

Studie PACIFIC AMI

Účinnost a bezpečnost **perorálního inhibitoru faktoru XIa, Asundexianu, přidaného k duální protidestičkové léčbě po akutním infarktu myokardu**

Zuzana Mořovská

Kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



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

Sunil V. Rao¹, MD; Bodo Kirsch, MSc; Deepak L. Bhatt², MD, MPH; Andrzej Budaj³, MD, PhD;
Rosa Coppolecchia, DO, MPH; John Eikelboom⁴, MBBS, MSc; Stefan K. James, MD, PhD; W. Schuyler Jones⁵, MD;
Bela Merkely⁶, MD, PhD, MSc, DSc; Lars Keller, MD; Rencus S. Hermanides, MD, PhD; Gianluca Campo⁷, MD;
José Luis Ferreiro, MD, PhD; Taro Shibasaki, MD; Hardi Mundl⁸, MD; John H. Alexander⁹, MD, MHS;
on behalf of the PACIFIC AMI Investigators

Východiska I - Proč antikoagulační léčba?

Antikoagulace po infarktu myokardu

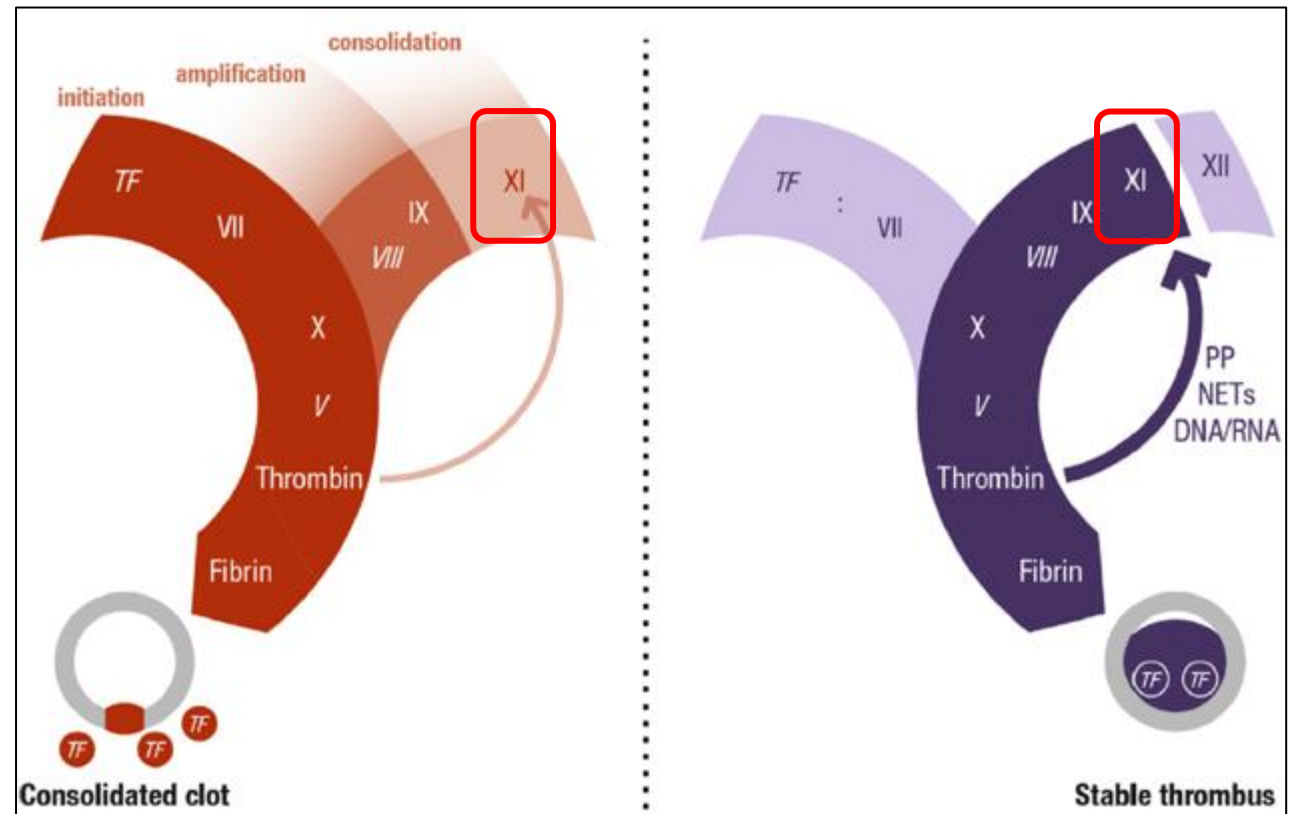
- Po AIM je DAPT považována za standardní léčbu.
- Bylo prokázáno, že OAK (VKA, rivaroxaban) zabraňuje opakovaným ischemickým příhodám u pacientů po IM a s chronickým cévním onemocněním.
- Klinicky je použití OAK po IM omezeno rizikem krvácení.

Východiska II - Proč inhibitory f. XI?

- Inhibice faktoru XIa může nabídnout bezpečnější, ale stále účinnou možnost OAK.

Efektivita/Bezpečnost

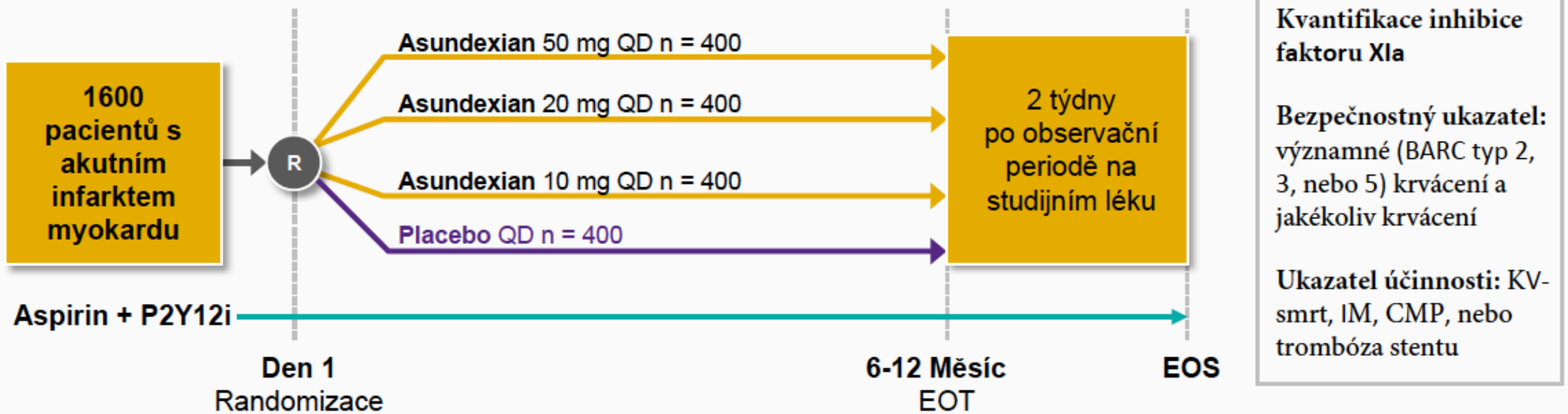
→ Inhibitory f. XI



Prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem-kontrolovaná, 2. fáze, studie dávky léku

Cíl:

Zhodnotit bezpečnost a účinnost 3 dávek asundexianu oproti placebu u pacientů s akutním infarktem léčených duální protidestičkovou léčbou.



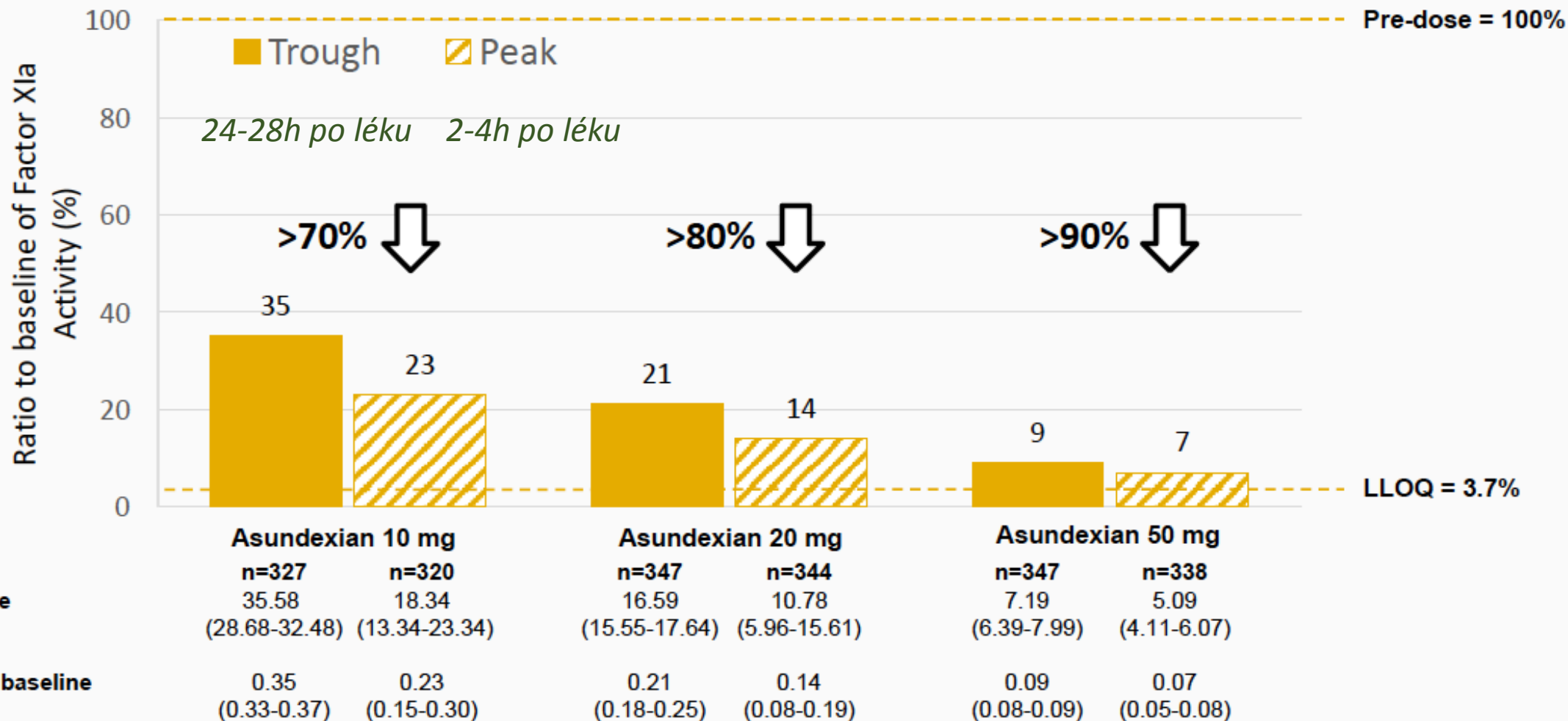
Základní charakteristiky

Srovnatelné mezi hodnocenými skupinami

	Asundexian 10 mg N = 397	Asundexian 20 mg N = 401	Asundexian 50 mg N = 402	Placebo N = 401
Věk (roky), medián (25 th , 75 th)	67 (62, 73)	68 (61, 73)	68 (63, 73)	68 (60, 73)
Ženy, %	23	22	25	22
Rasa, %				
Bílá	84	86	86	85
Azijská	13	13	12	13
Hmotnost (kg), medián (25 th , 75 th)	80 (70, 91)	80 (70, 92)	80 (72, 94)	81 (70, 92)
Diabetes mellitus, %	42	38	39	42
Předchozí MI, %	27	33	25	27
Předchozí CMP, %	5.8	4.5	6.5	5.0
Dny po IM, medián (25 th , 75 th)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	4 (3, 5)
Typ IM, %				
STEMI	54	54	50	46
NSTEMI	46	46	50	54
PCI pro Index IM, %	100	99	100	99
P2Y12i, %				
Ticagrelor/Prasugrel	80	80	80	80
Clopidogrel	20	20	20	20

Inhibice Faktoru Xla po 4 týdnech

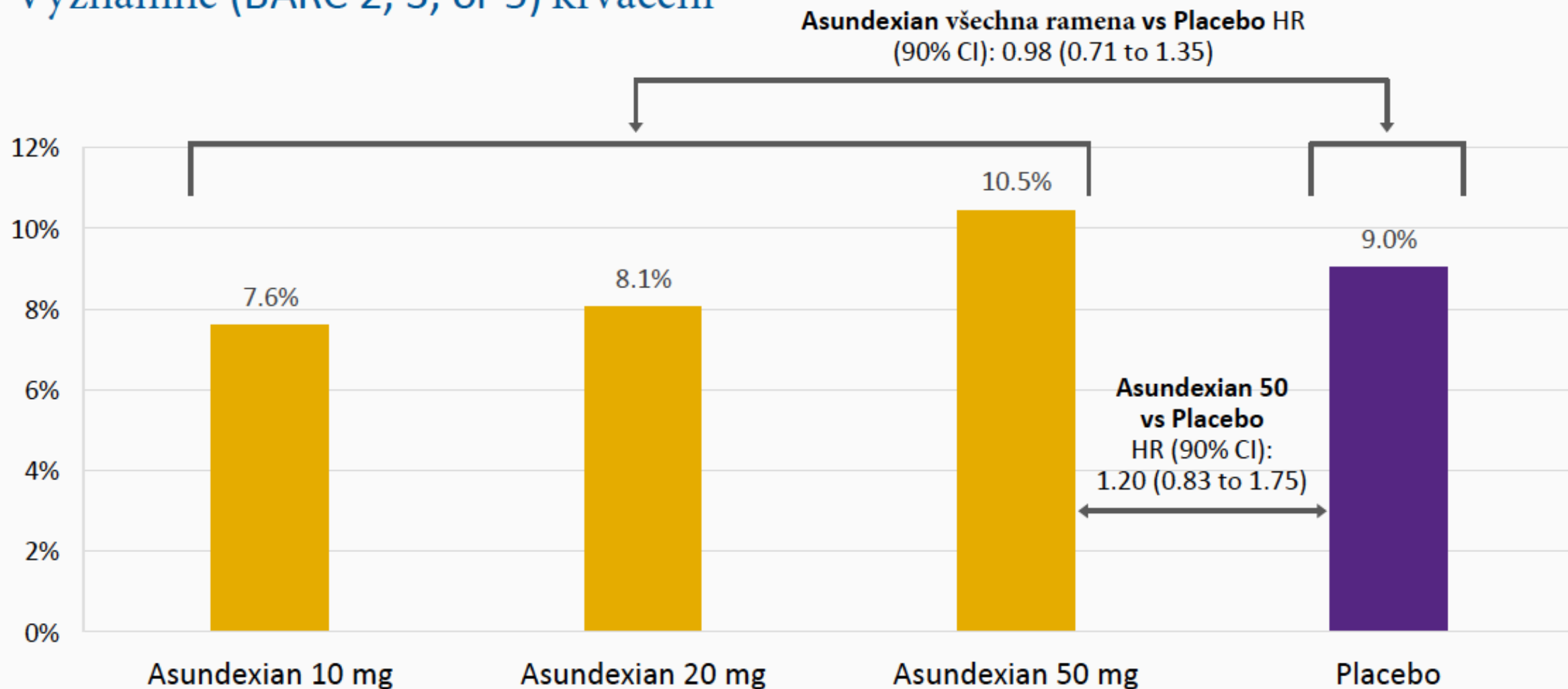
% aktivity FXla ve srovnání s výchozí



KRVÁCENÍ

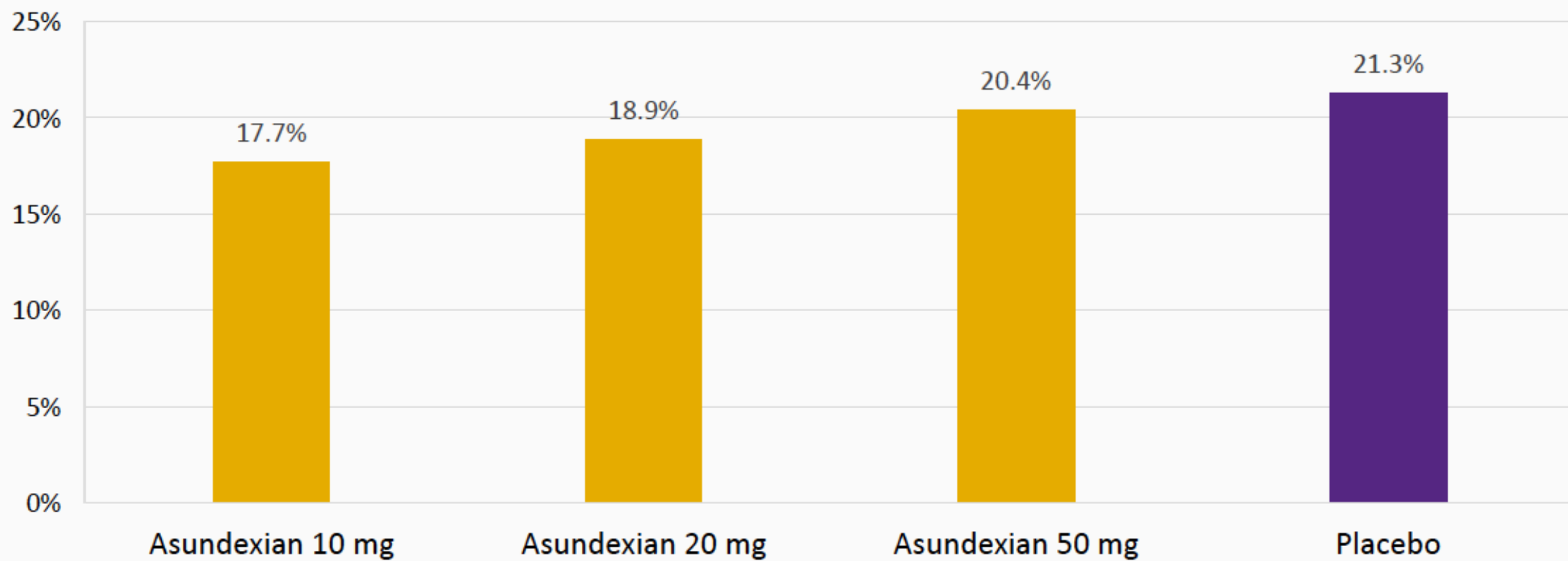
Významné (BARC 2, 3, or 5) krvácení

2 pacienti s ICH, 1 asundexianu 50 mg and 1 na placebo. Bez fatálního krvácení.



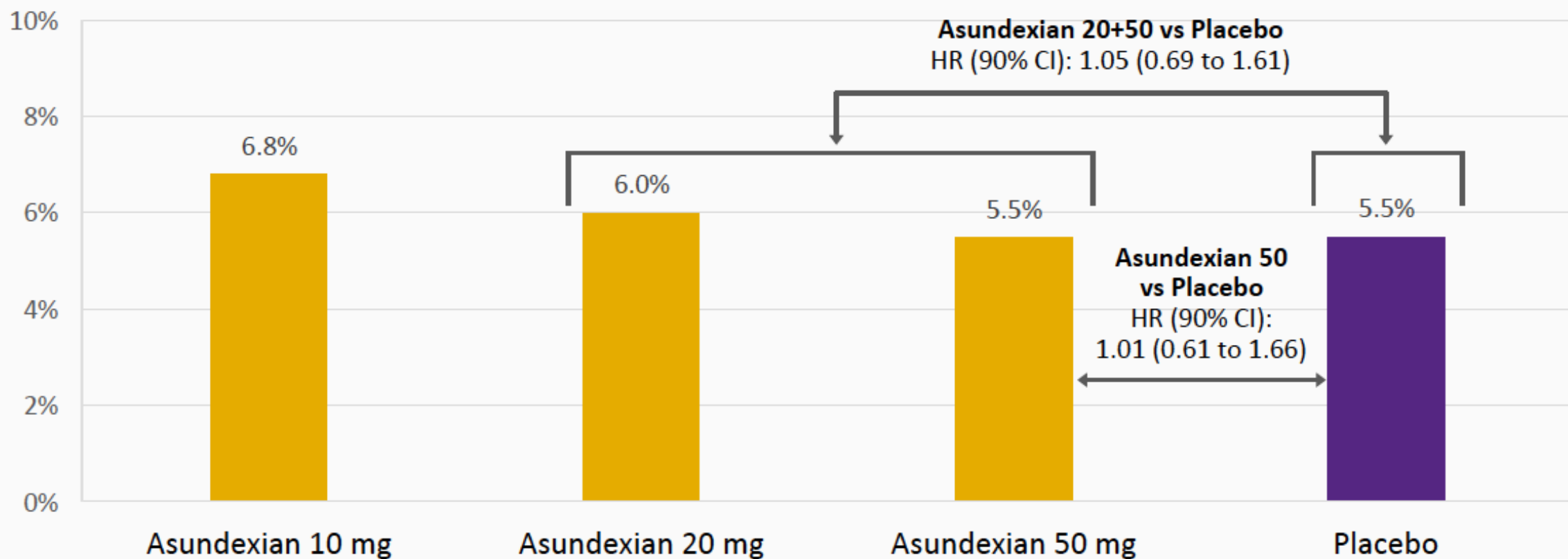
KRVÁCENÍ

Jakékoliv



ÚČINNOST

KV Smrt, IM, CMP nebo Trombóza Stentu



Nežádoucí příhody

Srovnatelné mezi rameny

	Asundexian 10 mg (N=395)	Asundexian 20 mg (N=397)	Asundexian 50 mg (N=402)	Placebo (N=399)
Jakákoliv AE	285 (72.2%)	307 (77.3%)	316 (78.6%)	303 (75.9%)
AE ve vztahu ke studijní medikaci	64 (16.2%)	67 (16.9%)	86 (21.4%)	66 (16.5%)
AE vedoucí k přerušení léčby	35 (8.9%)	40 (10.1%)	39 (9.7%)	44 (11.0%)
Hepato-biliární AE	8 (2.0%)	11 (2.8%)	12 (3.0%)	6 (1.5%)
Závažná AE	79 (20.0%)	84 (21.2%)	71 (17.7%)	85 (21.3%)
Závažná ve vztahu ke studijním medikaci	4 (1.0%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)
Závažná vedoucí k přerušení léčby	10 (2.5%)	12 (3.0%)	15 (3.7%)	16 (4.0%)
AE s následkem smrti	8 (2.0%)	4 (1.0%)	8 (2.0%)	5 (1.3%)
Časté (>5%) AEs				
Dušnost	22 (5.6%)	28 (7.1%)	22 (5.6%)	25 (6.3%)
Bolest na hrudi	16 (4.1%)	21 (8.1%)	18 (4.5%)	21 (5.3%)
Průjem	22 (5.6%)	21 (5.3%)	23 (5.7%)	18 (4.5%)
Hypertenze	23 (5.8%)	28 (7.1%)	15 (3.7%)	31 (7.8%)
Závrať	18 (4.6%)	19 (4.8%)	21 (5.2%)	20 (5.0%)
Epistaxa	18 (4.6%)	19 (4.8%)	21 (5.2%)	20 (5.0%)
COVID-19	14 (3.5%)	18 (4.5%)	23 (5.7%)	19 (4.8%)

Závěry

- **První** randomizovaná placebem kontrolovaná studie s inhibítorem faktoru XIa (Asundexian), doplňující DAPT u pacientů **po AIM**.
- **Asundexian 50 mg** denně vedl k **téměř úplné (> 90 %) inhibici** aktivity faktoru XIa.
- **Přidání k DAPT nevedlo** k zvýšení významného (BARC 2, 3 nebo 5) nebo jakéhokoli **krváčení** při jakékoli dávce přípravku Asundexian ve srovnání s placebem.
- **Nebyl zaznamenán pokles ischemických příhod** s jakoukoli dávkou Asundexianu ve srovnání s placebem, vyskytlo se ale pouze 95 příhod ve 4 ramenech.
- **Nebyly** zaznamenány žádné **další bezpečnostní ukazatele**.
- Tyto údaje spolu s existujícími genetickými a preklinickými důkazy **podporují další zkoumání Asundexianu** jako potenciálně bezpečnějšího antikoagulancia pro klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů **po AIM**.