JOURNEE D'ACTUALITES THERAPEUTIQUES

Samedi 13 SEPTEMBRE 2025

Novotel Nice Arénas

ANTICOAGULANTS ANTI XI A : QUOI DE NEUF ?

GROUPE HOSPITALIER
Sophia Antipolis - Vallée du Var
Centre Hospitalier Antibes Juan-les-Pins

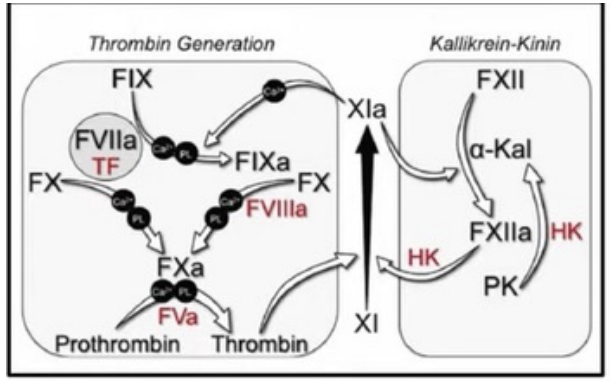
Dr Khaled ZAHREDDINE
Hématologie Biologique
Laboratoire de biologie médicale

Rôle du FXI:

Facteur de la coagulation (voie endogène)
Protéine plasmatique synthétisée essentiellement par les Hépatocytes (PLT)

Fonctions:

- Activation du FIX en FIXa -> amplification de la génération de Thrombine
- Régulation du système fibrinolytique: Activation du TAFI (inhibiteur de Fibrinolyse activable par la Thrombine) / ralentit la fibrinolyse



Mohamed et al

Biologie moléculaire:

- Gène du FXI: Chr 4q35.2
- Transmission autosomique
- 100 mutations décrites
- Prévalence importante dans certaines communautés

Diagnostique Biologique:

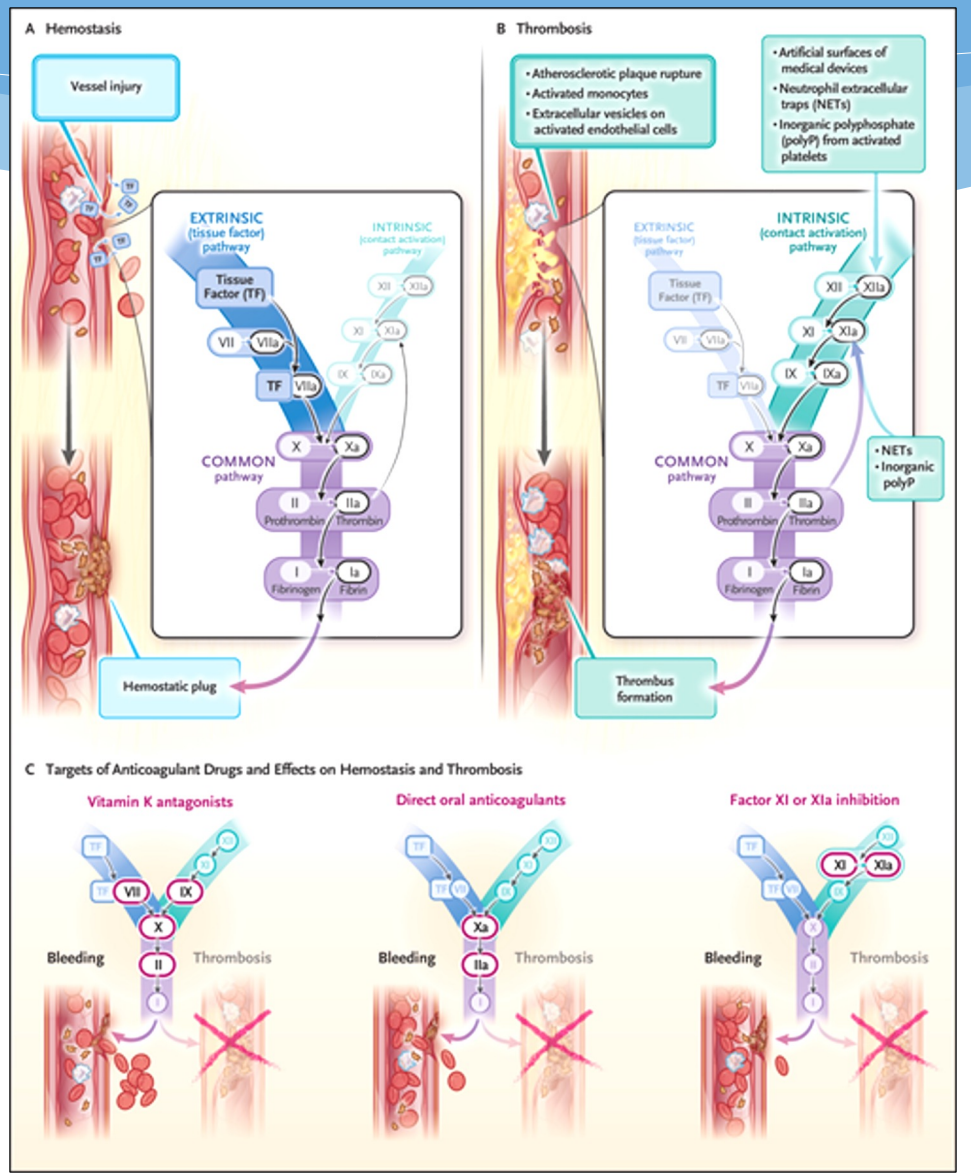
- Allongement isolé du TCA:
  - Dosage de la voie endogène: FVIII, FIX, FXI, FXII
- N: 60 – 120%
- Déficit sévère < 20%

FXI : Cible intéressante pour la prévention de la maladie thromboembolique

- FXI ↓ = Risque de Syndrome Hémorragique (pas d'augmentation significative de saignements spontanées)
  - Spontané: rares (20% de ménorragies)
  - Trauma ou chirurgie: sites à haute activité fibrinolytique (ORL 50-60% vs autres sites 0 – 10%)

  - Pas moins d'IDM (Salomon et al, JTH 2003)
    N = 96, FXI < 15%, pas de différence d'incidence d'IDM
  - **Moins de TVP (Salomon et al, TH, 2011**)
    N = 115 patients, FXI < 15%, p 0,01

- FXI ↑ = Risque MTEV et AVC
  - Plus d'AVC si FXI élevé (>95%p) OR 5 (yang et al, Am J Clin pathologique 2006)
  - Plus de TVP si FXI élevé (>95%p) OR 2 (Meijers et al, NEJM 2000)



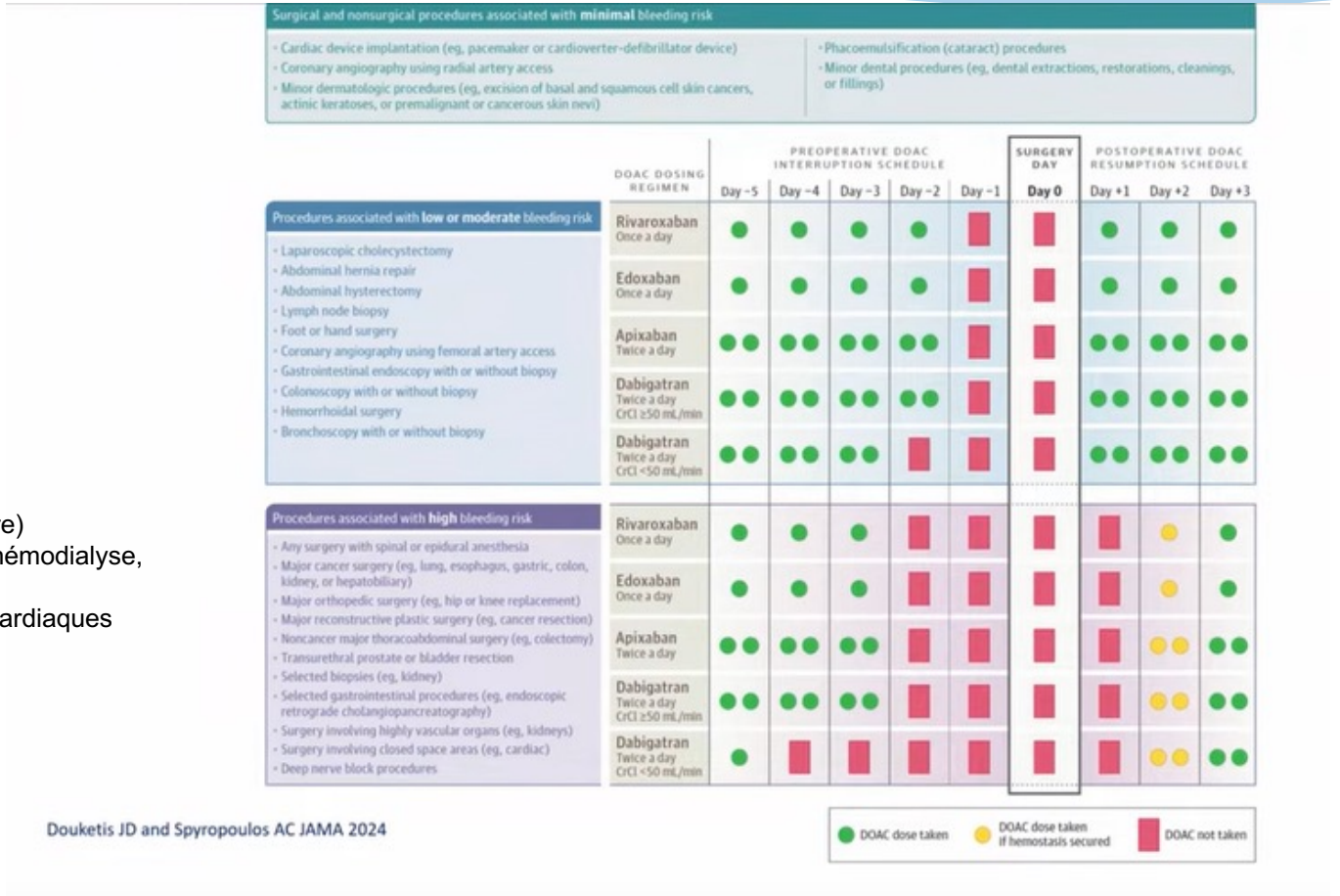
PEC thérapeutique du déficit en FXI:

- Antifibrinolyiques (Acide tranexamique - TXA) (CI: CIVD, Phase aigue de Thrombose, IRT, épilepsie)
- PFC
- FXI (10-15 UI/kg), DM 48h , Risque Thrombotique
- rFVIIa (10-15 µg/kg) 2-4 h

Les AOD… (2011)

- 2 mécanismes d'action
- 4 molécules
- 1 seule voie d'administration
- Différents schémas posologiques

- **Amélioration** de la prévention de la thrombose
- **Limitée:** risque accru de saignement (CA digestif, génito-urinaire)
- **Impossibilité d'utilisation** chez certains patients (IR pendant l'hémodialyse, grossesse)
- **Manque d'efficacité** dans certains scénarios cliniques (valves cardiaques mécaniques, SAPL triple positif).

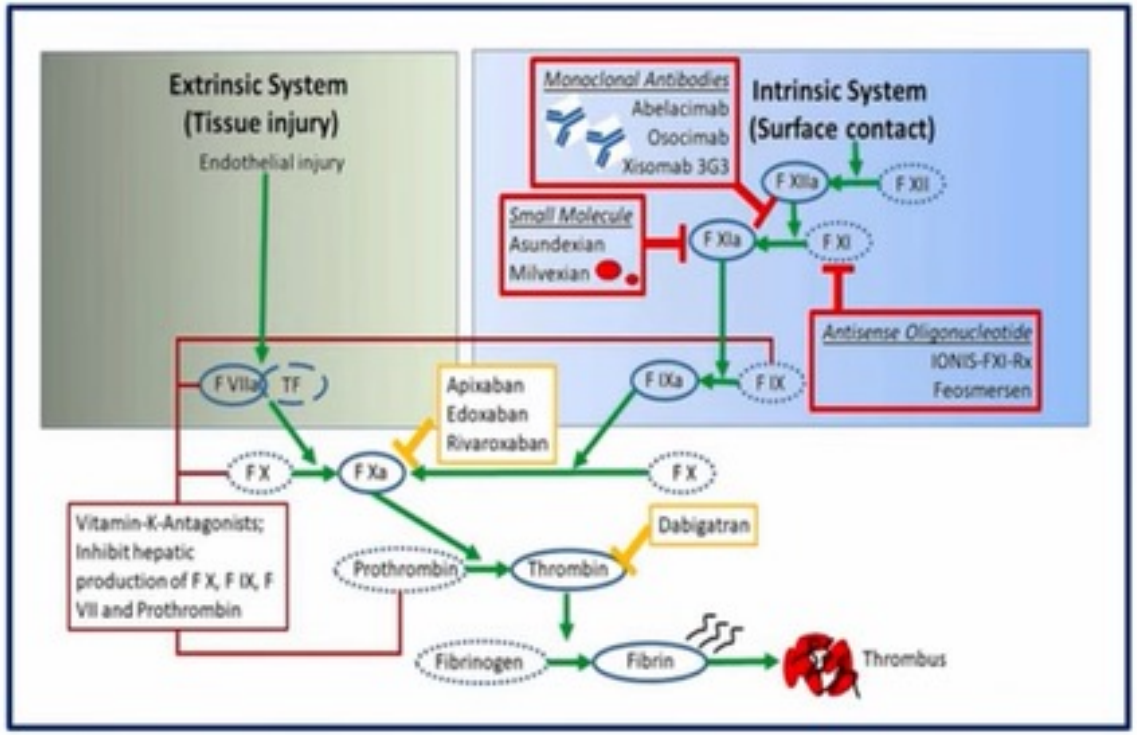


Alors… Anti XI/ XIa? Pourquoi?

- Meilleure tolérance (hémorragique)
- Besoins cliniques non couverts par les AOD (IRS, CA, maladies hémorragiques,,)
- AOD non / moins efficaces que AVK:
  Expositions à des surfaces artificielles: Dialyse, ECMO, valves mécaniques…
- **Prévention du risque thrombotique:**
  - **- TVP en orthopédie, AVC, FA et IDM**
- Risque hémorragique minimal

3 types de molécules:

- Ac monoclonal anti-FXI / anti XIa
- ARN interférant avec ARNm du FXI
- Petites molécules de synthèse interférant avec le FXIa



Nolte, Journal of the Neurological Sciences, 2024

Monitoring…

- **Situation urgentes, gestes invasifs**

- Exclure des Ac / inhibiteurs
- TP = Non affecté
- FIB = IDEM
- TCA **+ OUI**
- **DOSAGE DU FXI**:
  - **OA + FXI diminué**
  - **Ac monoclonaux: FXI / interférence**
  - **Petites Molécules FXI / interférence**
  - **Activité anti XIa : non disponible**

Principales caractéristiques des anti-XI(a)

	Antisense oligonucleotide	Monoclonal antibodies (IgG)			Small molecules	
	Fesomersen (IONIS-FXI-LRx)	Abelacimab	Osocimab	Xisomab (gruticibart)	Asundexian	Milvexian
Mechanism of action	reduces FXI synthesis by the liver →FXI deficiency	binds to the catalytic domain of FXI and FXIa	binds to the catalytic domain of FXIa	binds to the apple 2 domain of FXIa	inhibits the FXIa catalytic active site	inhibits the FXIa catalytic active site
Indications under development	ESKD, TKR	AF, CAT, TKR	ESKD, TKR,	CAT, ESKD, TKR	AF*, stroke, ACS, TKR	AF, stroke, AMI
Administration route and frequency	Subcutaneous or IV, weekly to monthly	Subcutaneous or IV	Subcutaneous or IV	Subcutaneous or IV	Oral, once daily	Oral, twice daily
Half-life	Effect may persist for weeks to months after discontinuation	25-30 days	30-44 days	121h (for one dose of 5 mg/kg) ~ days	14.2 to 17.4 h	11.4 to 18.1 h
Hepatic metabolism	No	No	No	No	CYP3A4/3A5	CYP3A4/3A5
Renal excretion	No	No	No	No	< 15%	< 20%

ACS acute coronary syndrome, AF atrial fibrillation, AMI acute myocardial infarction, CAT cancer-associated thrombosis, ESKD end-stage kidney disease, TKR total knee replacement

Études en cours / arrêtées/ à venir…

Setting	Trial ID	Phase	Molecule Name	Study Name	Molecule Type	Regimen	Comparator	N	Primary Endpoints	Status
Cancer-associated thrombosis	NCT05171075	III	Abelacimab (MAA868)	MAGNOLIA trial	Ab	I.V/S.C	Dalteparin	1020	Time to VTE	Upcoming
	NCT05171049	III	Abelacimab (MAA868)	ASTER trial	Ab	I.V/S.C	Apixaban	1655	Time to VTE	Upcoming
	NCT04465760	II	Xisomab 3G3 (AB023)	/	Ab	I.V	None	50	Incidence of CRT	Ongoing
End-stage renal disease	NCT04534114	II	Factor XI LICA (BAY 2976217)	/	ASO	S.C	Placebo	305	Major and CRNM bleeding events	Upcoming
	NCT02553889	II	IONIS FXI-LRx (ISIS 416858)	/	ASO	S.C	Placebo	49	Frequency and severity of Adverse events (including bleeding events)	Completed
	NCT03196206	I	Milvexian (BMS-986177)	/	Small molecule	ORALLY	Enoxaparin	33	PK parameters	Completed
	NCT02902679	I	Milvexian (BMS-986177)		Small molecule	ORALLY	None	6	Number of subjects with Adverse events (AEs)	Completed
	NCT03873038	I	MK-2060	MK-2060-004	Ab	I.V	Placebo	38	Percentage of Participants with Any Adverse Event	Completed
	NCT05027074	II	MK-2060	MK-2060-007	Ab	I.V	Placebo	489	Time to thrombosis of the arteriothrombosis graft	Ongoing
	NCT03787368	I	Osocimab (BAY1213790)	/	Ab	I.V	Placebo	55	Major and CRNM bleeding events	Completed
	NCT04523220	II	Osocimab (BAY1213790)	/	Ab	S.C	Placebo	686	Major and CRNM bleeding events	Upcoming
	NCT04510987	I	BAY2433334 (Asundexian)	/	Small molecule	ORALLY	None	48	PK parameters	Completed

Abbreviations: Ab, antibodies; I.V, intravenous; S.C, subcutaneous; CRNM, clinically relevant non major; PK, pharmacokinetic.

Étude arrêtées / modifiées…

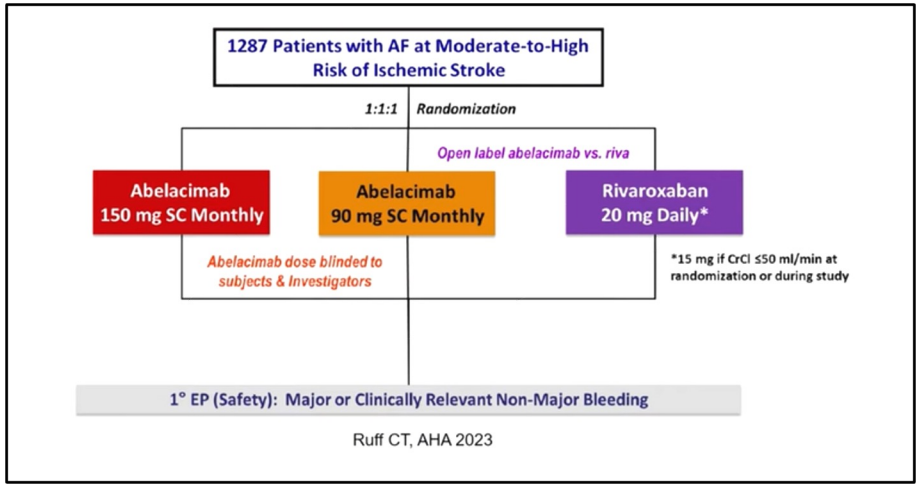
- **Arrêt de l'étude OCEANIC-AF** (**Asundexian / Eliquis**)… AMM était prévue pour le début 2026.
  moindre efficacité dans la prévention d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients souffrant de FA.

- **Poursuite OCEANIC-STROKE / ph III**, qui évalue l'efficacité et la sécurité du facteur XIa par rapport au placebo, en ajout à une thérapie antiplaquettaire, dans la prévention d'un AVC ischémique chez des patients qui ont eu un AVC ischémique aigu non cardio-embolique ou un accident ischémique transitoire (AIT) à haut risque.

- **Bayer projetait une autre phase III, OCEANIC-AFINA,** pour laquelle aucun patient n'a encore été recruté. Il s'agit d'évaluer l'Asundexian vs placebo chez des patients âgés d'au moins 65 ans souffrant de FA à haut risque d'AVC ou d'embolie systémique et qui ne peuvent recevoir un anticoagulant d'action directe (AOD). Le groupe pharmaceutique indique qu'il va revoir le protocole de l'essai à la lumière des données d'OCEANIC-AF.

- **Les résultats de l'étude Azalea-Timi 71 phase II** - **Abelacimab vs Rivaroxaban** / congrès 2023 (AHA)

L'étude a randomisé 1.287 patients atteints de FA avec un risque moyen à élevé d'AVC. Le critère de jugement principal était l'hémorragie majeure ou l'hémorragie non majeure cliniquement pertinente. L'étude a **dû être arrêtée** après un suivi médian de 21 mois du fait d'une réduction considérable des saignements dans le bras Abelacimab avec les doses testées. Les hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes ont été réduites de 67 % avec la dose de 150 mg et 77 % avec la dose de 90 mg d'Abelacimab. Efficacité anti Thrombotique (en cours phase III)



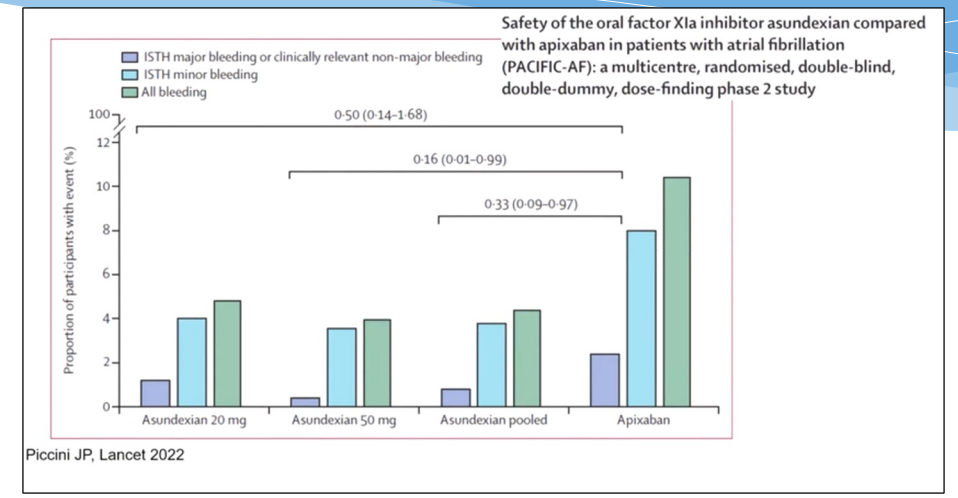
FA

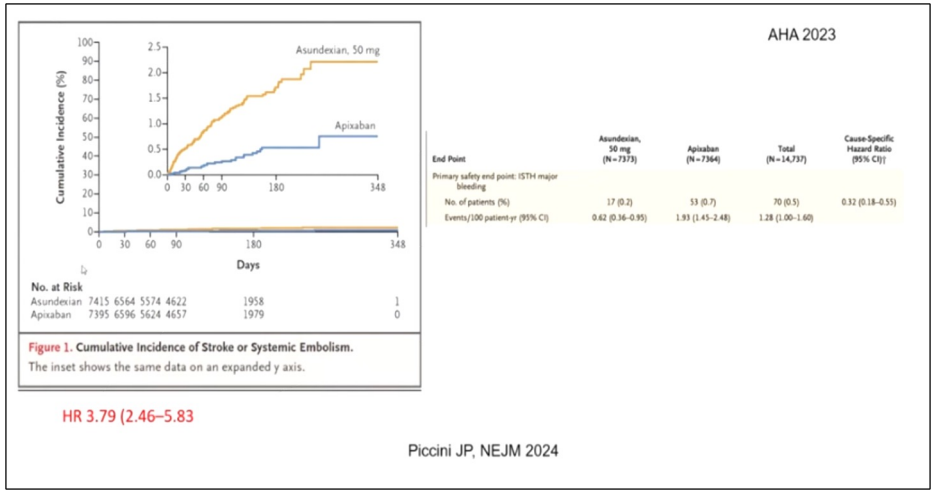
Phase II
Critère: **Tolérance hémorragique # anti XI vs anti Xa**

Plusieurs doses analysées
Hémorragies majeures mineures ou toutes
On observe une réduction des complications hémorragiques

3,79 (4 fois plus d'AVC)

Mais l'essai en Phase III arrêté en mars 2024 car défaut d'efficacité de l'anti XI (récidive des AVC)





GROUPE HOSPITALIER
Sophia Antipolis - Vallée du Var
Centre Hospitalier Antibes Juan-les-Pins

Uncoupling Thrombosis and Hemostasis by Inhibiting Factor XI
Authors: Dominick J. Angiolillo, M.D., Ph.D., and Davide Capodanno, M.D., Ph.D. **Published January 22, 2025 N Engl J Med 2025;392:400-403 DOI: 10.1056/NEJMe2414209** VOL. 392 NO. 4

ABELACIMAB (MAA 868)

- Ac monoclonal humain, grande affinité aux formes inactives et actives du FXI
  - Pas métabolisé par Cyto p-450
  - Pas d'ajustement de dose si IR, IH, Age

- 150mg SC entraine une reduction de l'activité du FXI (95% en 1 h) suivi d'un allongement du T Thromboplastine jusqu'à 1 mois

What's Next for Abelacimab?

At present, Abelacimab is an investigational agent and is not approved for any indication in any country.

- AZALEA-TIMI 71 trial focused on bleeding outcomes, and future studies must now clarify the efficacy of Abelacimab in preventing cardio embolic events such as ischemic stroke and systemic embolism. (2026)

- LILAC-TIMI 76 trial (ClinicalTrials.gov number, NCT05712200) is a phase 3 trial investigating a subcutaneous 150-mg once-monthly dose of Abelacimab as compared with placebo in 1900 patients with atrial fibrillation and bleeding risk factors who are deemed to be unsuitable for oral anticoagulation or a left atrial appendage closure or occlusion device. (2026)

- ASTER (NCT05171049) phase 3 studies vs Apixaban : MTEV et CANCER (2026)

- MAGNOLIA (NCT05171075) — in comparison with Apixaban and Daltéparine, respectively, for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. (Digestive, Urology) (2026)

Conclusion

L‘Asundexian et le Milvexian peuvent réduire les récidives chez les patients ayant subi un AVC non cardio-embolique, mais le choix de la bonne dose nécessite un équilibre entre efficacité et sécurité.

De vastes essais de phase 3 sont nécessaires pour déterminer si l'Asundexian et le Milvexian peuvent prévenir les AVC sans augmenter les saignements dans la FA

Attendre beaucoup plus de données

<u>Tests:</u>

- Effets variables et peu de données
- Étude en cours SFTH – groupe Titans