

# Faktor-XI/XIa-Inhibitoren

Rupert Bauersachs

CCB – Cardioangiologisches Centrum

Bethanien, Frankfurt a. M.



HERZ  
GEFÄSSE  
RHYTHMUS



# Faktor-XI/XIa-Inhibitoren

- › **F XI Mangel- Hämophilie C**
- › **Pharmazeutische Ansätze**
- › **Aktuelle Evidenz**
- › **Blick in die Zukunft**

# Bedarf für neue Antikoagulanzen

## > Blutungsrisiko :

- > DOAKs mit weniger Blutungen als VKA;
- > Trotzdem: Blutungen bei 5 bzw. 12% bei Älteren
- > => Unterversorgung, zu niedrige Dosis
- > Leber- oder Nierensuffizienz
- > Terminale Niereninsuffizienz
- > Krebs & Thrombose: GI / urothelialer Krebs
- > Kombination mit TAH

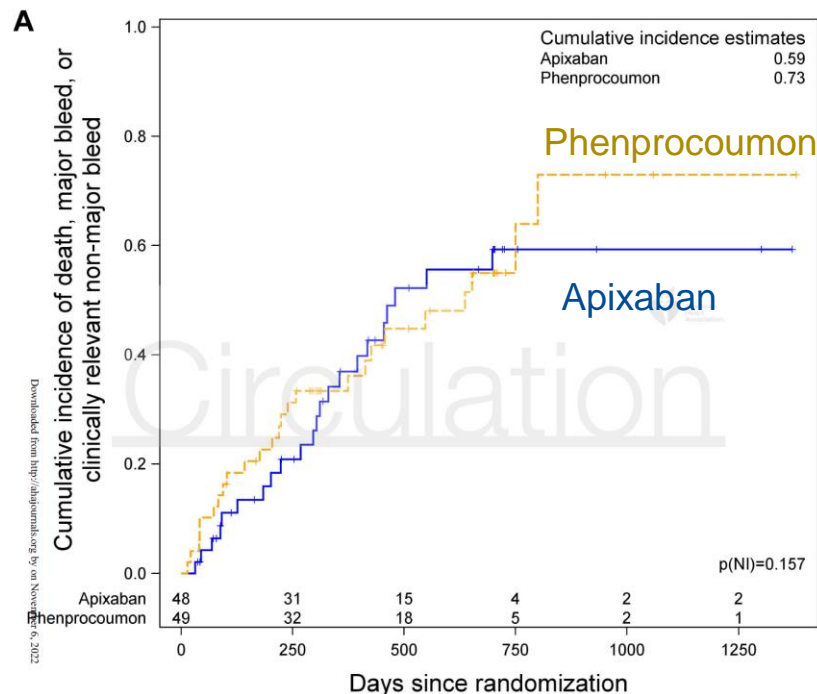
## > Wirksamkeit, ZB CAT:

- > Wechselwirkungen
- > GI-Resorption, Mukositis
- > Adhärenz

## > Fremdoberflächen

- > Katheter, Filter,
- > entzündliche Erkrankungen

## Hohes Blutungsrisiko bei terminaler Niereninsuffizienz

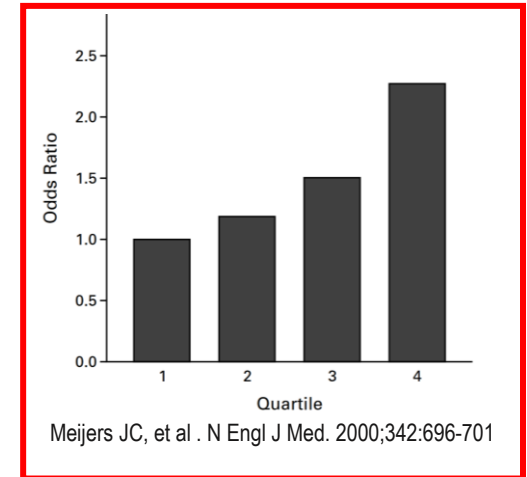


# FXI Mangel (Hämophilie C / Rosenthal disease - 1953)

- › Familien mit Blutungen nach OPs oder Zahneingriffen
- › urogenital, oro-pharyngeal, nach Verletzung, Nasenbluten↑, Menstruation↑)
- › **APTT ↑↑; Blutungen generell mild, auch bei schwerem Mangel**
- › **Blutung korreliert nicht mit FXI Level**

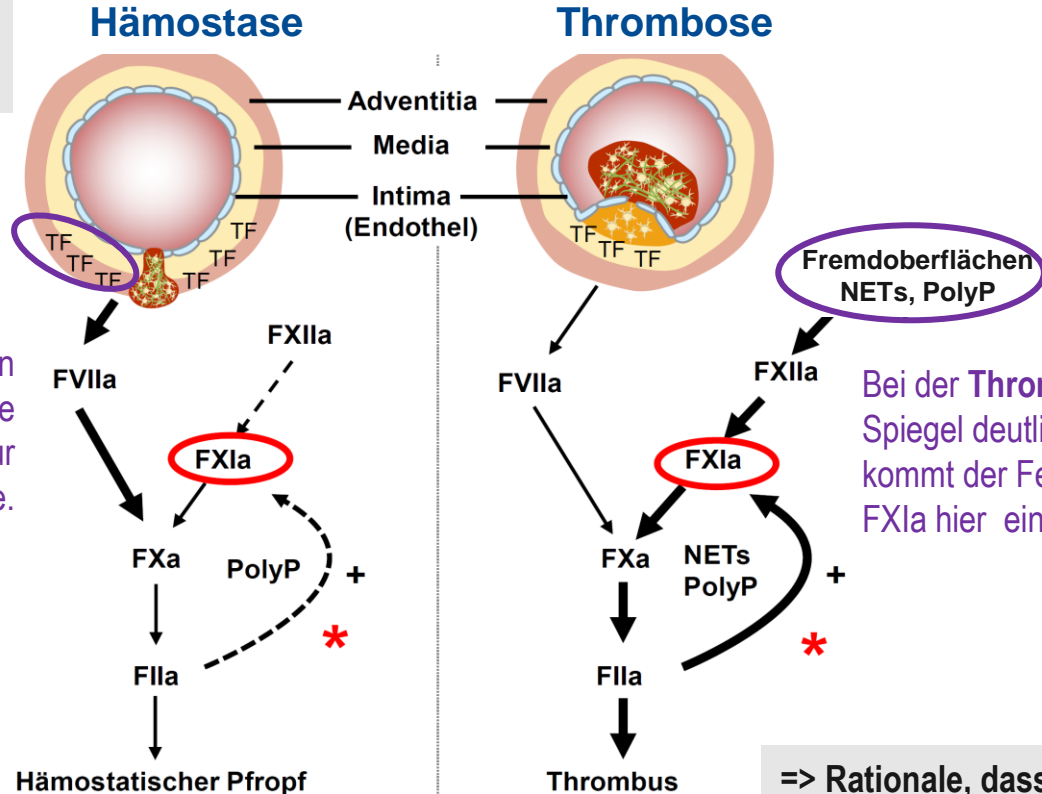
› **Ausgeprägter FXI Mangel vermindert das Risiko für ischämischen Schlaganfall oder VTE**  
(OR 0.1, CI 0.07–0.14; OR 0.47, CI 0.36–0.61)

› **Erhöhte FXI Spiegel sind assoziiert mit erhöhtem VTE Risiko**



# Trennung von Hämostase und antithrombotischer Wirkung

FXIa wirkt v.a. über Feedback-Aktivierung durch FIIa; siehe \*



**Hämostase:** Aufgrund des hohen extrazellulären TF-Spiegels spielt die Feedback-Aktivierung des FXIa nur eine untergeordnete Rolle.

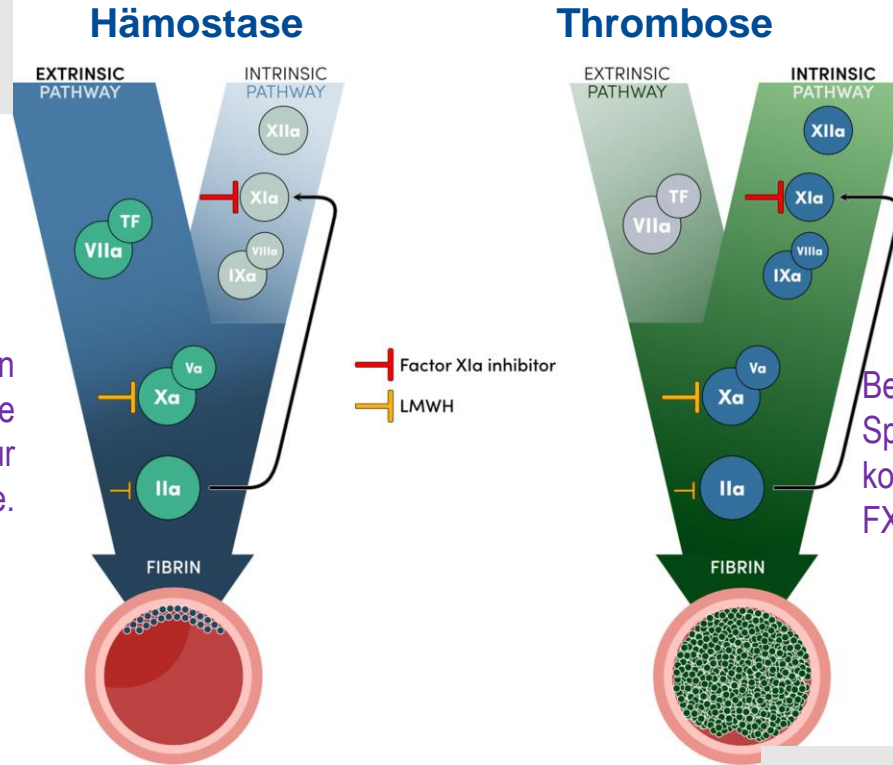
Bei der **Thrombose** ist der TF-Spiegel deutlich geringer. Daher kommt der Feedback-Aktivierung des FXIa hier eine zentrale Rolle zu..

=> Rationale, dass FXIa- Inhibition Thrombose verhindern kann, ohne das Blutungsrisiko zu wesentlich verstärken.

# Trennung von Hämostase und antithrombotischer Wirkung

FXIa wirkt v.a. über Feedback-Aktivierung durch FIIa; siehe \*

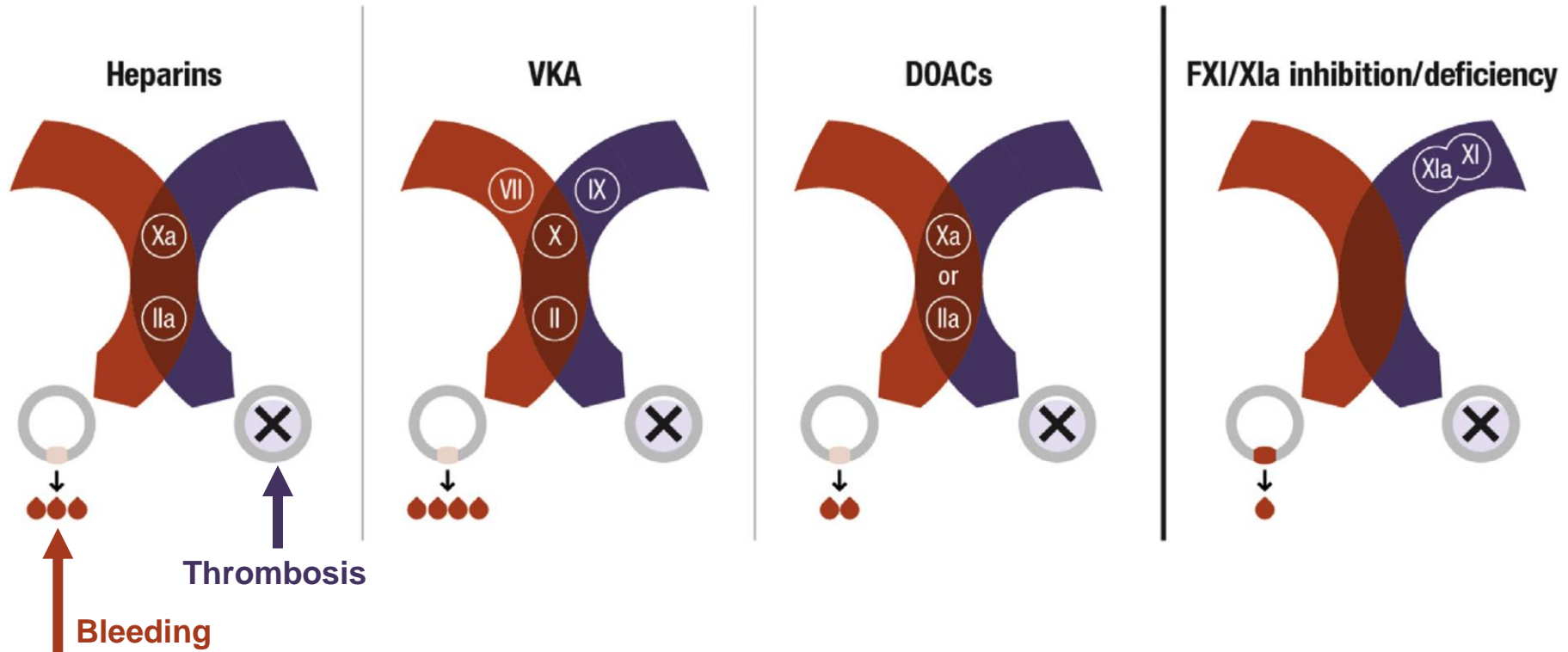
**Hämostase:** Aufgrund des hohen extrazellulären TF-Spiegels spielt die Feedback-Aktivierung des FXIa nur eine untergeordnete Rolle.

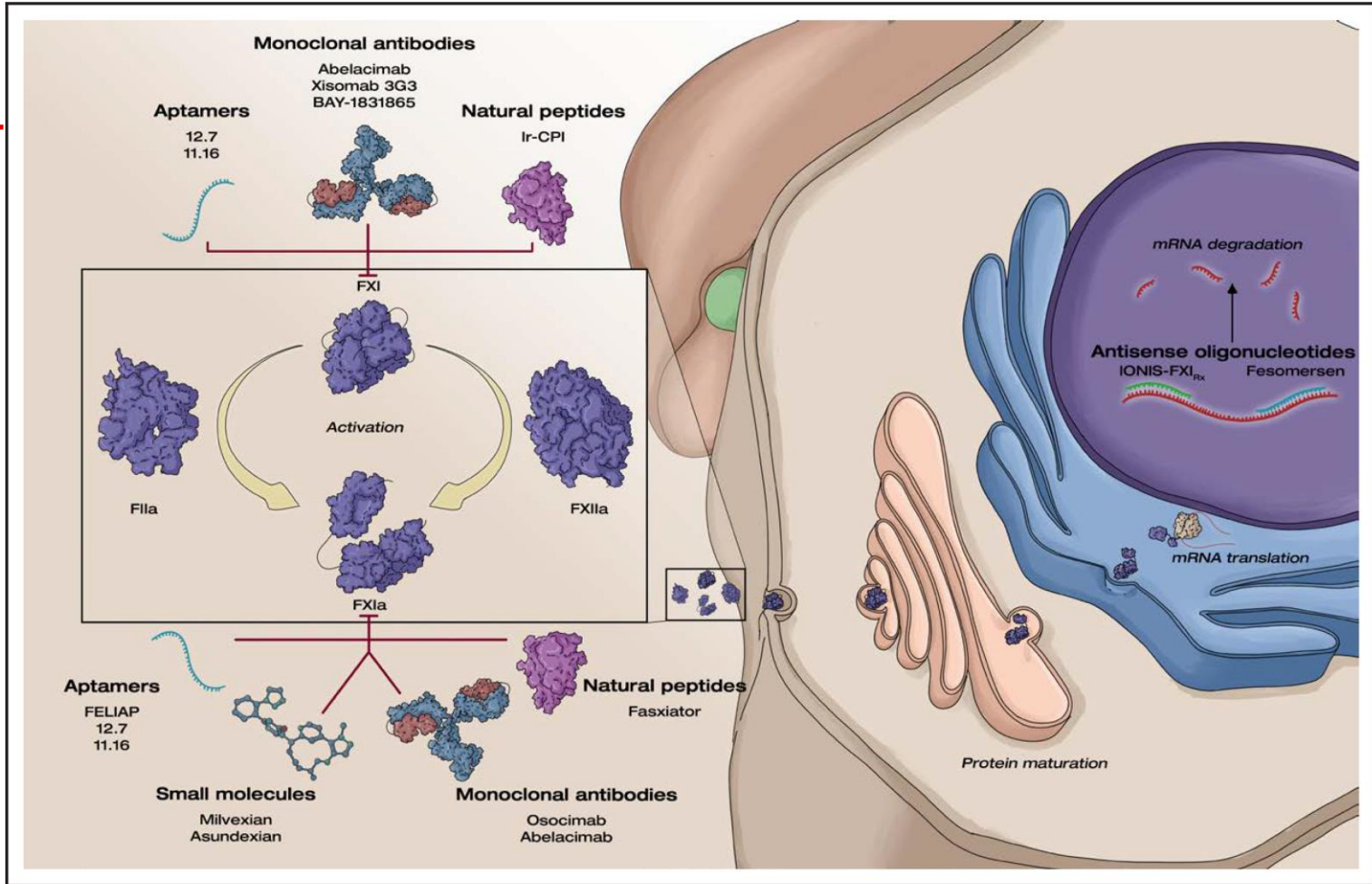


Bei der **Thrombose** ist der TF-Spiegel deutlich geringer. Daher kommt der Feedback-Aktivierung des FXIa hier eine zentrale Rolle zu..

=> Rationale, dass FXIa- Inhibition Thrombose verhindern kann, ohne das Blutungsrisiko zu wesentlich verstärken.

# Antikoagulation zwischen Hämostase und Thrombose







# Zielgerichtete Ansätze gegen Faktor XI

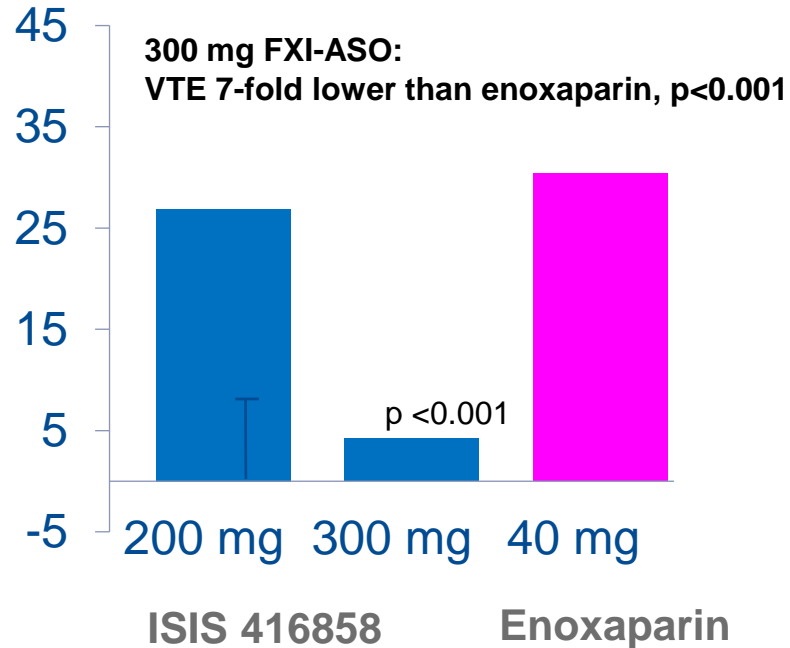
	ASOs	Antikörper	Kleine Moleküle	Natürliche Inhibitoren	Aptamere
Mechanismus	Blockiert Biosynthese	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein
Anwendung	Parenteral	Parenteral	Oral (oder parenteral)	Parenteral	Parenteral
Häufigkeit	Wöchentl-Monatl.	Monatlich	Täglich	Täglich	Täglich
Wirkbeginn	Langsam (Wochen)	Schnell (Stunden bis Tage)	Schnell (Minuten bis Stunden)	Schnell (Minuten)	Schnell (Minuten bis Stunden)
Wirkende	Langsam (Wochen)	Langsam (Wochen)	Schnell	Schnell	Schnell
Renale Elimination	Nein	Nein	Ja	Unklar	Nein

# Zielgerichtete Ansätze gegen Faktor XI

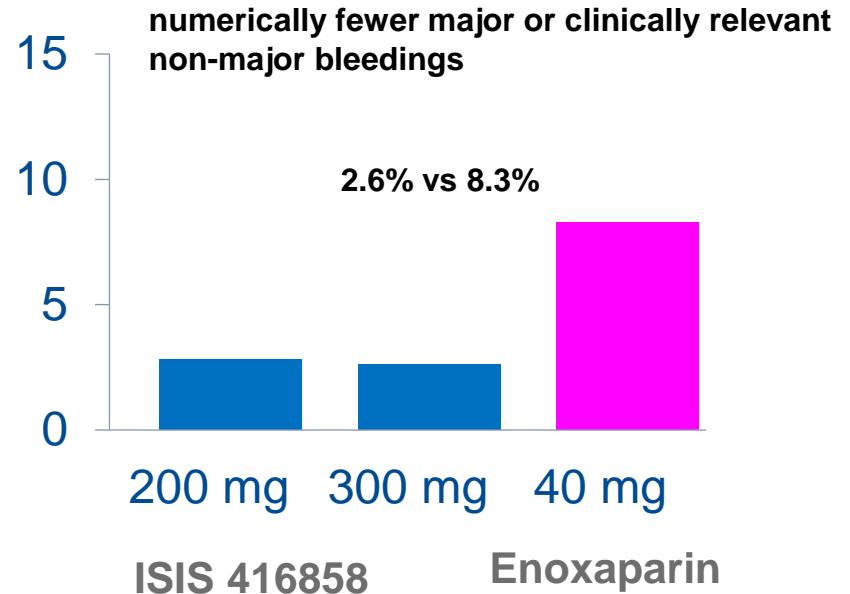
	ASOs	Antikörper	Kleine Moleküle	Natürliche Inhibitoren	Aptamere
Mechanismus	Blockiert Biosynthese	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein
Anwendung	Parenteral	Parenteral	Oral (oder parenteral)	Parenteral	Parenteral
Häufigkeit	Wöchentl-Monatl.	Monatlich	Täglich	Täglich	Täglich
Wirkbeginn	Langsam (Wochen)	Schnell (Stunden bis Tage)	Schnell (Minuten bis Stunden)	Schnell (Minuten)	Schnell (Minuten bis Stunden)
Wirkende	Langsam (Wochen)	Langsam (Wochen)	Schnell	Schnell	Schnell
Renale Elimination	Nein	Nein	Ja	Unklar	Nein

# FXI-ASO in Total Knee Replacement (Phase IIa)

## VTE %



## CR- Bleeding % N=293



# FXI-Studien bei terminaler Niereninsuffizienz

Drug	Mechanism	Study (NCT number)	Route	Indication	N	versus
<b>IONIS-FXI<sub>Rx</sub></b>	Antisense oligonucleotide of FXI	EMERALD NCT03358030	SC	ESRD on HD	213	Placebo
<b>Fesomersen (IONIS-FXI-L<sub>Rx</sub>)</b>	Ligand-conjugated (LICA) antisense oligonucleotide	RE-THINc ESRD NCT04534114	SC	ESRD on HD	307	Placebo
<b>Osocimab</b>	Monoclonal antibody against FXIa	CONVERT NCT04523220	SC	ESRD on HD	686	Placebo
		MK-20260 NCT03787368	IV	ESRD on HD	55	Placebo
<b>Asundexian 25 mg</b>	small molecule	NCT04510987	oral	ESRD/ HD	48	Phase 1
<b>MK-2060</b>	Monoclonal F XI Ab	NCT05027074	IV	ESRD / Shunt	489	Phase 2

# Zielgerichtete Ansätze gegen Faktor XI

	ASOs	Antikörper	Kleine Moleküle
Mechanismus	Blockiert Biosynthese	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein
Anwendung	Parenteral	Parenteral	Oral (oder parenteral)
Häufigkeit	Wöchentl-Monatl.	Monatlich	Täglich
Wirkbeginn	Langsam (Wochen)	Schnell (Stunden bis Tage)	Schnell (Minuten bis Stunden)
Wirkende	Langsam (Wochen)	Langsam (Wochen)	Schnell
Renale Elimination	Nein	Nein	Ja

# Osocimab: Human IgG1 AB, binding to active binding site of FXI blocking activation of FXI; $T_{max}$ 1-4 h $T_{1/2}$ 30-44 d



813 patients  
randomized

Distributed  
across  
54 centers  
in 13  
countries

## Postoperative administration

1.8 mg/kg

1.2 mg/kg

0.6 mg/kg

0.3 mg/kg

## Preoperative administration

1.8 mg/kg

0.3 mg/kg

Enoxaparin 40 mg OD statistical comparison for VTE

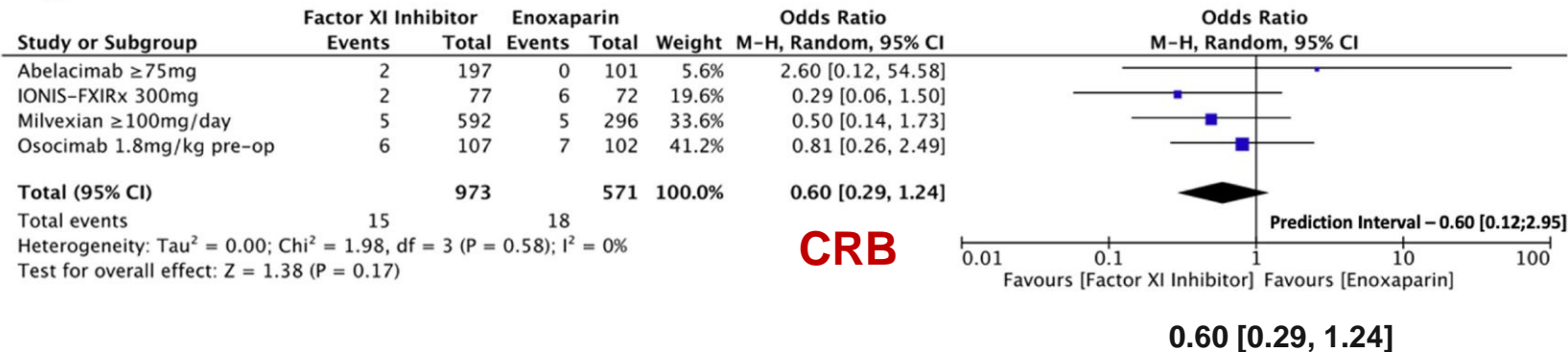
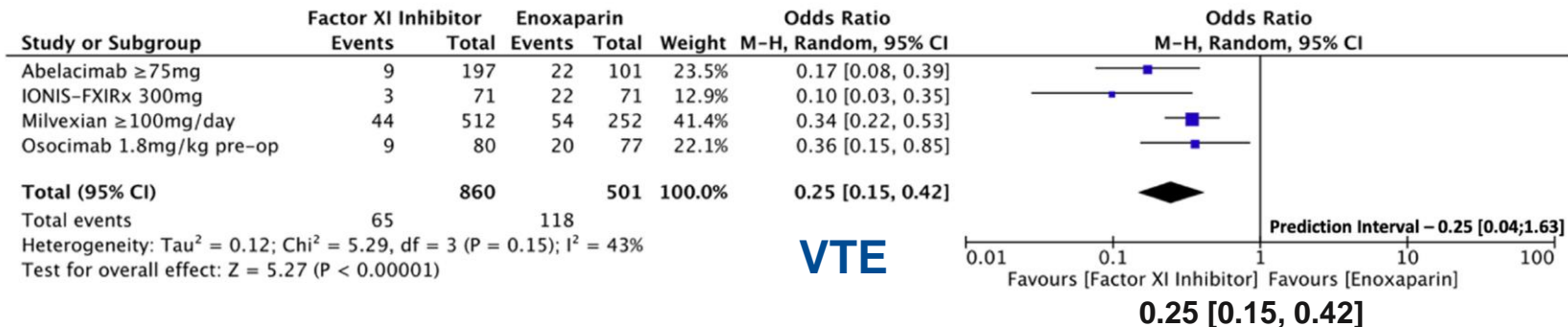
Apixaban 2.5 mg BID exploratory group

**Primary endpoint : Efficacy: symptomatic and asymptomatic VTE**  
Safety: Major and CRNM bleeding (exploratory)

**Follow-up until day 150**

# Systematic review and meta-analysis

Presume, J et al J Thromb Haemost. 2022;00:1–9.



# Abelacimab for management of cancer-associated VTE

---

- › T  $\frac{1}{2}$  : 20 days could improve adherence
- › IV administration => better absorption in cancer patients with GI disturbances
- › Not cleared via kidneys or metabolized in the liver
- › Catheter related thrombosis is triggered by activation of FXII
- › FXI inhibitors may prove more effective than other AC
  
- › **Phase III RCTs in CAT :**
  - › ASTER: vs Apixaban (NCT05171049 ) n=1655
  - › MAGNOLIA (NCT05171075) vs Dalteparin in unresectable GI or GU cancers; n= 1.020



# Abelacimab AZALEA trial / LILAC trial

## Atrial Fibrillation

---

- › **AZALEA**, Open label, phase 2
- › ≈1200 AF
- › Abelacimab vs Rivaroxaban
- › Two sc monthly doses of abelacimab (150 or 90 mg)
- › FU 17 Months
- › Primary outcome: Major or CRNM bleeding
  
- › **LILAC**, double blind, placebo, phase 3
- › ≈1900 AF, **unsuitable for OAC**
- › Ischemic stroke or systemic embolism; major bleeding
- › FU 30 Months

# Zielgerichtete Ansätze gegen Faktor XI

	ASOs	Antikörper	Kleine Moleküle
Mechanismus	Blockiert Biosynthese	Bindung an Zielprotein	Bindung an Zielprotein
Anwendung	Parenteral	Parenteral	Oral (oder parenteral)
Häufigkeit	Wöchentl-Monatl.	Monatlich	Täglich
Wirkbeginn	Langsam (Wochen)	Schnell (Stunden bis Tage)	Schnell (Minuten bis Stunden)
Wirkende	Langsam (Wochen)	Langsam (Wochen)	Schnell
Renale Elimination	Nein	Nein	Ja

# Milvexian, ein kleinmolekularer FXIa Inhibitor AXIOMATIC-TKR Trial (Phase 2 vs Enoxaparin)

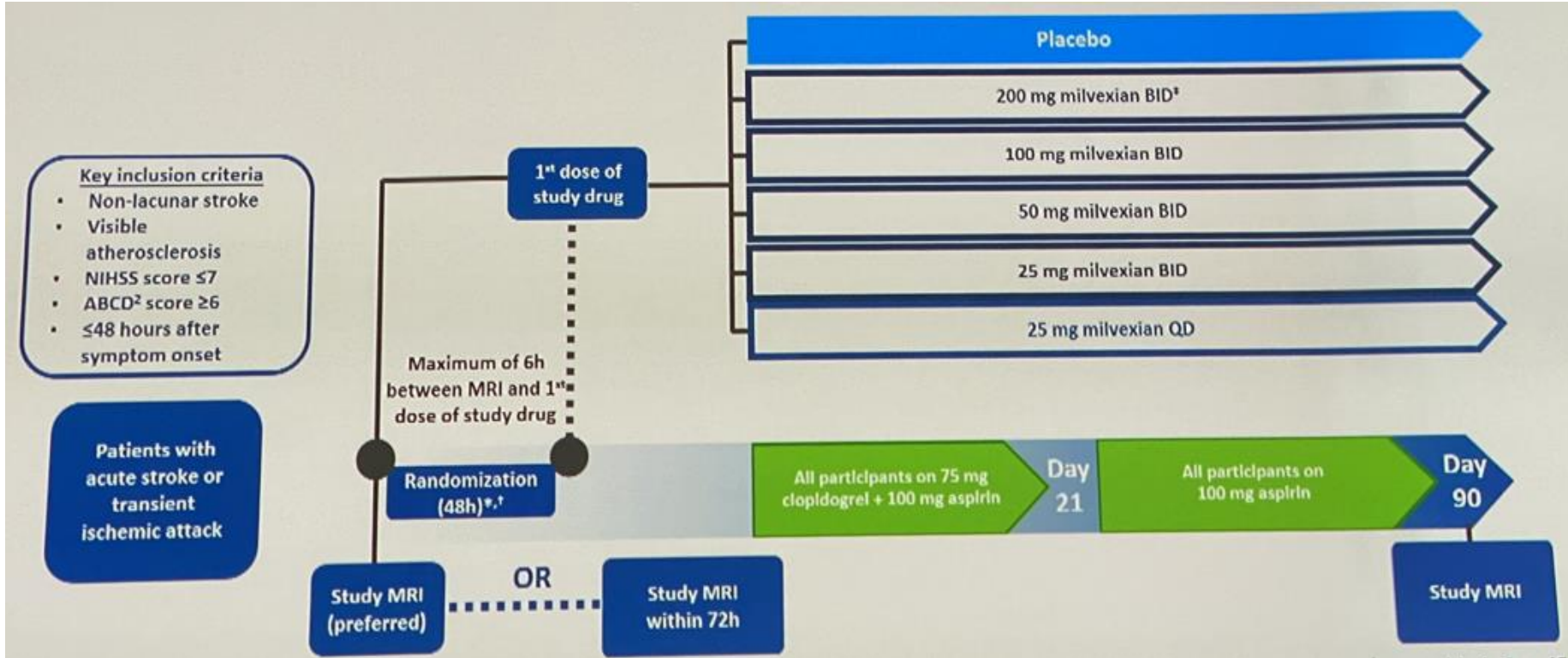
- › Potenter und spezifischer kleinmolekularer FXIa Inhibitor <sup>1</sup>
- › Schnelle Resorption nach oraler Einnahme
- › Tmax 2-4 Stunden
- › T<sub>1/2</sub> 8-14 Stunden bei Gesunden <sup>2</sup>
- › Hepatische Metabolisierung, < 20 % renale Clearance <sup>2</sup>

1. Dilger AK et al J Med Chem. 2022 Feb 10;65(3):1770-85.2021/09/09

2. Perera V, et al . Clin Transl Sci. 2022 Feb;15(2):330-42.2021/09/25.

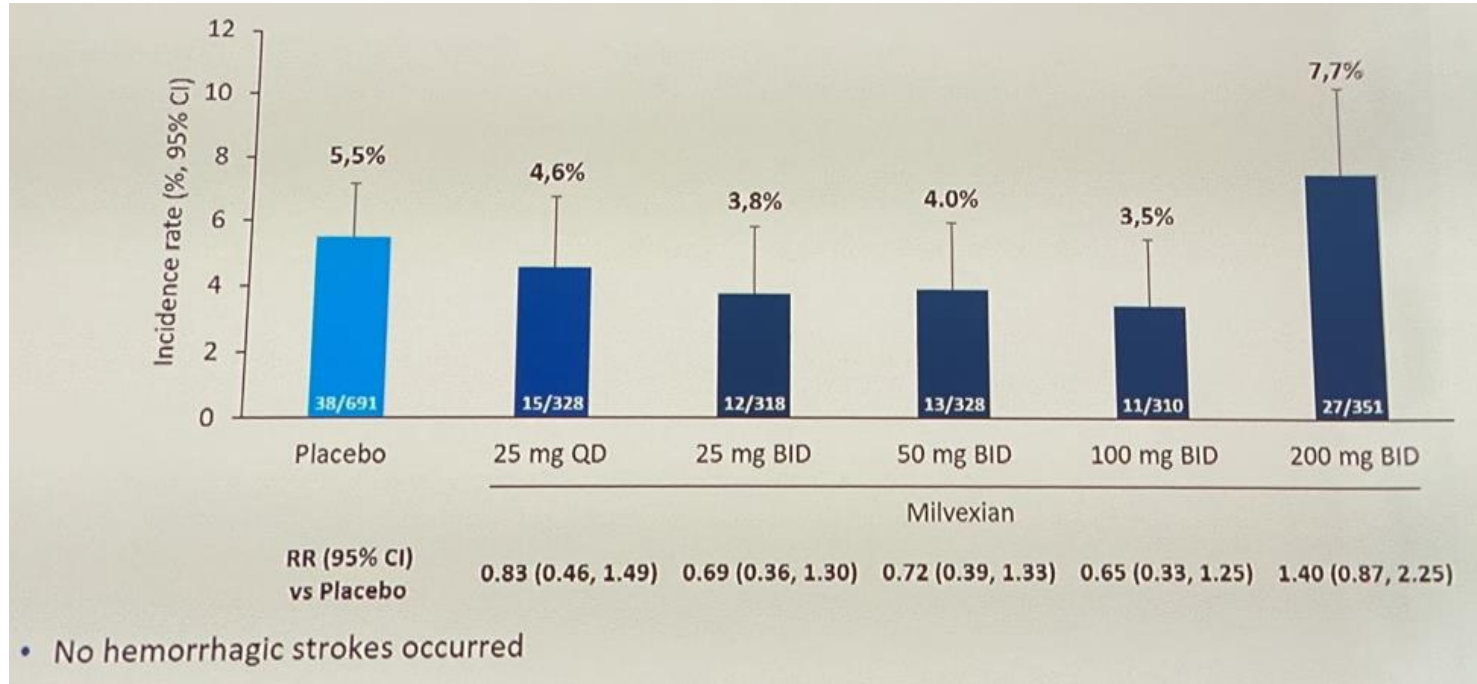
# Milvexian AXIOMATIC-SSP

## Secondary Stroke Prevention *Dose-finding Randomized Trial*



# Milvexian AXIOMATIC-SSP Secondary Stroke Prevention

## Symptomatic Ischemic Stroke



# Milvexian AXIOMATIC-SSP Secondary Stroke Prevention

## Bleeding BARC-Type 3 and 5

	Placebo (n = 682)	Milvexian				
		QD Regimen	BID Regimen			
		25 mg (n = 325)	25 mg (n = 313)	50 mg (n = 325)	100 mg (n = 306)	200 mg (n = 344)
<b>Composite event rate, n (%) [95% CI]</b>	4 (0.6) [0.2, 1.5]	2 (0.6) [0.1, 2.2]	2 (0.6) [0.1, 2.3]	5 (1.5) [0.5, 3.6]	5 (1.6) [0.5, 3.8]	5 (1.5) [0.5, 3.4]
<b>Components, n (%)</b>						
BARC Type 3	4 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (1.5)	5 (1.6)	5 (1.5)
BARC Type 5	0	0	0	0	0	0
<b>Risk difference vs placebo (95% CI)</b>	–	0.03 (–1.03, 1.72)	0.05 (–1.02, 1.81)	0.95 (–0.35, 3.06)	1.05 (–0.30, 3.27)	0.87 (–0.41, 2.86)
<b>Relative risk vs placebo (95% CI)</b>	–	1.05 (0.14, 5.89)	1.09 (0.15, 6.11)	2.62 (0.64, 11.75)	2.79 (0.68, 12.47)	2.48 (0.60, 11.09)

# Milvexian AXIOMATIC-SSP

## Sekundäre Schlaganfallprophylaxe

### › Wirksamkeit

- › Keine Dosis Wirkung Beziehung
- › 2x 25 mg bis 100 mg zeigten ähnliche rel. Risikoreduktion von ca. 30 % für symptomatische ischämische Schlaganfälle versus Placebo

### › Blutungen

- › Inzidenz von schweren Blutungen (BARC 3-5) vs Placebo
- › Numerischer Anstieg schwere Blutungen (BARC 3-5) vs Placebo
- › Kein Anstieg von symptomatischen ICH vs Placebo

### › Lässt sich die geeignete Dosis ableiten?

- › 2x25-100 mg zeigte vergleichbare Risikoreduktion
- › Zunahme von BARC 3 Blutungen bei > 2x50 mg

- **LIBREXIASTROKE (Phase 3)**
- NCT05702034
- N=15.000 Stroke or high-risk TIA
- Milvexian vs Placebo
- FU: 41Monate

# Asundexian

## Spezifischer kleinmolekularer FXIa Inhibitor

---

- › Asundexian reduzierte dosisabhängig arterielle und venöse Thrombosen im Tiermodell
- › Mono- oder Kombinationstherapie mit Asundexian erhöhte nicht die Blutungsneigung.
- › T max 2-4 h
- › Terminal T1/2 (15.8–17.8 h)



# Asundexian, a small molecule FXIa Inhibitor

## PACIFIC- Study Program



### Atrial fibrillation

20mg asundexian  
50mg asundexian  
apixaban

~750 patients randomized  
Results at ACC 2022

Less bleeding with asundexian 20 or 50 mg QD than with apixaban in patients with AF<sup>1</sup>



### Acute myocardial infarction

10mg asundexian  
20mg asundexian + dual antiplatelet  
50mg asundexian therapy  
placebo

~ 1600 patients randomized  
Results at ESC 2022

No increase in bleeding on top of dual antiplatelet therapy



### Non-cardioembolic ischemic stroke

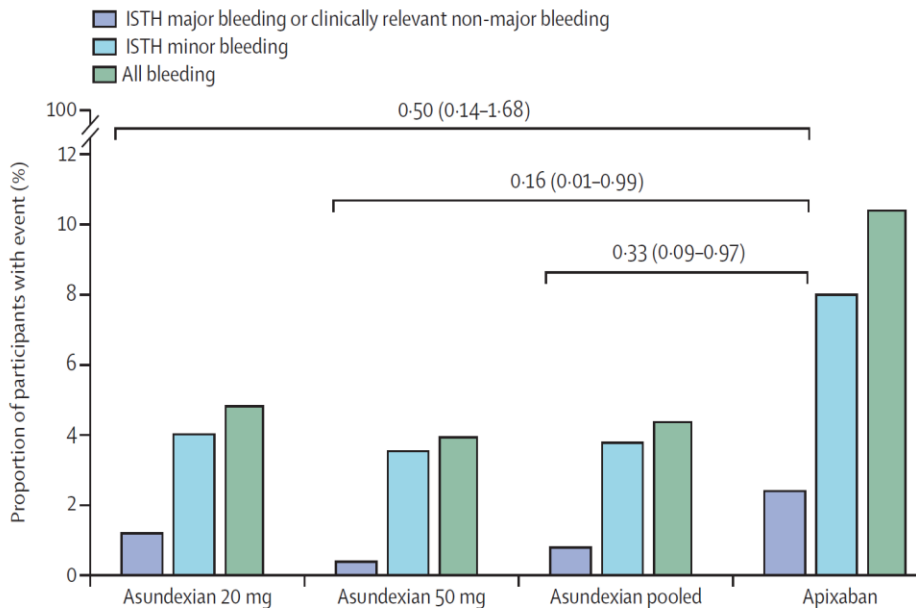
10mg asundexian  
20mg asundexian + single or dual  
50mg asundexian antiplatelet therapy  
placebo

~ 1800 patients randomized  
Results at ESC 2022

# Asundexian, a small molecule FXIa Inhibitor

## PACIFIC-AF: versus Apixaban (n=755 randomized)

### > Safety

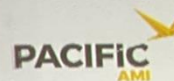


### > Exploratory thrombotic outcomes

	Asundexian 20 mg (n=251)	Asundexian 50 mg (n=254)	Apixaban (n=250)
Cardiovascular death, myocardial infarction, ischaemic stroke, or	2	4	3
<b>OCEANIC-AF (Phase 3)</b>			3
• N= 18.000			0
• Asundexian 1x 50 mg vs Apixaban			0
• FU: 34 Monate			0
All-cause mortality	2	4	4

# Asundexian: PACIFIC AMI

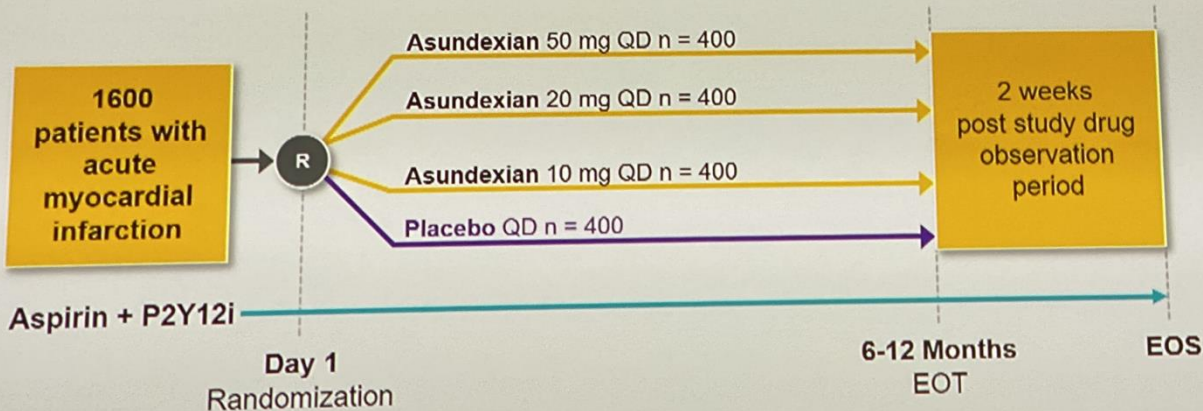
## Study Design



Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, dose-ranging study

### Objective:

To evaluate safety and explore the efficacy of 3 doses of asundexian vs placebo in patients with acute MI treated with dual antiplatelet therapy

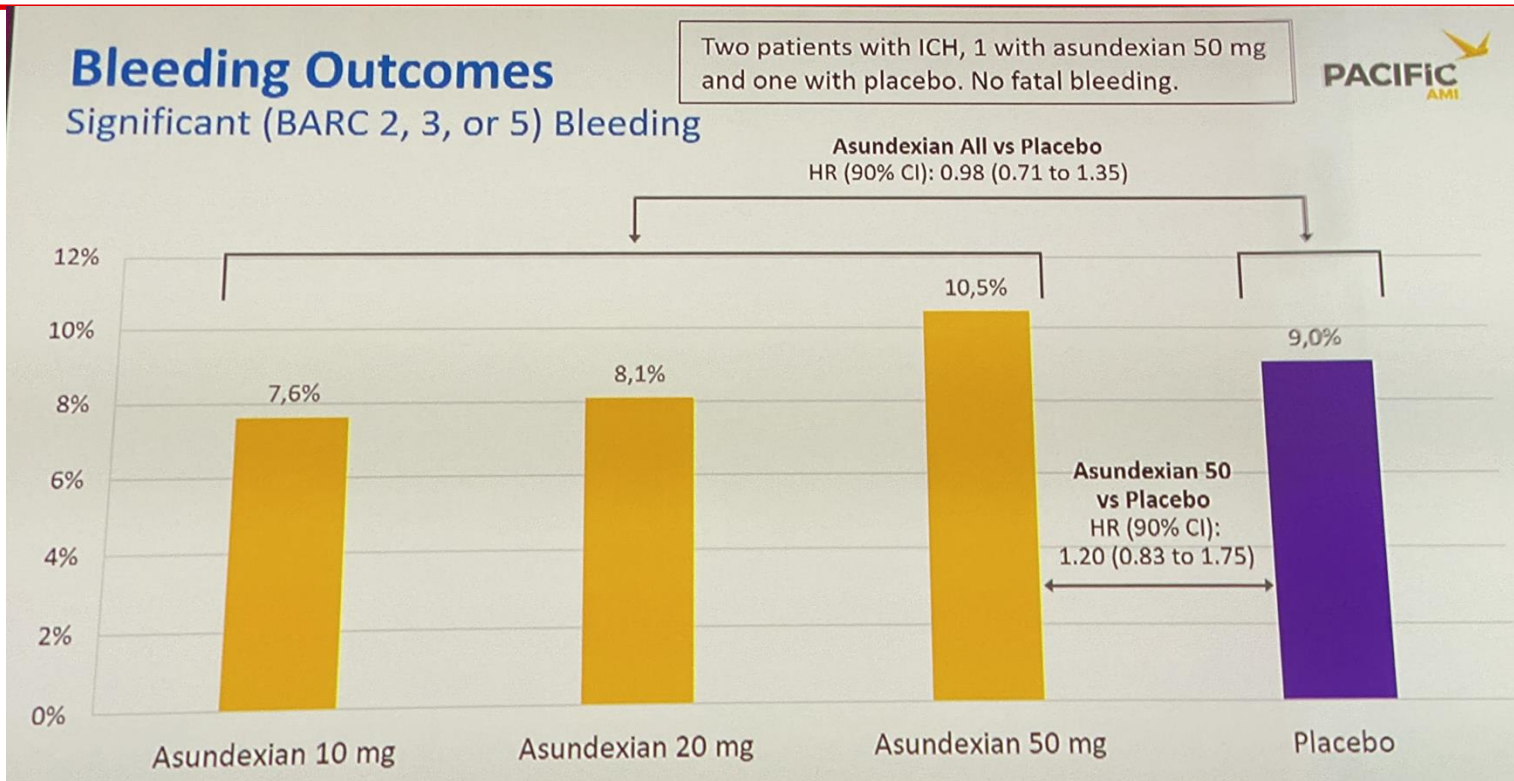


### Quantification of Factor XIa inhibition

**Safety outcomes:**  
Significant (BARC type 2, 3, or 5) bleeding and any bleeding

**Efficacy outcome:** CV-death, MI, stroke, or stent thrombosis

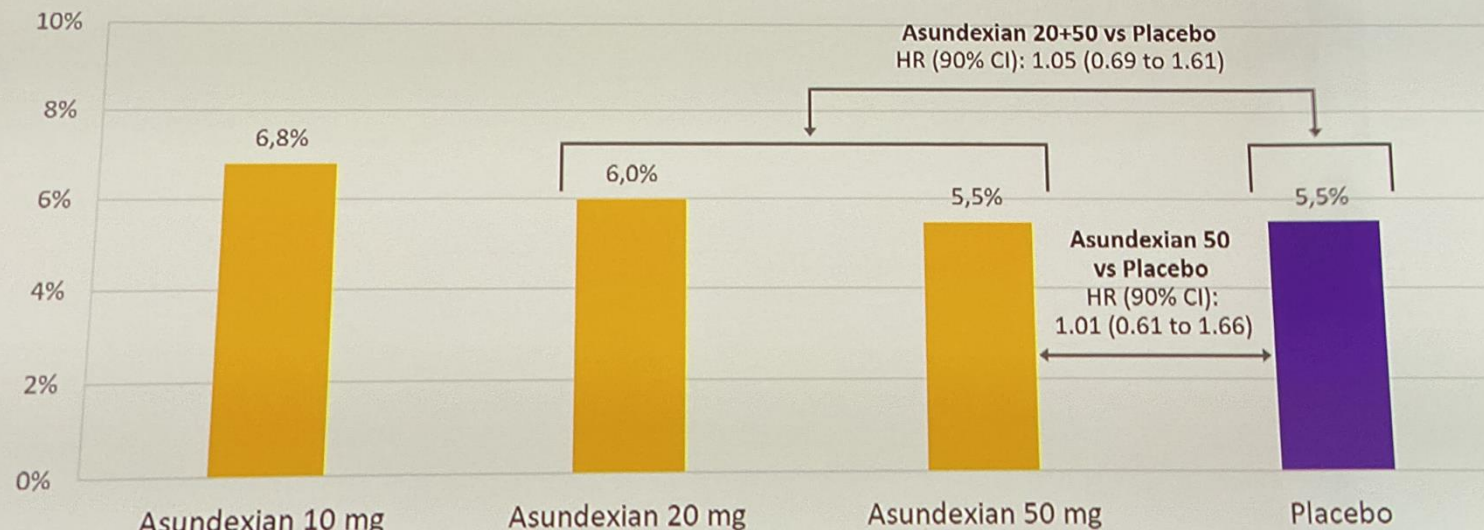
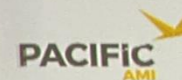
# Asundexian: PACIFIC AMI



# Asundexian: PACIFIC AMI

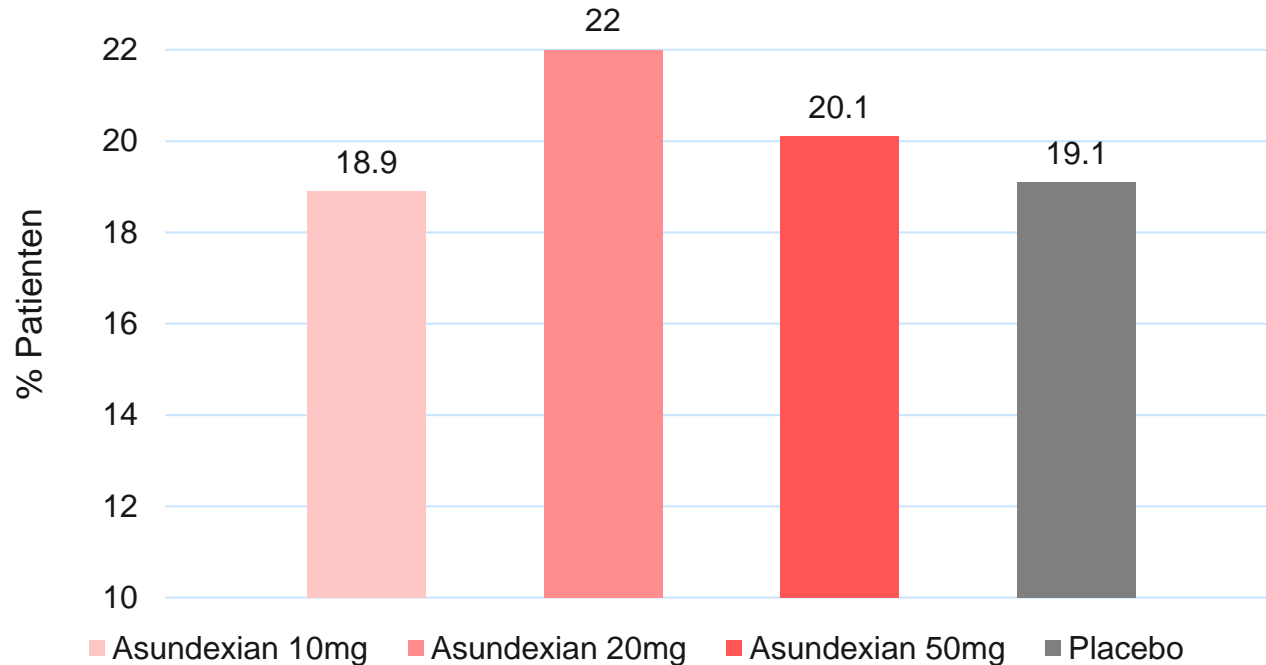
## Efficacy Outcome

CV Death, MI, Stroke or Stent Thrombosis



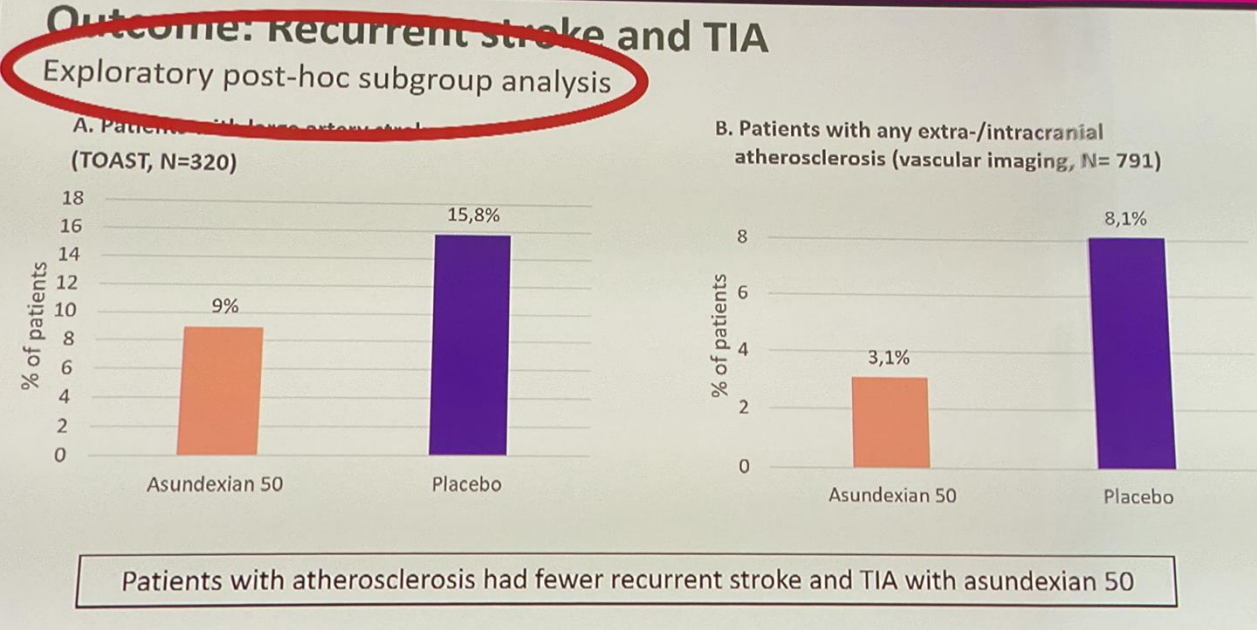
# Asundexian: PACIFIC Stroke

## Ischemic Stroke or Covert Infarcts at 6 months

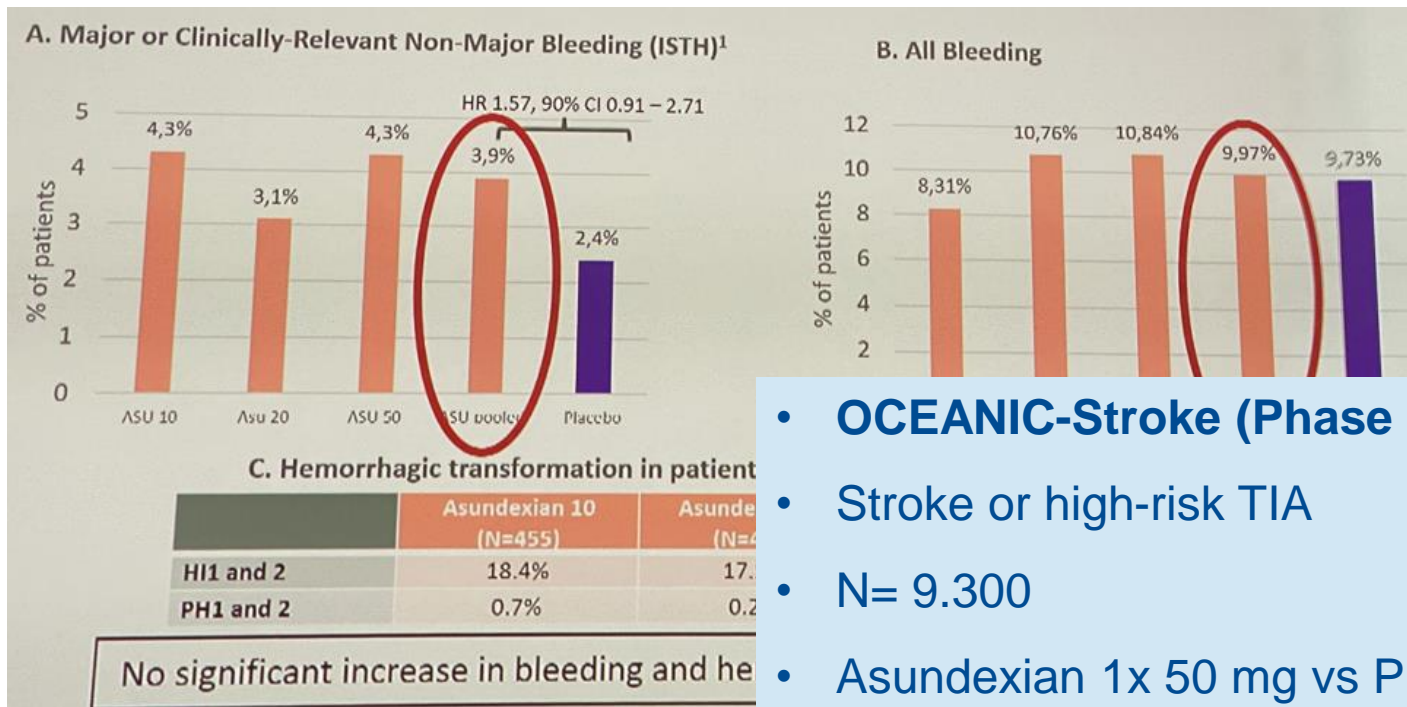


Keine beobachtete Dosisbeziehung ( $E_{max}^2$  Modell t Statistik: -0,68,  $p=0,80$ )

# Asundexian: PACIFIC Stroke



# Asundexian: PACIFIC Stroke: Bleeding



- **OCEANIC-Stroke (Phase 3)**
- Stroke or high-risk TIA
- N= 9.300
- Asundexian 1x 50 mg vs Placebo
- FU: 31Monate



# Faktor XI Inhibition: bereit für den klinischen Einsatz?



HERZ  
GEFÄSSE  
RHYTHMUS

- › F XIa Mangel- Hämophilie C
- › Pharmazeutische Ansätze
- › Aktuelle Evidenz
- › **Blick in die Zukunft**

# Laufende Studien mit FXI Inhibitoren (n > 100)

Trial	Design	Sample, n	Population	Intervention	Control	Primary outcomes	Follow-up, mo
EMERALD (NCT03358030)	Double blind, ph 2	213	ESRD	IONIS-FXI <sub>R</sub>	Placebo	Treatment-emergent AEs; CRNM bleeding	≈9
RE-THINC ESRD (NCT04534114)	Double blind, ph 2	307	ESRD	Fesomersen	Placebo	Major or CRNM bleeding	6
CONVERT (NCT04523220)	Double blind, ph 2	686	ESRD	Osocimab	Placebo	Major or CRNM bleeding; composite of moderate/severe AEs and SAEs	6
MK-2060-007 (NCT05027074)	Double blind, ph 2	489	ESRD	MK-2060	Placebo	Arteriovenous graft thrombosis	17
ASTER (NCT05171049)	Open label, ph 3	1655	Cancer	Abelacimab	Apixaban	VTE	6
MAGNOLIA (NCT05171075)	Open label, ph 3	1020	Cancer	Abelacimab	Dalteparin	VTE	6
AZALEA (NCT04755283)	Open label, ph 2	1200	AF	Abelacimab	Rivaroxaban	Major or CRNM bleeding	17
LILAC (NCT05712200)	Double-blind, ph 3	1900	AF unsuitable for OAC	Abelacimab	Placebo	Ischemic stroke or systemic embolism; major bleeding	30
OCEANIC-AF (NCT05643573)	Double-blind, ph 3	18000	AF	Asundexian	Apixaban	Stroke or systemic embolism; major bleeding	34
OCEANIC-STROKE (NCT05686070)	Double-blind, ph 3	9300	Stroke or high-risk TIA	Asundexian	Placebo	Ischemic stroke; major bleeding	31
LIBREXIASTROKE (NCT05702034)	Double-blind, ph 3	15000	Stroke or high-risk TIA	Milvexian	Placebo	Ischemic stroke	41

# Blutungsmanagement

---

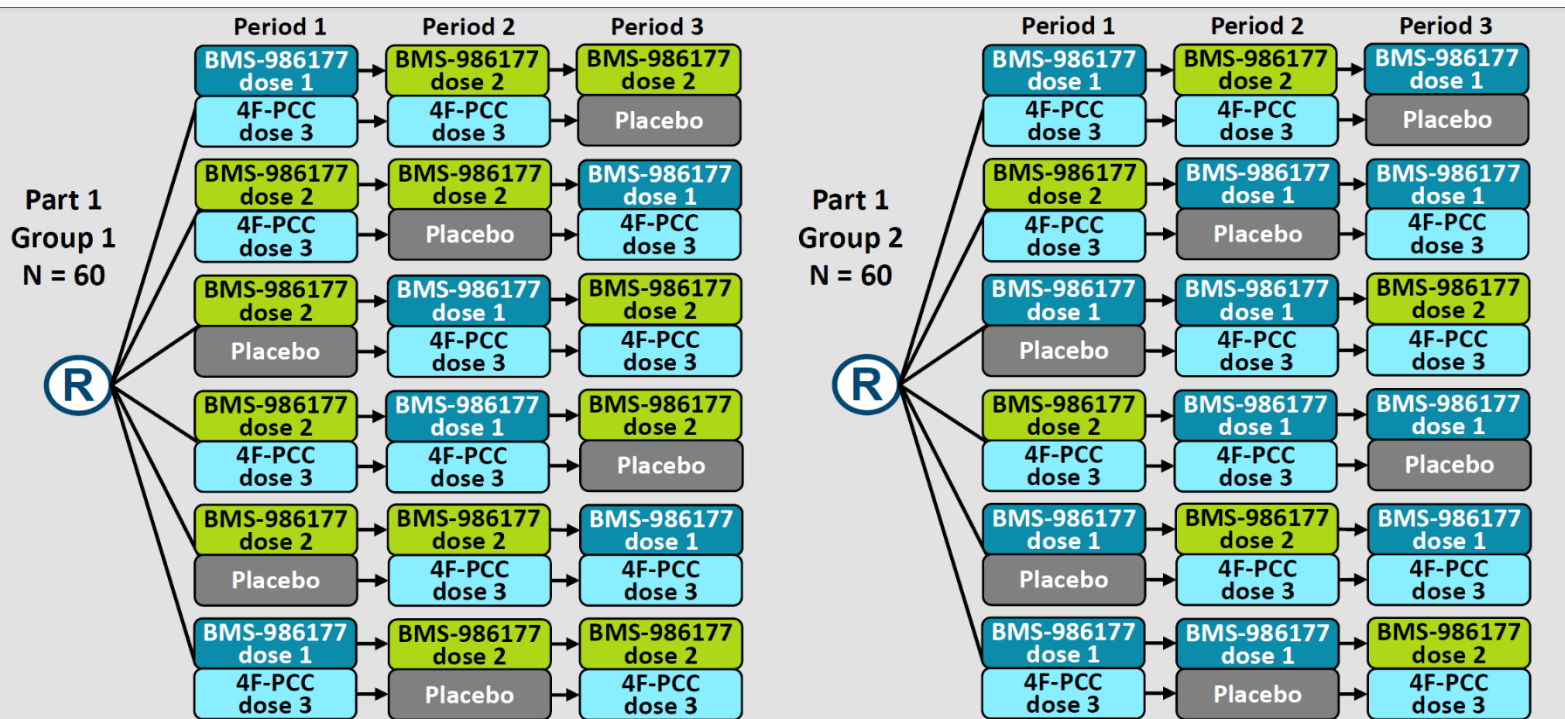
# FXI Mangel (Hämophilie C)

## Blutungsmanagement

---

- › Fresh Frozen Plasma
- › FXI Konzentrate
- › ( $T_{1/2}$  50 - 70 h; exogene FXI Substitution mit FFP oder FXI Konzentrat etwa alle 48 - 72 h)
- › Niedrigdosierter rekombinanter Faktor VIIa [ (15-20 µg/kg)]
- › Antifibrinolytika, Tranexam-Säure
  
- › Antithrombotisch wirksame Substanzen, wie Antikoagulanzen oder TAH sollten allgemein gemieden werden

# Reversal of JNJ-70033093 (Milvexian) by PCC (Part 1) and rFVIIa (Part 2) in Healthy Participants



**Randomized, Crossover, Open Label**

**Outcome:** Ratio in aPTT, ETP, peak thrombin Lag time, time to peak thrombin

# Evidenz zur Faktor XI-Inhibition

---

## › Das Konzept ist vielversprechend..

- › Trennung von Thrombose und Blutung

## › Die Erwartungen hoch..

- › Unterstützt durch FXI Mangel Patienten, Tiermodelle, Pathophysiologie

- › Verbindung von Entzündung –Fremdoberflächen

## › Aktuelle Evidenz: Phase 2 Studien sind Phase 2 Studien

## › Studien gegen NOAKs werden sehr groß sein müssen

## › Jetzige Herausforderung: Substanz-, Dosis- und Indikationswahl

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

**14. FRANKFURTER  
GERINNUNGSSYMPOSIUM**

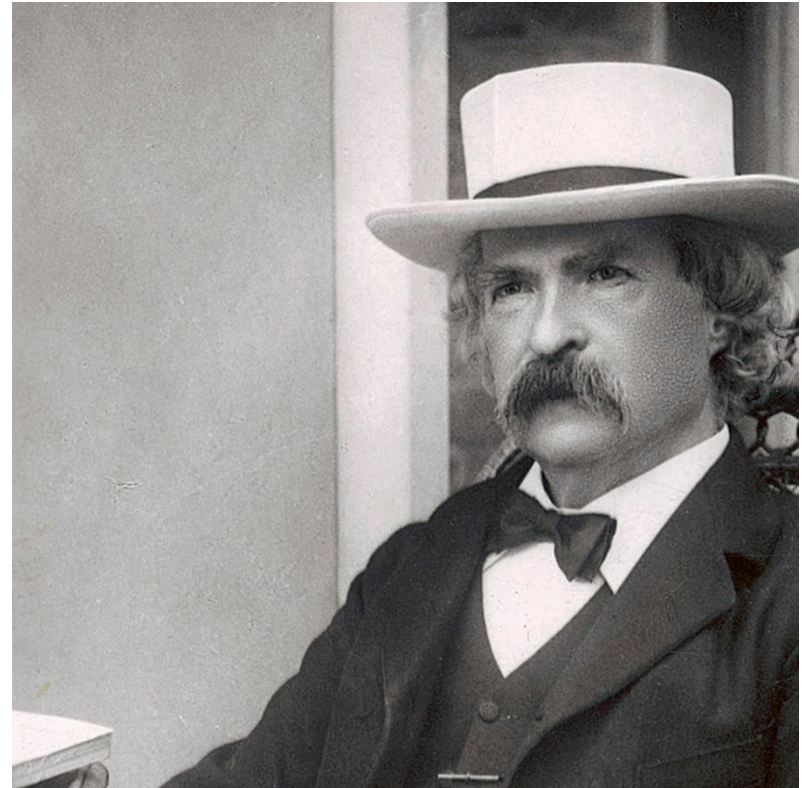


**6. - 7. SEPTEMBER 2024**



*Prognosen sind  
schwierig,  
vor allem, wenn sie die  
Zukunft betreffen“*

*(Mark Twain)*



---

**Thank you very much for your attention!**



# Mögliche Indikationen für Faktor XII oder XI basierte Strategien

	Indication	Rationale
e	Premiere VTE Prophylaxe	Long-acting strategies such as antisense oligonucleotides or antibodies permit simple and safe single-dose regimens for extended thromboprophylaxis in medically ill patients or after major orthopedic surgery
ACS	Secondary VTE prophylaxis	May be safer than current therapies for secondary prevention in patients with unprovoked or cancer-associated venous thromboembolism
	Prevention of recurrent ischemia after ACS	May provide a safer anticoagulant platform on top of single- or dual-antiplatelet therapy
	End-stage renal disease	May be safe and effective for reducing cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke in patients receiving hemodialysis
rhofflimmern	High-risk atrial fibrillation patients	May be safer than current therapies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding such as those with a history of major bleeding or with end-stage renal disease
C	Medical devices	May be more effective and safer than current therapies to prevent clotting on mechanical heart valves, left ventricular assist devices, small caliber grafts, or central venous catheters
	Extracorporeal circuits	May be more effective and safer than heparin to prevent clotting on extracorporeal membrane oxygenator or cardiopulmonary bypass circuits

There are some indications and challenges in patient compliance head-to-head large number of high drug cost pressure on exciting area antiphospho