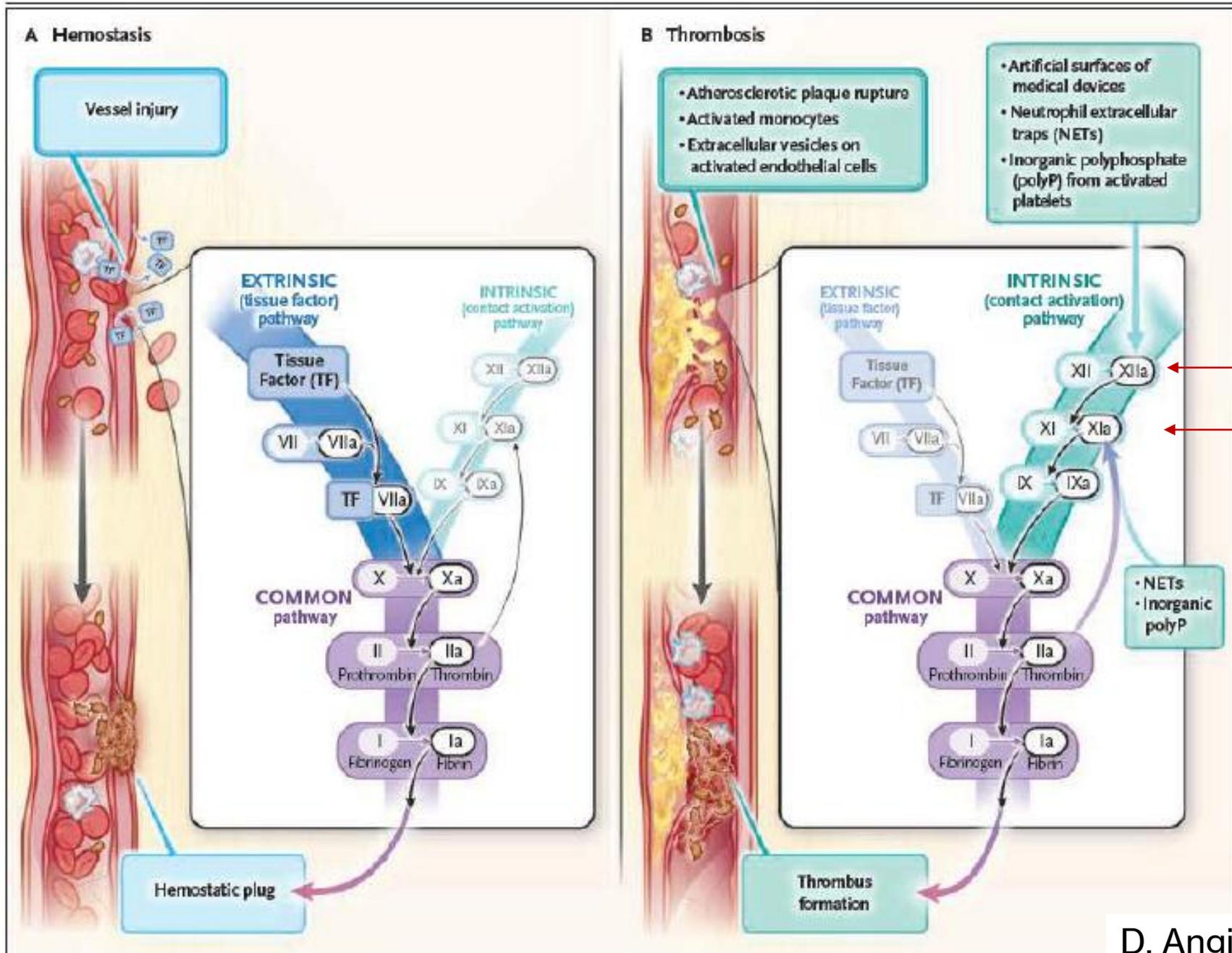




OCEANIC-AF: Asundexian vs. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

ESC Late-Breaking Trial Presentation
September 1st, 2024



| | MOA | Target | Route of Administration | Estimated Time to Peak | Half-life | Renal Elimination ? | Drug-Drug Interactions |
|---------------------|---------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-----------|---------------------|------------------------|
| Ionix FXI Rx | Antisense oligonucleotide | FXI | Subq | ~6 h | ~2 wk | Limited | No |
| Fesomerse n | | FXI | Subq | 1.5-3.5 h | 10-20 d | No | No |
| Osocimab | Monoclonal antibody | FXIa | IV | 1-4 h | 30-44 d | No | No |
| Abelacimab | | FXI & FXIa | IV, Subq | 1 h (IV), 7-21 d (subq) | 20-30 d | No | No |
| MK-2060 | | FXI & FXIa | Subq | | | | |
| Xisomab 3GS | | FXI | IV | < 1 h | 11-121 h | No | No |
| Asundexian | Small molecule | FXIa | Oral | 1-4 h | 14-21 h` | Limited | No |
| Milvexian | | FXIa | Oral | ~ 3 h | 11-18 h | Limited | CYP 3A4 inhibitors |

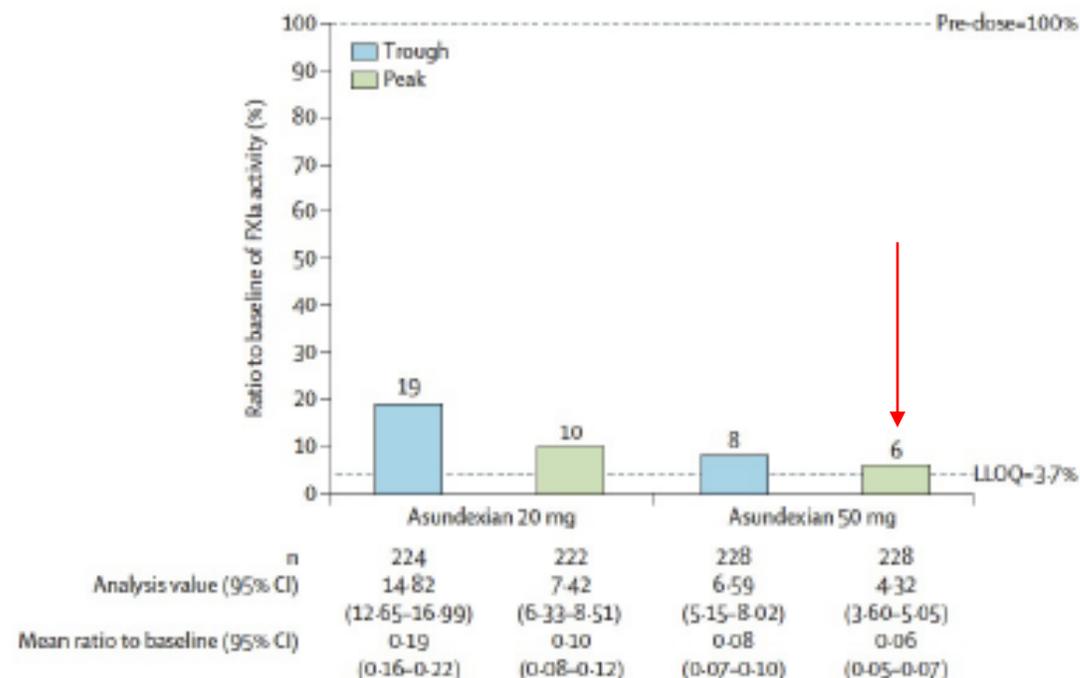
PACIFIC-AF: Phase 2 Study in Patients with Atrial Fibrillation

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**

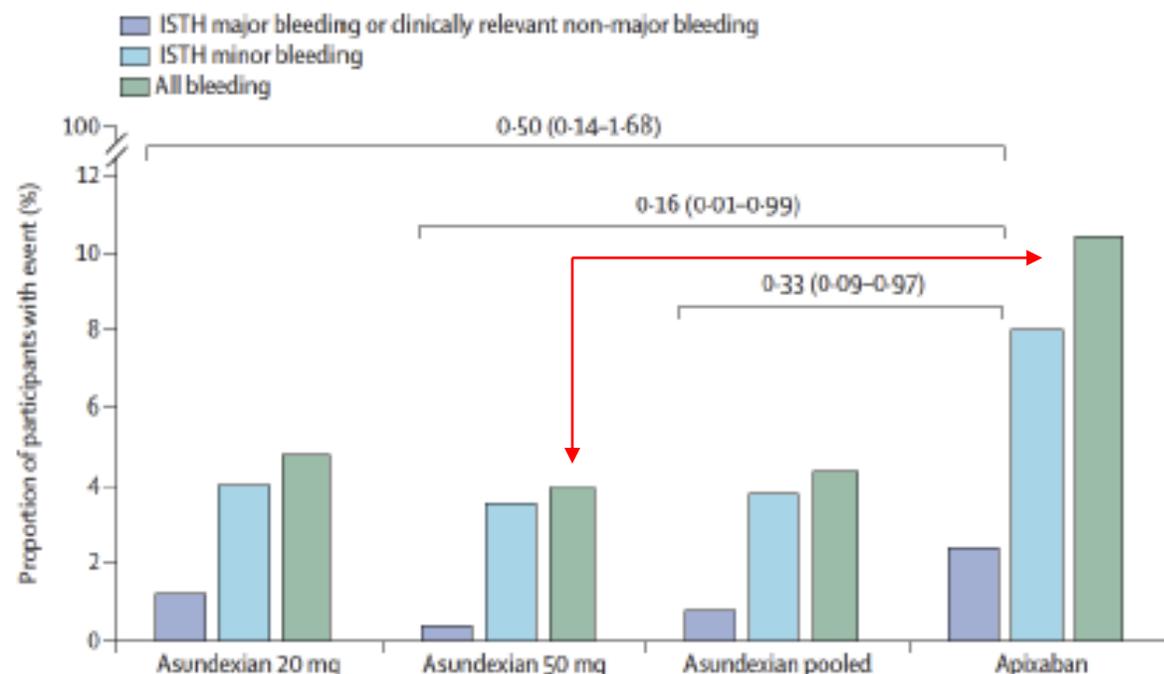


Jonathan P Flaherty, Valerie Casso, Stuart J Connolly, Keith A A Fox, Jonas Oldgren, W Schryber Jones, Diana A Garog, Viktor Dorčić, Thomas Wetters, Christoph Newmann, Hans Mandl, Monish R Patel, on behalf of the PACIFIC-AF Investigators*

FXIa Activity — Inhibition Data



Primary Safety Outcome (ISTH bleeding classification)



OCEANIC AF

Hypotéza

Asundexian v dávce 50 mg denně bude přinejmenším rovnocenný apixabanu v prevenci **CMP** nebo **systemové embolie** u pacientů s fibrilací síní s rizikem cévní mozkové příhody.

Asundexian má ve srovnání s apixabanem nižší riziko **závažného krvácení** a je **účinnější v čistém „net“ klinickém přínosu** kombinujícím CMP, systemovou embolií a závažné krvácení podle ISTH.

OCEANIC-AF Study Design



Atrial Fibrillation

Asundexian
50 mg QD

Apixaban
5 mg or 2.5 mg BID

Randomize
Double-Blind /
Double-Dummy
(n ~ 18,000)

Sample size of 18,000 (24 months randomization) allows for reaching 340 primary efficacy (90% power) events within 33 months for incidence rate 1.5.

Monthly Monitoring
Adherence to standard-of-care guidelines

Primary Efficacy Endpoint: Stroke or Systemic Embolism

Primary Safety Endpoint: ISTH Major Bleeding

Primary Net Clinical Benefit Endpoint: Stroke or Systemic Embolism and ISTH Major Bleeding

Zařazovací kritéria

Fibrilace síní* s indikací k dlouhodobé léčbě antikoagulancii

- Skóre **CHA2DS2-VASc** ≥ 3 u mužů nebo ≥ 4 u žen

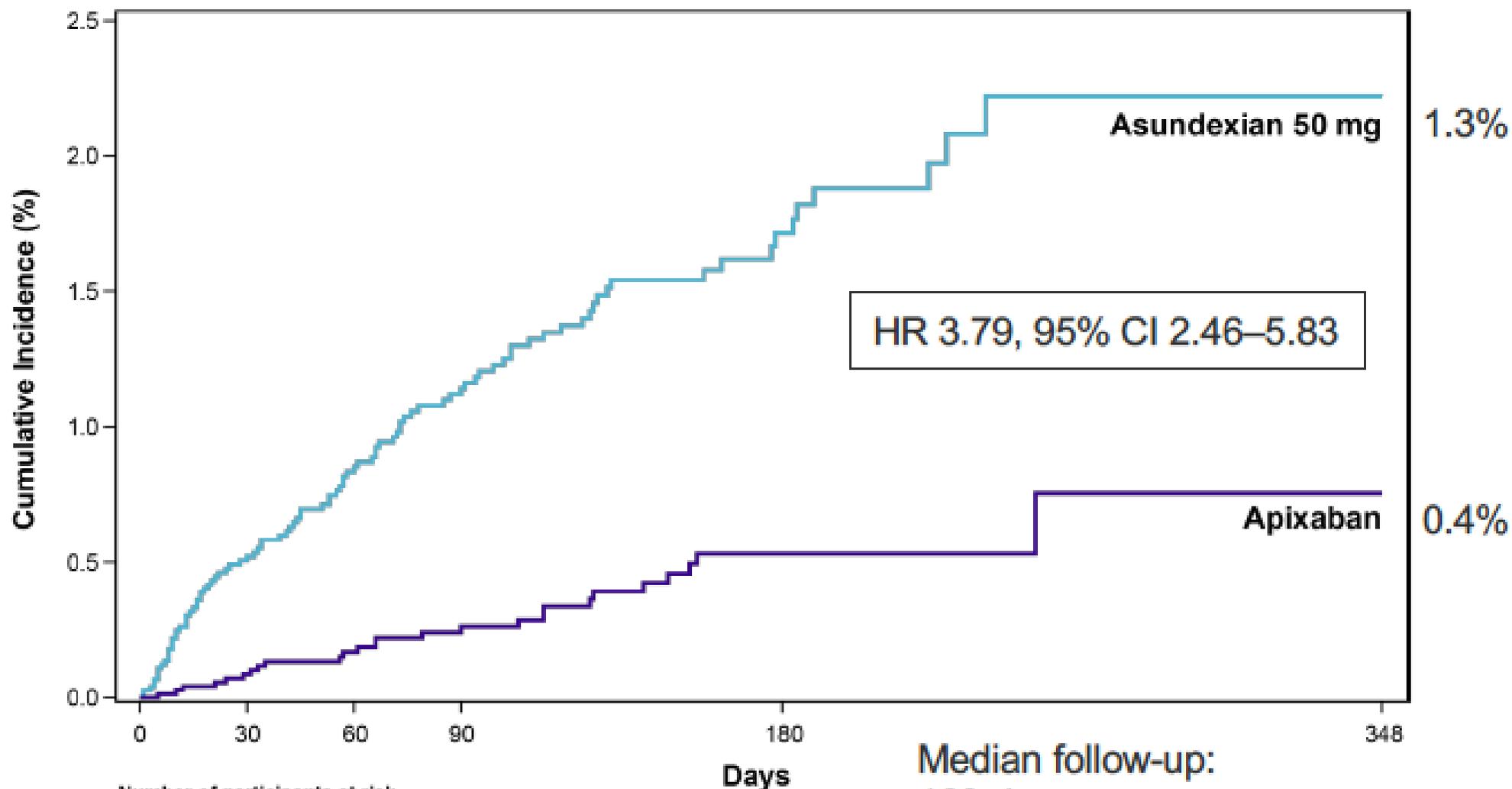
NEBO

- Skóre **CHA2DS2-VASc** 2 u mužů nebo 3 u žen A alespoň 1 z následujících:
 - věk ≥ 70 let
 - předchozí CMP, TIA nebo systémová embolie
 - renální dysfunkce s CKD-EPI eGFR < 50 ml/min/1,73 m² během 14 dnů před randomizací
 - předchozí epizoda netraumatického závažného krvácení
 - současná monoterapie antiagregačními léky plánovaná alespoň na dalších 6 měsíců
 - ≤ 6 po sobě jdoucích týdnů léčby perorálními antikoagulancii před randomizací

IDMC Recommends Stopping OCEANIC-AF

- From December 2022 to November 2023, 14,830 of the planned 18,000 patients had been randomized
- IDMC recommended stopping OCEANIC-AF to the EC and study team due to inferiority of Asundexian to Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism
- November 19th, 2023: Sites notified worldwide
 - // Patients transition to open-label therapy and close-out visits conducted across the world

Cumulative Event Rate for the Primary Efficacy Endpoint



| | Number of participants at risk | | | | Days |
|------------------|--------------------------------|------|------|------|------|
| Asundexian 50 mg | 7415 | 6564 | 5574 | 4622 | 1958 |
| Apixaban | 7395 | 6596 | 5624 | 4657 | 1979 |

Median follow-up:
160 days

1
0

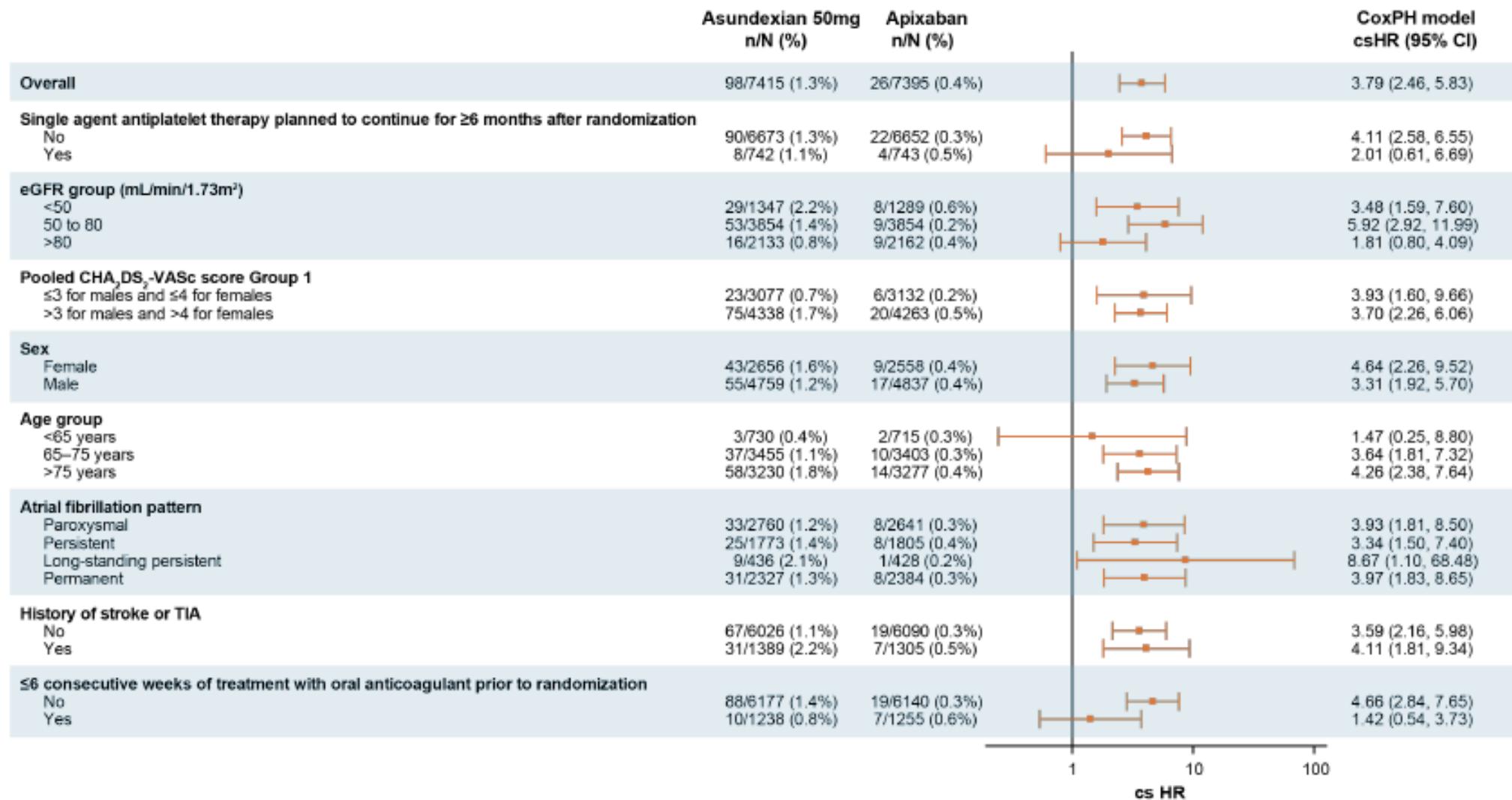
Účinnost

| Efficacy Events According to ITT | Asundexian (N=7415) | Apixaban (N=7395) | Total (N=14,810) | csHR (95% CI)* |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Stroke or SE | 98 (1.3%) | 26 (0.4%) | 124 (0.8%) | 3.79 (2.46–5.83) |
| Ischemic stroke or SE | 96 (1.3%) | 22 (0.3%) | 118 (0.8%) | 4.38 (2.76–6.96) |
| All-cause mortality | 60 (0.8%) | 71 (1.0%) | 131 (0.9%) | 0.84 (0.60–1.19) |
| Ischemic stroke | 85 (1.1%) | 21 (0.3%) | 106 (0.7%) | 4.06 (2.52–6.54) |
| CV death | 48 (0.6%) | 44 (0.6%) | 92 (0.6%) | 1.09 (0.72–1.64) |
| CV death, MI, or stroke | 155 (2.1%) | 77 (1.0%) | 232 (1.6%) | 2.02 (1.54–2.66) |

Bezpečnost

| | Asundexian 50 mg (N=7373) | Apixaban (N=7364) | Total (N=14,737) | csHR (95% CI)[†] |
|---|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| ISTH major bleeding | 17 (0.2%) | 53 (0.7%) | 70 (0.5%) | 0.32 (0.18–0.55) |
| ISTH major and CRNM bleeding | 83 (1.1%) | 188 (2.6%) | 271 (1.8%) | 0.44 (0.34–0.57) |
| ISTH CRNM bleeding | 67 (0.9%) | 140 (1.9%) | 207 (1.4%) | 0.48 (0.36–0.64) |
| Hemorrhagic stroke | 1 (<0.1%) | 6 (0.1%) | 7 (<0.1%) | 0.17 (0.02–1.42) |
| Symptomatic intracranial hemorrhage | 3 (<0.1%) | 18 (0.2%) | 21 (0.1%) | 0.16 (0.05–0.55) |
| Fatal bleeding | 0 (0%) | 4 (0.1%) | 4 (<0.1%) | Not calculated |
| ISTH minor bleeding | 187 (2.5%) | 317 (4.3%) | 504 (3.4%) | 0.59 (0.49–0.70) |
| Stroke, SE, or ISTH major bleeding (net clinical benefit endpoint) | 120 (1.6%) | 75 (1.0%) | 195 (1.3%) | 1.61 (1.21–2.15) |

Podskupinová analýza



P < 0.05

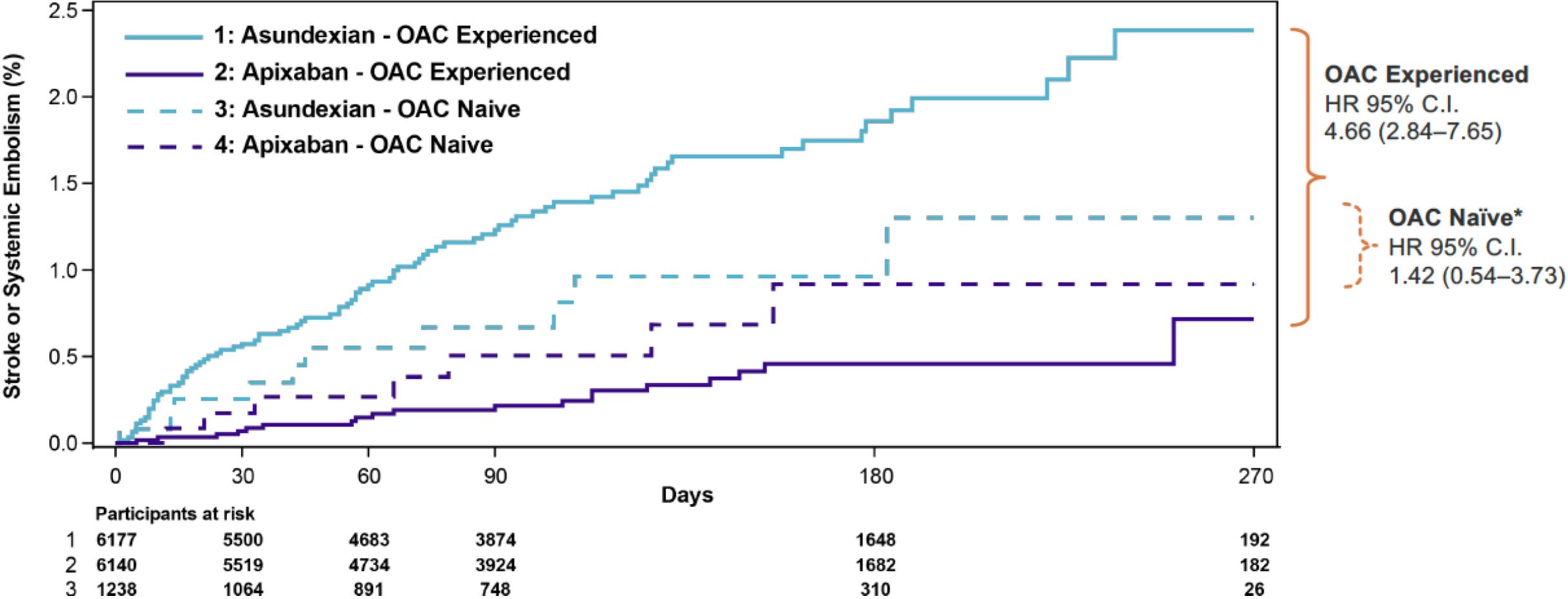
Závěr

- V průběhu 11 měsíců bylo do studie zařazeno více než **14 810 pacientů s FiS a CMP.**
- **Asundexian 50 mg** jednou denně byl **méně účinný** v prevenci CMP a systémové embolie **ve srovnání s apixabanem** u pacientů **s FiS s vysokým rizikem CMP.**
- Většina pacientů (83 %) byla dříve léčena OAC.
- **Pozorovaná míra CMP a systémové embolie při léčbě apixabanem** v této vysoce rizikové populaci byla nižší než dříve pozorovaná.

Implikace

- Je zapotřebí dalšího výzkumu k určení správné **míry inhibice FXIa** pro prevenci CMP u FiS.
- Pro tuto indikaci **může být zapotřebí téměř úplné potlačení aktivity FXIa.**
- **Předchozí užívání perorálních antikoagulancií** bez klinických problémů a léčba FXIa-i mohou vést k **nižší míře CMP a systémové embolie**
- **Pod dohledem IDMC probíhá několik studií s inhibicí faktoru XI u různých indikací.**

Pre-specified Post Hoc Hypothesis Generating: OAC Naïve or OAC Experienced Assigned to Asundexian or Apixaban

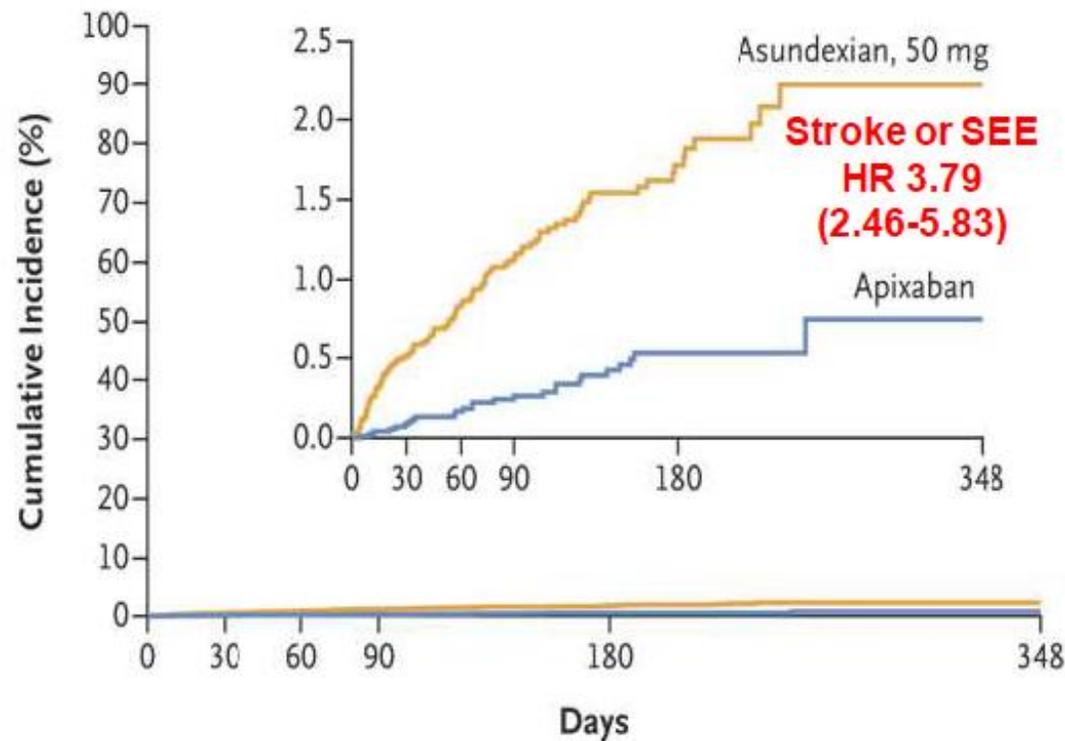


Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

Authors: Jonathan P. Piccini, M.D., M.H.S., Manesh R. Patel, M.D., Jan Steffel, M.D., Keith Ferdinand, M.D., Isabelle C. Van Gelder, M.D., Ph.D., Andrea M. Russo, M.D., Chang-Sheng Ma, M.D., [+22](#), for the OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

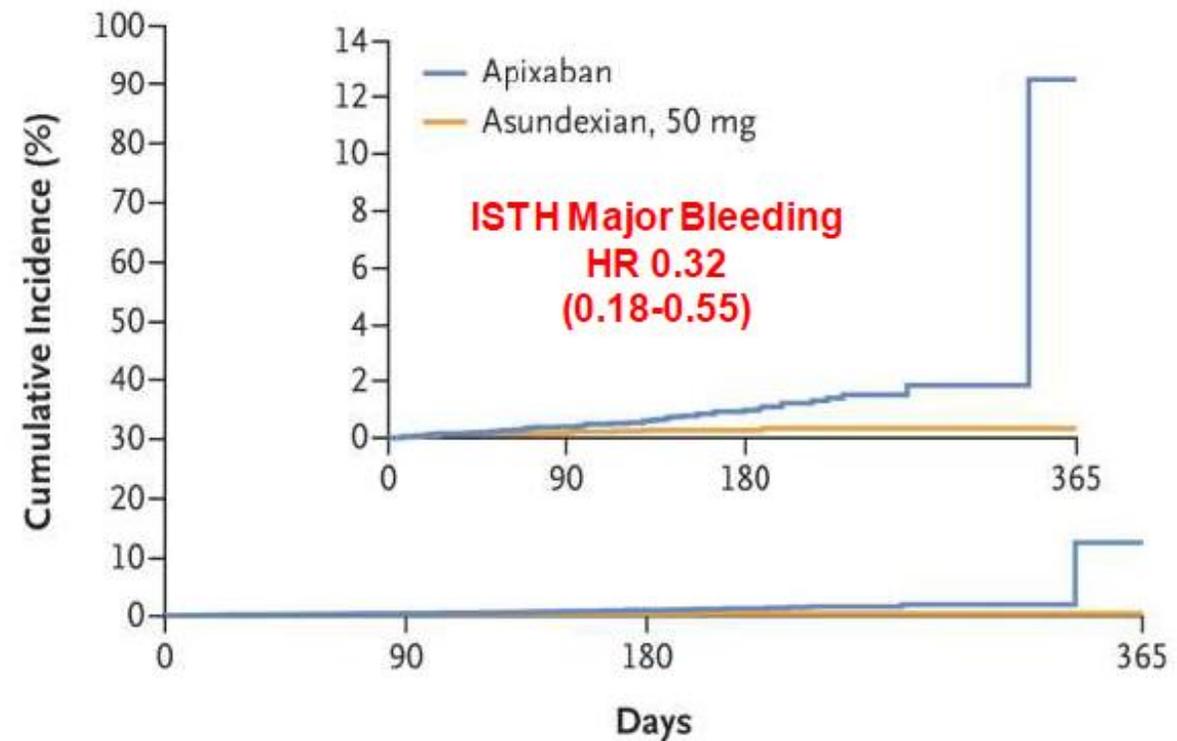
Published September 1, 2024 | N Engl J Med 2025;392:23-32 | DOI: 10.1056/NEJMoa2407105 | [VOL. 392 NO. 1](#)

Copyright © 2024



No. at Risk

| | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|---|
| Asundexian | 7415 | 6564 | 5574 | 4622 | 1958 | 1 |
| Apixaban | 7395 | 6596 | 5624 | 4657 | 1979 | 0 |



No. at Risk

| | | | | |
|------------|------|------|------|---|
| Apixaban | 7364 | 4974 | 2261 | 3 |
| Asundexian | 7373 | 4894 | 2257 | 1 |