

AZALEA alışması: AF'de Faktör XI İnhibitörü ile Etkileyici Kanama Profili

2023 AHA kongre sunumu: 13 Kasım 2023

Çalışmanın Kongre sunumu, bulguları, yorumları theheart.org | Medscape Cardiology'den alınmıştır

Faktör XI inhibitörü Abelacimab (Anthos) ile yapılan Faz 2b AZALEA çalışmasından elde edilen diğerk ayrıntılar, AF'li hastalarda rRvaroksaban ile karşılaştırıldığında majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanamalarda anlamlı azalmalar göstermektedir; inme riski ise orta ila yüksek arasındaydı

Çalışma, Rivaroksabanla karşılaştırıldığında Abelacimab ile kanamada "çok büyük" bir azalma nedeniyle bu yılın başlarında durduruldu.

- Abelacimab ayda bir kez deri altı enjeksiyonla verilen monoklonal bir antikordur.
- Kanama sonuçlarının ayrıntıları: Faz 3 çalışmalarına aktarılan dozu olan 150 mg'lık Abelacimab dozunun, çalışmanın primer son noktası olan majör veya klinik olarak anlamlı majör- olmayan kanamada %67'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Majör kanamalar %74 oranında, majör gastrointestinal (GI) kanamalar ise %93 oranında azaldı.
- Yeni oral antikoagölasyon(YOAK) Rivaroksaban'a kıyasla bu ajanla kanamada gerçekten derin azalmalar görülüyor.

- Çalışma sonuçlarına göre: Majör kanama hastaneye kaldırılmayla sonuçlanan kanama türü - üçte ikiden fazla etkili bir şekilde azaltılır; ve antikoagölün kullanan AF hastalarının yaşadığı en yaygın kanama türü olan majör GI kanama neredeyse tamamen ortadan kalkar.

Bu sonuçlar pratik uygulamada son derece güvenli ve en savunmasız hastalarda antikoagölün kullanımına izin verecek bir antikoagölün bulunduğuna dair gerçek bir umut veriyor.

AZALEA çalışmasının tam sonuçlarını Philadelphia'da düzenlenen 2023 Amerikan Kalp Derneğı (AHA) Bilimsel Oturumlarında sunuldu.

AF'nin inme riskini artırdığından dünyadaki en yaygın tıbbi durumlardan biri olduğu ve belirtildi. Vitamin K antagonisi (VKa) antikoagölünlerin bu riski çok etkili bir şekilde azalttığı biliniyor vAncak Apiksaban ve Rivaroksaban gibi NYOAK'lar, warfarinden daha güvenli olmasına rağmen, ciddi kanama riskleri hala ve küçümsemeyecek boyutlarda devam ediyor.

- Hastaların %30 ila %60'ına çeşitli nedenlerden antikoagölün reçete edilmiyor veya kanama endişesi nedeniyle tedavi kesiliyor.

Araştırmacılar, bu hastaları korumak için daha güvenli antikoagölünlere ihtiyaç olduğunu, Abelacimab'ın da aralarında bulunduğu Faktör XI inhibitörlerinin, hassas antikoagölasyon sağladığı da düşünüldüğünde en umut verici ajanlar olarak ortaya çıktıklarını savundular .

- *Yeni oral antikoagülanlara üstünlüğünün olası mekanizması:* Faktör XI'in, atardamarları tıkayan ve inmelere ve miyokard enfarktüsüne (tromboz) neden olan trombüs oluşumunda rol oynadığını, ancak hasarlanmadan sonra kan damarlarının iyileşme sürecinde (hemostaz) rol oynamadığını açıklandı. Dolayısıyla, faktör XI'in engellenmesinin aşırı kanamaya neden olmadan trombotik olayları azaltacağına inanılmaktadır.

AZALEA çalışması

- Faktör XI inhibitörünün bugüne kadarki en büyük ve en uzun çalışması olan AZALEA, orta ila yüksek inme riski taşıyan AF'li 1287 yetişkini kaydetti.
 - Abelacimab aylık olarak enjeksiyonla verildi. Hastalar Üç tedaviden birini almak üzere rastgele atandılar: günde 20 mg oral rivaroksaban; abelacimab 90 mg; veya abelacimab 150 mg.
 - Her iki abelacimab dozu da faktör XI'i neredeyse tamamen inhibe etti; 90 mg dozda %97, 150 mg dozda ise %99 inhibisyon sağlandı.
 - Sonuçlar, ortalama 1,8 yıllık takip sonrasında, rivaroksaban ile karşılaştırıldığında abelacimab'ın her iki dozunda da tüm kanama son noktalarında belirgin bir azalma olduğunu gösterdi.

Sonuçlar

Tablo1. AZALEA: Kanama Sonuçları

Sonlanım noktası	Rivaroxaban	Abelacimab 150 mg	P değeri	Abelacimab 90 mg	P değeri
Majör artı klinik olarak anlamlı kanama (%)	8.1	2.7	< .0001	1.9	< .0001
Major Kanama (%)	3.7	1.0	.002	0.7	< .001
Major Gastrointestinal Kanama (%)	2.1	0.1	.008	0.1	.009
Intraserebral Hemoraji (%)	0.6	0.3	.42	0.6	.97

Araştırmanın inme değil kanamadaki farklılıkları tespit edecek şekilde tasarlandığını ancak araştırmacıların buna keşifsel bir şekilde yaklaştıklarını açıklandı. Beklendiği gibi,

denemedeki üç grupta da sadece 25 inme (23 iskemik inme) ile sayılar düşüktü. Dolayısıyla bu çok düşük oran nedeniyle abelacimab'ın inmeyi azaltmada rivaroksabanla karşılaştırmasının yapılamıyacağı yorumu yapıldı.

Tablo 2. AZALEA: Araştırma Etkinliği Uç Noktaları

Sonlanım noktası	Rivaroxaban	Abelacimab 150 mg	Abelacimab 90 mg
İnme veya sistemik embolizm (%)	1.0	1.1	1.4
İnme (%)	1.0	1.1	1.4
İskemik inme (%)	0.7	1.1	1.3
Hemorajik inme (%)	0.3	0	0.1

Cevabı beklenen soru

Faktör XI inhibitörü Kanamayı azaltırken inmeyi de önliyor mu?

AF'li insanları tedavi etmedeki primer prensip inmeyi önlemektir ve bunun abelacimab gibi son derece güvenli bir antikoagülanla yapılabilmesi olağanüstü bir gelişme olacaktır.

ancak çalışmadaki düşük inme oranının cesaret verici olduğunu öne sürülüyor; antikoagülasyon olmadan aynı popülasyona bakıldığında, inme oranı yılda yaklaşık %7 olacaktır; bu çalışmada, her üç çalışma kolunda da inme oranının yılda %1'in biraz üzerinde olduğu görülüyor. Bu da, çalışmadaki tüm hastaların son derece etkili antikoagülasyon aldığını işaret ediyor.

Ancak bu çalışmanın cevaplayamadığı şey (sayılar çok düşük olduğu için) abelacimab ile faktör XI inhibisyonunun inme oranlarını azaltmada YOAK'larla karşılaştırıldığında tam olarak ne kadar etkili olduğudur. Bu, özel Faz 3 çalışmalarına ihtiyaç duyar.

Çalışmanın Kongre sunucusuna göre , venöz tromboembolizm (VTE) ile ilgili faz 2 çalışmalarından elde edilen bazı güven verici veriler olduğuna dikkat çekildi; burada 150 mg abelacimab dozu, enoksaparine kıyasla VTE'de %80'lik bir azalma ile ilişkilendirildi. Tarihsel olarak antikoagülanların geliştirilmesinde, VTE'deki etkinlik inmenin önlenmesinde etkinliğe dönüşmüştür, bu nedenle bu çok cesaret vericidir.

Tartışmacılar Bu nedenle, VTE sonuçlarıyla birlikte sonuçların cesaret verici olduğunu düşünüyor, ancak yeni oral antikoagülan (YOAK)'larla karşılaştırıldığında rölatif etkinliğe ilişkin kesinlik, hala Faz3 çalışmalarda açıklığa kavuşturulması gereken açık bir sorudur.

Rivaroksaban ile karşılaştırıldığında abelacimabın her iki dozunda da kanamada klinik olarak önemli azalmalar olmuştur. Bu, diğer faktör XI inhibitörleri ve diğer faktör Xa inhibitörleri arasındaki karşılaştırmalarda görülenlerle tutarlıdır.

Abelacimab'ın inmeyi azaltmada rivaroksaban ile karşılaştırıldığında nasıl olduğuna dair bir fikir edinmek mümkün değildi. Abelacimab ve rivaroksabanı karşılaştıran hazard ratio (HR) ve güven aralıkları önemli ölçüde daha düşük oranlar içerir, fark yoktur ve önemli ölçüde daha yüksek oranlar içerir.

Abelacimab ve ağızdan alınabilen diğer iki küçük molekül faktör XI inhibitörü olan Milvexian (BMS/Janssen) ve Asundexian (Bayer) ile çeşitli faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda faktör XI inhibisyonunun inme ve sistemik emboliyi ne kadar iyi önlediğini anlamak için abelacimab ve diğer faktör XI inhibitörleriyle yapılan faz 3 çalışmalarının sonuçlarını beklenmesi gerekiyor. Bu çalışmalar devam ediyor

Sonuç olarak: Bu çalışma, bu alandaki önceki verilerle birlikte, hedef olarak faktör XI inhibisyonunun biyolojik olarak mümkün olduğunu (çalışmalar >%95 inhibisyon göstermektedir), YOAK'lardan önemli ölçüde daha az kanama olduğunu göstermektedir. Faz 3 çalışmalarını bekleniyor, ancak önemli ölçüde daha az kanama ve benzer veya daha az inme yaşanması bu alanda ileriye doğru atılmış önemli bir adım olacaktır.