

Factor XI remming: de heilige graal?

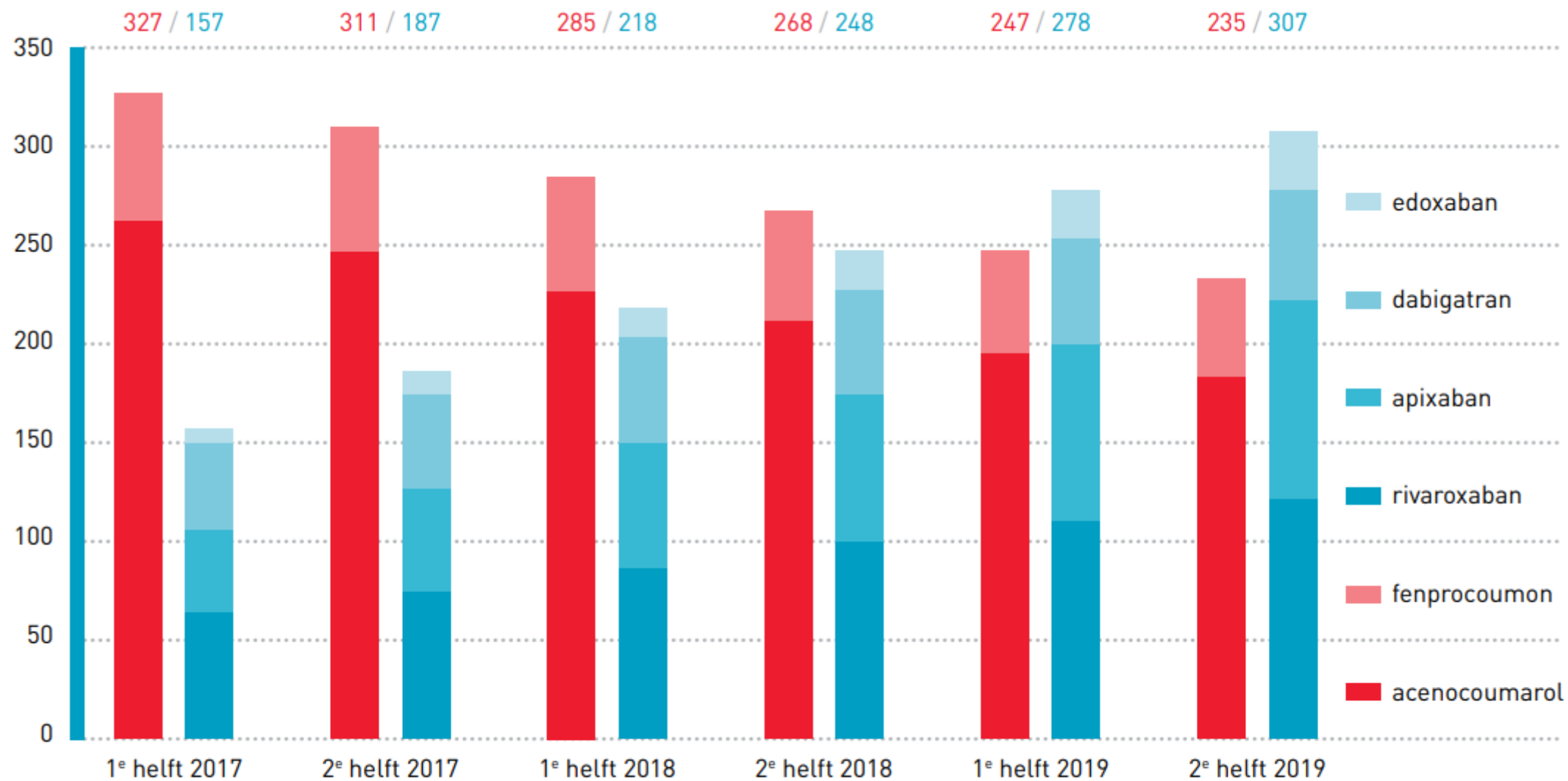
Nick van Es
Fellow Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC
Dutch Thrombosis Academy, 29-6-2022
n.vanes@amsterdamumc.nl

Inhoud

- Epidemiologie
- Factor XI(a) remmers
- Studies: VTE preventie, atriumfibrilleren, VTE behandeling
- ASTER & MAGNOLIA

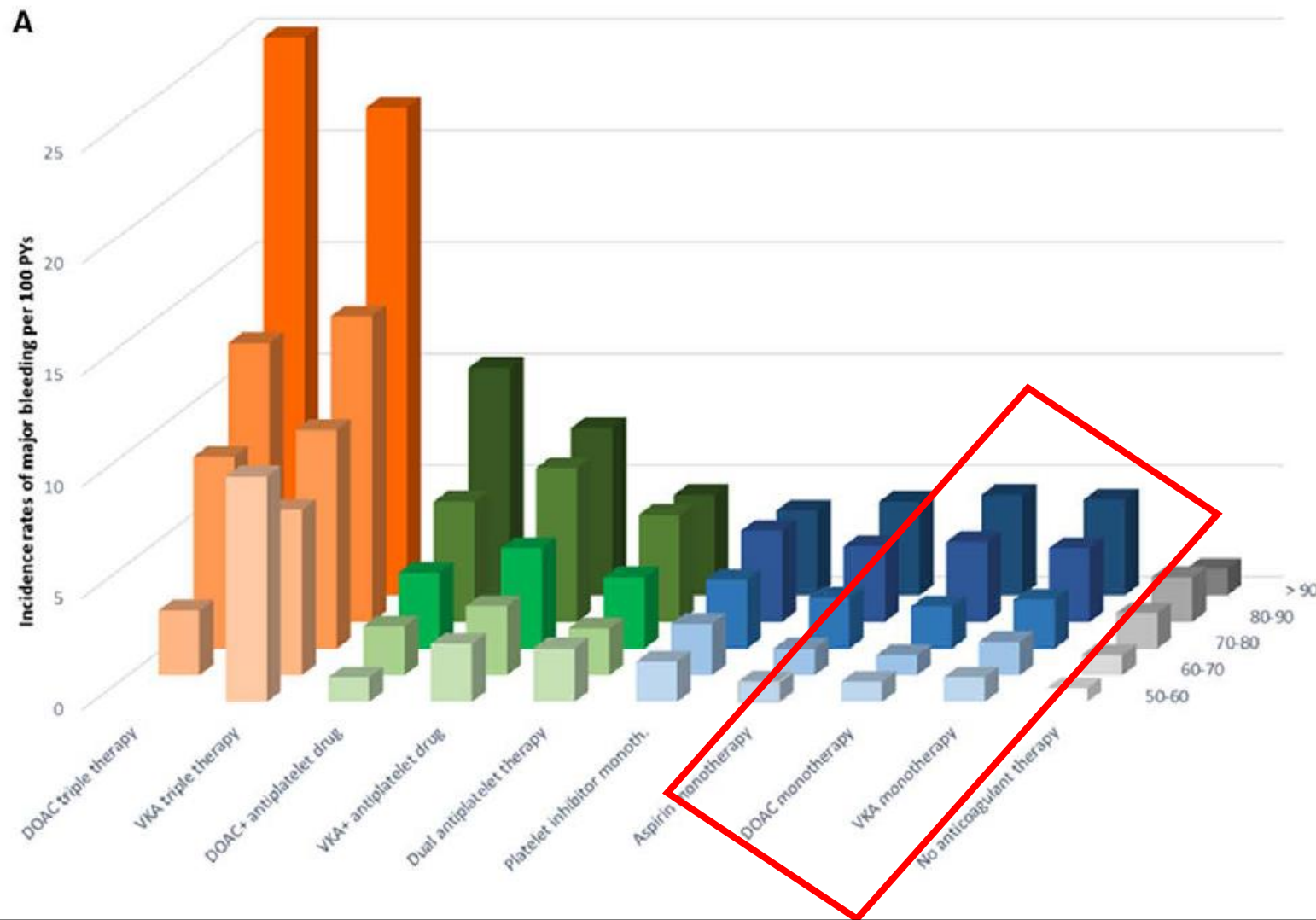
Disclosures

- Nationaal coördinator van ASTER & MAGNOLIA (abelacimab)

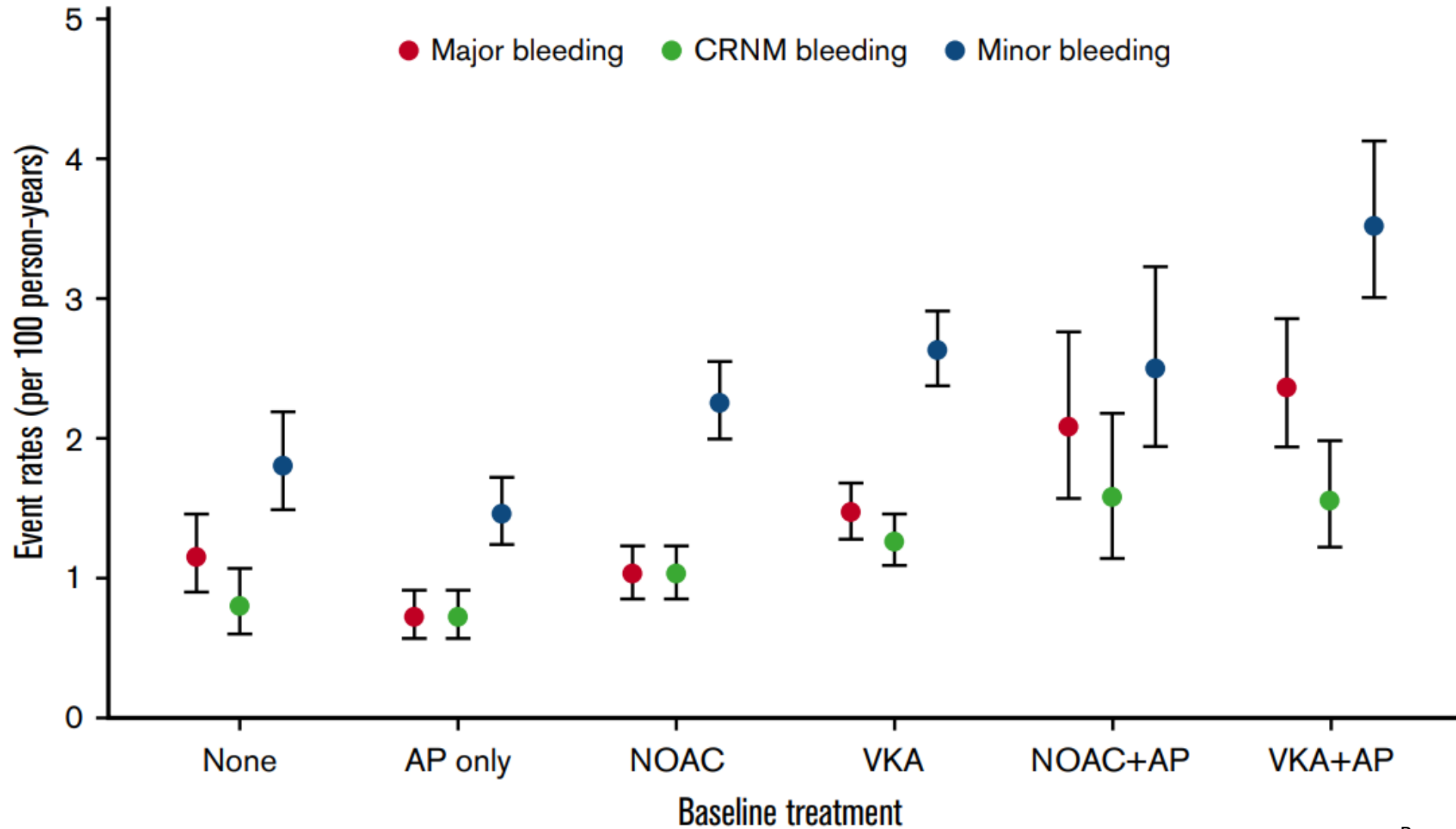


Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen

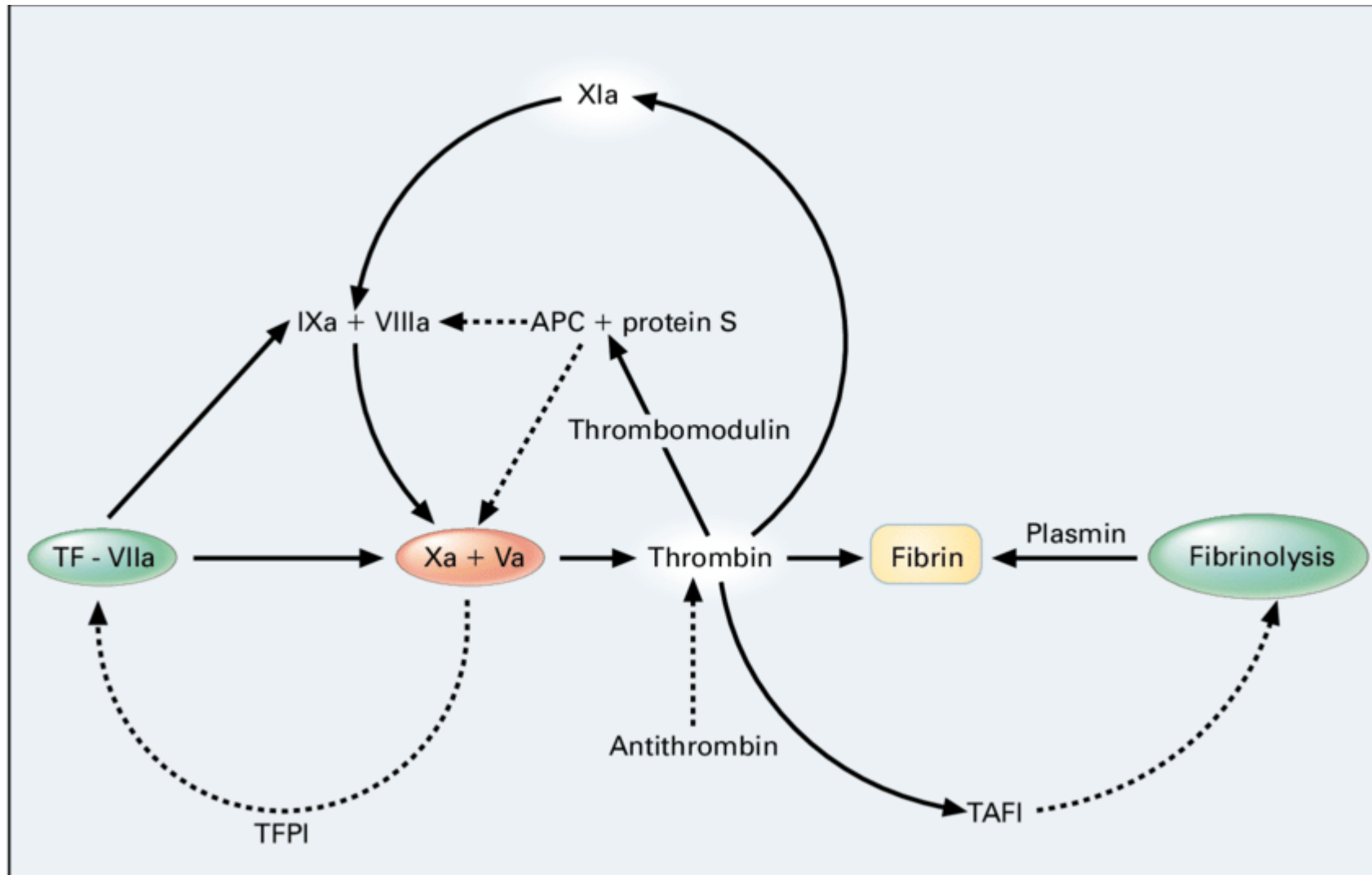
Bloedingen zijn een frequente bijwerking



Bloedingen blijven een frequente bijwerking

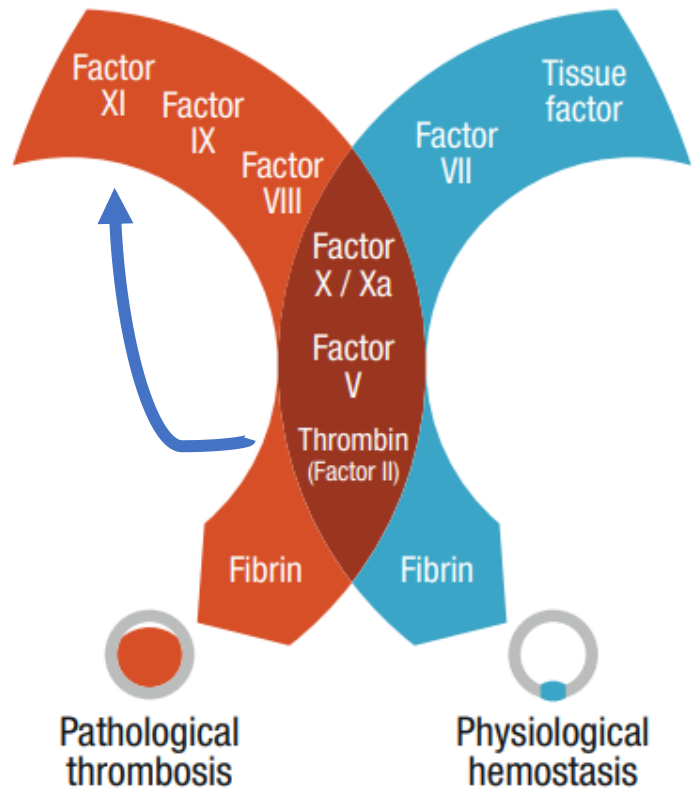


De toekomst: factor XI remming?

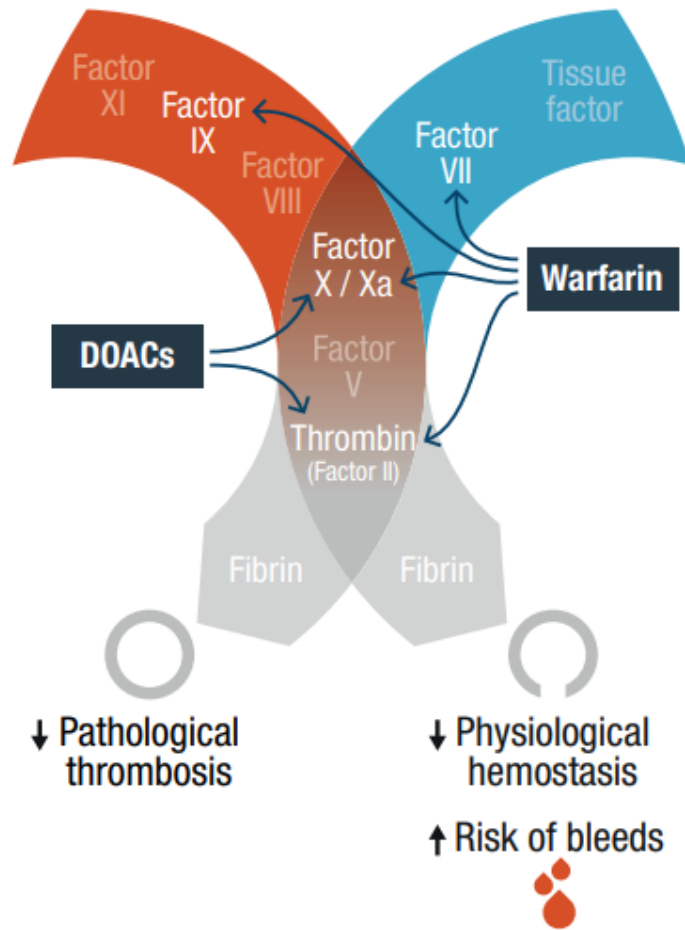


Ontkoppeling van trombose en hemostase?

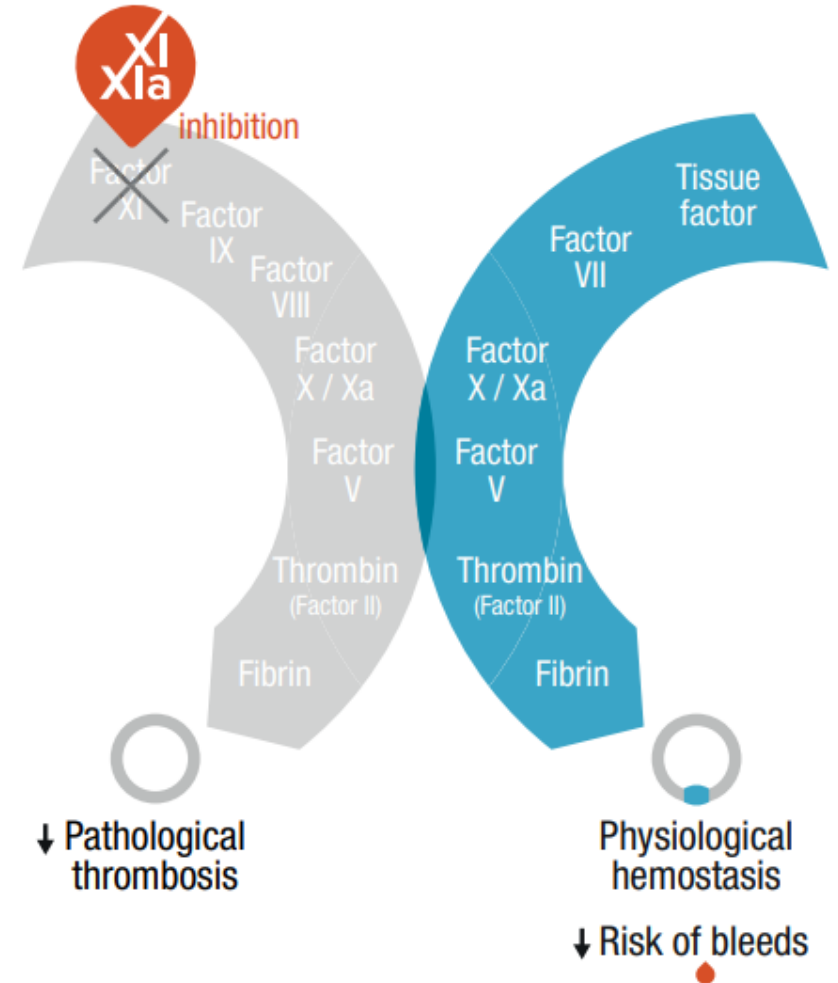
a



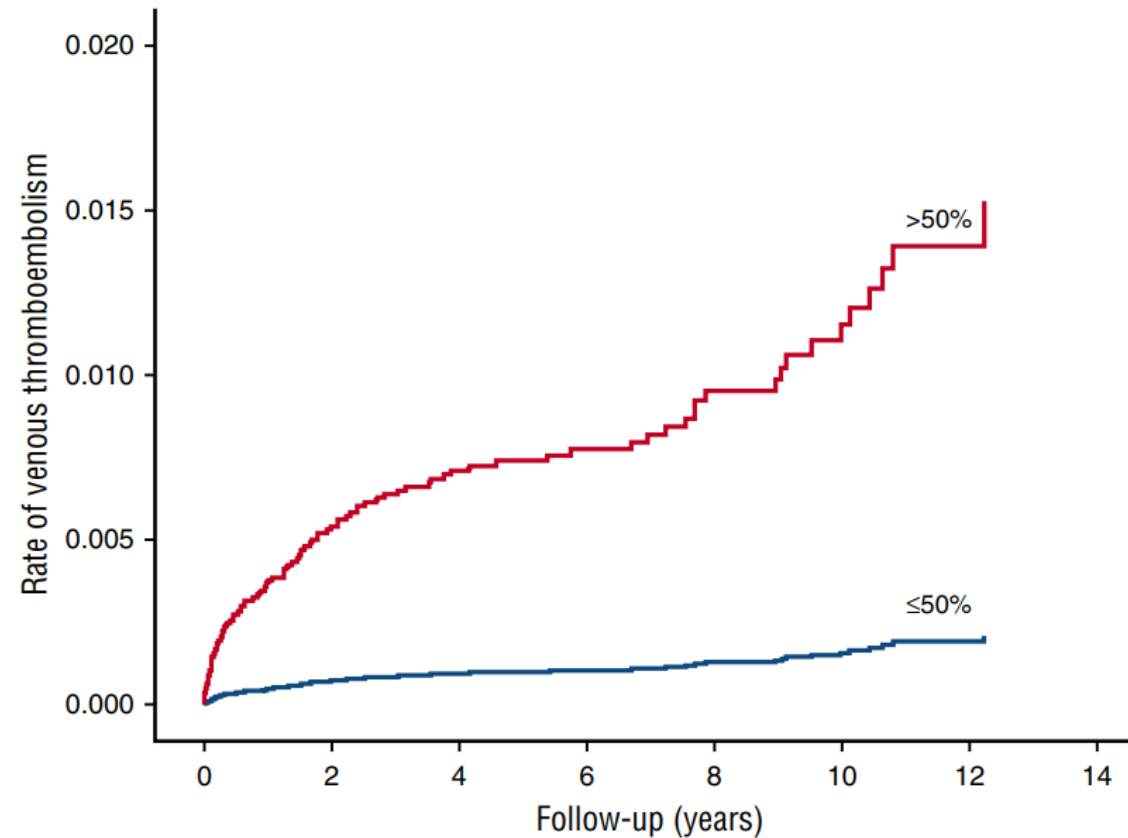
b



c



Lager risico VTE bij patiënten met factor XI deficiëntie



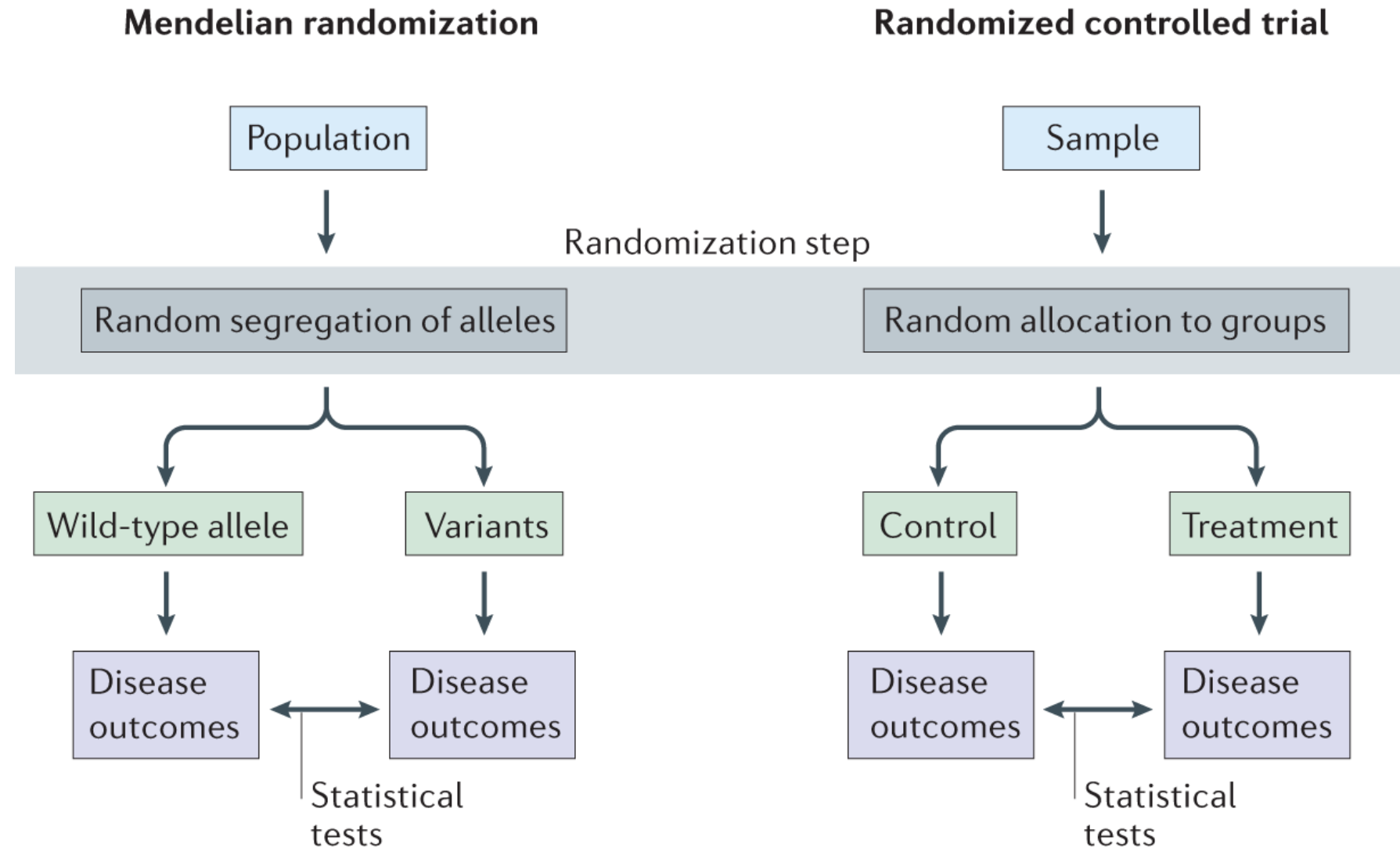
Study outcome	Factor XI activity	Number	Events	Age-adjusted model HR (95% CI)	Fully adjusted model HR (95% CI)
Cardiovascular event	≤30%	542	19	0.56 (0.35-0.91)	0.57 (0.35-0.93)
	30%-50%	693	16	0.57 (0.34-0.95)	0.52 (0.31-0.87)
	>50%	8958	230	Reference	Reference
VTE	≤50%	1235	3	0.14 (0.04-0.44)	0.26 (0.08-0.84)
	>50%	8958	94	Reference	Reference

Vrijwel geen herseninfarct bij ernstige factor XI deficiëntie

	N	No. affected by ischemic stroke	No. affected by myocardial infarction
Men			
45 to 54 y	5	0	0
55 to 64 y	18	0	4
65 to 74 y	13	0	4
Over 75 y	17	0	6
Total	53	0	14
Women			
45 to 54 y	17	0	0
55 to 64 y	20	0	0
65 to 74 y	10	0	0
Over 75 y	15	1	5
Total	62	1	5
Grand total	115	1	19

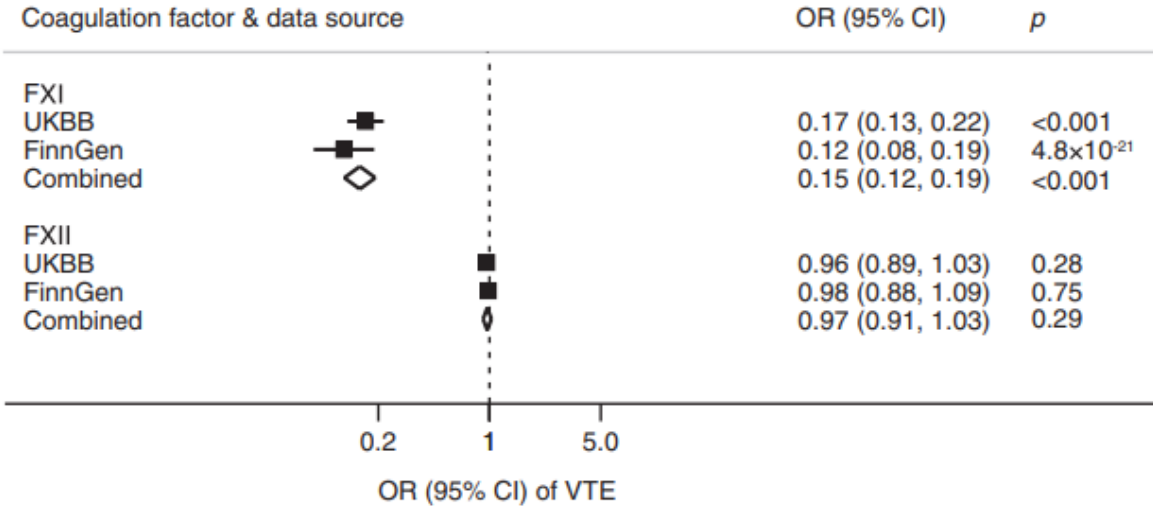
- Follow-up: vanaf geboorte
- Geobserveerd: 0.8%
- Verwacht: 7.0%
- SIR: 0.124

Mendeliaanse randomisatie

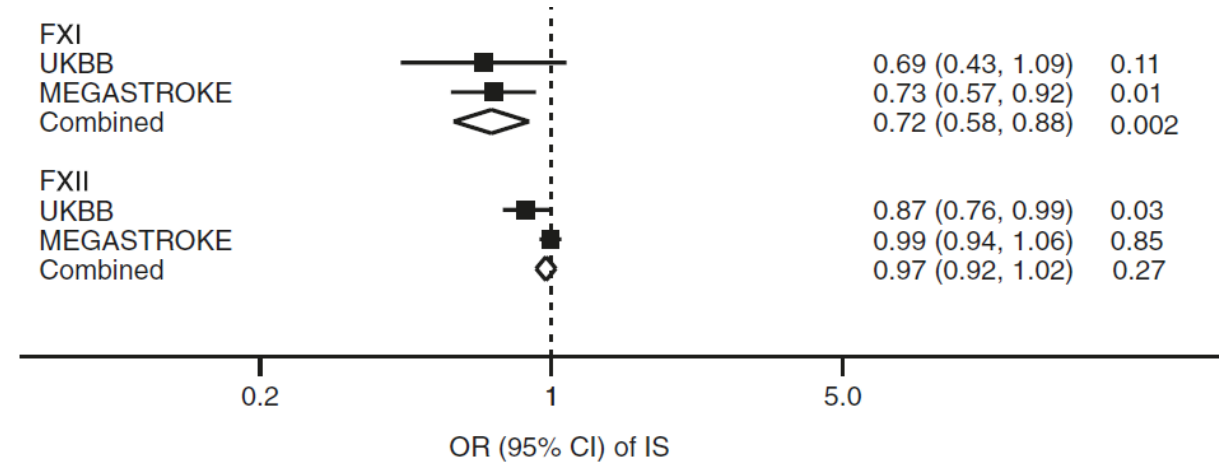


Factor XI verlaagt het risico op VTE en herseninfarct

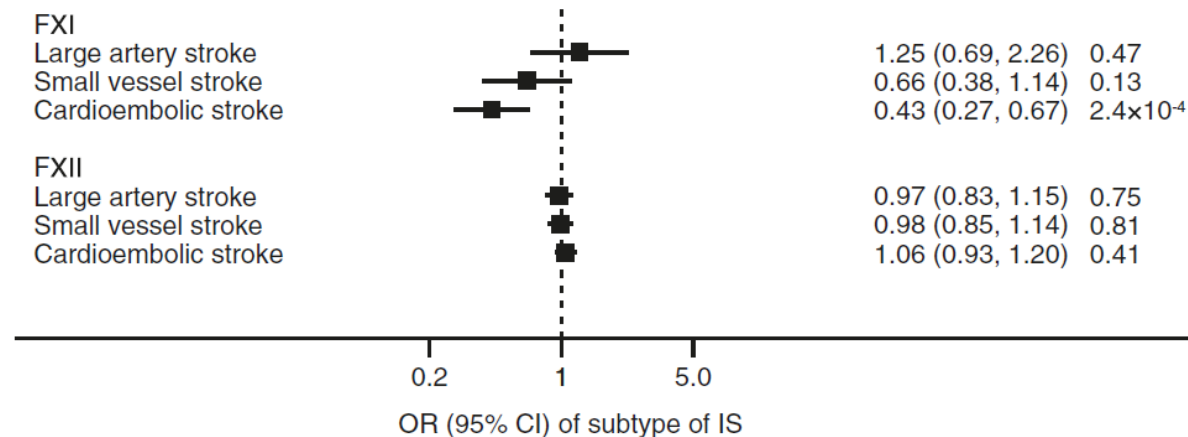
Veneuze tromboembolie



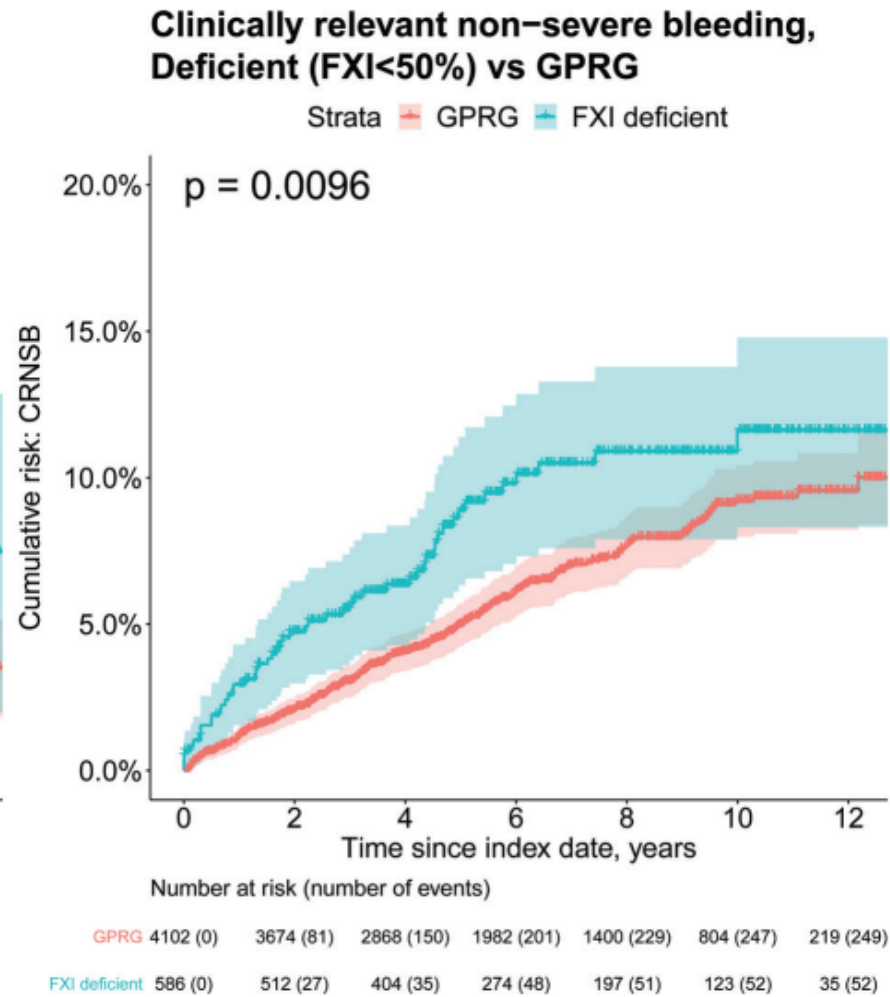
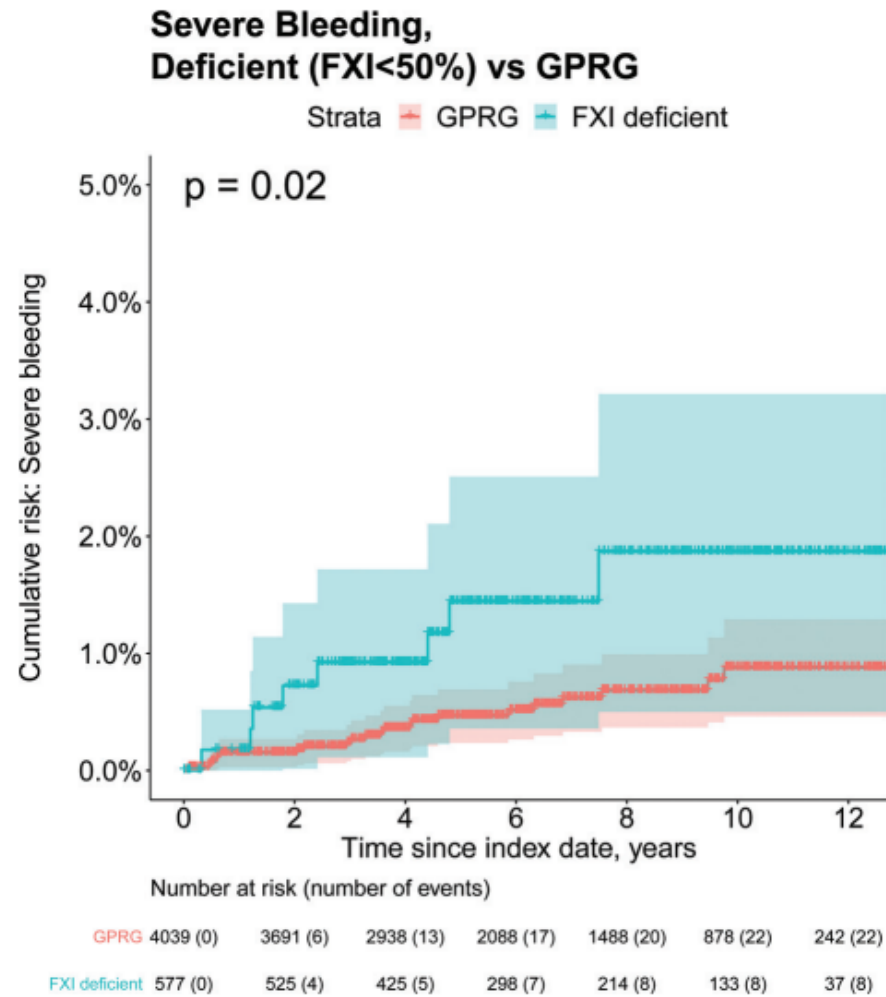
Herseninfarct



Type herseninfarct



Hoe zit het dan met bloedingen?



Klinische observaties

- Spontane bloedingen relatief zeldzaam, meestal gerelateerd aan trauma of ingreep
- Bloedingen meestal niet ernstig
- Veel ingrepen verlopen ongecompliceerd zonder factorsuppletie
- Indien hevige bloeding, dan vaak in nasofarynx, mond of urinewegen

Mogelijke behandelingen bij bloeding

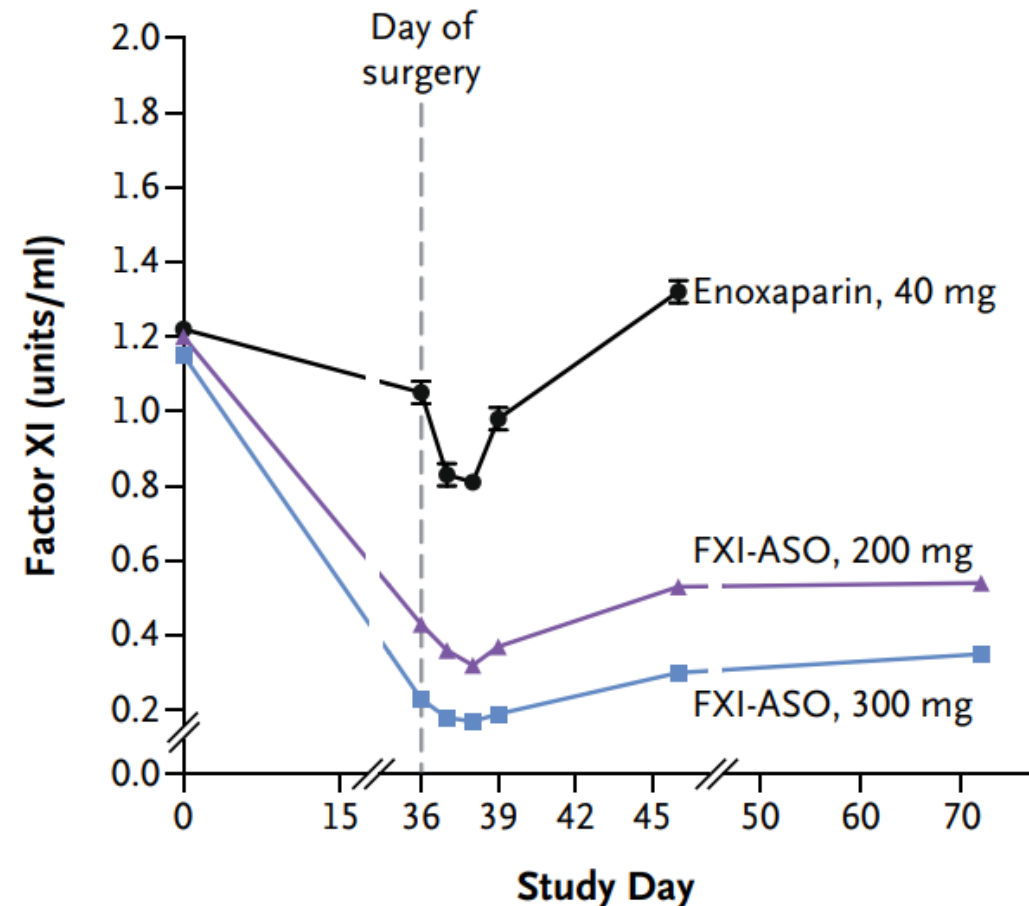
- Meet aPTT: is er relevantie FXI deficiëntie?
- Antifibrinolytische therapie werkt meestal goed (TAFI doorgaans laag door verminderde FXI-gemedieerde trombinegeneratie)
- Voorstel voor management¹
 - Laag-risico bloeding: observatie of tranexaminezuur
 - Matig-risico bloeding: tranexaminezuur 1000 mg 4dd
 - Hoog-risico bloeding: tranexaminezuur 1000 mg 4dd + plasma 15-20 mL/kg of lage dosis recombinant factor VIIa (NovoSeven 10-15 µg/kg)
- Geen factor XI concentraat beschikbaar in Nederland

Factor XI remming

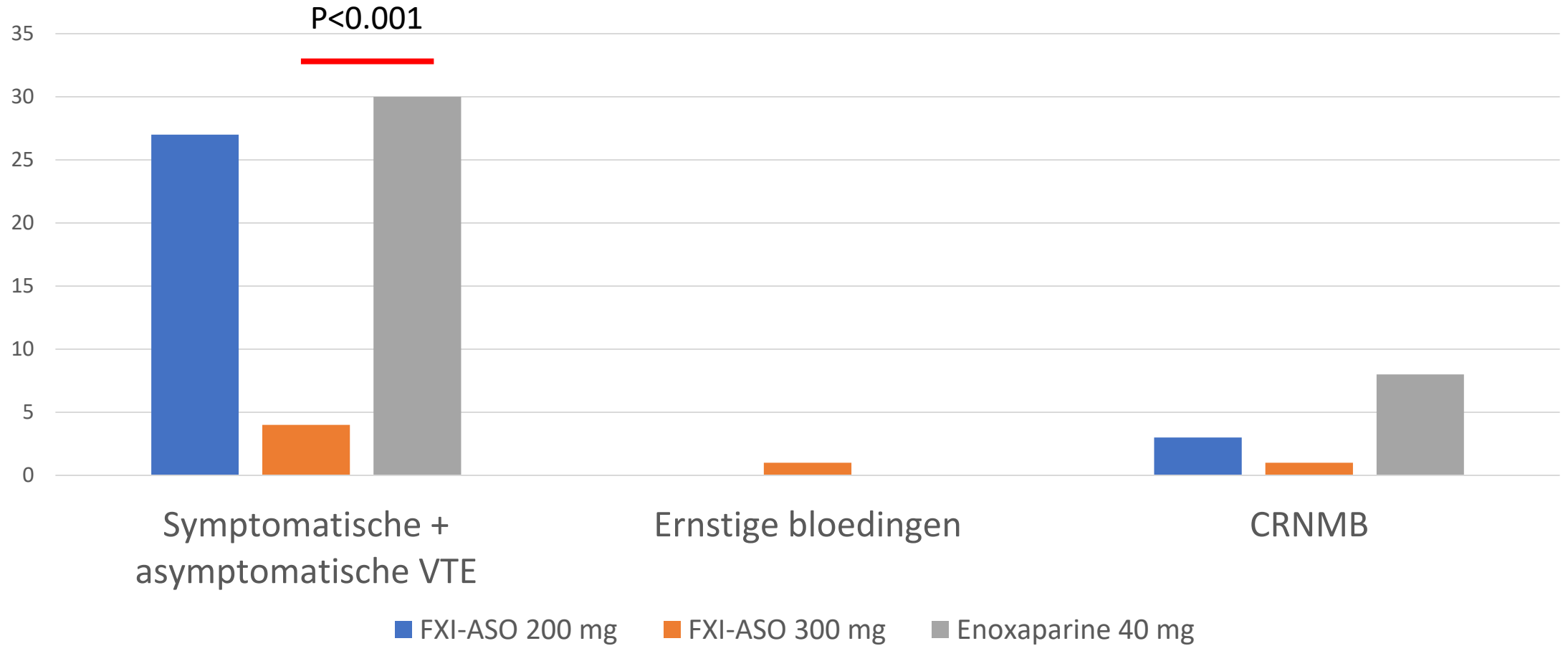
Naam	Type	Target	Toediening	Maximale effect	Studies
IONIS-FXI _{RX}	Antisense oligonucleotide	FXI deficiëntie	Subcutaan (wekelijks)	Na weken	TKP, dialyse
Osocimab	Monoklonaal antilichaam	FXIa remming	Subcutaan of i.v. (maandelijks)	Direct (i.v.)	TKP, dialyse
Abelacimab	Monoklonaal antilichaam	FXI deficiëntie en FXIa remming	Subcutaan of i.v. (maandelijks)	Direct (i.v.)	TKP, AF, VTE
Milvexian	Small molecule	FXIa remming	Oraal (dagelijks)	Snel (uren)	TKP, iCVA
Asundexian	Small molecule	FXIa remming	Oraal (dagelijks)	Snel (uren)	AF, ACS, iCVA

Preventie VTE na knieprothese: IONIS-FXI_{RX} ASO

- Open-label fase 2 RCT
- 300 patiënten gepland voor TKP
 1. Enoxaparine 40 mg 1dd: N=75
 2. FXI-ASO 200 mg (wekelijks): N=147
 3. FXI-ASO 300 mg (wekelijks): N=78
- Primaire uitkomst: symptomatische en asymptomatische VTE (venografie 8-12 dagen na operatie)



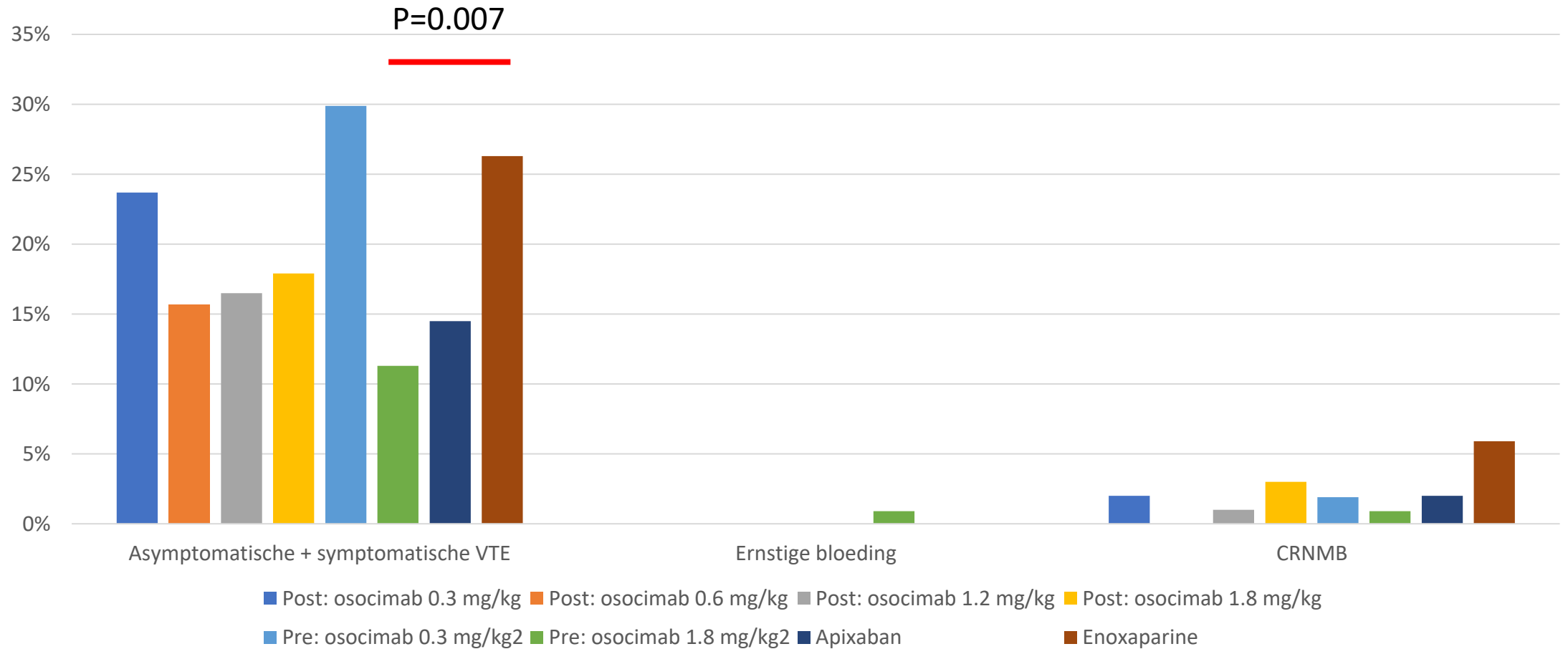
Uitkomsten



Preventie VTE na knieprothese: osocimab

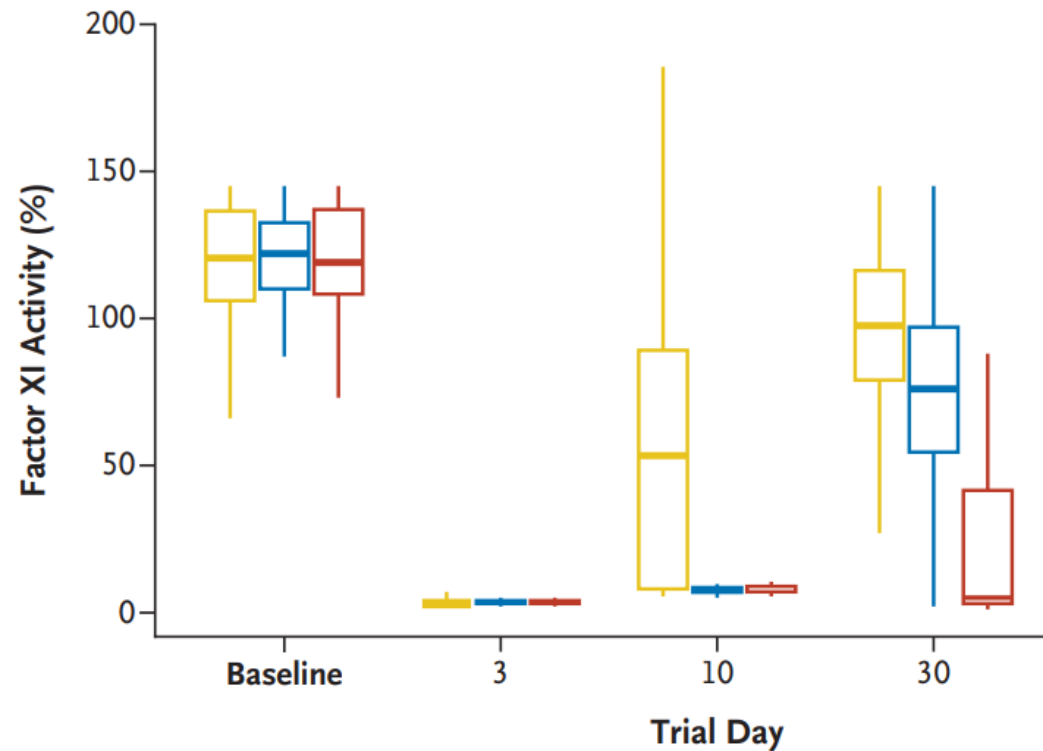
- Fase 2 studie
- N=813
- Preoperatief
 - Osocimab 0.3 mg/kg (N=108)
 - Osocimab 1.8 mg/kg (N=108)
- Postoperatief
 - Osocimab 0.3 mg/kg (N=107)
 - Osocimab 0.6 mg/kg (N=65)
 - Osocimab 1.2 mg/kg (N=108)
 - Osocimab 1.8 mg/kg (N=106)
- Controle
 - Postoperatief apixaban 2.5 mg 2dd voor 10-13 dagen (N=105)
 - Preoperatief/postoperatief enoxaparine 40 mg 1dd voor 10-13 dagen (N=102)
- Primaire uitkomst: symptomatische + asymptomatische VTE (venografie 10-13 dagen na operatie)

Uitkomsten



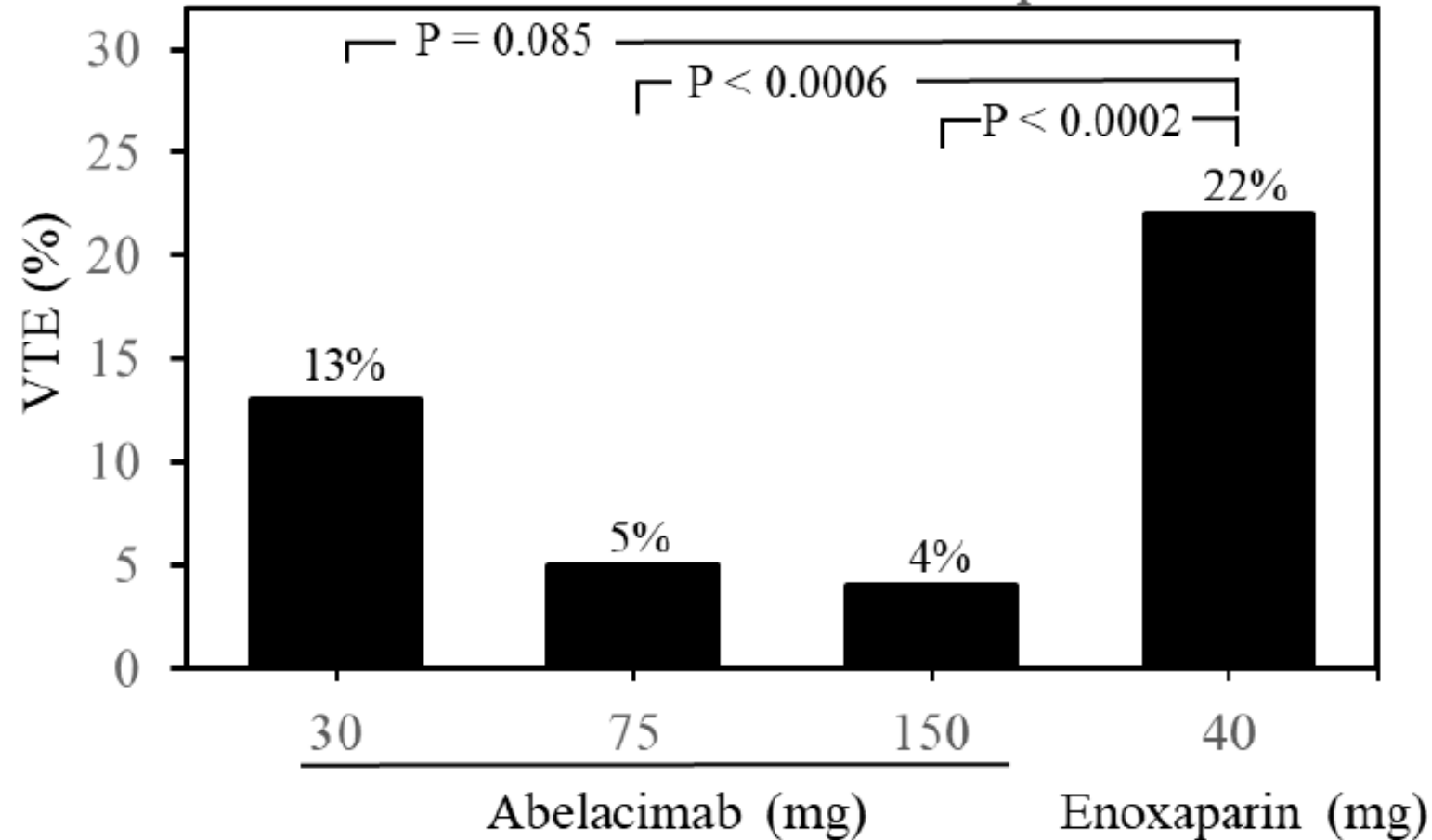
Preventie VTE na knieprothese: abelacimab

- Open-label fase 2 RCT
- N=412
 1. Abelacimab 30 mg i.v. eenmalig (N=104)
 2. Abelacimab 75 mg i.v. eenmalig (N=105)
 3. Abelacimab 150 mg i.v. eenmalig (N=100)
 4. Enoxaparine 40 mg 1dd (N=103)
- Primaire uitkomst: symptomatische + asymptomatische VTE (venografie 8-12 dagen na operatie)



Primaire uitkomst

Rates of Venous Thromboembolism (VTE)
with Abrelacimab or Enoxaparin



**Bloedingen
(MB + CRNMB)**

2%

2%

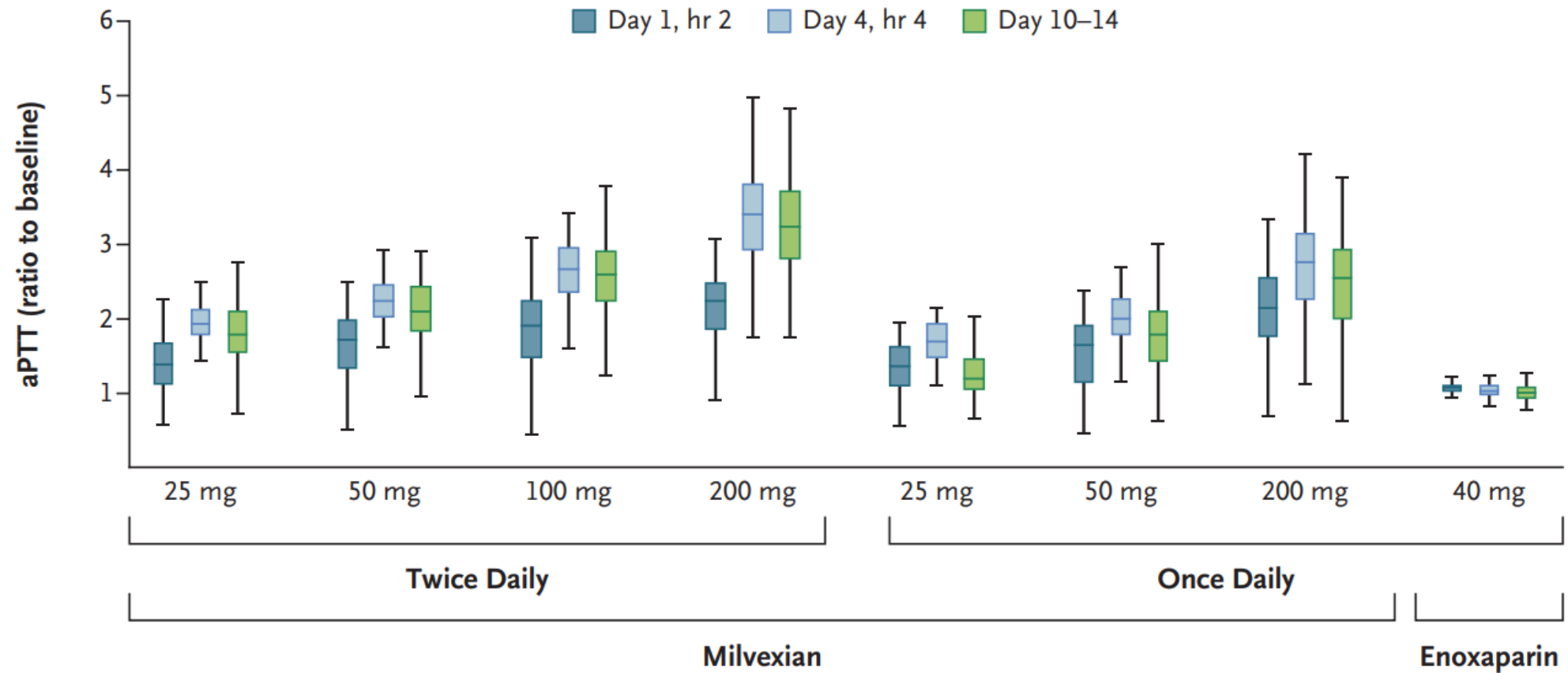
0%

0%

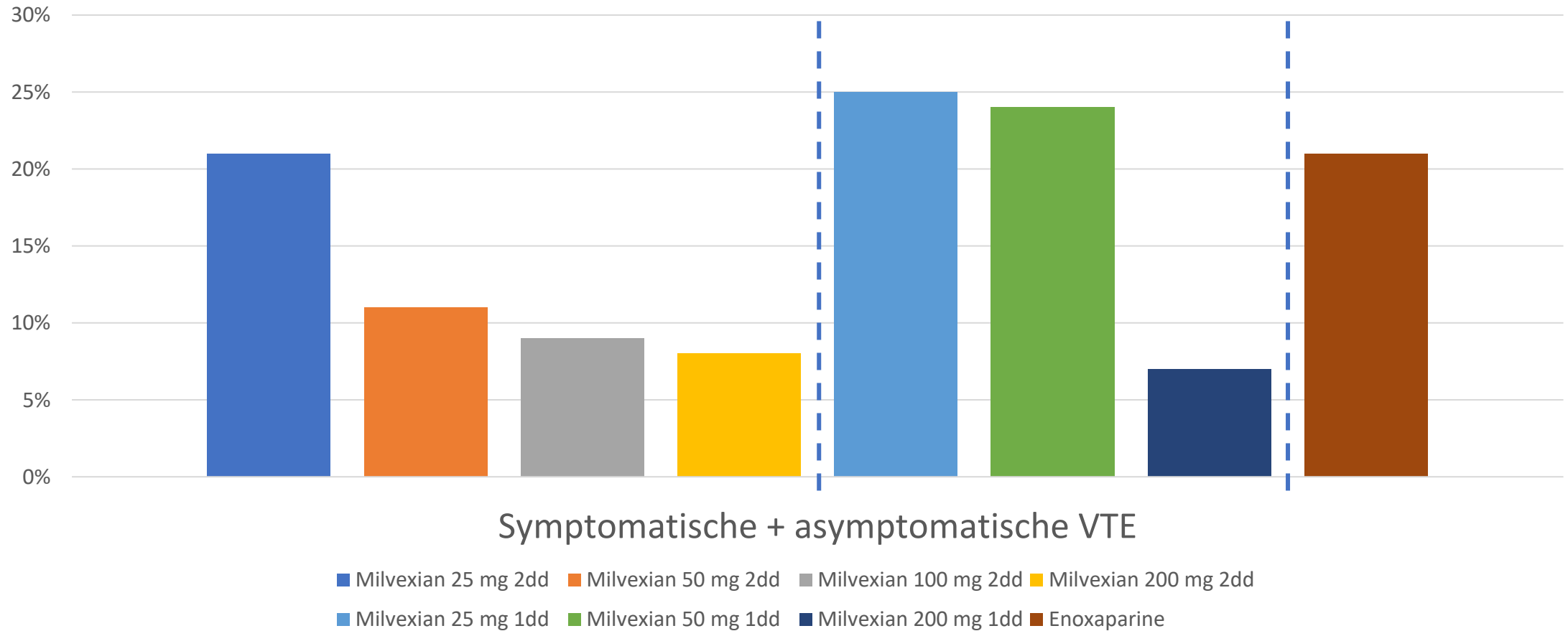
Preventie VTE na knieprothese: milvexian

- Open-label fase 2 RCT
- N=1,242
 1. Milvexian 25 mg 2dd (N=129)
 2. Milvexian 50 mg 2dd (N=124)
 3. Milvexian 100 mg 2dd (N=134)
 4. Milvexian 200 mg 2dd (N=131)
 5. Milvexian 25 mg 1dd (N=28)
 6. Milvexian 50 mg 1dd (N=127)
 7. Milvexian 200 mg 1dd (N=123)
 8. Enoxaparine (N=252)
- Primaire uitkomst: symptomatische + asymptomatische VTE (venografie 10-14 dagen na operatie)

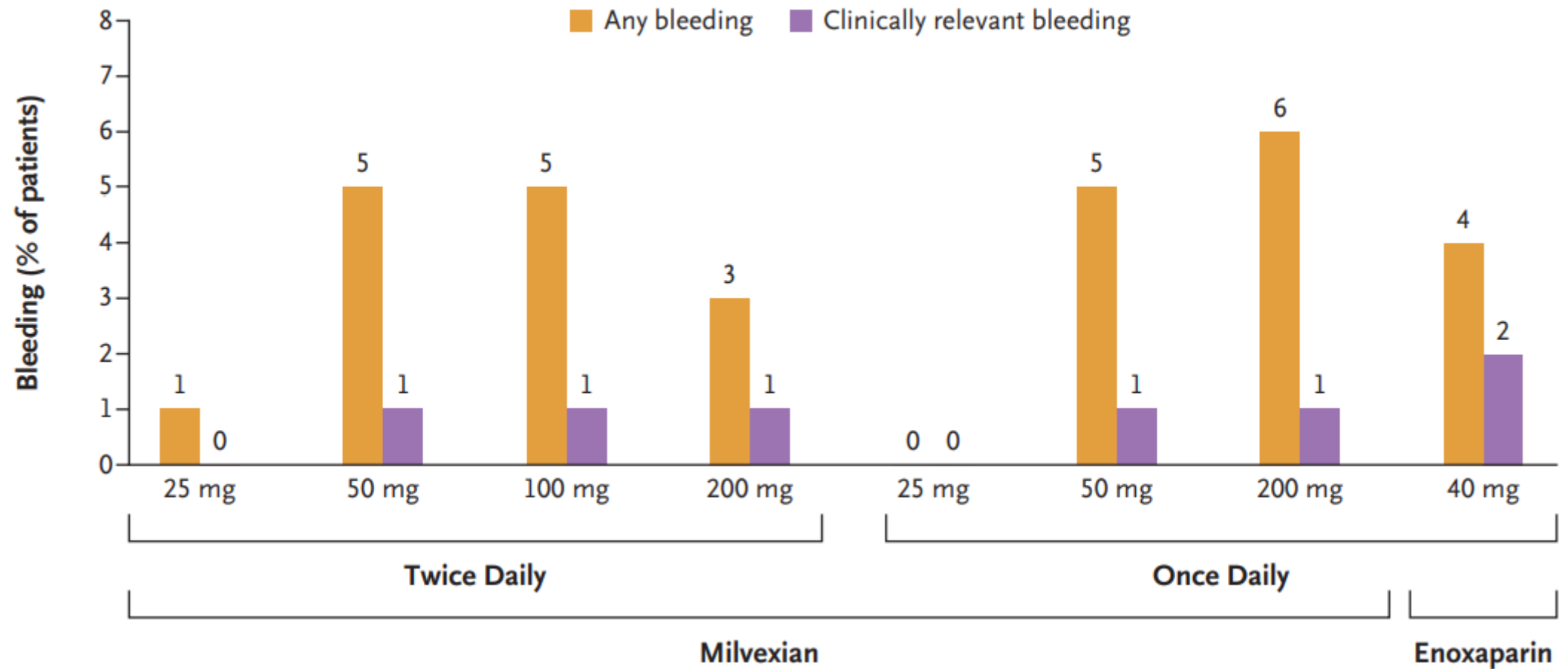
Farmacodynamiek



Primaire uitkomst



Bloedingen



'Exploratory' meta-analyse fase 2 TKP trials

Venous Thromboembolism

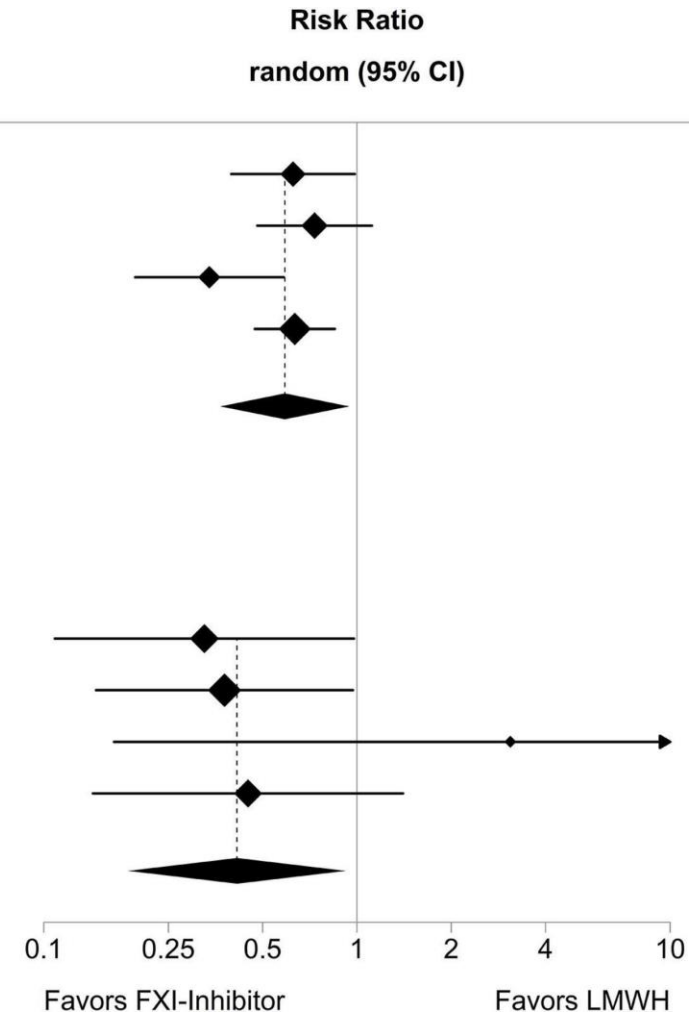
Study	Drug	FXI-Inhibitor		LMWH		Risk Ratio random (95% CI)	Weight	Risk Ratio random (95% CI)
		Events	Total	Events	Total			
FXI-ASO TKA	IONIS-FXI-Rx	39	205	21	69		22.0%	0.63 (0.40 to 0.99)
FOXTROT	Osocimab	85	441	20	76		24.4%	0.73 (0.48 to 1.12)
ANT-005 TKA	Abelacimab	22	299	22	101		16.9%	0.34 (0.20 to 0.58)
AXIOMATIC-TKR	Milvexian	108	796	54	252		36.8%	0.63 (0.47 to 0.85)
TOTAL (95% CI)		254	1741	117	498		100.0%	0.59 (0.37 to 0.94)

Test for heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $\chi^2 = 5.27$, $df = 3$, $p = 0.15$; $I^2 = 35\%$
 Test for overall effect: $Z = -3.56$, $p = 0.038$

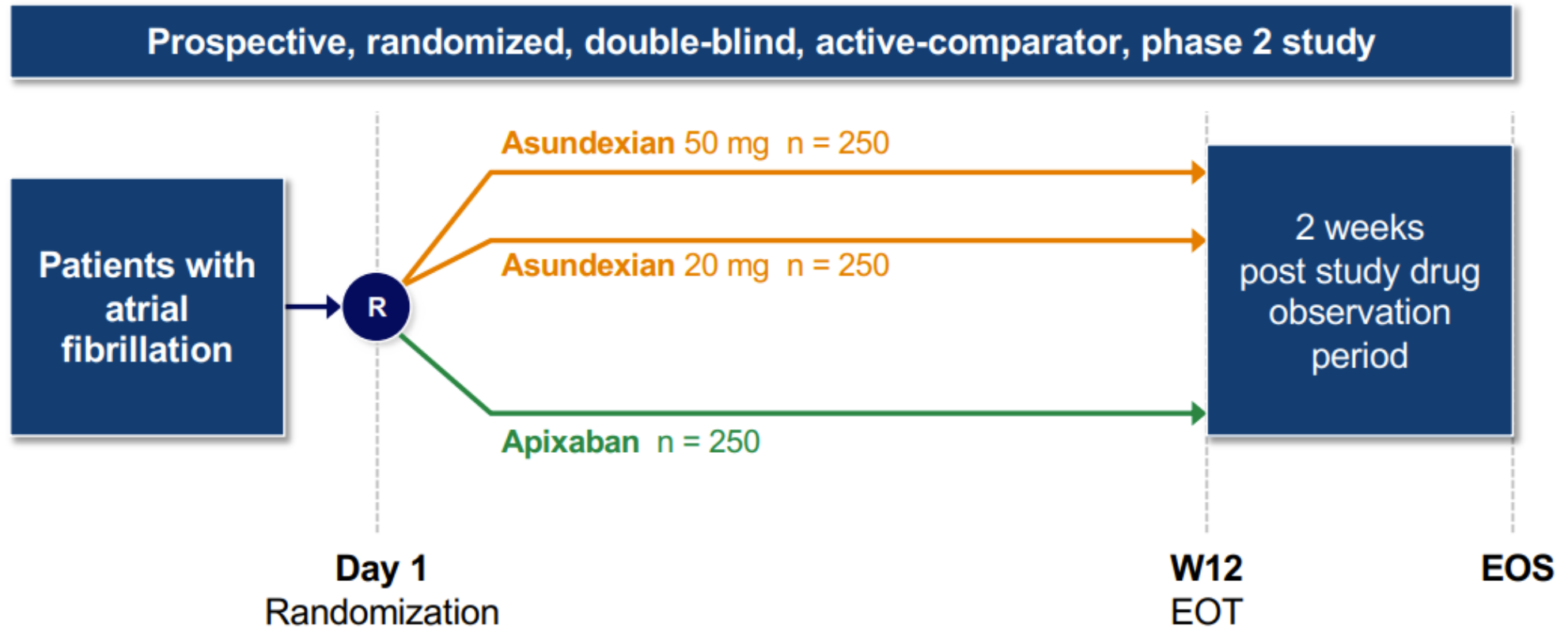
Clinically Relevant Bleeding

FXI-ASO TKA	IONIS-FXI-Rx	6	221	6	72		29.2%	0.33 (0.11 to 0.98)
FOXTROT	Osocimab	13	585	6	102		39.6%	0.38 (0.15 to 0.97)
ANT-005 TKA	Abelacimab	4	305	0	104		4.2%	3.09 (0.17 to 56.88)
AXIOMATIC-TKR	Milvexian	7	923	5	296		27.1%	0.45 (0.14 to 1.40)
TOTAL (95% CI)		30	2034	17	574		100.0%	0.41 (0.19 to 0.92)

Test for heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.07$, $df = 3$, $p = 0.56$; $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = -3.51$, $p = 0.039$

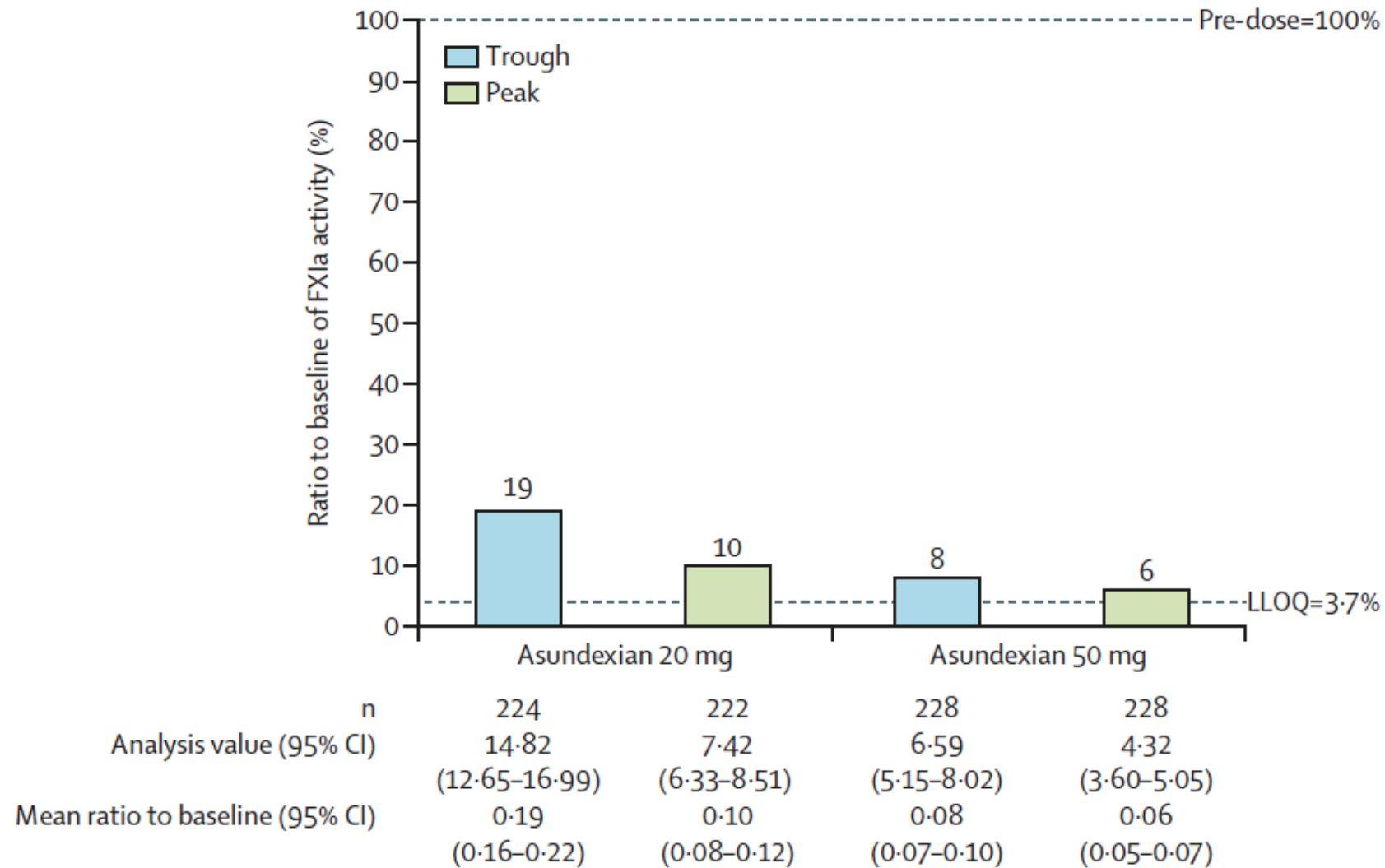


Atriumfibrilleren: asundexian (PACIFIC-AF)

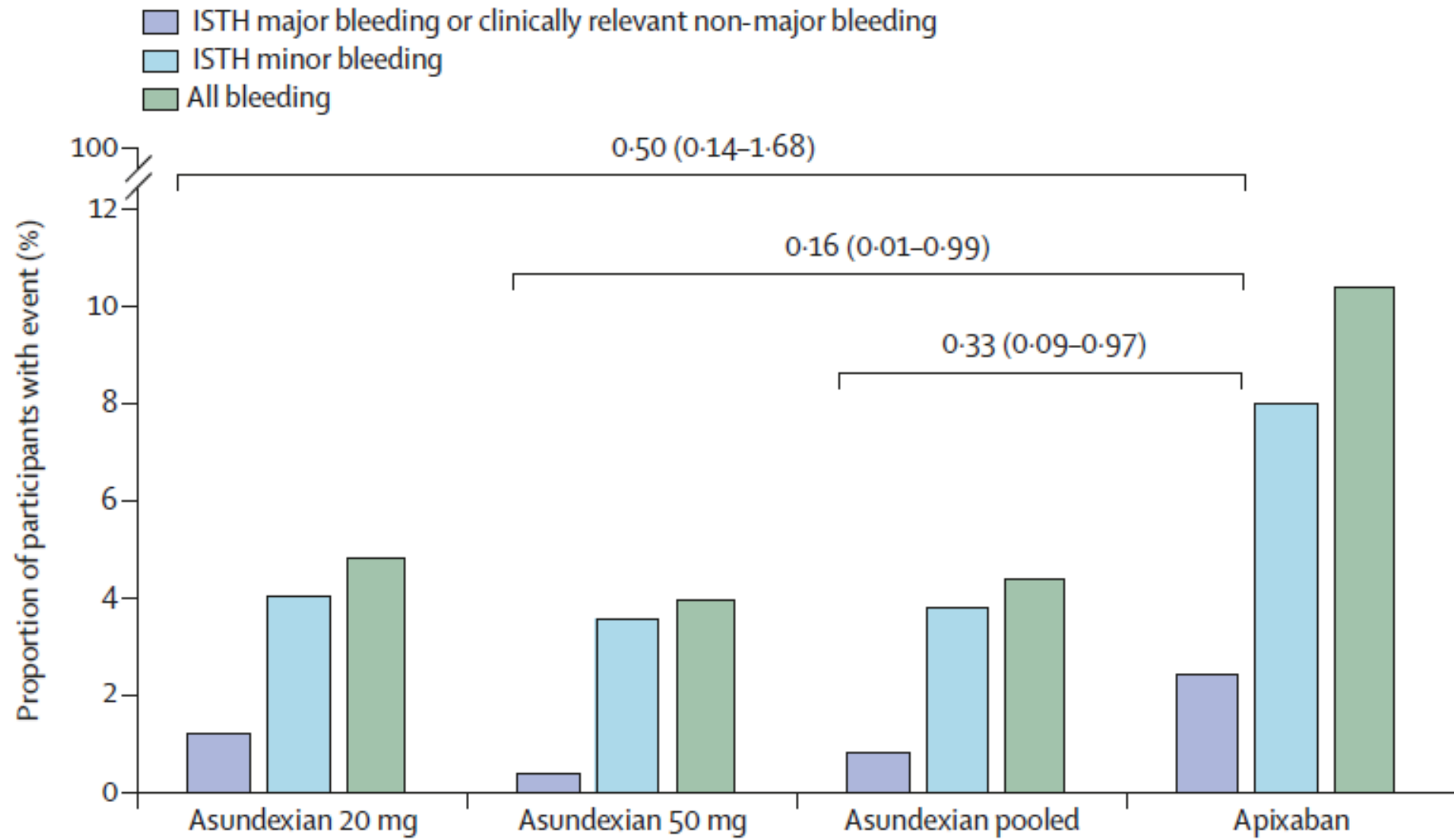


Patiënten met diagnose atriumfibrilleren <12 maanden en CHA₂DS₂-Vasc ≥2 (mannen) of ≥3 (vrouwen)

Farmacodynamiek



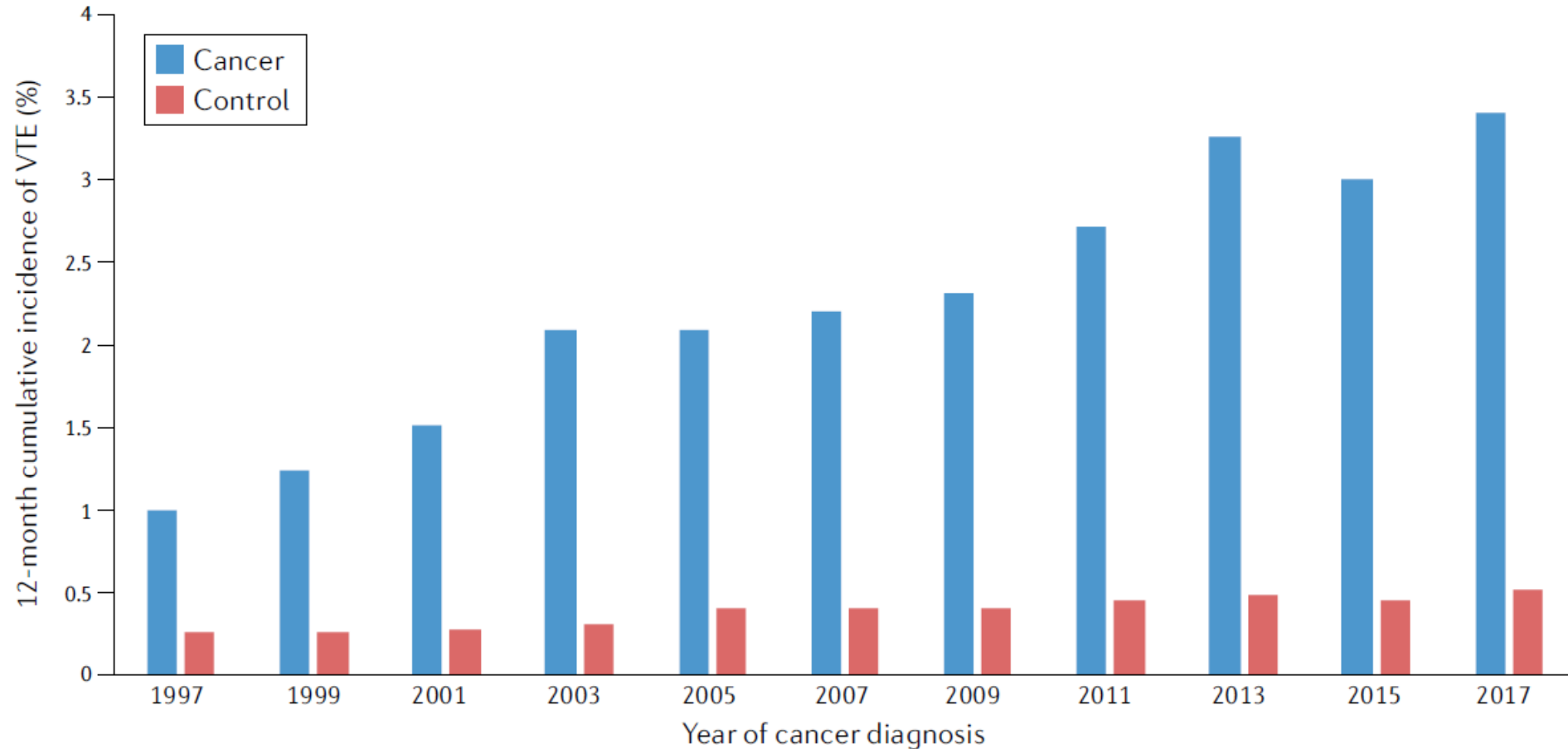
Bloedingen



'Exploratory' uitkomsten: signaal?

	Asundexian 20 mg N = 251 IR (90% CI)	Asundexian 50 mg N = 254 IR (90% CI)	Apixaban N = 250 IR (90% CI)	Total N = 755 IR (90% CI)
CV death, MI, ischemic stroke, or systemic embolism	2 (0.80 %)	4 (1.57 %)	3 (1.20 %)	9 (1.19 %)
CV death	1 (0.40 %)	3 (1.18 %)	3 (1.20 %)	7 (0.93 %)
MI	0	1 (0.39 %)	0	1 (0.13 %)
Ischemic stroke	2 (0.80 %)	1 (0.39 %)	0	3 (0.40 %)
Systemic embolism	0	0	0	0
All cause mortality (ITT)	2 (0.80 %)	4 (1.57 %)	4 (1.60 %)	10 (1.32 %)

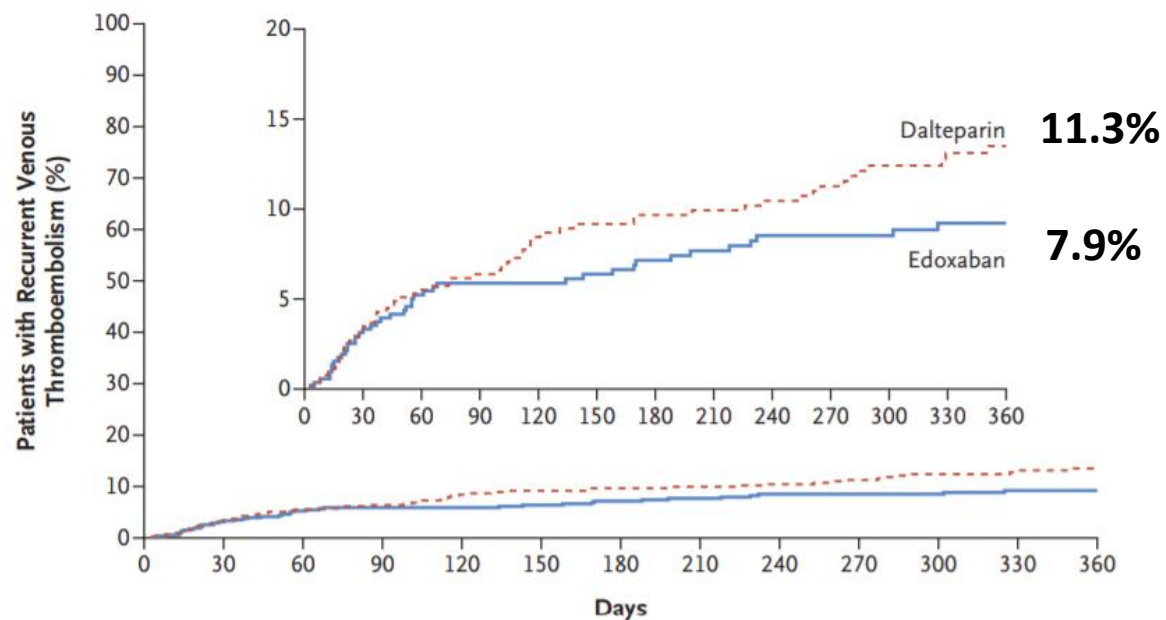
FXI remming voor kankergerelateerde trombose?



**6-month incidence
HR 11.5 (95% CI 11-12)**

Hokusai VTE-Cancer: recurrent VTE and major bleeding

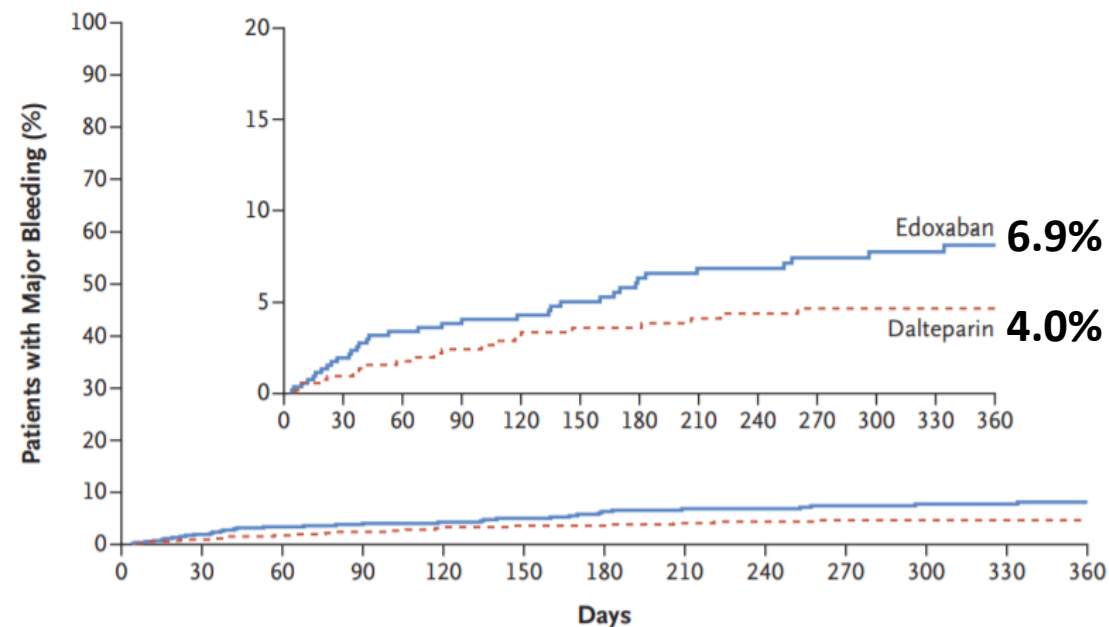
Recurrent VTE



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174

HR 0.71 (0.48-1.06; P=0.09)
(NNT=29)

Major bleeding

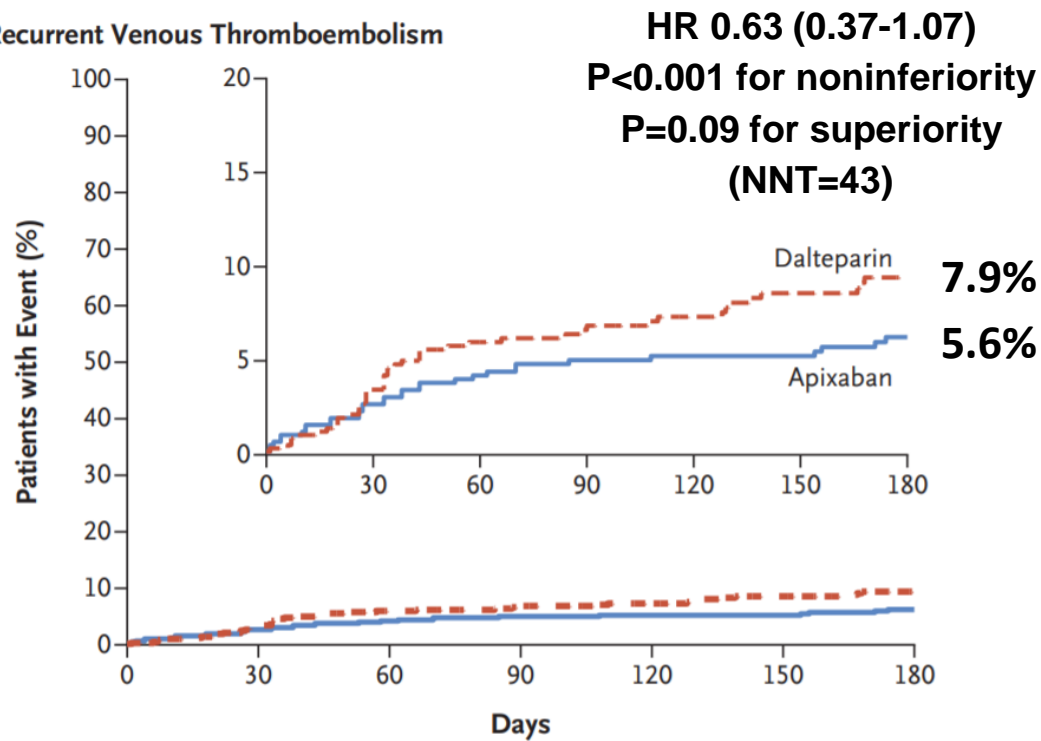


No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

HR 1.77 (1.03-3.04; P=0.04)
(NNH=34)

Caravaggio: recurrent VTE and major bleeding

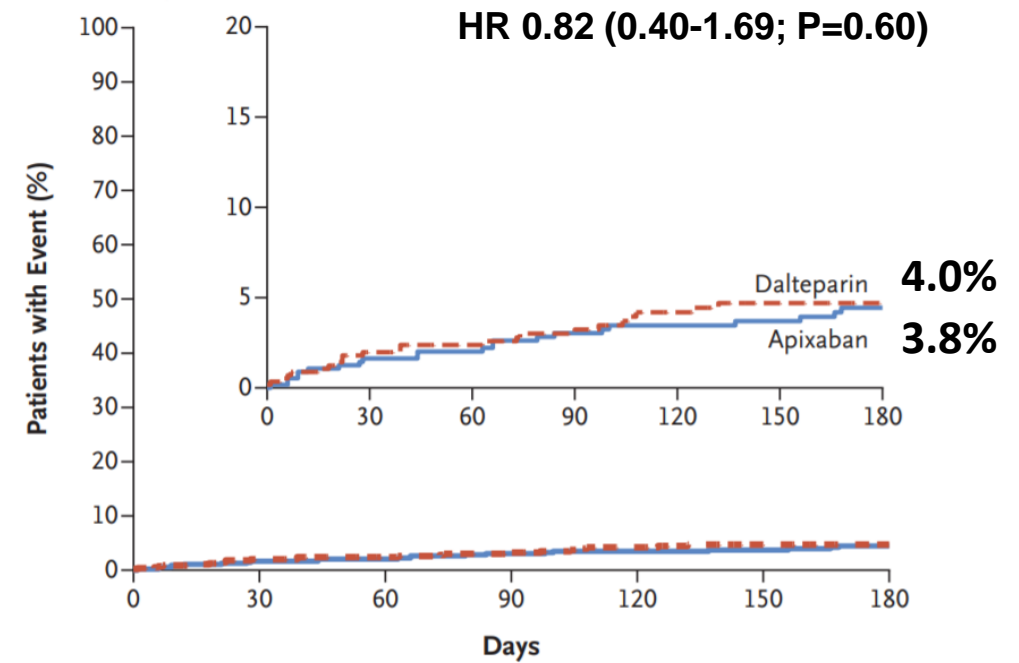
A Recurrent Venous Thromboembolism



No. at Risk

Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

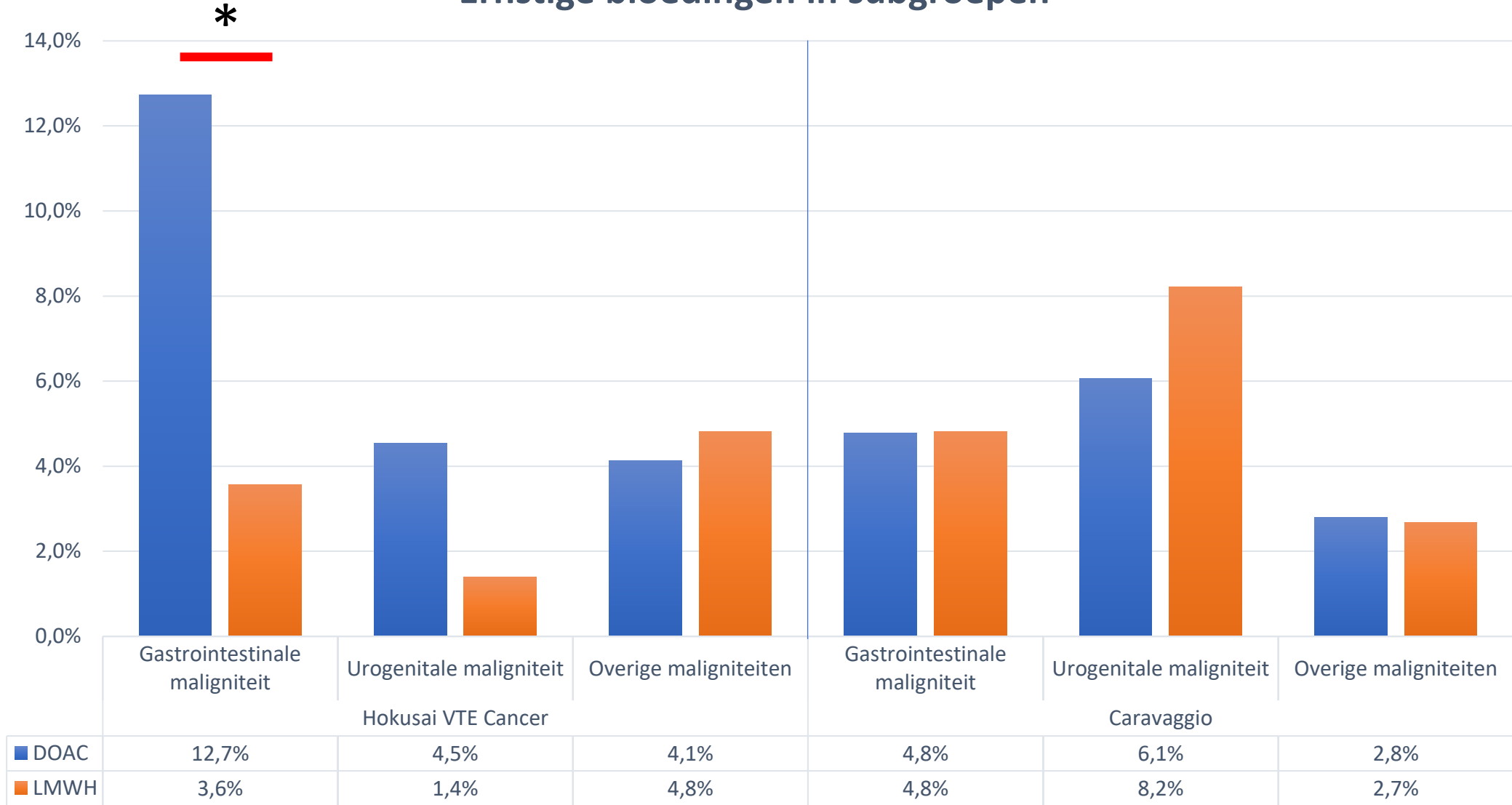
B Major Bleeding



No. at Risk

Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

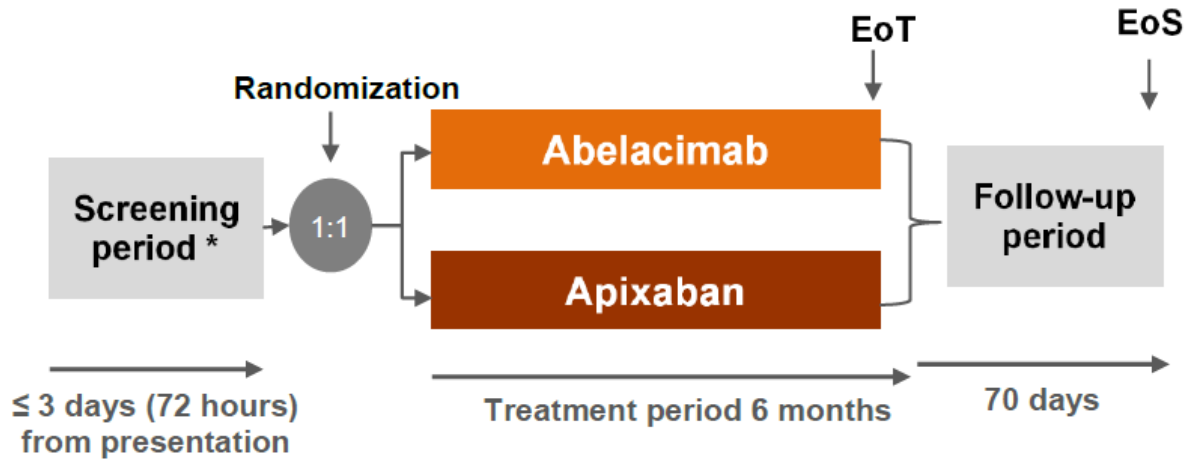
Ernstige bloedingen in subgroepen



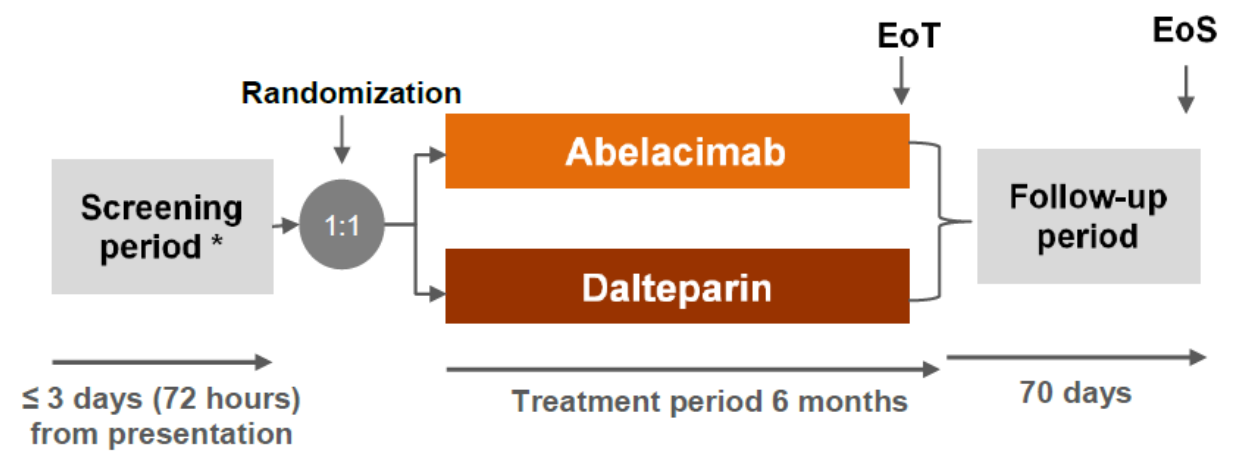
■ DOAC ■ LMWH

ASTER & MAGNOLIA

ANT-007: non-GI/GU maligniteit
N=1,655

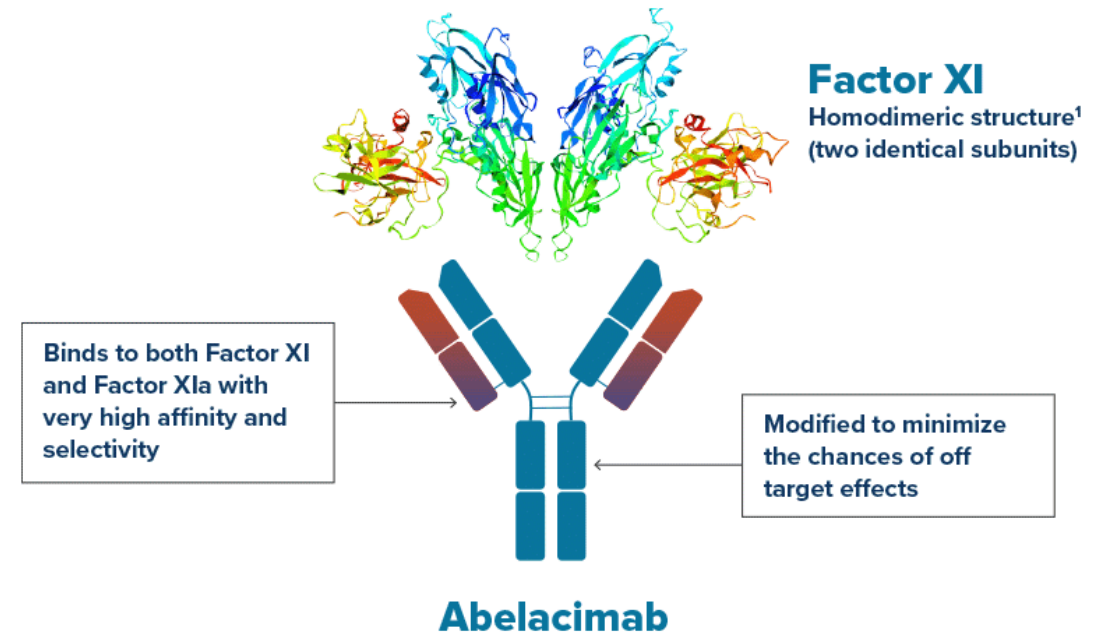


ANT-008: GI/GU maligniteit in situ
N=1,020



Abelacimab

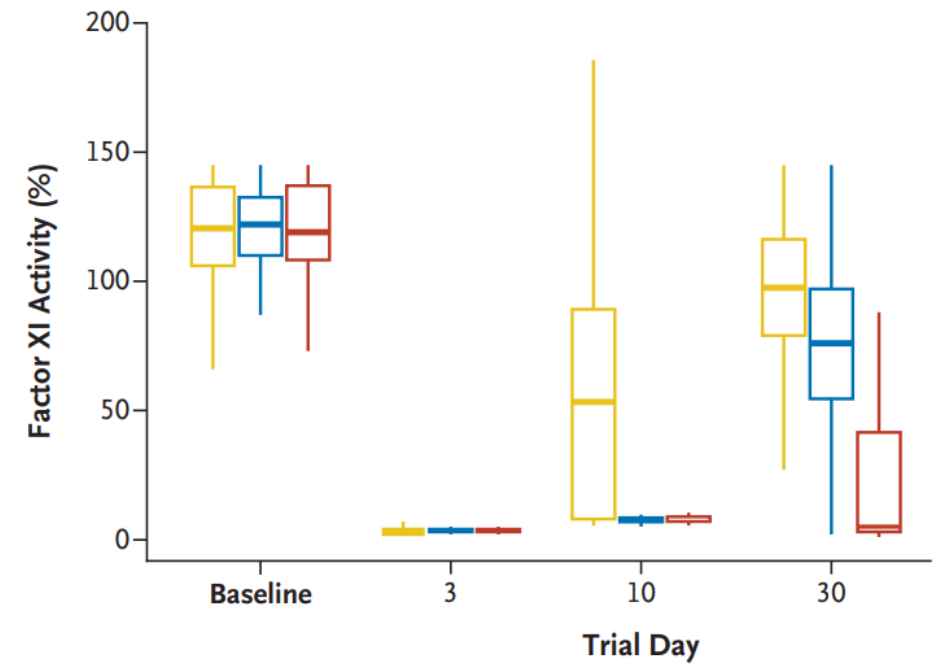
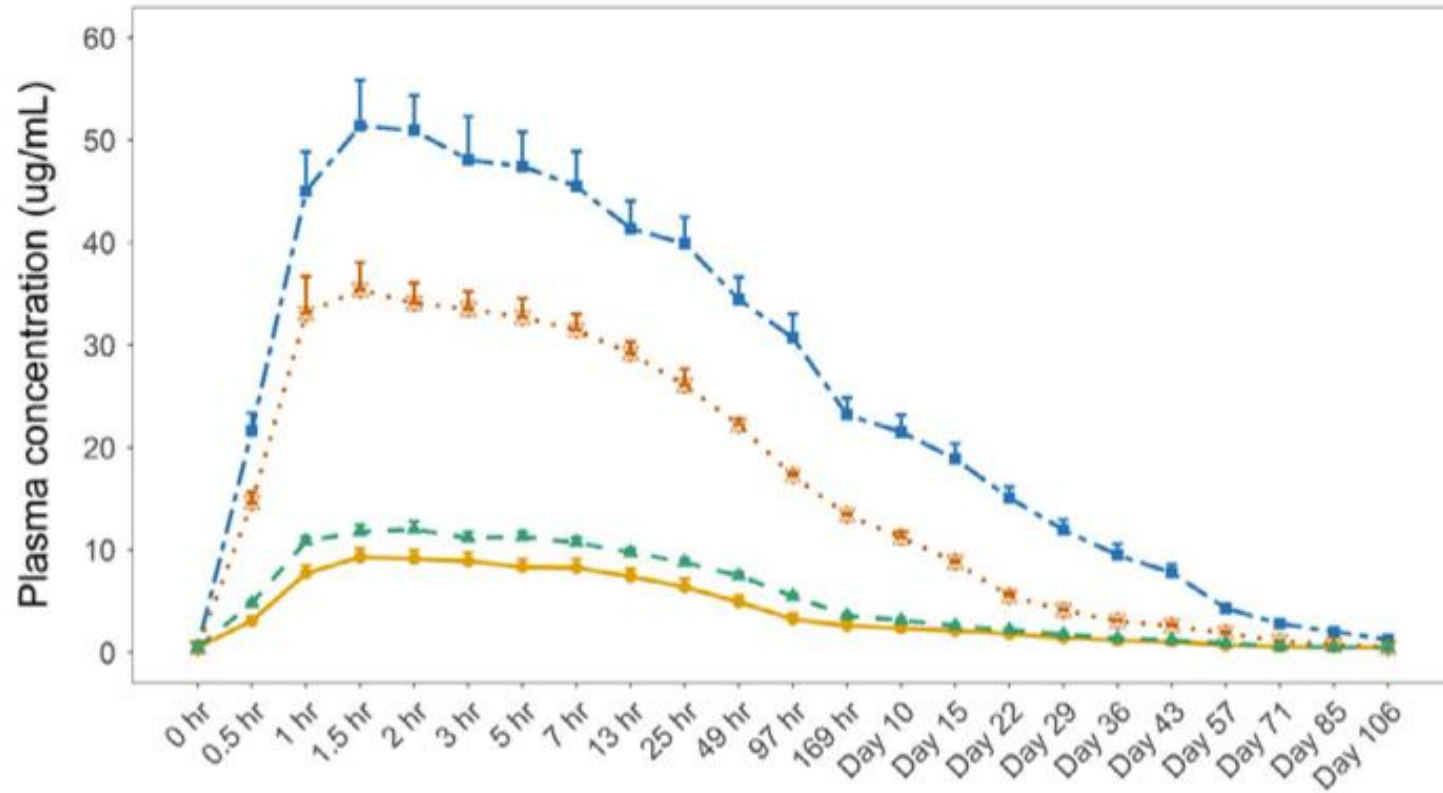
- Gehumanieerde monoklonaal IgG antilichaam
- Bindt FXIa: remming FXIa
- Bindt FXI zymogen: factor XI deficiëntie
- Halfwaardetijd: 25-30 dagen
- Dosering: 1x per maand (s.c. of i.v.)



Farmacokinetiek na enkele dosis

A Single i.v. dose

- MAA868 30 mg IV
- MAA868 50 mg IV
- MAA868 150 mg IV
- MAA868 150 mg IV (BMI >= 35)



Inclusiecriteria

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Actieve maligniteit
 - Lokaal actief, regionaal of gemetastaseerd
 - Kankerbehandeling in afgelopen 6 maanden
- Objectief bevestigde symptomatische of incidentiele DVT been of longembolie (behalve incidentele subsegmentele longembolie)
- Indicatie voor therapeutische antistolling voor ten minste 6 maanden

Conclusie

- Factor XI remming heeft de potentie om trombose en hemostase te ontkoppelen
- Factor XI remming (ASO, oraal of mAb) lijkt effectief en veilig voor primaire preventie van VTE
- Fase 3 trials bij patiënten met acute VTE en atriumfibrilleren zijn onderweg