

Les anti-XI : une alternative ?

Urg'ARA, Mai 2023

Pr. Laurent BERTOLETTI

laurent.bertoletti@gmail.com

Institut du Poumon du CHU de Saint-Etienne;
Médecine Vasculaire et Thérapeutique, Centre de compétences d'Hypertension Pulmonaire,

SAINBIOSE, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, INSERM, Université J Monnet;
CIC1408, INSERM; St-Etienne

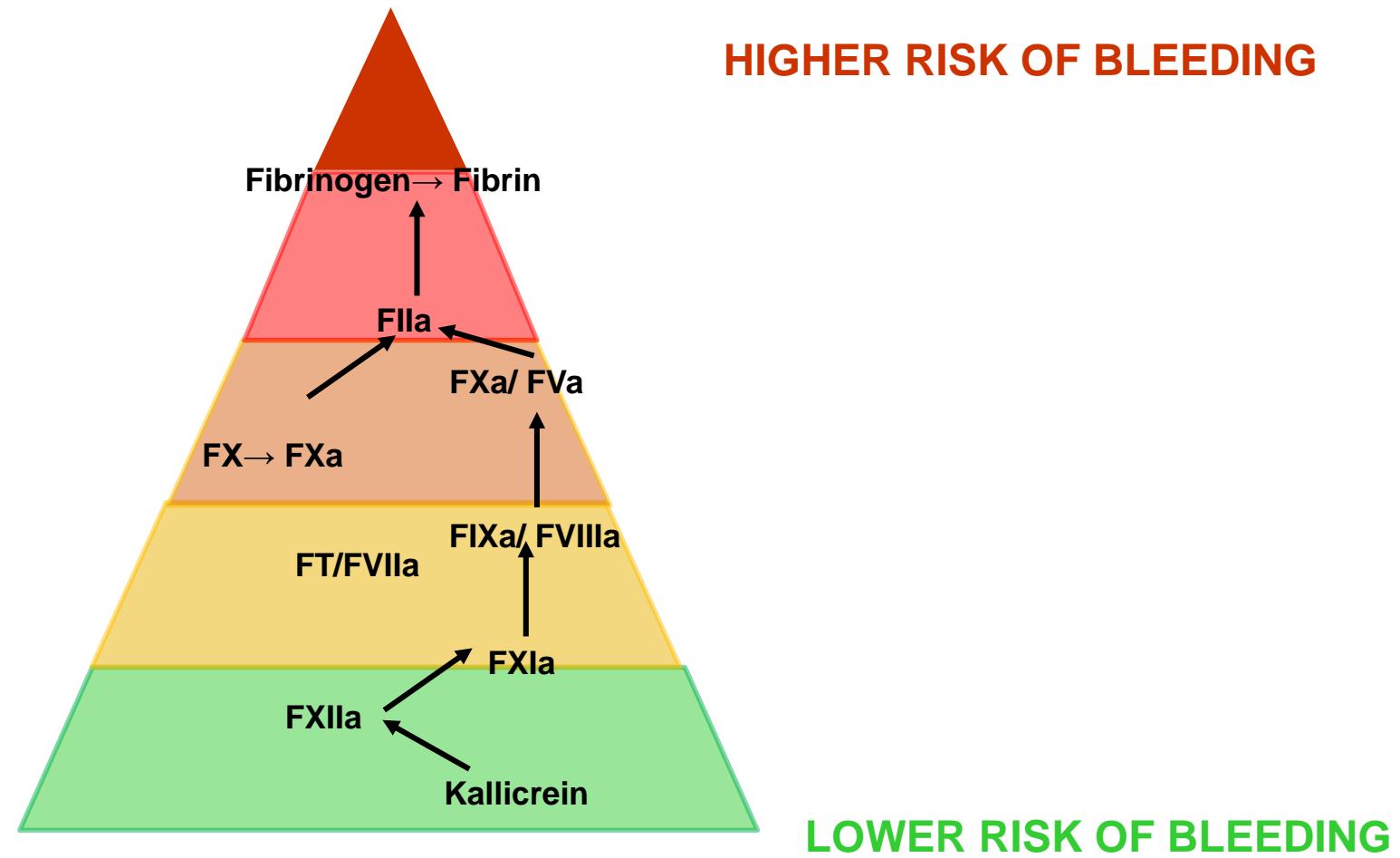


Liens d'intérêt potentiels

Sur les 5 dernières années :

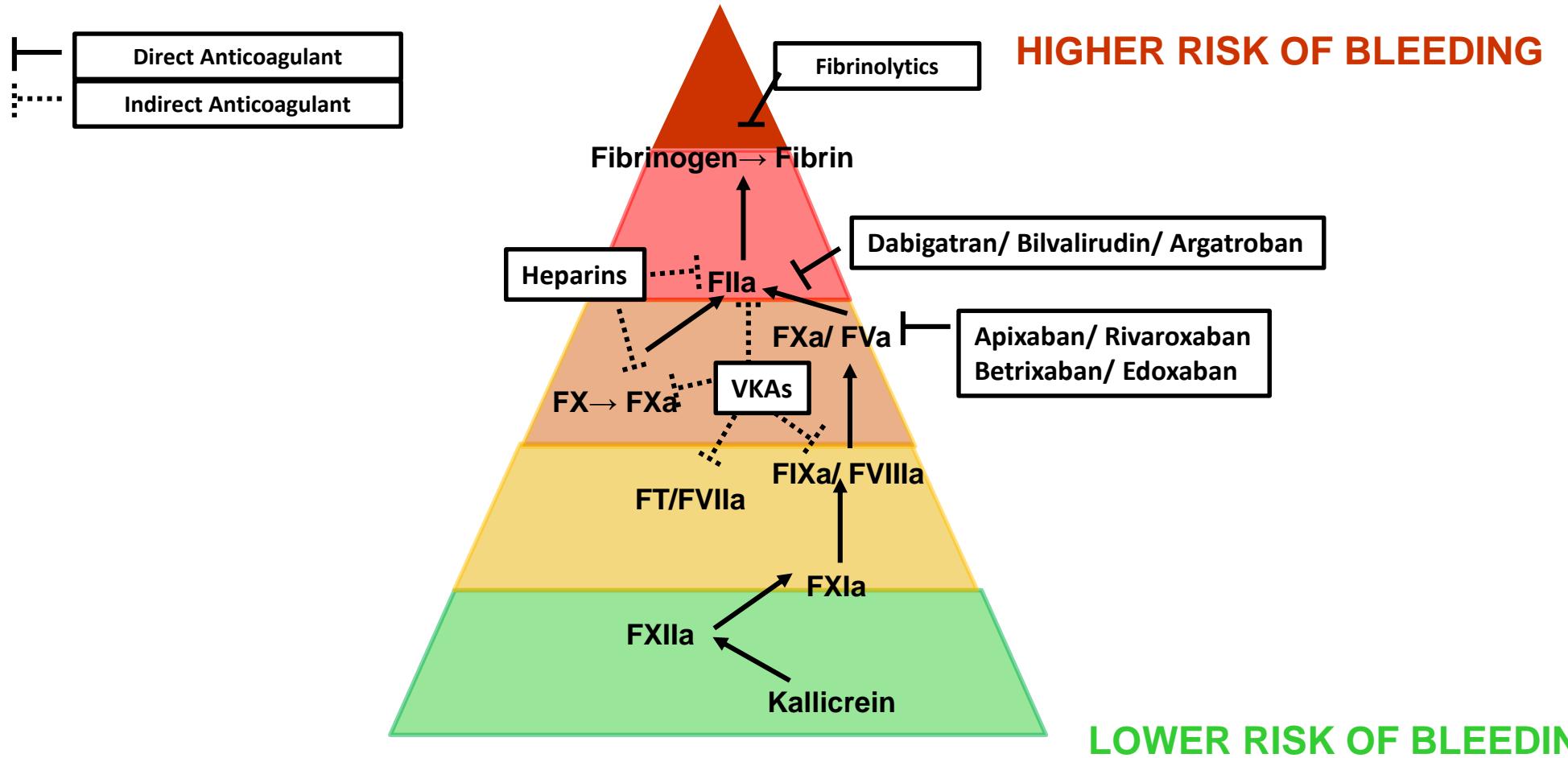
- Investigateur d'essais thérapeutiques financés ou co-financés par : ACTELION, ANTHOS, BAYER, BMS-PFIZER, DAICHI-SANKYO, LEO-PHARMA, MSD.
- Invité à des congrès par : ACTELION, ASPEN, BAYER, BMS-PFIZER, LEO-PHARMA, MSD.
- Orateur dans des symposiums financés ou co-financés par : ACTELION, ASPEN, BAYER, BMS-PFIZER, LEO-PHARMA, MSD, SANOFI.

Antithrombotiques et risque hémorragique



Poenou G et al, VHRM 2022

Antithrombotiques et risque hémorragique



Poenou G et al, VHRM 2022

Prise en charge thérapeutique initiale de la MTEV

Dans le cadre d'une stratégie thérapeutique comprenant traitement injectable et relais AVK (stratégie de traitement n° 1)

R78 – Il est recommandé de privilégier les **HBPM** et le **fondaparinux** par rapport à l'HNF ([Tableau 8](#)) (grade 1+) compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi ;
- de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase ;
- d'une réduction du risque de thrombocytopénie induite.

R79 – Il est recommandé de prescrire l'HNF :

- chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et pour les patients avec une instabilité hémodynamique (EP à haut risque) (grade 1+) ;
- selon une posologie adaptée au poids corporel et à un test biologique (grade 1+). Pour le test biologique, il est suggéré d'utiliser la mesure de l'activité anti-facteur X activé, préférentiellement au TCA (grade 2+).

Dans le cadre d'un traitement par anticoagulant oral direct (AOD) (stratégie n° 2)

En France en 2018, seuls le **rivaroxaban** et l'**apixaban** ont l'AMM et le prix de remboursement et peuvent donc être prescrits dans le traitement d'une MVTE ([Tableau 9](#)).

R86 – Il est recommandé d'utiliser le rivaroxaban et l'apixaban comme ils ont été évalués dans les études à savoir :

- sans traitement préalable par HNF, HBPM ou fondaparinux (grade 1+) ;
- selon une posologie fixe, sans adaptation aux caractéristiques cliniques des patients ou aux tests biologiques (grade 1+).

R87 – Comme cela a été évalué dans les études cliniques, il est recommandé de ne pas prescrire l'apixaban ou le rivaroxaban :

- en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault < 30 mL/min pour le rivaroxaban et 25 mL/min pour l'apixaban) (grade 1–) ;
- en cas d'instabilité hémodynamique (grade 1–).

Cancer et thrombose : thérapeutiques spécifiques

Cancer : Quelles sont les particularités thérapeutiques de la MVTE au cours du cancer ?

Nature du traitement des six premiers mois

R221 – Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif ([Tableau 21](#)) et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement ([Tableau 8](#)) (grade 1+).

R222 – En cas d'intolérance aux héparines de bas poids moléculaire, quand le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un anticoagulant oral direct plutôt qu'un AVK (grade 2+).



Traitement des six premiers mois

R16.1 - Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire pendant au moins les six premiers suivant le diagnostic de MVTE (Grade 1 +).

R16.2 Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire :

- il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1 +) ;
- il est recommandé un traitement par apixaban¹ (Grade 1 +) ;
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban² (Grade 2 +) ;
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2 +).

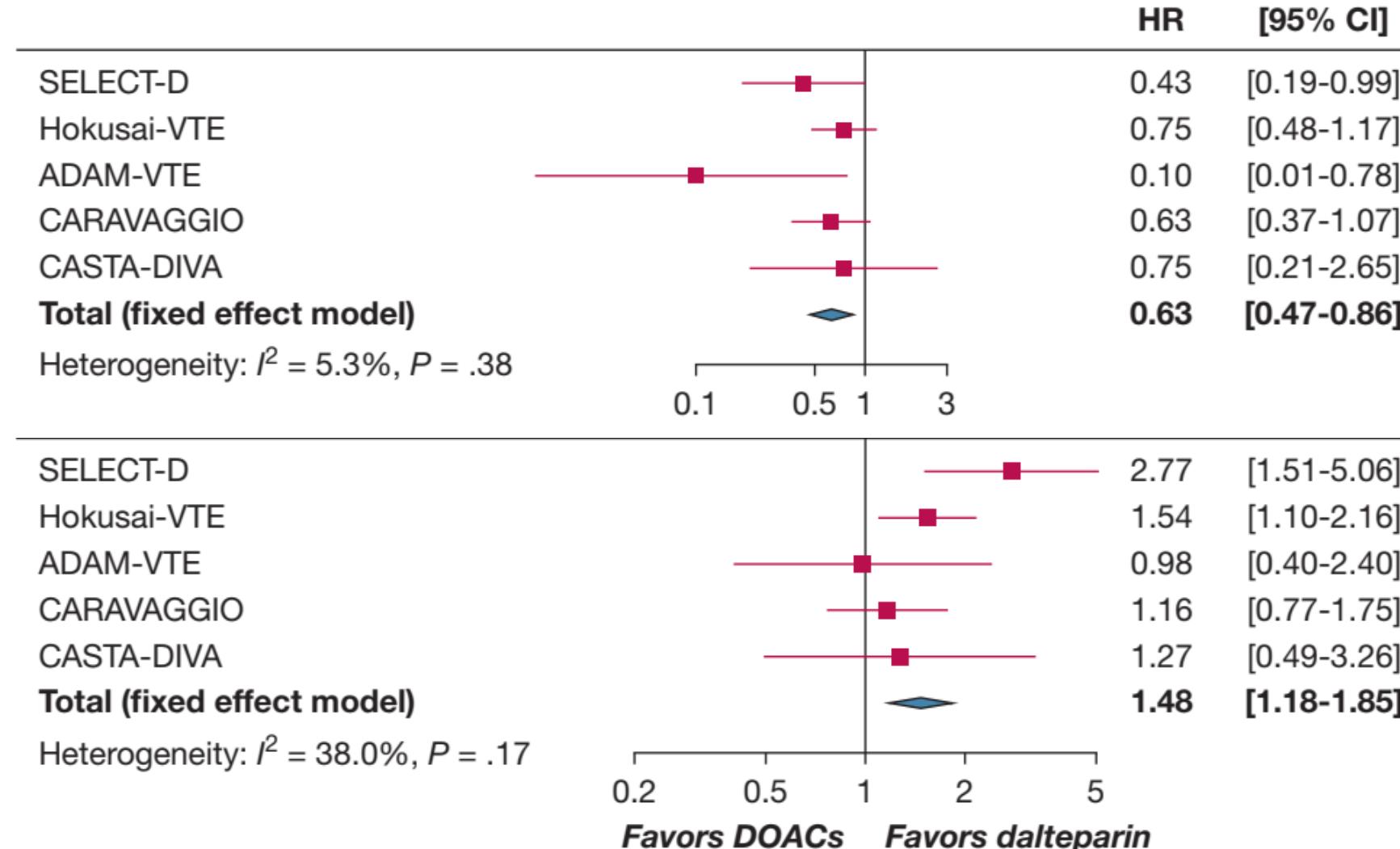
R16.3 - En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK, (Grade 2 +).

Cancer et thrombose : thérapeutiques spécifiques

Méta-analyse des essais thérapeutiques
AOD vs Dalteparine

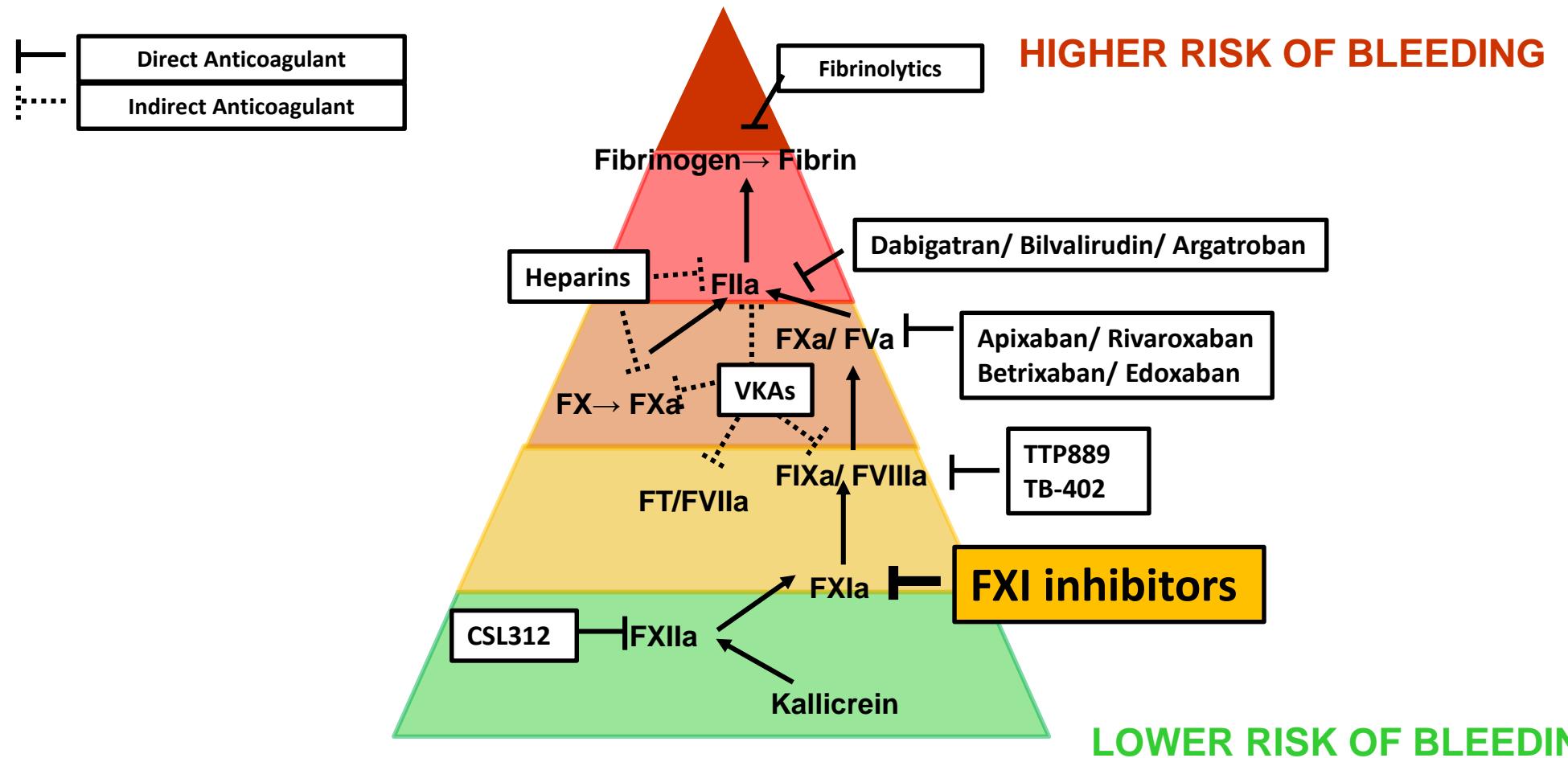
VTE
Recurrente

Clinically
relevant
bleeding

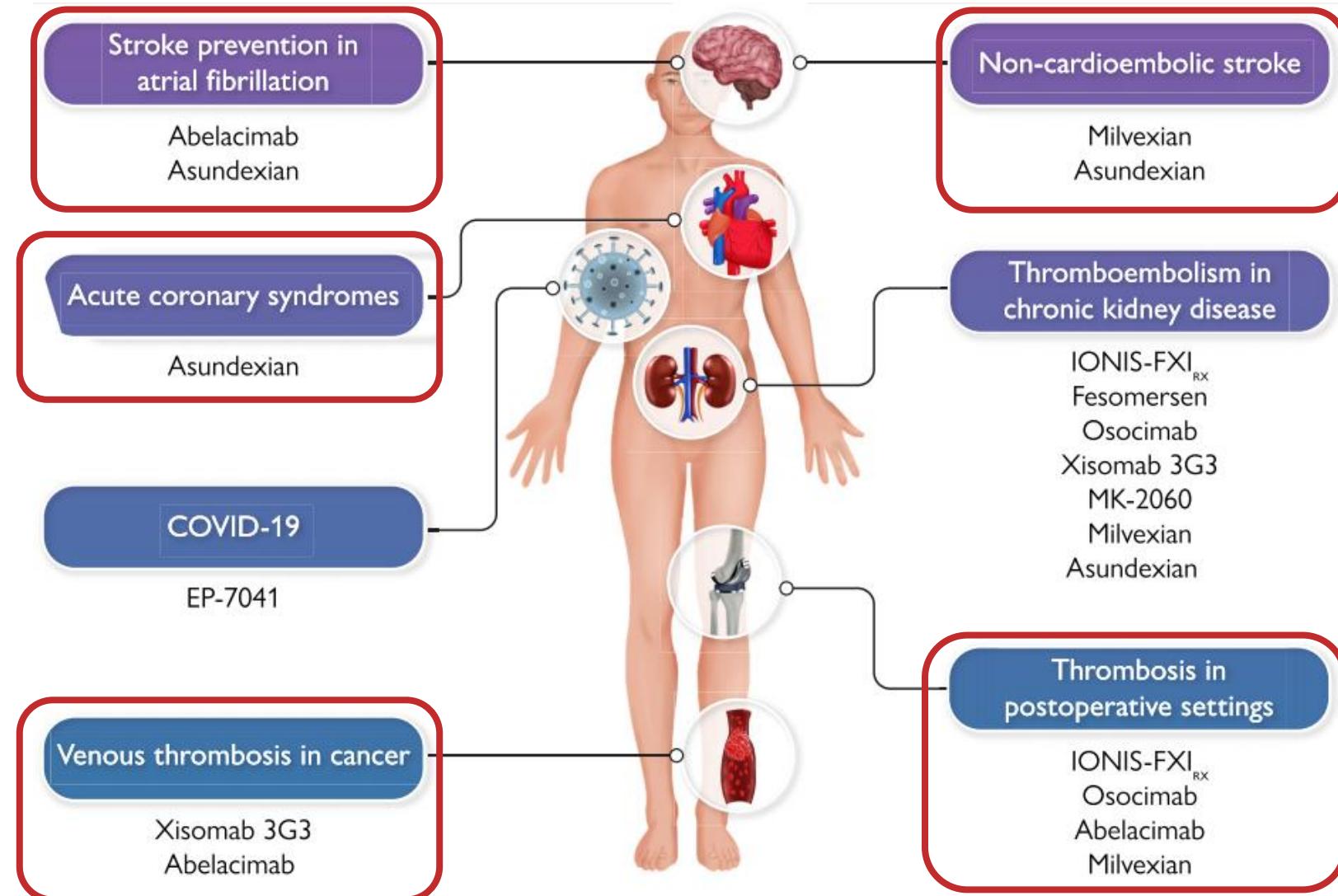


Planquette B for the CASTA-DIVA Trial, Chest 2022

Antithrombotiques et risque hémorragique

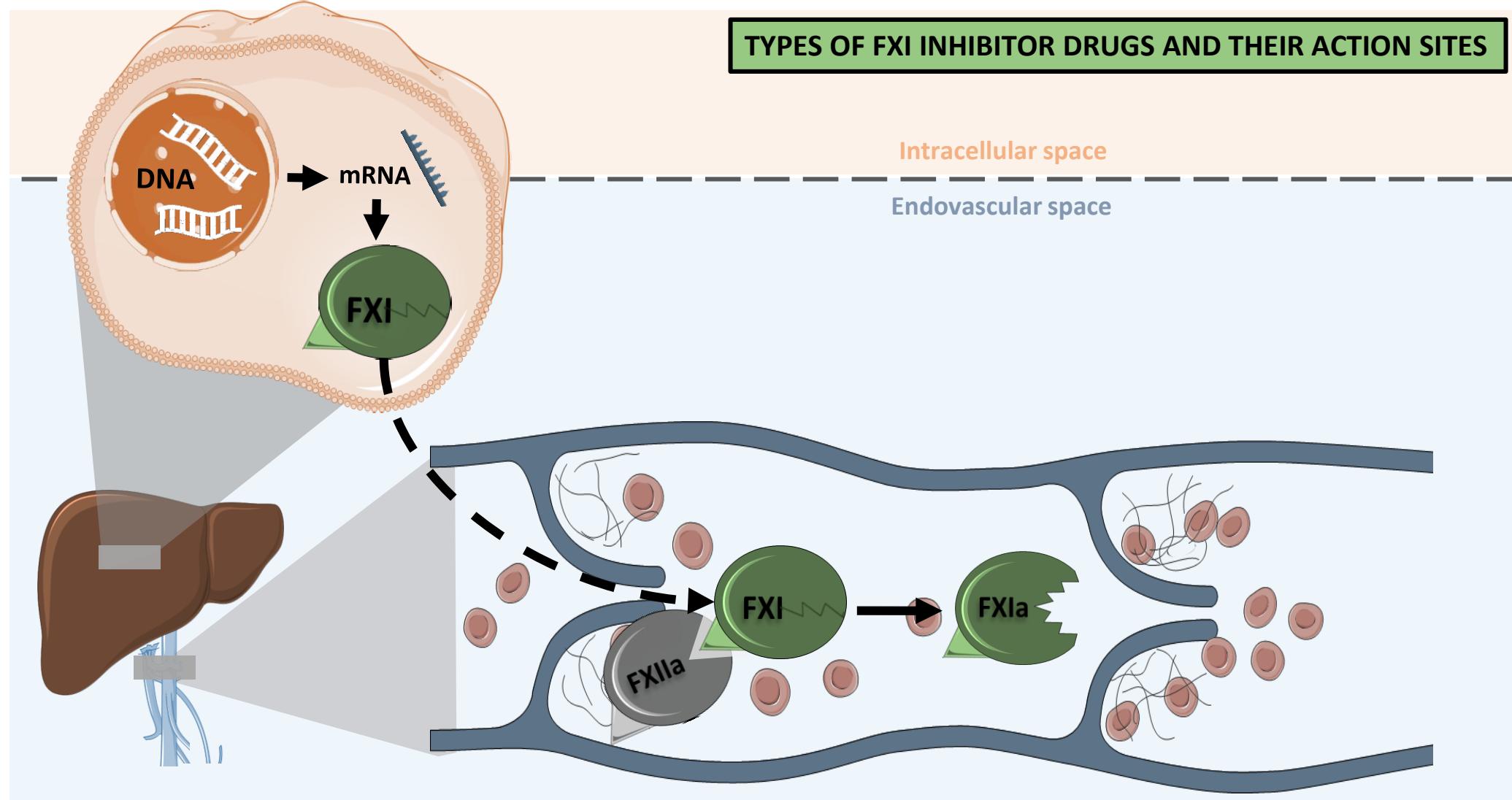


Développement des anti-FXI



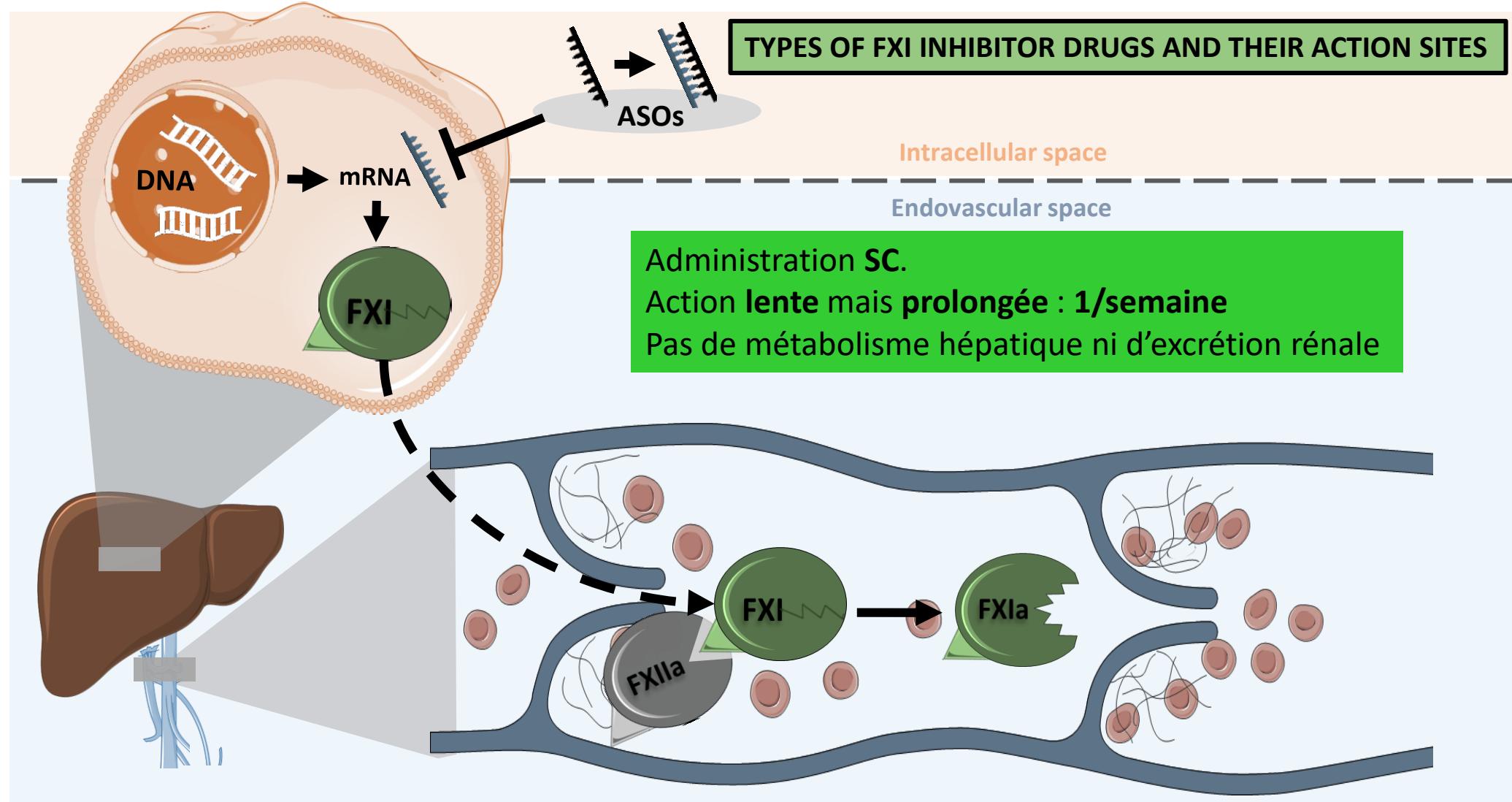
De Caterina et al EHJ 2022

Comment cibler le facteur XI ?



Poenou G et al, VHRM 2022

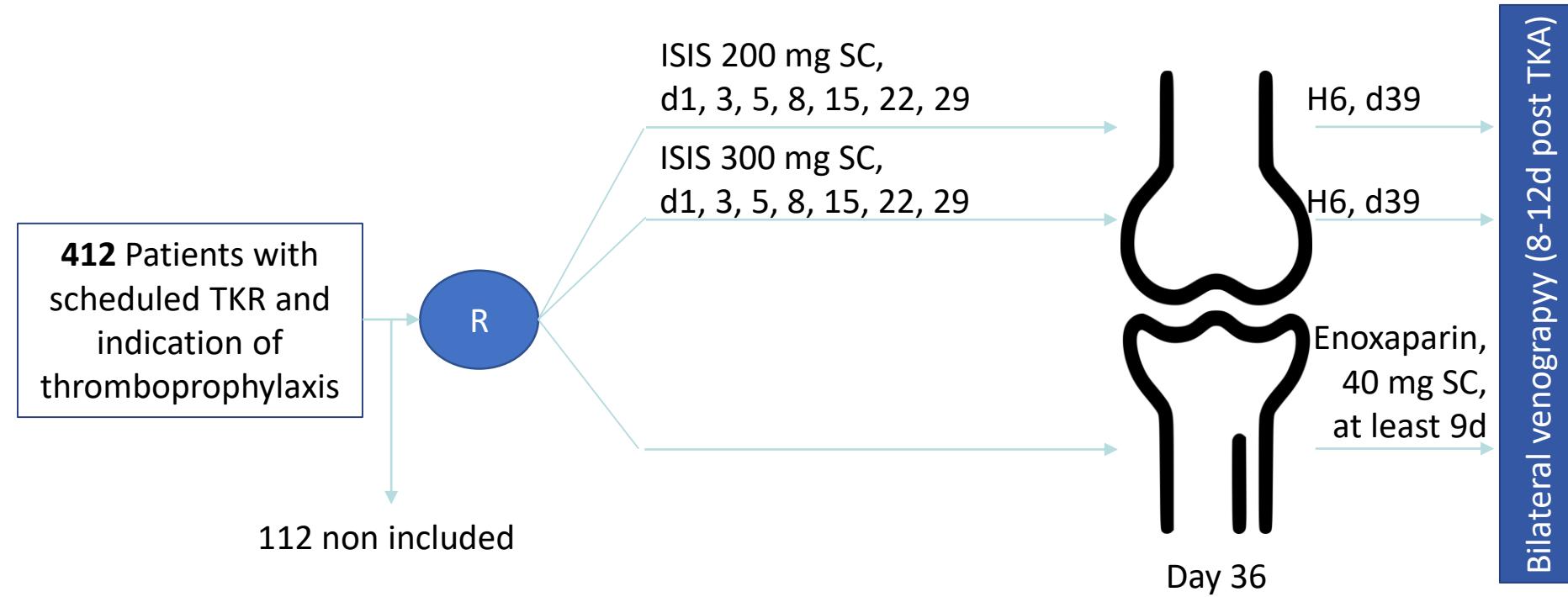
Comment cibler le facteur XI ?



Poenou G et al, VHRM 2022

Oligo-nucleotides antisens

- Prevention of VTE in total knee replacement: **FXI-ASO TKA study**



Efficacy : All DVT (phlebography), symptomatic PE, fatal PE, and unexplained death

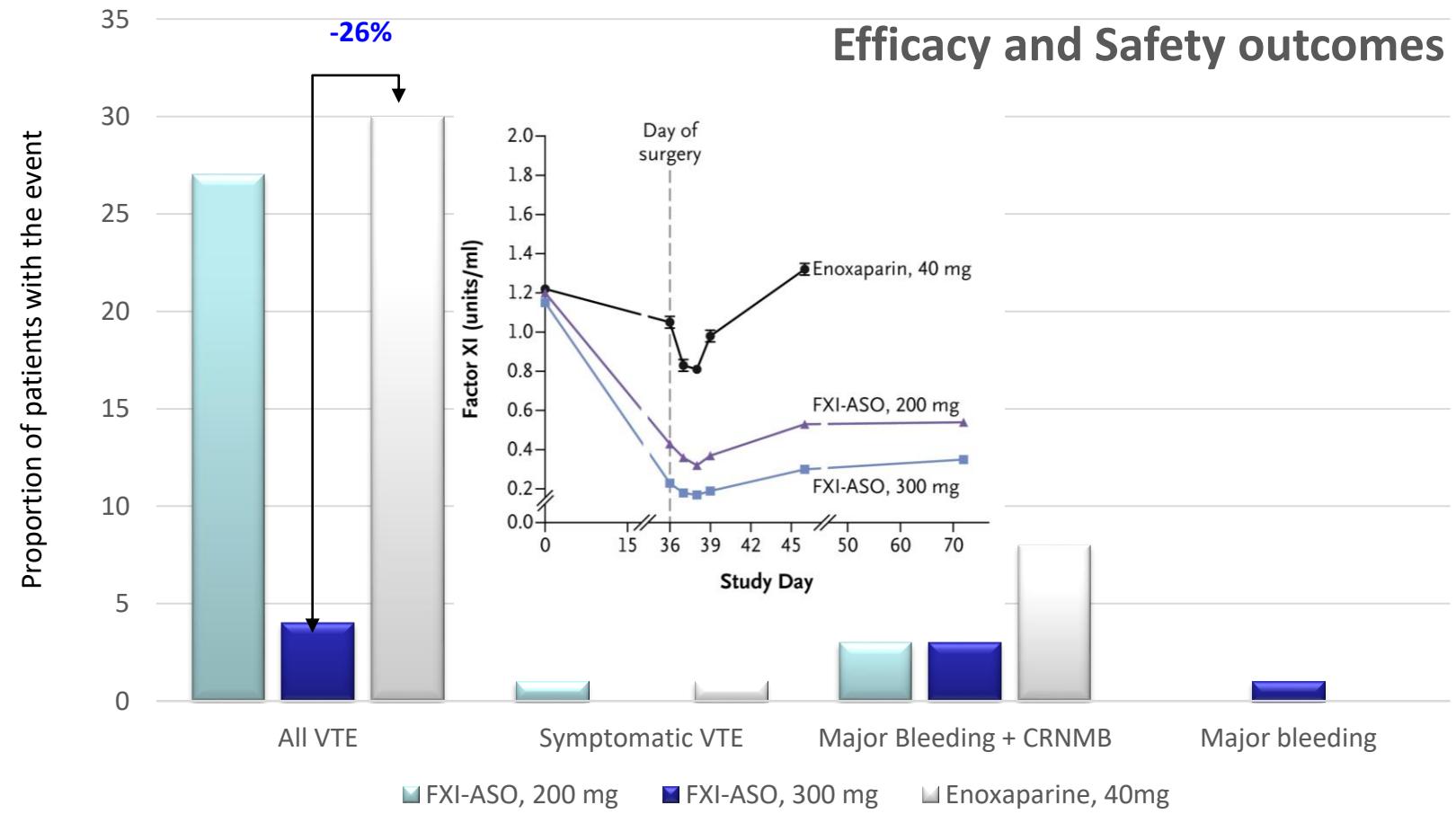
(Open-label)

Safety : Composite endpoint of major and clinically relevant non-major bleeding

Büller et al NEJM 2015

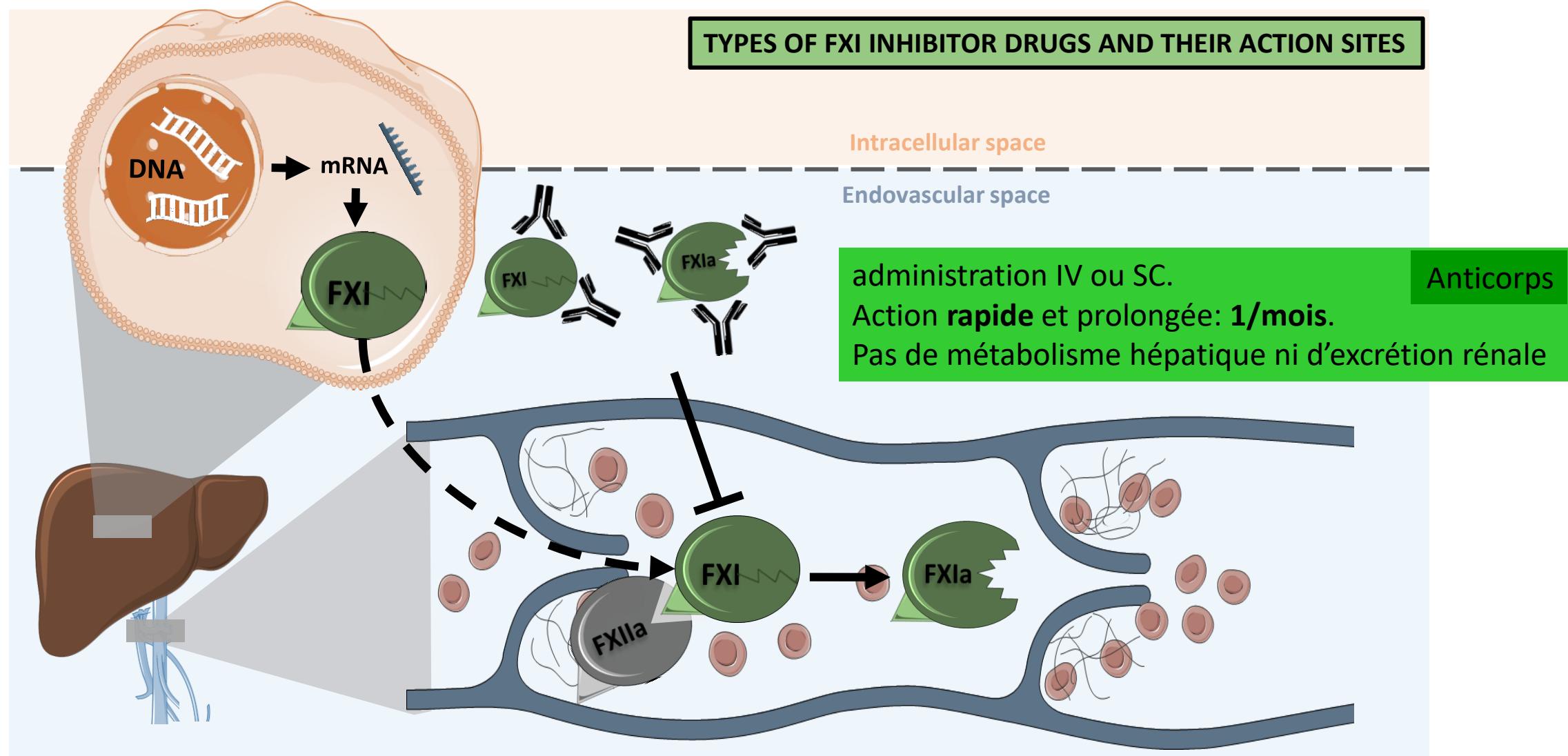
Oligo-nucleotides antisens

- Prevention of VTE in total knee replacement: **FXI-ASO TKA study**



Büller et al NEJM 2015

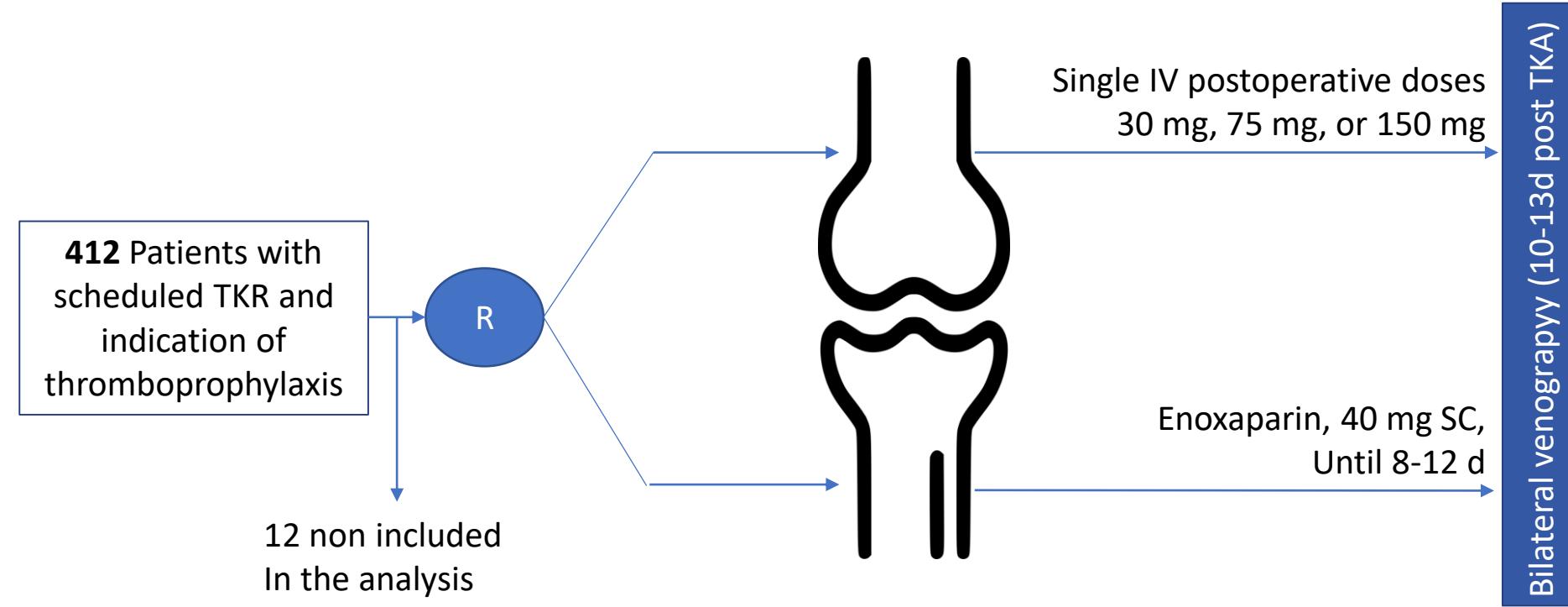
Comment cibler le facteur XI ?



Poenou G et al, VHRM 2022

Anticorps monoclonal

- Prevention of VTE in total knee replacement: ANT-005 TKA trial



Efficacy : Composite endpoint of VTE events

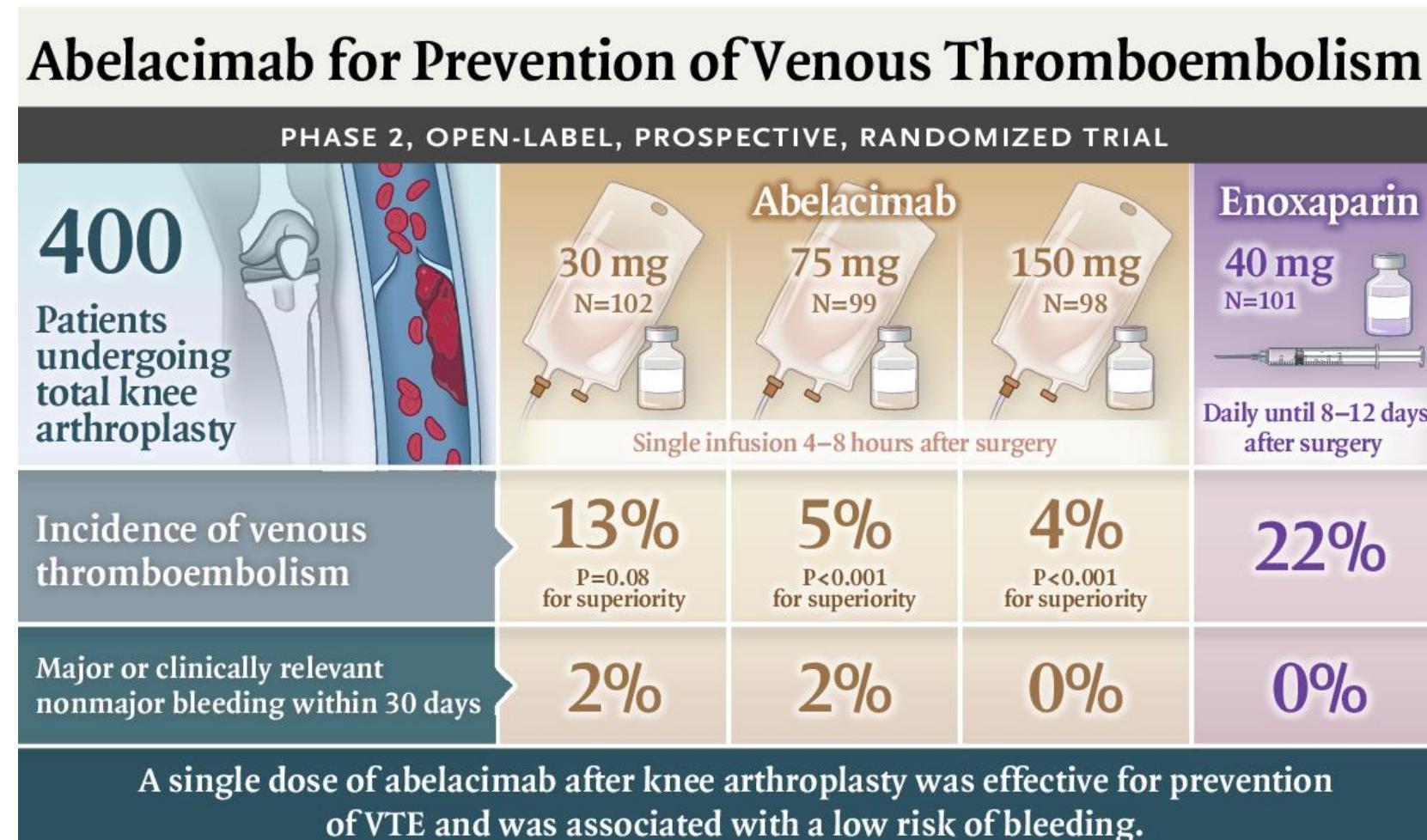
(Open-label)

Safety : Composite endpoint of major and clinically relevant non-major bleeding

Verhamme et al NEJM 2021

Anticorps monoclonal

- Prevention of VTE in total knee replacement: ANT-005 TKA trial



Verhamme et al NEJM 2021

Thrombose associée au cancer

Aims :

- Non-inferiority on recurrent VTE
- Superiority on Clinically relevant bleeding
- Net clinical benefit on survival without event

Active Cancer
+
Acute VTE
+
Adult patient

non-resectable,
locally or
regionally invasive
GI and GU tumors

Apixaban,
10 mg BID 7d, then 5 mg BID



NCT05171049

n= 1655

Abelacimab,
150 mg IV, then SC, 1/month



NCT05171075

6 months

Dalteparine,
200 IU/kg/day 30d, then 150
IU/kg/day

Exclusion criteria: ClCr<30; brain tumor, bleeding risk, ...

Classification des risques hémorragiques

- **Risque faible**
- **PEC Surveillance + mesure locale**
 - Pose de PICC line
 - Endoscopie même colique sans biopsie
 - Biopsie cutanée
 - Autres : Cathéter cardiaque, Chirurgie cataracte, Chirurgie orthopédique, Chirurgie de canal carpien, Appendicectomie

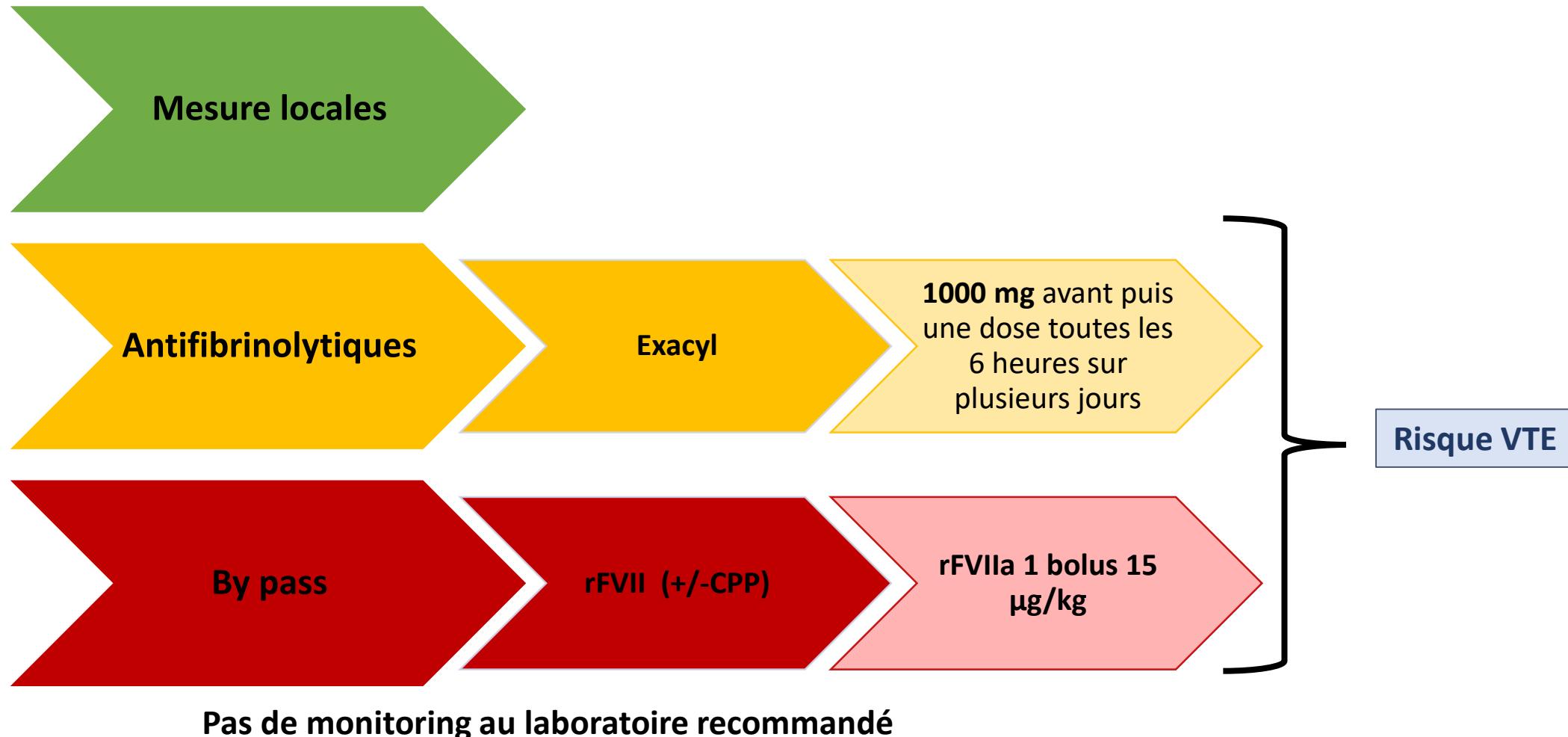
Classification des risques hémorragiques

- **Risque intermédiaire**
- **Pris en charge agent fibrinolytique**
 - ORL : Chirurgie buccale et ORL , Chirurgie parodontale, Amygdalectomie, Rhinoplastie, Extraction dentaire
 - Appareil génito-urinaire : Prostatectomie transurétrale, Lithotripsie, Hystérectomie avec biopsie
 - Appareil digestif : Coloscopie avec biopsie, Réparation d'une hernie inguinale ou ventrale
 - Cancer hématologique : Biopsie des ganglions lymphatiques
 - Mastectomie
 - Résection cutanée profonde
 - Autres : Sleeve, Liposuction, Vitrectomie, Insertion d'un PM cardiaque, Stimulation du nerf vagal

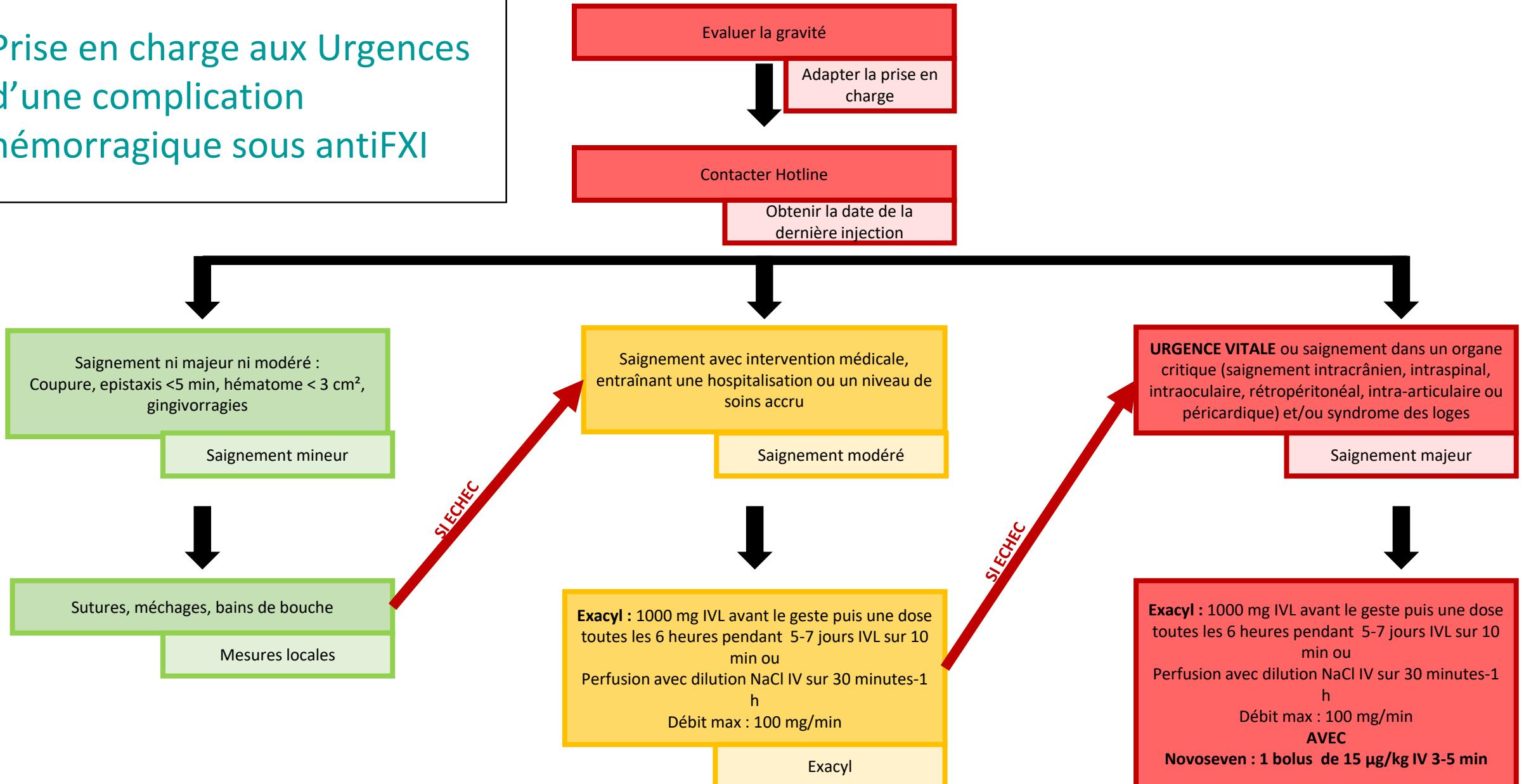
Classification des risques hémorragiques

- **Risque élevé**
- **Pris en charge agent fibrinolytique +/- rFVIIa (Novoseven)**
 - ORL : Chirurgie majeure du cou
 - Système nerveux : Chirurgie du cerveau et du SNC
 - Appareil respiratoire : Chirurgie pulmonaire, Médiastinoscopie
 - Appareil digestif : Gastrectomie, Colectomie, Gastrectomie totale, Pancréatectomie, Cholécystectomie laparoscopique
 - Appareil génito-urinaire : Néphrectomie partielle ou totale, Prostatectomie radicale, Cystectomie
 - Thyoïdectomie
 - Autres : Chirurgie cardiaque, Réparation de l'anévrisme de l'aorte, Lifting du visage

Geste programmé à risque intermédiaire ou élevé



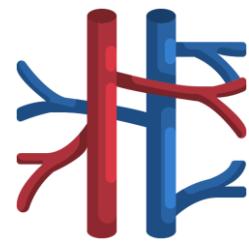
Prise en charge aux Urgences d'une complication hémorragique sous antiFXI



Facteur XI : le graal ?

- Anti-FXI : **plusieurs types** = Propriétés pharmacologiques propres :
 - ✓ Antisens = action lente et prolongée
 - ✓ Anticorps = action rapide et prolongée
 - ✓ « Smalls peptides » = action rapide et brève
- Vers un **panel antithrombotique enrichi** ?
 - ✓ « Smalls peptides»: challenge les anticoagulants actuellement utilisés dans prévention MTEV/AF/MACE ?
 - ✓ Anticorps : challenge les anticoagulants actuellement utilisés dans **MTEV associée au Cancer ? Rein ?**
 - ✓ Antisens : candidat intéressant pour la **prévention MTEV** ?
- **Essais thérapeutiques en cours**
- **Management des évènements hémorragiques ? Procédures à risque ?**





1ère Journée Stéphanoise de Vasculaire



Horaire	Sujet	intervenant
09h30	Actualités dans le traitement initial de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse	Pr L BERTOLETTI
10h	Syndrôme d'apnées du sommeil et Maladie Thrombo-Embolique Veineuse	Pr F ROCHE
10h30	Parcours de soins et séquelles de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse	Pr L BERTOLETTI
11h	pause	
11h30	Actualités dans la prise en charge d'un accident vasculaire cérébral	Dr P GARNIER
12h	Particularités de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs chez la femme	Pr C LE HELLO
12h30	Actualités dans la prise en charge chirurgicale de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs	Pr M BOUFI
13h00	clôture des JSV	Pr L BERTOLETTI



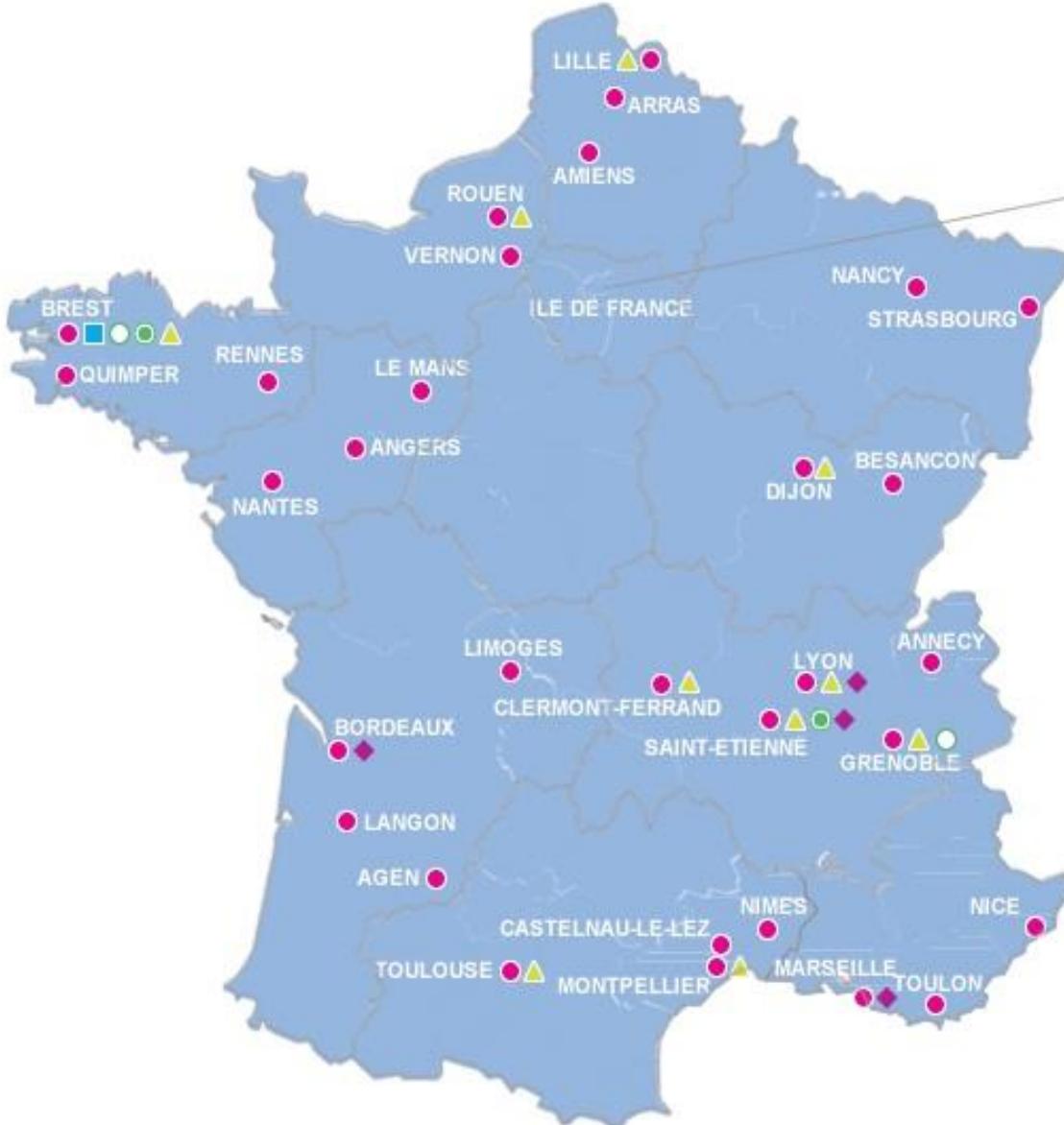
La Charpinière
(Saint-Galmier)



10 Juin 2023



Réservation jusqu'au 21 Mai
JStephVasc@gmail.com



CENTRES EUROPEENS:

- BRUXELLE
 - GENEVE
- MEMBRE D'HONNEUR:
- BARCELONE

LEGENDE:

- CENTRE
- ▲ CIC
- CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES
- UNITE D'IMAGERIE
- UNITE LABELLISEE
- ◆ UNITE d'HEMOSTASE / GENETIQUE

innovte@chu-st-etienne.fr / www.innovte-thrombosis-network.eu / #INNOVTE1

Pour plus d'informations

 Open Access Full Text Article

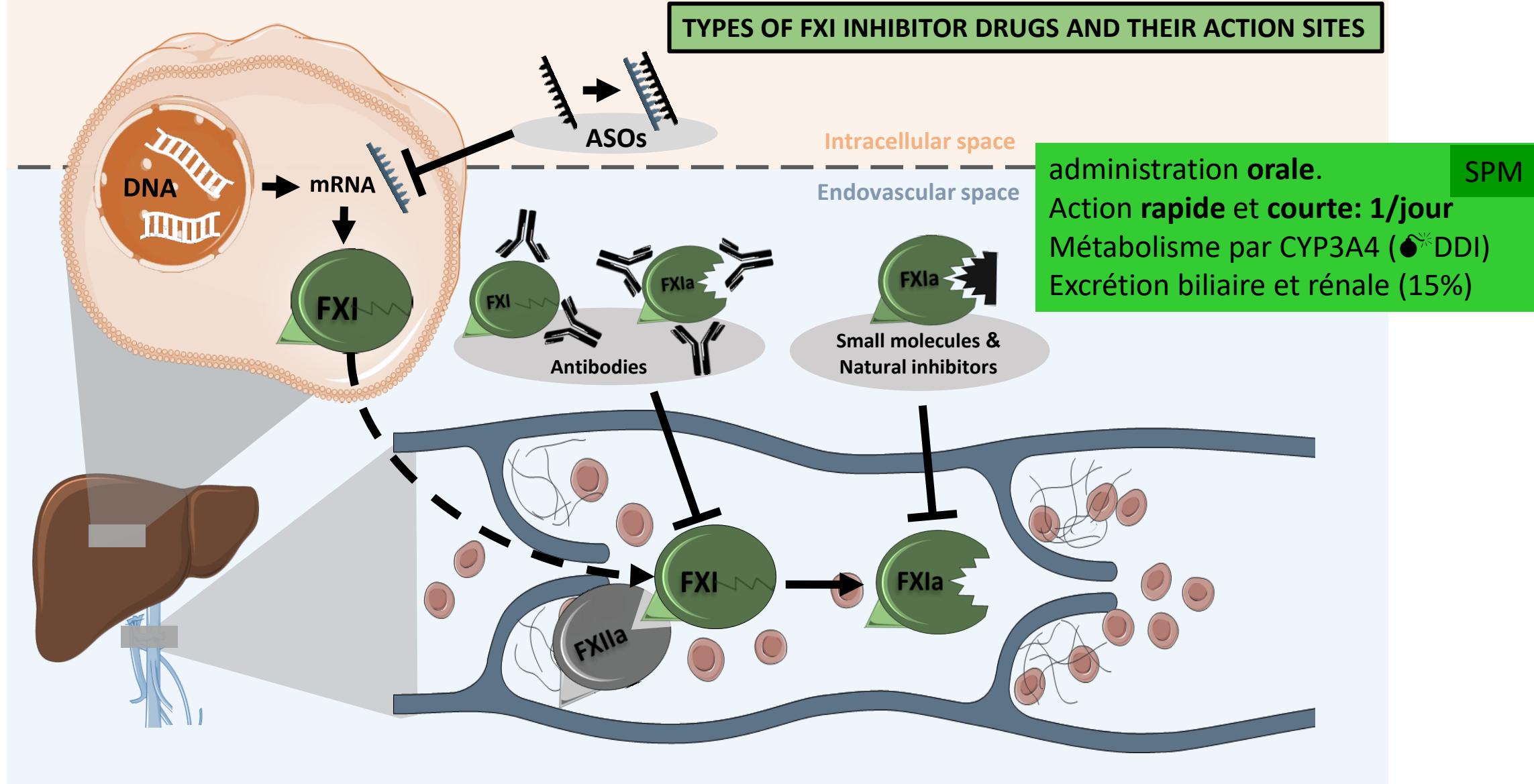
REVIEW

Factor XI Inhibition for the Prevention of Venous Thromboembolism: An Update on Current Evidence and Future perspectives

Geraldine Poenou ¹, Teona Dumitru Dumitru  ¹⁻³, Ludovic Lafaie ^{4,5}, Valentine Mismetti ^{5,6},
Marco Heestermans  ^{5,7}, Laurent Bertoletti  ^{1,5,8}

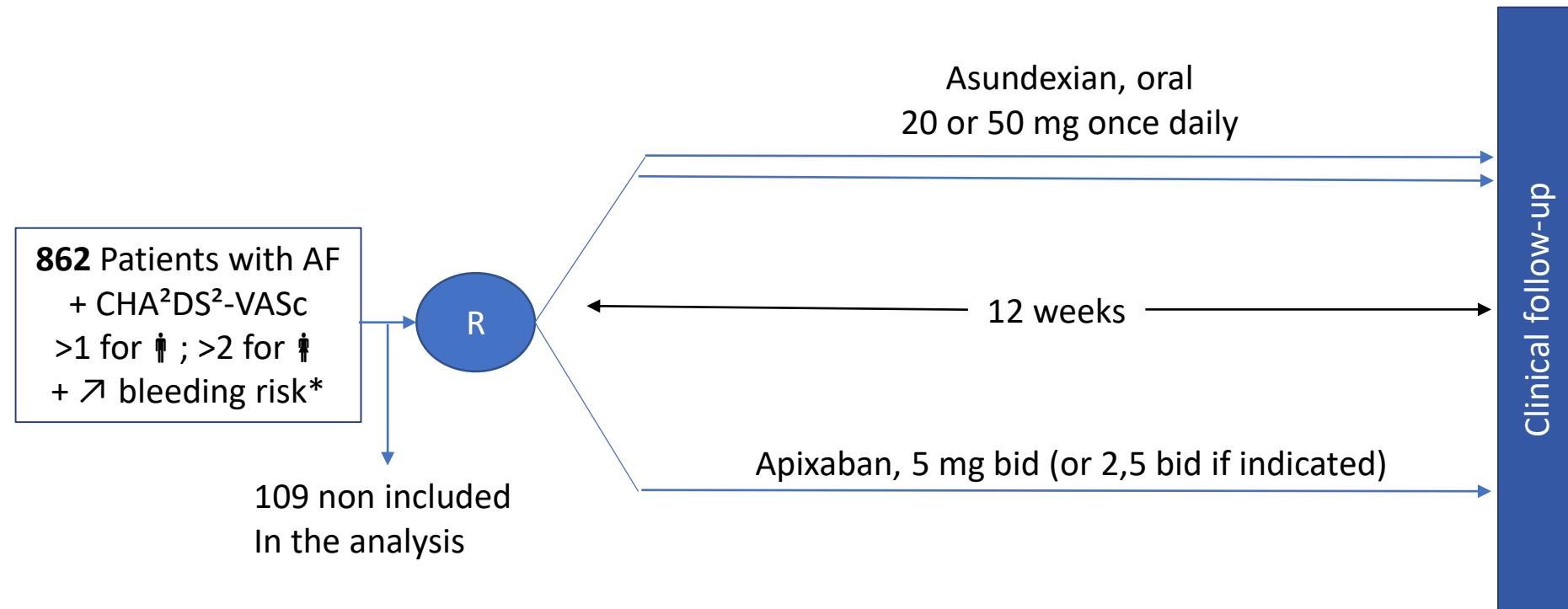


Comment cibler le facteur XI ?



Small peptides : Asundexian

Anticoagulation of patients with AF: PACIFIC-AF trial



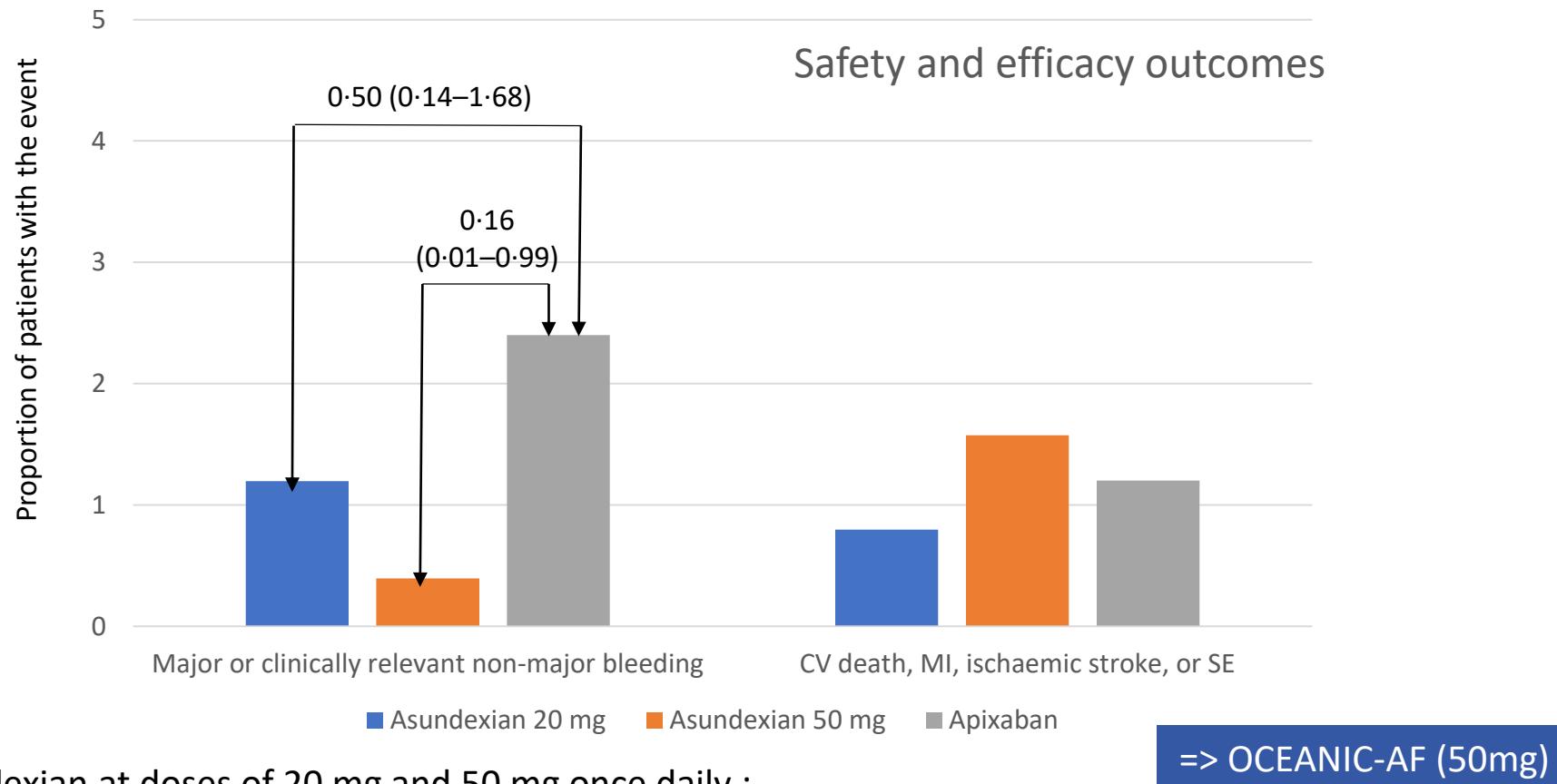
Safety : major or clinically relevant nonmajor bleeding

(Double-blind)

* Bleeding risk : history of bleeding within 12months, GFR [30-50] mL/min; co-prescription of ASA

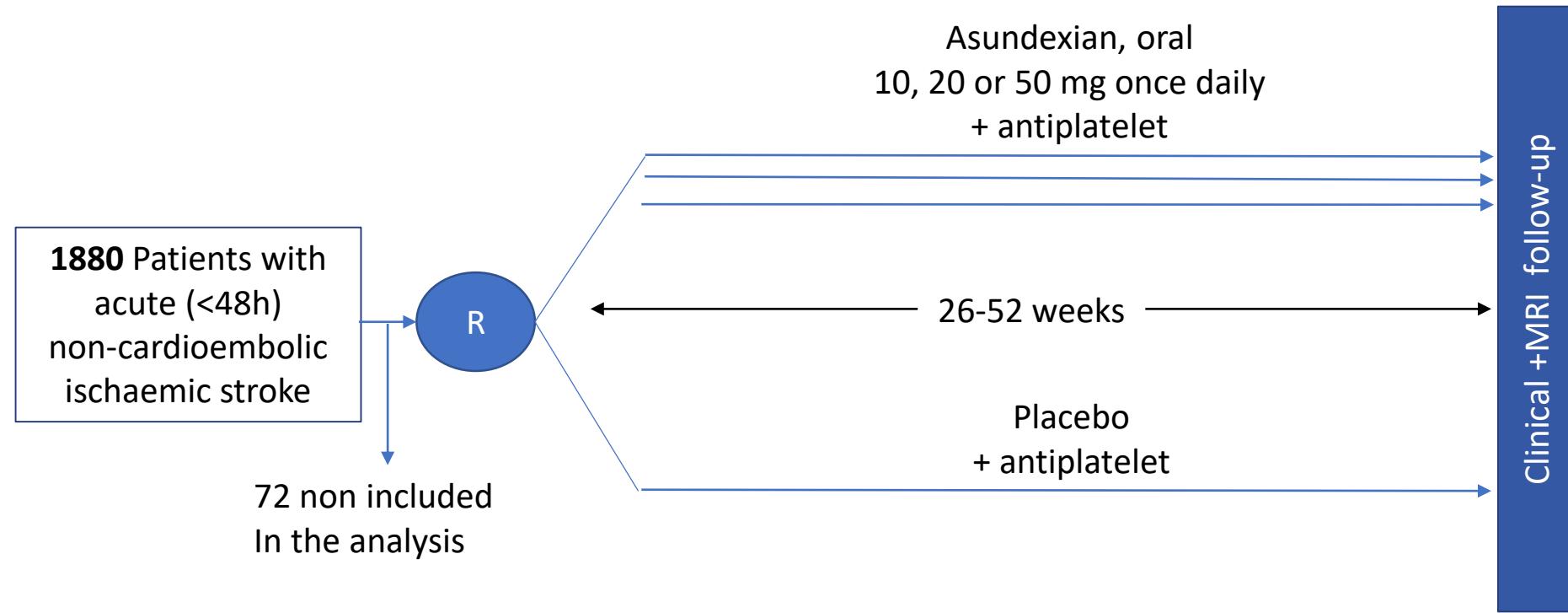
Small peptides : Asundexian

Anticoagulation of patients with AF: PACIFIC-AF trial



Small peptides : Asundexian

Anticoagulation of patients after stroke: PACIFIC-Stroke trial



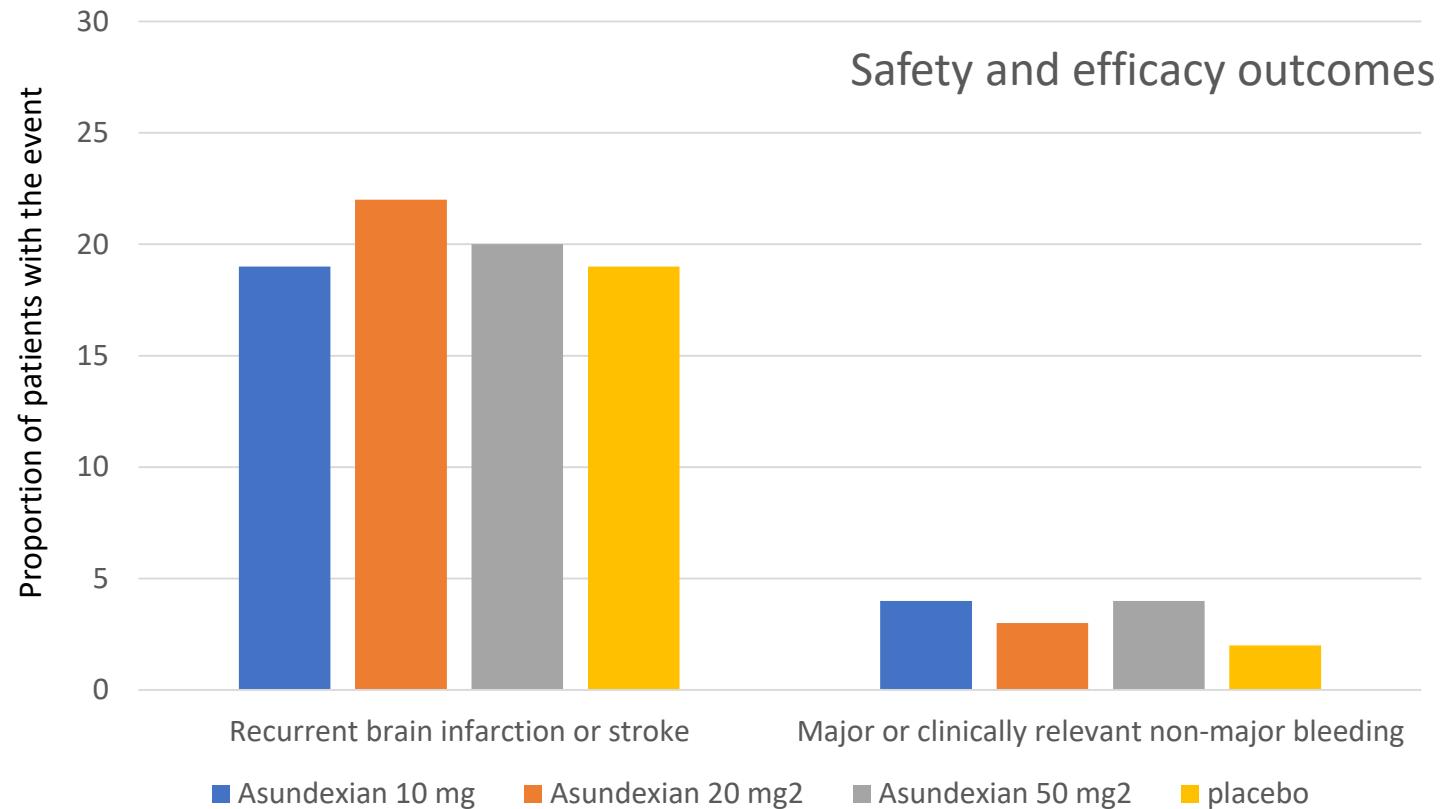
Efficacy : composite of incident MRI-detected covert brain infarcts and recurrent symptomatic ischaemic stroke at or before 26 weeks after randomization

(Double-blind)

Safety : major or clinically relevant non-major bleeding

Small peptides : Asundexian

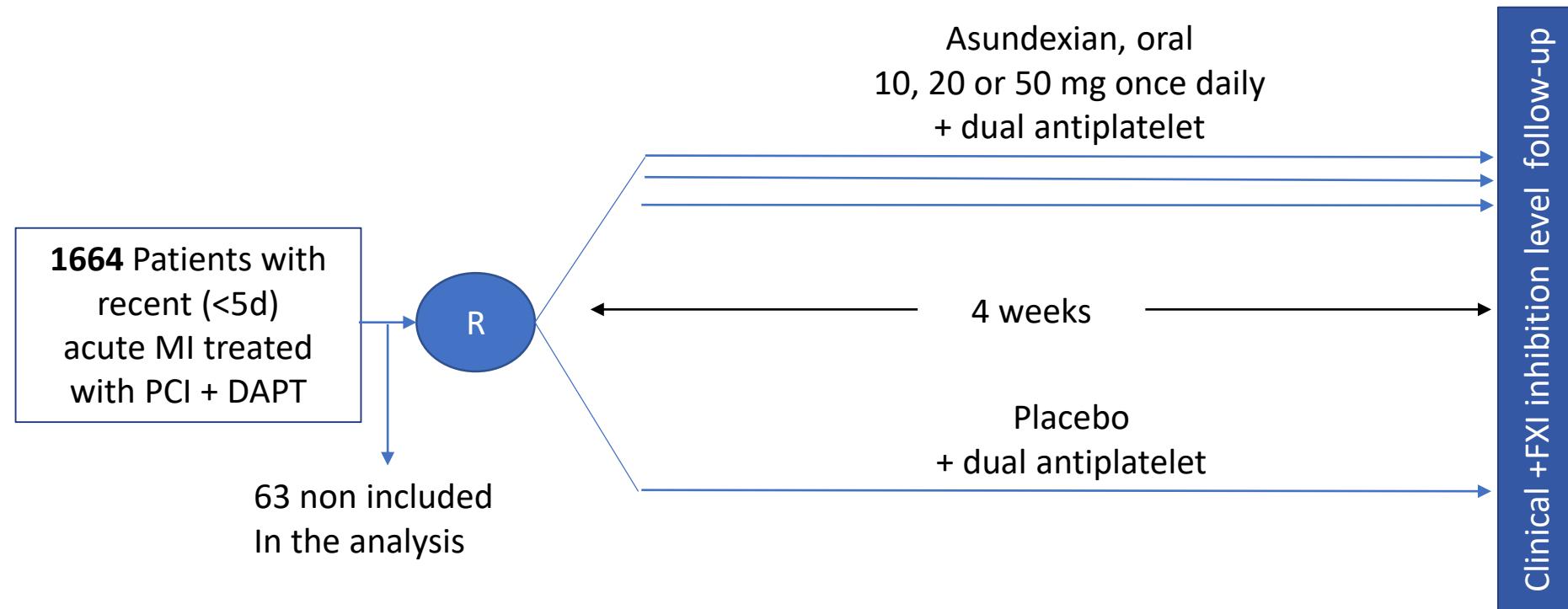
Anticoagulation of patients after stroke: PACIFIC-Stroke trial



- asundexian did not reduce the composite of covert brain infarction or ischaemic stroke
- no increase in the composite of major or clinically relevant non-major bleeding compared with placebo

Small peptides : Asundexian

Prevention of major CV events after acute MI: PACIFIC-AMI trial



Primary aim : **effect of Asundexian on FXI inhibition.**

Secondary aims :

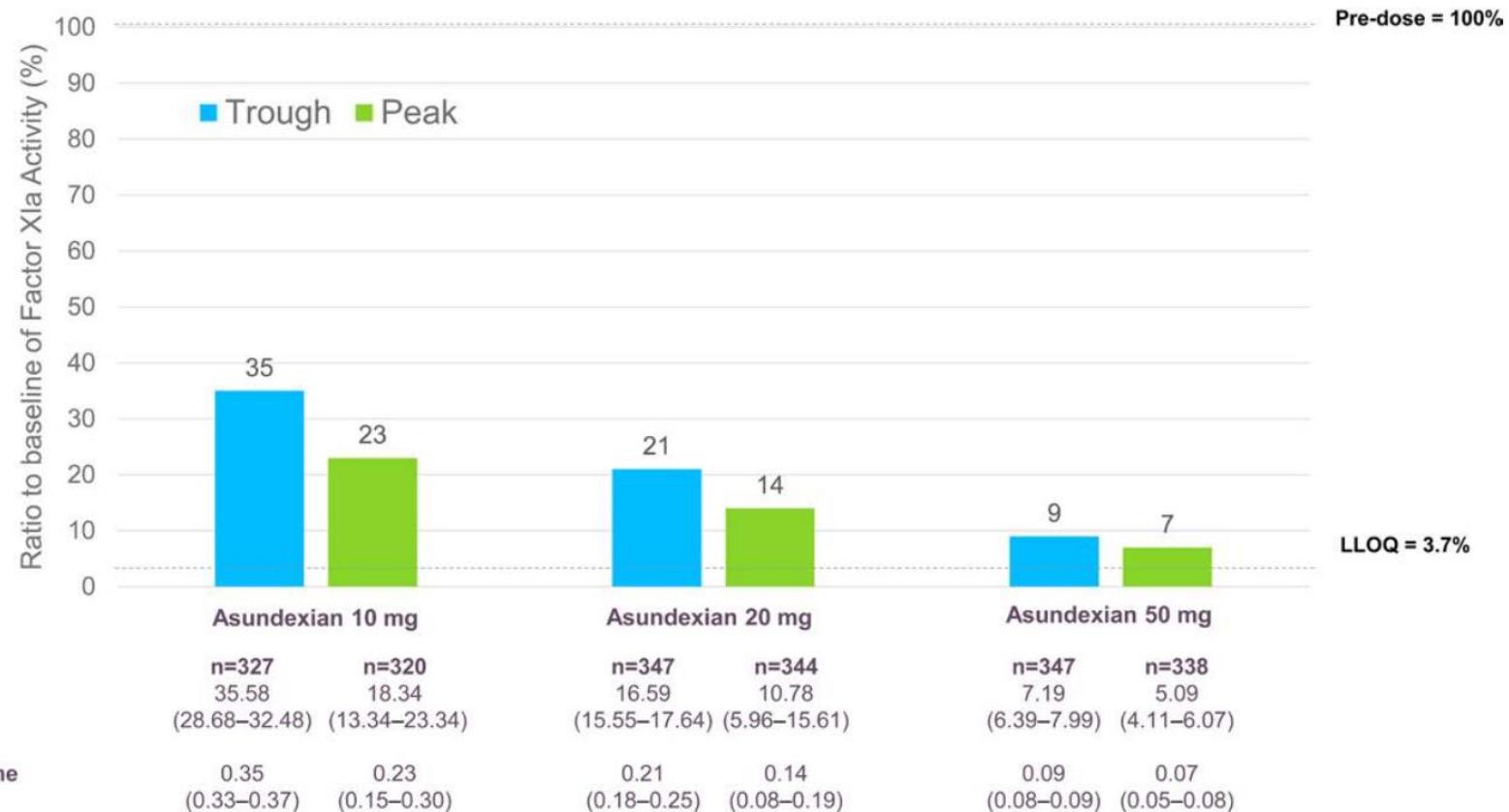
(Double-blind)

Safety: bleeding (BARC 2, 3 or 5) of pooled asundexian compared to placebo

Efficacy: composite of CV death, MI, stroke, or stent thrombosis of asundexian compared to placebo

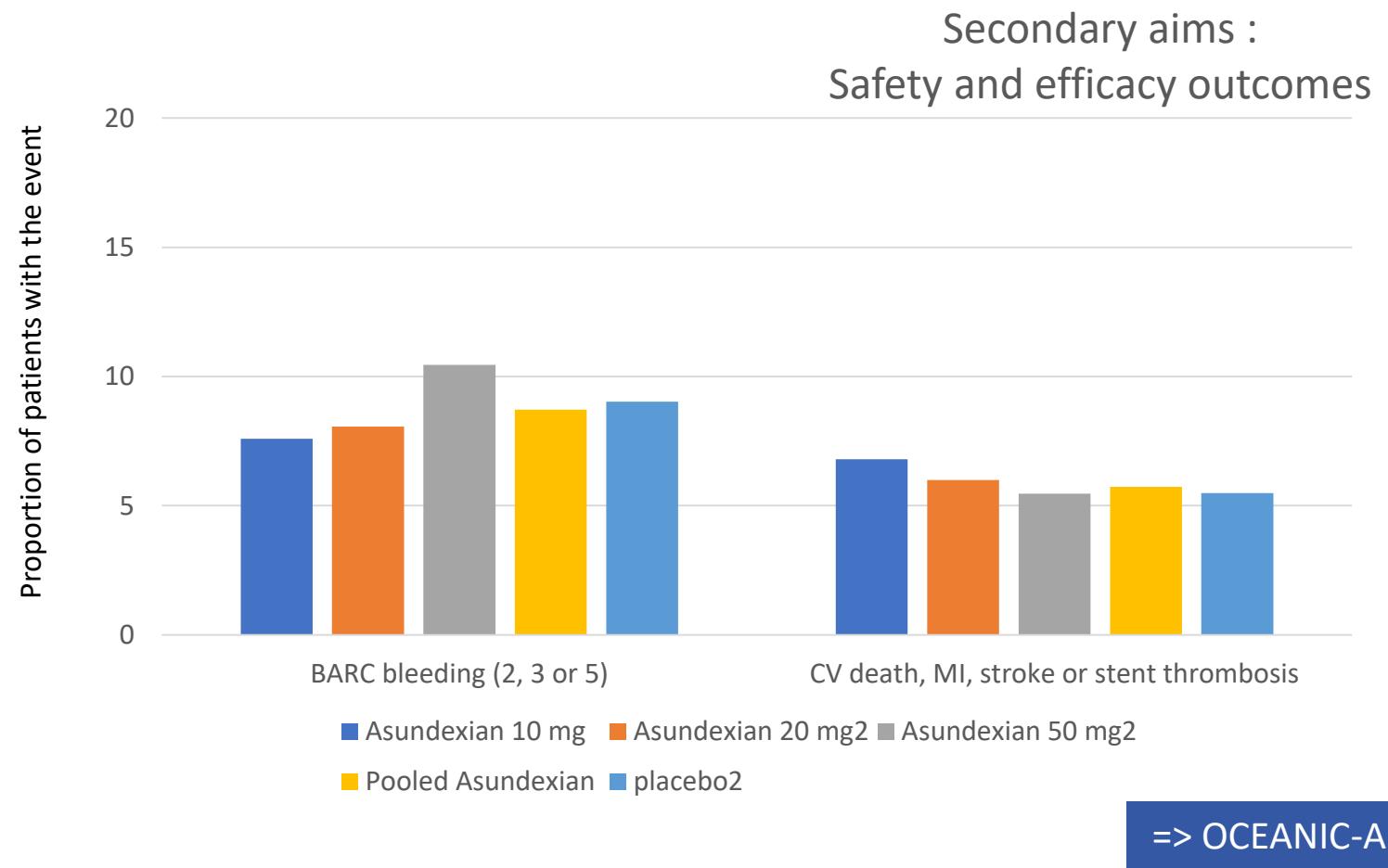
Small peptides : Asundexian

Prevention of major CV events after acute MI: PACIFIC-AMI trial



Small peptides : Asundexian

Prevention of major CV events after acute MI: PACIFIC-AMI trial



Anticorps monoclonaux

Clinical setting of evaluation	Study	Drug name	Comparator	N	End Point
Total Knee Replacement	FOXTROT trial Weitz et al 2020	Osocimab (BAY1213790) Single IV postoperative doses of 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg, or 1.8 mg/kg Single IV preoperative doses of 0.3 mg/kg or 1.8 mg/kg	40 mg of SC enoxaparin once daily or 2.5 mg of oral apixaban twice daily for at least 10 days or until venography	813	Composite endpoint of VTE events
	ANT-005 TKA trial Verhamme et al 2021	Abelacimab (MAA868) 30 mg, 75 mg, or 150 mg	Enoxaparin 40 mg SC		Composite endpoint of VTE events (asymptomatic DVT, symptomatic VTE, inexplicable death)
Atrial fibrillation	A Dose-range Finding Study of MAA868 in Patients With Atrial Fibrillation	Abelacimab 120 mg, 180 mg, 1/mois pendant 3 mois	placebo	17	PK/PD
End stage renal diseases	Lorentz et al 2021	Xisomab 3G3 (AB023) VTE prophylaxis during hemodialysis 0.25 mg/kg or 0.50 mg/kg	placebo	27	Bleeding of vascular access site

Anticorps monoclonaux

Setting	TRIAL ID	PHASE	MOLECULE NAME	REGIMEN	COMPARATOR	N	PRIMARY ENDPOINTS
Cancer-associated thrombosis	NCT05171075	III	Abelacimab (MAA868)	I.V / S.C	DALTEPARIN	1020	Time to VTE
	NCT05171049	III	Abelacimab (MAA868)	I.V / S.C	APIXABAN	1655	Time to VTE
	NCT04465760	II	Xisomab 3G3 (AB023)	I.V	NONE	50	Incidence of CRT
Atrial fibrillation	NCT04755283	II	Abelacimab (MAA868)	S.C.	Rivaroxaban 20mg	1200	Major and CRNM bleeding
End stage renal diseases	NCT03873038	I	MK-2060	I.V	PLACEBO	38	Percentage of Participants with Any Adverse Event
	NCT05027074	II	MK-2060	I.V	PLACEBO	489	Time to thrombosis of the arteriothrombosis graft
	NCT03787368	I	Osocimab (BAY1213790)	I.V	PLACEBO	55	Major and CRNM bleeding events
	NCT04523220	II	Osocimab (BAY1213790)	S.C	PLACEBO	686	Major and CRNM bleeding events

Small peptides

Clinical setting of evaluation	Study	Drug name	Comparator	N	End Point
Total Knee Replacement	AXIOMATIC-TKR trial Weitz et al 2021	Milvexian (BMS-986177) (JNJ70033093) oral 5 mg, 50 mg, 100 mg, or 200 mg twice daily or 25 mg, 50 mg, or 200 mg once daily	40 mg of SC enoxaparin	1242	VTE, Bleeding Event, Major, CRNM and minimal bleeding Deaths
Atrial fibrillation	PACIFIC-AF Piccini et al Lancet 2022	Asundexian oral 20 mg or 50 mg OD	apixaban 5 mg BID	862	Major + CRNM Bleeding
End stage renal diseases	NCT03000673	Milvexian (BMS-986177) (JNJ70033093) VTE prophylaxis during hemodialysis 100 mg or 300 mg	UFH IV infusion enoxaparin 40 mg by SC	32	Adverse Events (AEs), Serious AEs (SAEs), AEs Leading to Discontinuation and Death UFH IV infusion 6.25% enoxaparin 40 mg by SC 9.7% Milvexian 100mg 12.5% Milvexian 300 mg 13%