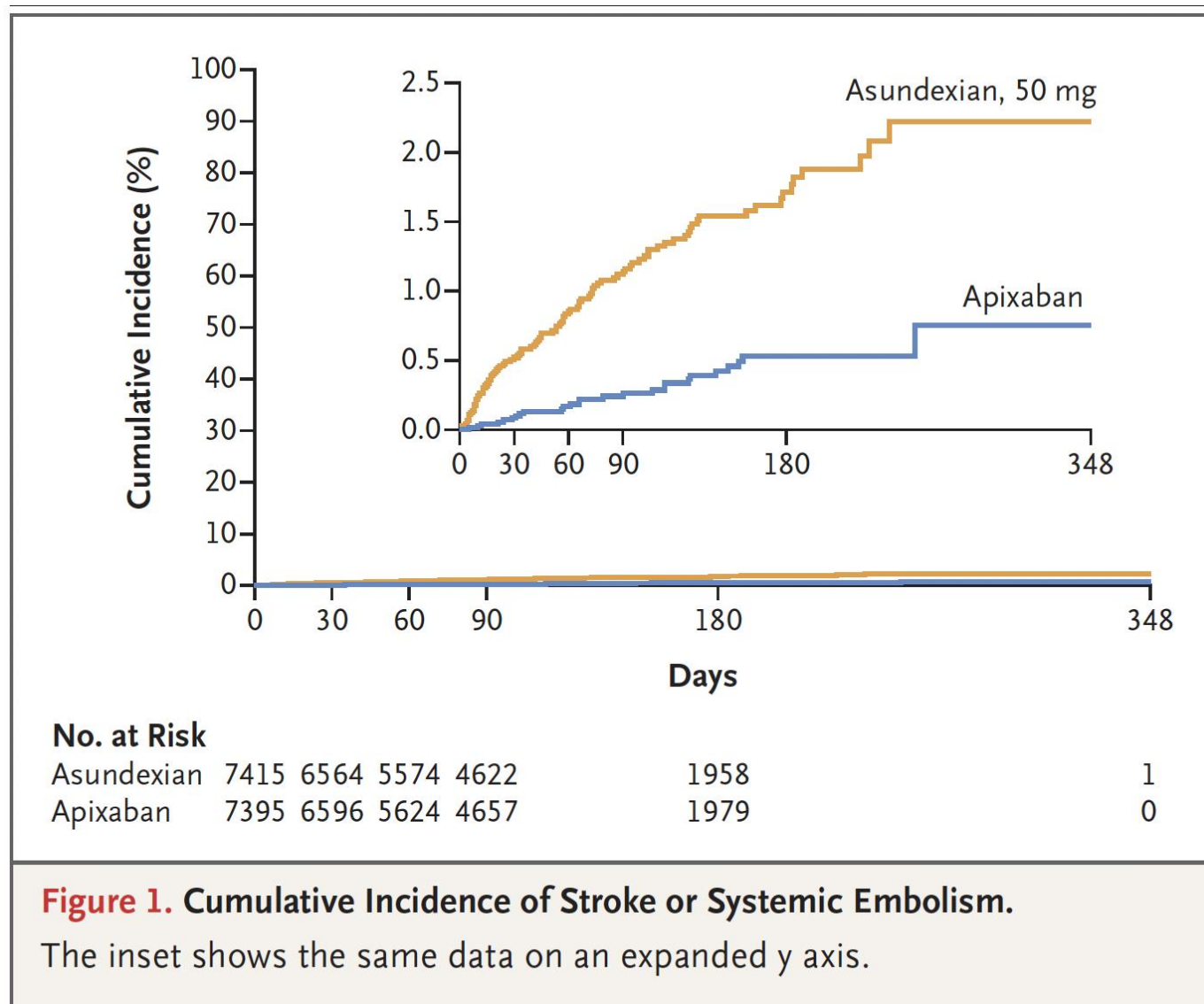
Charakterystyka wyjściowa

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Asundexian, 50 mg (N = 7415)	Apixaban (N = 7395)	Total (N = 14,810)
Age — yr	73.9±7.7	73.9±7.7	73.9±7.7
Female sex — no. (%)	2656 (35.8)	2558 (34.6)	5,214 (35.2)
Race — no. (%)†			
White	5216 (70.3)	5211 (70.5)	10,427 (70.4)
Asian	2035 (27.4)	2010 (27.2)	4,045 (27.3)
Black	88 (1.2)	95 (1.3)	183 (1.2)
Other	76 (1.0)	79 (1.1)	155 (1.0)
Geographic region — no. (%)			
Eastern Europe	1520 (20.5)	1515 (20.5)	3,035 (20.5)
North America	1405 (18.9)	1406 (19.0)	2,811 (19.0)
South America	400 (5.4)	401 (5.4)	801 (5.4)
Asia	2114 (28.5)	2108 (28.5)	4,222 (28.5)
Western Europe, Australia, or Israel	1976 (26.6)	1965 (26.6)	3,941 (26.6)
Previous use of oral anticoagulant for ≤6 wk — no. (%)‡	1238 (16.7)	1255 (17.0)	2,493 (16.8)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score§	4.3±1.3	4.3±1.3	4.3±1.3
Type of atrial fibrillation — no. (%)			
First detected	118 (1.6)	134 (1.8)	252 (1.7)
Paroxysmal	2760 (37.2)	2641 (35.7)	5,401 (36.5)
Persistent	1773 (23.9)	1805 (24.4)	3,578 (24.2)
Long-standing persistent	436 (5.9)	428 (5.8)	864 (5.8)
Permanent	2327 (31.4)	2384 (32.2)	4,711 (31.8)
Missing data	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
Coexisting conditions — no. (%)			
Hypertension	6558 (88.4)	6565 (88.8)	13,123 (88.6)
Hyperlipidemia	4747 (64.0)	4719 (63.8)	9,466 (63.9)
Heart failure	3456 (46.6)	3473 (47.0)	6,929 (46.8)
Coronary artery disease	2496 (33.7)	2452 (33.2)	4,948 (33.4)
Diabetes mellitus	2722 (36.7)	2748 (37.2)	5,470 (36.9)
Chronic kidney disease	1399 (18.9)	1357 (18.4)	2,756 (18.6)
Gastrointestinal bleeding	276 (3.7)	214 (2.9)	490 (3.3)
Anemia	1432 (19.3)	1346 (18.2)	2,778 (18.8)
Stroke or TIA	1389 (18.7)	1305 (17.6)	2,694 (18.2)

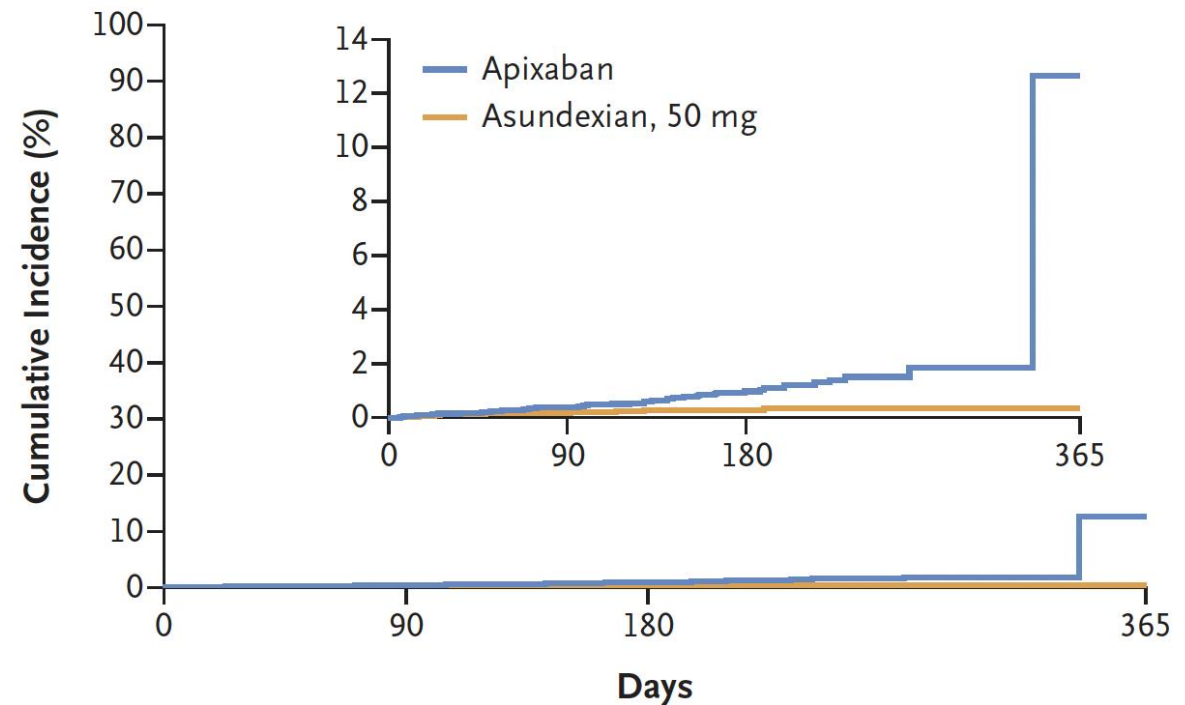
Udar lub zatorowość systemowa

- **Badanie zostało zakończone przedwcześnie** na zalecenie niezależnego komitetu monitorującego dane
- U 98 pacjentów (1,3%) z grupy asundeksianu i u 26 (0,4%) z grupy apiksabanu wystąpił udar lub zatorowość systemowa (HR 3,79; 95% CI: 2,46-5,83)



Poważne krwawienia wg ISTH

- Poważne krwawienie wystąpiło u 17 pacjentów (0,2%), z grupy asundeksianu i u 53 (0,7%) z grupy apiksabanu (HR 0,32; 95% CI: 0,18-0,55)



No. at Risk

Apixaban	7364	4974	2261	3
Asundexian	7373	4894	2257	1

Figure 2. Cumulative Incidence of ISTH Major Bleeding.

The inset shows the same data on an expanded y axis. ISTH denotes International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Krwawienia

*

*

*

*

*

*

Table 3. Safety End Points (Safety Population).*

End Point	Asundexian, 50 mg (N = 7373)	Apixaban (N = 7364)	Total (N = 14,737)	Cause-Specific Hazard Ratio (95% CI) [†]
Primary safety end point: ISTH major bleeding				
No. of patients (%)	17 (0.2)	53 (0.7)	70 (0.5)	0.32 (0.18–0.55)
Events/100 patient-yr (95% CI)	0.62 (0.36–0.95)	1.93 (1.45–2.48)	1.28 (1.00–1.60)	
ISTH major or clinically relevant nonmajor bleeding				
No. of patients (%)	83 (1.1)	188 (2.6)	271 (1.8)	0.44 (0.34–0.57)
Events/100 patient-yr (95% CI)	3.07 (2.44–3.76)	6.92 (5.97–7.94)	5.00 (4.42–5.61)	
ISTH clinically relevant nonmajor bleeding				
No. of patients (%)	67 (0.9)	140 (1.9)	207 (1.4)	0.48 (0.36–0.64)
Events/100 patient-yr (95% CI)	2.47 (1.92–3.10)	5.14 (4.32–6.03)	3.81 (3.31–4.35)	
Hemorrhagic stroke				
No. of patients (%)	1 (<0.1)	6 (0.1)	7 (<0.1)	0.17 (0.02–1.42)
Events/100 patient-yr (95% CI)	Not calculated	0.22 (0.08–0.42)	0.13 (0.05–0.24)	
Intracranial hemorrhage				
No. of patients (%)	3 (<0.1)	18 (0.2)	21 (0.1)	0.16 (0.05–0.55)
Events/100 patient-yr (95% CI)	0.11 (0.02–0.27)	0.65 (0.39–0.99)	0.38 (0.24–0.56)	
Fatal bleeding				
No. of patients (%)	0	4 (0.1)	4 (<0.1)	Not calculated
Events/100 patient-yr (95% CI)	Not calculated	0.15 (0.04–0.32)	0.07 (0.02–0.16)	
Minor bleeding				
No. of patients (%)	187 (2.5)	317 (4.3)	504 (3.4)	0.59 (0.49–0.70)
Events/100 patient-yr (95% CI)	7.00 (6.03–8.04)	11.90 (10.62–13.24)	9.44 (8.64–10.29)	
Stroke, systemic embolism, or ISTH major bleeding [‡]				
No. of patients (%)	120 (1.6)	75 (1.0)	195 (1.3)	1.61 (1.21–2.15)
Events/100 patient-yr (95% CI)	4.42 (3.66–5.24)	2.73 (2.15–3.38)	3.57 (3.09–4.09)	

* The safety population included all randomly assigned patients who had received at least one dose of asundexian, apixaban, or placebo. ISTH denotes International Society on Thrombosis and Haemostasis.

[†] Cause-specific hazard ratios and their associated 95% confidence intervals were derived from a stratified cause-specific Cox proportional-hazards regression model. These confidence intervals should not be used to reject or not reject the null hypothesis of a treatment effect.

[‡] The net clinical benefit end point was a composite of stroke, systemic embolism, or ISTH major bleeding.

Wnioski

W grupie pacjentów z migotaniem przedsionków leczenie asundeksianem 50 mg raz dziennie w porównaniu z apiksabanem wiąże się z:

- częstszym występowaniem udarów i zatorowości obwodowej,
- rzadszym występowaniem poważnych krwawień.

Komentarz do OCEANIC-AF: Asundexian vs Apixaban in AF

Ewa Jędrzejczyk-Patej

- Badania ostatnich lat sugerowały, że hamowanie czynnika XIa może być bezpieczniejszą metodą leczenia przeciwzakrzepowego niż inne doustne leki przeciwzakrzepowe, takie jak antagoniści witaminy K czy DOAC.
- Osoby z niedoborem czynnika XI mają stosunkowo niską częstość występowania samoistnych krwawień, wylewów krwi do stawów lub tworzenia się krwiosków, a badania populacyjne wykazały, że obniżone poziomy czynnika XI chronią przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak udar lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.
- Przeprowadzone dotychczas badania fazy 2, takie jak PACIFIC-AF z asundeksianem oraz AZALEA-TIMI 71 z abelacimabem wykazały, że hamowanie czynnika XI lub XIa wiąże się z niższym ryzykiem krwawienia niż terapia DOAC. Jednakże badania te nie zostały zaprojektowane w celu ustalenia, czy te leki są tak samo skuteczne jak DOAC w zapobieganiu udarowi mózgu lub zatorowości systemowej — głównemu wskazaniu do terapii.

Lancet 2022; 399: 1383-90.

Circulation 2023; 148(25): LBA24578.

Komentarz do OCEANIC-AF: Asundexian vs Apixaban in AF

Ewa Jędrzejczyk-Patej

- Istnieje kilka potencjalnych wytłumaczeń wyników badania OCEANIC-AF:
 - 50 mg asundexianu raz dziennie może nie być wystarczająco wysoką dawką i nie wystarczająco hamuje aktywność czynnika XI, aby zapobiec zdarzeniom zakrzepowozatorowym u pacjentów z AF. W badaniu PACIFIC-AF asundexian w dawce 50 mg raz dziennie powodował 92% redukcję aktywności czynnika XI przy stężeniach minimalnych i 94% redukcję przy stężeniach szczytowych. Jednak aby skutecznie zapobiegać tworzeniu się zakrzepu, może być wymagana całkowita lub prawie całkowita (>99%) supresja czynnika XIa.
 - Częstość występowania udaru niedokrwinnego w grupie apiksabanu była znacznie niższa niż przewidywana przez skalę CHA2DS2-VASc i zaobserwowana we wcześniejszych badaniach.
- Potrzebne są dalsze badania, aby ustalić, czy koncepcja hamowania czynnika XIa może stać się opcją zapobiegania udarom u pacjentów z AF, a jeśli tak, to w jakiej populacji i jaki stopień hamowania czynnika XIa jest konieczny, aby skutecznie i bezpiecznie osiągnąć ten cel.