

Asundexian: un nuevo anticoagulante oral de acción directa

Rojo-Domingo, Rocío¹; Devesa-García, Carlos²; y Navarrete, Francisco³.

¹Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante.

²Servicio Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante.

³Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante.

PRESENTACIÓN

Presentamos una revisión del fármaco anticoagulante experimental asundexian (BAY 2433334), un nuevo inhibidor oral del factor XIa. A diferencia de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), ampliamente utilizados en la clínica, asundexian inhibe el factor XI de la coagulación por lo que se prevé que evite la trombosis patológica con una menor interferencia en la hemostasia fisiológica. En la presente revisión se han analizado los estudios fase I y II finalizados hasta la fecha, así como los estudios fase III que se encuentran en desarrollo, evaluando principalmente los aspectos relacionados con la eficacia y seguridad del asundexian.

RESUMEN

La anticoagulación está indicada en diferentes patologías para tratar y prevenir el tromboembolismo arterial y venoso. Sin embargo, los anticoagulantes utilizados actualmente bloquean diversas dianas clave en la cascada de la coagulación provocando un aumento del riesgo de sangrado. La inhibición del factor XI es una nueva diana terapéutica que podría mejorar la eficacia y seguridad anticoagulante al ser el factor XI decisivo en la expansión de la trombosis patológica con una interferencia mínima en la hemostasia fisiológica. Hemos realizado una revisión de la literatura mediante la búsqueda en distintas bases de datos acerca del inhibidor oral del factor XI, asundexian (BAY 2433334), seleccionando ensayos clínicos fase I y II disponibles hasta diciembre de 2023. En los ensayos clínicos fase I se observó una farmacocinética lineal, una semivida de eliminación prolongada, un aumento del tiempo de tromboplastina parcialmente activado, así como efectos adversos leves. En los ensayos clínicos fase II, no aumentaron los eventos cardiovasculares ni los casos de sangrado en pacientes con accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio tras la administración del asundexian en comparación con placebo y en pacientes con fibrilación auricular, disminuyeron los casos de sangrado tras la administración del asundexian en comparación con apixaban. Por tanto, el asundexian podría ser una alternativa anticoagulante efectiva para la prevención de la trombosis y la reducción del riesgo de sangrado. Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos fase III, pertenecientes al nuevo estudio OCEANIC, cuyo objetivo es proporcionar mayor evidencia acerca de la eficacia y la seguridad del asundexian.

Autor de correspondencia:

Rocío Rojo Domingo

E-mail:
maria.rojo05@
goumh.umh.es

ABSTRACT

Anticoagulation is indicated to treat and prevent arterial and venous thromboembolism in different diseases. However, current anticoagulants block key targets of the coagulation cascade causing an increased risk of bleeding. Factor XI inhibition is a new therapeutic target that could improve the anticoagulant efficacy and safety due to the decisive role that factor XI plays on expanding pathologic thrombosis with minimal interference in physiological hemostasis. We evaluated the experimental oral factor XI inhibitor asundexian (BAY 2433334) using different databases, selecting phase I and phase II clinical trials available until December 2023. Phase I studies showed linear pharmacokinetics, prolonged elimination half-life, a prolongation of partial thromboplastin active time and mild adverse effects. In phase II studies there was no increase in cardiovascular events or bleeding in patients with stroke or myocardial infarction after the administration of asundexian compared to placebo, and in patients with atrial fibrillation, bleeding decreased after the administration of asundexian compared to apixaban. Therefore, asundexian could be an effective anticoagulant alternative for preventing thrombosis and reducing bleeding risk. Two Phase III clinical trials, part of the new OCEANIC study, are currently underway to provide further evidence on the efficacy and safety of asundexian.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la coagulación aparecen cuando en el organismo se producen alteraciones en la formación de coágulos sanguíneos, ya sea porque se producen de forma deficiente, produciendo hemorragias en patologías como por ejemplo la hemofilia, o bien en exceso, provocando trombosis, con distintas consecuencias patológicas según la localización.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en el mundo (Wendelboe *et al.*, 2016) y en España, siendo las más destacadas la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (ACV) (Baena-Díez *et al.*, 2010). La terapia anticoagulante constituye un pilar fundamental para la prevención y el tratamiento de las patologías cardiovasculares. Dentro de los fármacos anticoagulantes, existen anticoagulantes parenterales como las heparinas y sus derivados, y anticoagulantes orales como los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Respecto a los anticoagulantes orales, los AVK tienen una amplia experiencia de uso siendo el acenocumarol y la warfarina los más empleados. Sin embargo, los AVK presentan limitaciones, algunas de ellas son: farmacocinética y farmacodinamia impredecible, múltiples interacciones con la dieta y otros fármacos, margen terapéutico estrecho y frecuente monitorización para mantener el INR (Índice Internacional Normalizado) dentro del rango terapéutico

(Moya-Rodríguez *et al.*, 2012). Debido a estas limitaciones, el uso de los AVK ha ido disminuyendo en favor de los ACOD.

En los últimos años, se han ido incorporando al arsenal terapéutico los ACOD, cuyo uso ha ido aumentando para distintas indicaciones siendo estos los anticoagulantes más empleados en la actualidad en el mundo occidental. Los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixaban o edoxabán) y el inhibidor directo de la trombina o factor IIa (dabigatrán) constituyen los principales ACOD. Al contrario que los AVK, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (el factor Xa o la trombina) directamente y no a través de algún cofactor u otros mecanismos indirectos (Mateo *et al.*, 2013). Su farmacocinética predecible, fácil manejo, amplia ventana terapéutica y mejor perfil de eficacia y/o seguridad son las ventajas más relevantes en comparación con los anticoagulantes orales tradicionales. Los ACOD han demostrado una eficacia similar a las heparinas y a los AVK, tanto en la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular (FA), como en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso presentando una menor incidencia de hemorragia intracraneal y de mortalidad.

No obstante, existen ciertos tipos de pacientes en los que los ACOD no han demostrado eficacia y/o seguridad, están contraindicados o no han sido lo suficientemente probados. Ejemplos destacados son los pacientes con: válvulas protésicas cardíacas, síndrome antifosfolípido, disfunción hepática,

insuficiencia renal grave, peso extremo y expuestos a dispositivos médicos (catéteres venosos centrales o circuitos de hemodiálisis) o a superficies artificiales como en la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Por tanto, una alternativa anticoagulante más segura podría representar un importante avance en estos contextos patológicos (Muscente *et al.*, 2023).

“Existe evidencia demostrada de que los individuos con una deficiencia congénita del factor XI tienen un menor riesgo de eventos tromboticos con un riesgo mínimo o ausente de eventos hemorrágicos.”

Un nuevo enfoque, basado en la inhibición del factor XI de la coagulación, se encuentra actualmente en desarrollo para reducir el riesgo de hemorragia y mejorar la eficacia anticoagulante. El factor XI es una serina proteasa plasmática que se encuentra en la vía intrínseca de la cascada de la coagulación. Existe evidencia demostrada de que los individuos con una deficiencia congénita del factor XI tienen un menor riesgo de eventos tromboticos con un riesgo mínimo o ausente de eventos hemorrágicos. Por el contrario, los episodios tromboticos aumentan considerablemente en presencia de niveles elevados del factor XI ya que, el factor XI media la amplificación de la trombina la cual es responsable de la expansión y crecimiento del trombo dentro de los vasos sanguíneos. Esto sugiere que el factor XI puede no ser esencial para la hemostasia fisiológica y que su deficiencia o inhibición podría tener un efecto protector contra la formación excesiva de coágulos en los eventos tromboticos (Greco *et al.*, 2023).

El factor XI podría ser una nueva diana anticoagulante que constituya un posible tratamiento en los contextos clínicos anteriormente mencionados, en los que los ACOD no parecen ser eficaces, y que podría aportar una mayor seguridad especialmente cuando existe un alto riesgo de hemorragia como ocurre en pacientes oncológicos, con FA o con un infarto de miocardio previo (Muscente *et al.*, 2023). Varios fármacos cuya diana es el factor XI se encuentran en desarrollo, incluyendo pequeñas moléculas, anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido (Shoamanesh *et al.* 2022).

“El asundexian es una nueva molécula experimental, oral, reversible y selectiva contra el factor XIa que se encuentra en estudio para la prevención de eventos tromboembólicos.”

El asundexian es una nueva molécula experimental, oral, reversible y selectiva contra el factor XIa que se encuentra en estudio para la prevención de eventos tromboembólicos. Se han llevado a cabo 3 ensayos clínicos fase II, pertenecientes al estudio PACIFIC, que estudiaron la eficacia y seguridad de asundexian en pacientes con ACV, infarto agudo de miocardio y FA. Además, se están llevando a cabo 2 estudios

fase III, en los que se investiga el uso de asundexian para la prevención del ACV y el embolismo sistémico en pacientes con FA, y en la prevención del ACV isquémico sintomático recurrente en pacientes que han sufrido un ACV isquémico agudo no cardioembólico o un accidente isquémico transitorio (AIT) de alto riesgo.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica acerca del potencial terapéutico del asundexian (BAY2433334) para la prevención y tratamiento de patologías cardiovasculares. Se evaluaron sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su perfil de eficacia y seguridad en distintas indicaciones como nueva alternativa anticoagulante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se han revisado las bases de datos de Medline, Embase y Clinical Trials incluyendo artículos hasta diciembre de 2023. En las tres bases de datos se utilizó como descriptor de la intervención “asundexian” o “BAY2433334”.

Para la selección final de los artículos se aplicaron criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos exclusivos sobre asundexian en humanos y análisis secundarios de dichos ensayos. Los criterios de exclusión fueron: idioma distinto al español o al inglés, revisiones y estudios preclínicos.

Teniendo en cuenta estos criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron los siguientes resultados: 3 ensayos clínicos fase II, un subanálisis de uno de ellos y un artículo con 3 ensayos clínicos fase I en la base de datos de Medline; 2 ensayos clínicos fase I en la base de datos Embase; y un ensayo clínico fase I más 2 ensayos clínicos fase III en la base de datos Clinicaltrials.gov (véase Figura 1, pag. sig.).

RESULTADOS

Hemos obtenido 8 ensayos clínicos (5 en fase I y 3 en fase II) finalizados (más un subanálisis de uno de ellos) con resultados publicados, 1 ensayo clínico fase I finalizado sin resultados publicados y 2 ensayos clínicos fase III en proceso. Para el resumen de los resultados véase las Tablas 3 y 4.

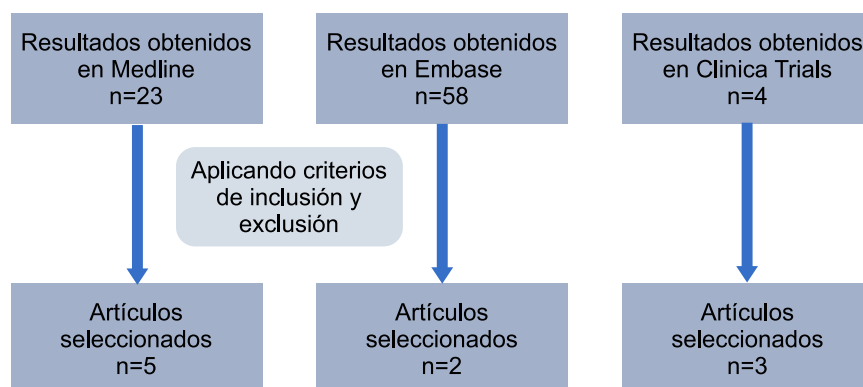


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos en las bases de datos empleadas.

Ensayos clínicos finalizados

Farmacocinética, farmacodinámica y seguridad del asundexian

Kubitza y colaboradores (2021) realizaron un ensayo clínico fase I en hombres sanos con una duración de 18 días. El ensayo se llevó a cabo en tres partes. En las partes A y B, el diseño fue aleatorizado, ciego simple y con escalada de dosis múltiples (25, 50 y 100 mg) y controlado con placebo; y se evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del asundexian después de una dosis única y de dosis múltiples. En la parte C, el diseño fue abierto y no aleatorizado; se evaluó la posible interacción entre el asundexian (25 y 75 mg) y el midazolam (7,5 mg), este último actuó como sustrato del CYP3A4. Para ello, se midió el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo y la concentración plasmática máxima (C_{max}) del midazolam y de su metabolito (α-hidroximidazolam).

Tanto el AUC como la C_{max} del asundexian aumentaron de forma proporcional a las dosis de 25 a 100 mg tanto en una dosis única (día+1) como en dosis múltiples (día+12). El tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) fue de 3-4 horas y la vida media de eliminación (t_{1/2}) fue de 15,8-17,8 horas después de dosis múltiples del asundexian, siendo ambos tiempos ligeramente inferiores después de una dosis única. El aclaramiento renal (CLR) del asundexian osciló entre 0,267-0,469 L/h para una dosis única y para dosis múltiples (véase tablas 1 y 2).

Tabla 1. Tabla representativa de los parámetros farmacocinéticos en plasma y en orina para una dosis única (día + 1) de tratamiento con BAY 2433334 (asundexian) en las partes A y B.

	BAY 2433334 25 mg OD n=9	BAY 2433334 50 mg OD n=9	BAY 2433334 100 mg OD n=9
AUC (μh L ⁻¹)	6560	13.400	27.200
C _{max} (μh L ⁻¹)	358	675	1230
T _{max} (h)	2.00	2.00	3.97
t _{1/2} (h)	14.0	15.9	15.8
CL _R (Lh ⁻¹)	-	0.361	0.267

Abreviaturas: OD (once daily, una vez al día) AUC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo), CL_R (aclaramiento renal), C_{max} (concentración plasmática máxima), t_{1/2} (vida media de eliminación), t_{max} (tiempo hasta C_{max}).

Tabla 2. Tabla representativa de los parámetros farmacocinéticos en plasma y en orina para una dosis única (día + 12) de tratamiento con BAY 2433334 (asundexian) en las partes A y B.

	BAY 2433334 25 mg OD n=9	BAY 2433334 50 mg OD n=9	BAY 2433334 100 mg OD n=8
AUC (μh L ⁻¹)	6910	13.800	29.500
C _{max} (μh L ⁻¹)	507	963	1950
T _{max} (h)	4.00	3.00	4.00
t _{1/2} (h)	15.8	17.8	17.7
CL _R (Lh ⁻¹)	-	0.469	0.317

Abreviaturas: OD (once daily, una vez al día) AUC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo), CL_R (aclaramiento renal), C_{max} (concentración plasmática máxima), t_{1/2} (vida media de eliminación), t_{max} (tiempo hasta C_{max}).

Tabla 3. Tabla resumen de los ensayos clínicos finalizado seleccionados con resultados publicados.

EC FINALIZADOS					
Población	Diseño del estudio	Intervención	Variables de evaluación	Resultados	Autor y año
N=1808 66% hombres 34% mujeres 67 años Pacientes con ACV	EC fase II de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Asudexian 10, 20, 50 mg o placebo además de terapia antiplaquetaria Duración: 26-52 semanas Vía admin.: V.O.	Eficacia: Síntomas de ACV isquémico o infarto cerebral encubierto detectado por RM Seguridad: Sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor	Sin diferencias significativas en la reducción de los ACV isquémicos e infartos cerebrales encubiertos Sin diferencias significativas en la reducción del sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor	Shoamanesh <i>et al.</i> (2022)
N=753 59% hombres 41% mujeres Pacientes con FA 73,7 años	EC fase II de búsqueda de dosis, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de doble simulación	Asudexian 20 mg y 50 mg (1 vez/día) Apixaban 5 mg (2 veces/día) Duración: 12 semanas Vía admin.: V.O.	Sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor	↓ Sangrado en comparación con apixaban Inhibición del FXIa casi completa	Piccini <i>et al.</i> (2022)
N=1601 77% hombres 23% mujeres 68 años Pacientes tras un IAM	EC fase II de búsqueda de dosis, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	Asudexian 10, 20, 50 mg o placebo (1 vez/día) Duración: 6-12 meses Vía admin.: V.O.	Eficacia: muerte CV, IM, ACV y trombosis por stent Seguridad: sangrado tipo 2, 3 y 5 según BARC	Sin diferencias significativas en los eventos isquémicos ni en el sangrado tipo 2, 3 y 5 según BARC Inhibición casi completa del FXIa	Rao <i>et al.</i> (2022)
N=1746 66% hombres 34% mujeres 67 años Pacientes con microhemorragias y RM interpretable	Análisis secundario al EC fase II (Shoamanesh <i>et al.</i> , 2022)	Asudexian 10, 20, 50 mg (1 vez/día) o placebo Duración: 11 meses Vía admin.: V.O.	Nuevas microhemorragias a largo plazo	↓ Microhemorragias	Balali <i>et al.</i> (2023)
Hombres sanos 18-45 años IMC ≥ 18.0 y ≤29.9 kg/m ²	EC fase I: Parte A: aleatorizado, ciego simple, controlado con placebo, con escalada de dosis múltiples 1 vez/día Parte B: similar a parte A, pero con 1 dosis de carga 2 veces al /día Parte C: no aleatorizado y abierto	Parte A y B: Dosis de 25, 50 y 100 mg de asundexian (1 vez/día), 25 mg de asundexian (2 veces/día) o placebo Parte C: Dosis de 25 o 75 mg de asundexian 1 vez/día; dosis únicas de 7,5 mg de midazolam Duración: 18 días Vía admin.: V.O.	Partes A y B: FC, FD y seguridad del asundexian Parte C: AUC y Cmax de midazolam y de α-hidroximidazolam	Dosis múltiples bien toleradas Perfil FC y FD predecible No inducción/inhibición del CYP3A4 clínicamente relevante	Kubitza <i>et al.</i> (2021)
Hombres caucásicos sanos 18-45 años	EC fase I: Parte 1: ciego simple, paralelo, controlado con placebo, con escalada de dosis	Parte 1: <u>Solución oral:</u> 5, 12,5 y 25 mg de asundexian <u>Comprimidos IR:</u> 25, 50, 100 y 15 mg de asundexian	Efectos adversos Parámetros FC Parámetros FD	Seguridad y tolerabilidad favorables ↑ Cmax y del AUC de los comprimidos IR	Thomas <i>et al.</i> (2021)
IMC 18-30 kg/m ²	Aleatorizado 4:1 Parte 2: abierto no controlado, con 2 grupos cruzados, de interacción con la comida, aleatorizado 1:1	Parte 2: <u>Comprimidos IR:</u> 25 mg (5x5 mg) Duración: 7-14 días Vía admin.: V.O.		↓ Cmax y del AUC tras desayuno alto en calorías Inhibición dosis-dependiente de la actividad del FXIa ↑ TTPa ↑ Dosis-dependiente del tiempo de coagulación (=) tiempo de sangrado con asundexian que con placebo	
Hombres sanos 18-45 años IMC 18-30 kg/m ²	3 EC fase I: abierto, secuencial y grupos cruzados	Ensayo1: 25 mg de asundexian + 200 mg itraconazol Ensayo2: asundexian + 120 o 240 mg verapamilo/400 mg fluconazol Ensayo 3: 50 mg de asundexian + 300 mg carbamazepina	Parámetros FC	↑ AUC y t _{1/2} (itraconazol y verapamilo) (=) AUC y t _{1/2} (fluconazol) ↓ AUC y t _{1/2} (carbamazepina)	Kanefendt <i>et al.</i> (2023)

Abreviaturas: EC ensayo clínico; ACV: accidente cerebrovascular; V.O.: vía oral; RM: resonancia magnética; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; FA: fibrilación auricular; CV: cardiovascular; MI: Myocardial Infarction; BARC: Bleeding Academic Research Consortium; IR: immediate release; FXIa: factor XI activado; TTPa: tiempo de tromboplastina activado; AUC: área bajo la curva; Cmax: concentración plasmática máxima; FC: farmacocinética; FD: farmacodinamia.

Tabla 4. Tabla resumen de los ensayos clínicos seleccionados que se encuentran en proceso o ya finalizados, pero sin resultados publicados.

EC EN PROCESO/FINALIZADOS SIN DATOS PUBLICADOS					
Participantes	Diseño	Objetivo	Intervención	Variables primarias de evaluación	Referencias EC
N=27 Hombres y mujeres >18 años Pacientes con disfunción hepática	EC fase I, no aleatorizado, paralelo y abierto Duración: 4 semanas	Estudiar la influencia de la disfunción hepática en la FC, FD, seguridad y tolerabilidad de asundexian	Asundexian oral	Cmax después de una sola dosis de asundexian AUC después de una sola dosis de asundexian	NCT05419635
N=1800 Hombres y mujeres >18 años Pacientes con FA	EC fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego, doble simulación, en paralelo y con 2 brazos	Comparar la eficacia y seguridad del asundexian con el apixaban en la prevención del ACV o embolismo sistémico en pacientes con FA	Asundexian oral 1 vez/día Apixaban oral 5 mg o 2,5 mg 2 veces/día	Tiempo hasta el primer ACV o embolismo sistémico Tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor según ISTH Tiempo hasta el primer episodio de ACV, embolismo sistémico o sangrado mayor según ISTH	NCT05643573
N=9300 Hombres y mujeres >18 años Pacientes con ACV	EC fase III, aleatorizado, en paralelo y ciego cuádruple Duración: 3-31 meses	Comparar asundexian con placebo en la prevención del ACV isquémico	Asundexian oral 1 vez/día oral	Tiempo hasta el primer ACV Tiempo hasta el primer sangrado mayor según ISTH	NCT05686070

Abreviaturas: FC: farmacocinética; FD: farmacodinamia; ACV: accidente cerebrovascular; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis.

El Tmax del midazolam fue de 0,6-0,75 horas, siendo este valor muy similar tanto para su metabolito como junto a la coadministración del asundexian. Tras una dosis única y con la coadministración del asundexian, el AUC de midazolam y de α -hidroximidazolam aumentó un 4.2% y un 4.4% respectivamente, mientras que, para dosis múltiples, se observó un aumento del 6.3% y 6.0% en el AUC de midazolam y α -hidroximidazolam, respectivamente. En cuanto a la seguridad del asundexian, no se registró ningún evento adverso grave, todos fueron leves (dolor de cabeza y nasofaringitis) y no se observaron efectos clínicamente relevantes en los signos vitales ni en el electrocardiograma.

Thomas y colaboradores (2021) publicaron otro ensayo clínico fase I que evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del asundexian en hombres sanos tras un periodo de 7 a 14 días. El ensayo se dividió en dos partes. En la parte 1, el diseño fue ciego simple, paralelo y los voluntarios fueron aleatorizados para recibir las dosis de 5 a 150 mg (como solución oral o comprimidos de liberación inmediata) de asundexian o placebo. En la parte 2, se realizó un estudio abierto, cruzado y no controlado donde los voluntarios recibieron comprimidos de 5 mg del asundexian tras un desayuno rico en calorías o en ayunas.

En la parte 1, el Tmax fue de 1 hora y de 2,5-4 horas tras administrar el asundexian en solución oral y en comprimidos de liberación inmediata, respectivamente. Se observó una alta biodisponibilidad para los

comprimidos de liberación inmediata de 5 mg del asundexian con un AUC del 89,5% y una Cmax del 86% en comparación con la solución oral. Asimismo, la concentración del asundexian aumentó de forma proporcional a la dosis al administrar tanto comprimidos de liberación inmediata como la solución oral.

En la parte 2, la administración del asundexian después de la ingesta del desayuno tuvo un efecto mínimo sobre su biodisponibilidad al observarse una disminución del 12,4% en su AUC y del 31,4% en su Cmax. Respecto a la absorción del asundexian, su Tmax aumentó de 2,5 horas en ayunas a 5 horas tras la ingesta del desayuno.

Por otro lado, también se evaluó la farmacodinamia del asundexian atendiendo a los parámetros de: tiempo de tromboplastina parcialmente activada (TTPa), inhibición de la actividad del factor XIa (FXIa), tiempo de coagulación sanguínea y tiempo de sangrado.

En cuanto al TTPa, este aumentó de forma rápida y dosis-dependiente tras la administración del asundexian respecto a placebo para todas las dosis del asundexian ensayadas. Todos los valores de TTPa fueron detectables de 12 a 24 horas después de la administración del asundexian y volvieron a valores basales a las 72 horas. Tras administrar el asundexian en ayunas, el TTPa aumentó de forma más rápida que tras el desayuno.

El efecto máximo del asundexian sobre la inhibición del factor XIa se observó aproximadamente 1 hora después de la administración de la solución oral y de 2 a 4 horas tras la administración de comprimidos de liberación inmediata. Además, hubo una reducción mayor o igual al 80% de la actividad del factor XIa durante las 24 horas posteriores a la administración de comprimidos de 50, 100 y 150 mg del asundexian. Asimismo, la inhibición de la actividad del factor XIa por el asundexian fue más rápida después de su administración en ayunas que después del desayuno.

Respecto a los efectos de asundexian sobre coagulación y el sangrado, hubo un aumento de forma dosis-dependiente en el tiempo de coagulación mientras que los tiempos de sangrado permanecieron constantes para todas las dosis y similares a placebo tras las 24 horas posteriores a la administración.

En cuanto a la seguridad, en la parte 1 el 22,9% de los participantes experimentaron al menos un evento adverso, de los cuales 6 se relacionaron con la administración del asundexian (disgeusia, extrasístoles ventriculares y náuseas). En la parte 2, el 37,5% de los participantes experimentaron al menos un evento adverso, de los cuales en 2 se relacionaron con la administración del asundexian (palpitaciones, vértigo y parestesia entre otros). No se observaron signos de hipersensibilidad, sangrado o trombocitopenia ni eventos adversos graves, muertes o hallazgos de relevancia clínica relacionados con la administración del asundexian.

Kanefendt y colaboradores (2023) realizaron 3 ensayos clínicos fase I en hombres sanos. Cada estudio investigó la farmacocinética del asundexian tras la administración de 3 fármacos inhibidores o inductores de la glucoproteína-P (Gp-P) y/o del CYP3A4.

En el estudio 1, al coadministrar el itraconazol (inhibidor combinado de la Gp-P y potente del CYP3A4), el AUC del asundexian aumentó un 103% (IC90%: 1,9-2,2) y a su vez hubo una prolongación de la vida media de eliminación del asundexian de 16 a 29 horas.

En el estudio 2, al coadministrar el verapamilo (inhibidor combinado de la Gp-P y moderado del CYP3A4), el AUC del asundexian aumentó un 75,6% (IC90%: 1,7-1,9) y su vida media de eliminación aumentó de 13,9 a 22,6 horas. La coadministración con fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A4) tuvo un menor efecto tanto sobre el AUC de asundexian, con un incremento del 16,8% (IC90%: 1,1-1,2), como sobre su vida media de eliminación al aumentar de 13,9 a 15,5 horas.

En el estudio 3, al coadministrar la carbamazepina (inductor combinado de la Gp-P y del CYP3A4 moderado-potente), el AUC del asundexian disminuyó un 44,4% (IC90%: 0,5-0,6) y su vida media de eliminación disminuyó ligeramente de 14,4 a 11 horas.

Eficacia y seguridad del asundexian en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo no cardioembólico (PACIFIC-STROKE)

Dentro de los ACV isquémicos, los de origen no cardioembólico representan un 75% del total y tienen una recurrencia mayor al 6% un año después a pesar de un tratamiento médico óptimo (Shoamanesh *et al.*, 2022). Se denomina infarto cerebral encubierto al hallazgo de lesiones isquémicas pequeñas, frecuentemente documentadas mediante resonancia magnética (RM) cerebral, no asociadas a un evento clínico. En el ACV se observa una alta frecuencia de este tipo de infarto siendo un factor contribuyente de deterioro cognitivo, por lo que se deben implementar estrategias terapéuticas oportunas.

Shoamanesh y colaboradores (2022) realizaron un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis que incluyó a pacientes hospitalizados por un ACV agudo isquémico de origen no cardioembólico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir asundexian de 10/20/50 mg por día o placebo de forma adicional a la terapia antiplaquetaria estándar y se les realizó una resonancia magnética (RM) dentro de las 72 horas previas a la aleatorización. Se analizó como objetivo primario de eficacia, la ocurrencia de ACV isquémico sintomático o de infarto cerebral encubierto detectado con una RM a las 26 semanas de seguimiento. Como objetivo primario de seguridad, se midieron los casos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante de acuerdo con la escala ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis). Se incluyeron 1808 pacientes, de los cuales un 34% fueron mujeres y con una edad media de 67 años.

Respecto al objetivo primario de eficacia, la incidencia de casos se midió mediante la medida del riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza (IC). Los casos de ACV isquémico o de infarto cerebral encubierto se observaron en el 19% de los pacientes del grupo del asundexian 10 mg (RR=0,99, IC90% [0,79-1,24]), en el 22% de los pacientes del grupo del asundexian 20 mg (1,15, [0,93-1,43]) y en el 20% de los pacientes del grupo del asundexian 50 mg (1,06, [0,85-1,32]) frente al 19% del grupo placebo.

Respecto al objetivo primario de seguridad, los casos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante se observaron en el 4% de los pacientes del grupo del asundexian de 10 mg, en el 3% de los pacientes del grupo del asundexian de 20 mg y en el 4% de los pacientes del grupo de el asundexian de 50 mg frente a un 2% de los pacientes del grupo placebo.

De forma adicional, se realizó un análisis post-hoc en pacientes que presentaban aterosclerosis además de haber sufrido un ACV. Este evaluó el efecto de cada dosis del asundexian en la ocurrencia de ataque isquémico transitorio (AIT). Los casos de AIT fueron de un 2% (RR=0,91, IC90% [0,44-1,87]), <1% (0,18,

[0,05-0,64]) y <1% (0,18, [0,05-0,65]) para las dosis del asundexian 10, 20 y 50 mg respectivamente, frente a un 2% para el grupo placebo. También se evaluó la variable combinada que midió la ocurrencia de AIT o de síntomas recurrentes de ACV isquémico, siendo de un 8% (0,92, [0,63-1,35]), un 6% (0,74, [0,49-1,12]) y un 5% (0,64, [0,41-0,98]) para las dosis del asundexian de 10, 20 y 50 mg respectivamente, frente a un 8% en placebo.

Microhemorragias cerebrales y el asundexian en el ACV isquémico no cardioembólico: Análisis secundario del estudio PACIFIC-STROKE

La enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos es una patología que se puede manifestar en forma de infarto lacunar, alteración de la sustancia blanca o microsangrados subcorticales. Las microhemorragias cerebrales actúan como marcadores en los casos de enfermedad cerebral de pequeños vasos con riesgo de sangrado, estas microhemorragias predicen el riesgo de ACV isquémico y de hemorragia intracerebral (HIC). Existen dudas sobre el beneficio del tratamiento antitrombótico en pacientes con microhemorragias.

Balali y colaboradores (2023) realizaron un análisis secundario con el objetivo de investigar los efectos del asundexian en el desarrollo de nuevas microhemorragias. Los pacientes se aleatorizaron para recibir asundexian de 10/20/50 mg o placebo, en adición a terapia antiagregante estándar.

De los 1746 pacientes pertenecientes al estudio PACIFIC-STROKE (edad media 67 años; 34% mujeres) se seleccionaron los pacientes con RM interpretable tras 26 semanas (1507). Se produjeron nuevas microhemorragias en el 10,2% de los pacientes asignados a cualquier dosis del asundexian, en el 8,4% de los pacientes asignados la dosis de 50 mg del asundexian y en el 10,5% de los pacientes asignados a placebo. A su vez, las tasas de nuevas microhemorragias, de HTA y de HIC fueron menores en los pacientes con microhemorragias asignados al asundexian en relación con placebo.

Prevención de eventos adversos cardiovasculares posteriores a un infarto agudo de miocardio tras la administración de asundexian (PACIFIC-AMI)

Las guías clínicas recomiendan terapia antiagregante dual de aspirina más un inhibidor del receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) durante los 12 meses posteriores a un infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, a pesar del uso de esta doble terapia, los pacientes siguen teniendo riesgo de IAM recurrente, ACV y muerte. La adición de terapia anticoagulante a la antiplaquetaria tiene un uso clínico limitado ya que el riesgo de hemorragia es mayor al beneficio de prevenir los eventos isquémicos.

Rao y colaboradores (2022) realizaron un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de búsqueda de dosis, el cual incluyó a pacientes hospitalizados por un IAM con tratamiento con terapia antiagregante plaquetaria dual. Los pacientes se aleatorizaron al tratamiento con el asundexian de 10/20/50 mg por día o placebo de 6 hasta 12 meses. Además, se evaluó la farmacodinamia del asundexian mediante la medida del porcentaje de actividad del factor XIa para las dosis mencionadas.

Se incluyeron un total de 1601 pacientes con edad media de 68 años, siendo un 28% mujeres. El objetivo primario de eficacia midió el conjunto de casos de muerte cardiovascular, IAM, ACV o trombosis por stent, y el objetivo primario de seguridad midió los casos de sangrados tipo 2, 3 y 5 según escala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*).

La variable de eficacia se observó en el 6,8%, 6% y 5,5% de los pacientes que recibieron el asundexian de 10, 20 y 50 mg respectivamente frente a un 5,5% de los pacientes que recibieron placebo. Mientras que la variable de seguridad se observó en el 7,6%, 8,1% y 10,5% de los pacientes que recibieron el asundexian de 10, 20 y 50 mg respectivamente frente al 9,0% de los pacientes que recibieron placebo y ningún paciente presentó sangrado BARC tipo 5 (mortal).

Respecto a la farmacodinamia, se observó una reducción de la actividad del factor XIa mayor del 70%, 80% y 90% para las dosis de 10, 20 y 50 mg del asundexian, respectivamente.

Seguridad del asundexian en comparación con apixaban en pacientes con fibrilación auricular (PACIFIC-AF)

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) poseen un mayor riesgo de ACV debido a la formación de trombos cardíacos. Se recomienda el uso de anticoagulantes orales para el tratamiento de la FA, pero en ocasiones tienen un uso limitado debido al riesgo de sangrado.

Piccini y colaboradores (2022) realizaron un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, doble simulación y de búsqueda de dosis, que comparó la incidencia de sangrado de una dosis diaria de 20 mg y de 50 mg del asundexian frente a dos dosis diarias de 5 mg de apixaban en pacientes con FA, alto riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc al menos de 2 en hombres y de 3 en mujeres) y con un riesgo alto de sangrado. El ensayo incluyó a 753 pacientes con una edad media fue de 73 años, de estos el 41% fueron mujeres, el 28,6% presentaban enfermedad renal crónica y el valor de CHA₂DS₂-VASc medio fue de 3,9.

La variable de estudio primaria se midió como el conjunto de casos de sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes según la clasificación ISTH durante 12 semanas. Además, se evaluó la

farmacodinamia del asundexian mediante la medida del porcentaje de actividad del factor XIa para las dosis mencionadas.

Los valores de incidencia (RR) para la variable combinada de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante fueron de 0,50 (IC90% [0,14-1,68]) con el asundexian de 20 mg (3 eventos), de 0,16 (0,01-0,99) con el asundexian de 50 mg (1 evento) y de 0,33 (0,09-0,97) para las dosis de 20 mg y 50 mg agrupadas (4 eventos) en comparación con apixaban (6 eventos).

Respecto a la farmacodinamia, el asundexian dio lugar a una inhibición de la actividad del FXIa del 90 % y del 94 % para las dosis de 20 y 50 mg, respectivamente.

Ensayos clínicos en proceso o finalizados sin datos publicados

Evaluación del asundexian en pacientes con reducción de la función hepática de leve a moderada

Se realizó un ensayo clínico fase I que estudió la influencia de la disfunción hepática en la farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad del asundexian en participantes con disfunción hepática de leve a moderada en comparación con participantes con función hepática normal. El diseño del ensayo fue no aleatorizado, paralelo y abierto. Como objetivo primario del ensayo se determinó la C_{max} y el AUC en sangre después de la administración de una sola dosis del asundexian. El ensayo incluyó a 27 pacientes mayores de 18 años y tuvo una duración de 4 semanas. Este ensayo finalizó en agosto del 2023 y sus resultados aún no han sido publicados. Se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05419635).

Asundexian para prevenir el accidente cerebrovascular (ACV) o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) en comparación con apixaban

El OCEANIC-AF es un nuevo ensayo clínico fase III cuyo objetivo primario es evaluar la eficacia y seguridad del asundexian en comparación con el apixaban en la prevención del ACV o embolismo sistémico en pacientes con FA.

Sin embargo, desde noviembre de 2023, el ensayo ha dejado de reclutar pacientes debido a una menor eficacia del asundexian

en comparación con el apixaban. Este ensayo se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov (NCT0564353).

Por otro lado, se ha iniciado un estudio observacional llamado OCEANIC-AFINA, vinculado al OCEANIC-AF, cuyo objetivo es evaluar la eficacia del asundexian para prevenir la trombosis en pacientes con FA y con una disfunción de la fibrinólisis endógena. Debido a la detención del ensayo OCEANIC-AF, este estudio observacional está siendo reevaluado para su continuación o cese.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en pacientes con un ACV anterior

Se encuentra en desarrollo el ensayo clínico fase III, OCEANIC-STROKE, que estudia si el asundexian es mejor que placebo para prevenir los ACV isquémicos en pacientes que recientemente han sufrido un ACV isquémico no cardioembólico o un accidente isquémico transitorio (AIT) de alto riesgo cuando se administra junto con tratamiento antiplaquetario estándar. Otro objetivo es comparar los casos de sangrado grave entre los grupos tratados con asundexian frente a los tratados con placebo. El ensayo estima incluir a 9300 pacientes mayores de 18 años a los que se les administra el asundexian o placebo una vez al día durante al menos 3 meses hasta 31 meses. Este ensayo, a diferencia del OCEANIC-AF (actualmente detenido), se encuentra activo y actualmente está reclutando pacientes. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05686070).

DISCUSIÓN

El ensayo fase I de Kubitz y colaboradores (2022) determinó las características farmacocinéticas del asundexian. La vida media ($t_{1/2}$) fue larga (16-18 horas) por lo que se considera como pauta óptima de administración del asundexian una dosis única diaria, pauta cómoda para asegurar la adherencia del paciente con enfermedades crónicas y permitir la interrupción temporal de la anticoagulación antes de procedimientos quirúrgicos. El aclaramiento renal fue bajo siendo una vía minoritaria de eliminación, lo que supone una ventaja en pacientes con insuficiencia renal disminuida, no requiriendo a priori un ajuste posológico. Por otro lado, un estudio de balance de masas en humanos demostró que el asundexian se excreta principalmente por las heces (80,3%),

“La vida media ($t_{1/2}$) fue larga (16-18 horas) por lo que se considera como pauta óptima de administración del asundexian una dosis única diaria, pauta cómoda para asegurar la adherencia del paciente con enfermedades crónicas y permitir la interrupción temporal de la anticoagulación antes de procedimientos quirúrgicos.”

principalmente como producto de hidrólisis o como fármaco inalterado (Piel *et al.*, 2023). La absorción (AUC y Cmax) fue proporcional a la dosis, por lo que se deduce una farmacocinética lineal tiempo-independiente para el rango de dosis estudiado y tanto para una dosis única como para dosis múltiples, indicando además que no existen sistemas de saturación que limiten la absorción. Asimismo, el tiempo para llegar a la concentración máxima (Tmax) coincidió con el tiempo en alcanzar los valores máximos de inhibición del factor Xla (2-4 horas) lo que apunta hacia un inicio rápido de la acción anticoagulante.

En el ensayo fase I de Thomas y colaboradores (2022), se observó la bioequivalencia de los comprimidos de liberación inmediata con la solución oral, siendo esta adecuada y ventajosa frente a comprimidos en pacientes con problemas de deglución, con ostomías o sondas. El efecto de la ingesta de alimentos sobre la absorción fue mínimo, excepto un ligero retraso en el Tmax del asundexian, por lo que no existiría necesidad clínica de recomendar administrar con o sin comidas.

En cuanto a las interacciones a nivel hepático, en el ensayo fase I de Kubitz y colaboradores (2022), la administración del asundexian junto con el midazolam no mostró inhibición y/o inducción clínicamente relevante del CYP3A4. Además, dado que la eliminación hepática es mayoritaria por hidrólisis, se considera como poco probable la interacción del asundexian con otros fármacos debida una inducción o inhibición del CYP3A4. En los estudios fase I de Kanefendt y colaboradores (2023) la coadministración del itraconazol (inhibidor combinado de la Gp-P y del CYP3A4 potente) y del verapamilo (inhibidor combinado de la Gp-P y del CYP3A4 moderado) aumentó notablemente el AUC del asundexian y prolongó su vida media. Sin embargo, la inhibición del CYP3A4 moderada con el fluconazol no mostró efectos relevantes sobre el AUC ni en la vida media del asundexian. Estos resultados confirman que el metabolismo a través de CYP3A4 desempeña un papel minoritario en el aclaramiento del asundexian. A su vez, el aumento del AUC y de la vida media del asundexian observado tras la inhibición adicional de la Gp-P, además de la inhibición del CYP3A4 con itraconazol y verapamilo, sugiere una contribución relevante de la glucoproteína-P en la eliminación del asundexian.

“En los dos ensayos fase II, no se cumplieron los objetivos de eficacia, y se encontraron limitaciones para interpretar los resultados y excluir posibles beneficios: intervalos de confianza del 90%, intervalos amplios y potencia del estudio baja (tamaño muestral pequeño).”

En cuanto a la farmacodinamia de los ensayos fase I, el tiempo de tromboplastina parcialmente activado (TTPa) fue todavía detectable entre las 12 y 24 horas tras la administración del asundexian, lo que también apoya la dosificación de una dosis al día. También, el asundexian aumentó de forma dosis-dependiente el TTPa sin tener efectos significativos sobre el tiempo de protrombina (TP), lo que parece evidenciar su efecto inhibitorio específico sobre la vía intrínseca de la coagulación. Sin embargo, debido a que el asundexian prolonga el TTPa sin modificar el tiempo de protrombina (TP), no es posible calcular el INR a partir del TP, limitando su posible uso en contextos clínicos cuyo tratamiento anticoagulante requiera un INR específico (p.ej. válvulas cardíacas mecánicas). Por tanto, sería conveniente estudiar si es posible la monitorización del asundexian mediante la medida del TTPa.

No obstante, al tratarse de ensayos de fase I, estos presentan limitaciones inherentes a su diseño como un número reducido de participantes, siendo estos jóvenes y sanos, además de la exclusión de las mujeres del estudio. Es necesario realizar más estudios para poder generalizar los hallazgos a otras poblaciones, considerando además el sexo/género que permitan establecer posibles diferencias en la utilidad terapéutica del asundexian entre hombres y mujeres, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

Eficacia de asundexian en el ACV no cardioembólico y en el IAM

El ensayo fase II de Shoamanesh y colaboradores (2022) evaluó la eficacia del asundexian en la prevención secundaria de infartos cerebrales, tanto los sintomáticos como los encubiertos, en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico no cardioembólico en adición a terapia antiplaquetaria. No se cumplió el objetivo de eficacia al no observarse una reducción de la variable combinada ACV isquémico sintomático e infarto cerebral encubierto de forma estadísticamente significativa en comparación a placebo. No obstante, este resultado se puede deber a que los infartos encubiertos representaron un 75% de los casos de la variable combinada y, según los autores, parece que el mecanismo de acción del asundexian carece de eficacia en este tipo de infartos. Habrá que ver si estudios fase III (como el OCEANIC-STROKE) con

mayor tamaño muestral pueden corroborar o no la reducción de casos de ACV isquémico en un tiempo de estudio adecuado.

Adicionalmente, se han realizado dos análisis post-hoc derivados de este ensayo fase II. En uno de ellos, la dosis de 50 mg del asundexian redujo de forma estadísticamente significativa los síntomas de ACV isquémico y de ataque isquémico transitorio (AIT) sin incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que además presentaban aterosclerosis. En el otro análisis, más reciente, se incluyeron pacientes con infartos agudos grandes, múltiples o corticales. En estos pacientes, la dosis de 50 mg del asundexian redujo el riesgo de ACV isquémico o de infartos encubiertos (IC95%, 0,45-1,11) y de ACV isquémico recurrente o AIT (IC95%, 0,33-1,06), aunque no se evidenció dicha reducción en pacientes con infartos subcorticales pequeños (Smith *et al.*, 2024). Estos beneficios se deben interpretar con precaución al tratarse de análisis no planificados inicialmente dentro del ensayo original y con limitaciones en cuanto al diseño, los objetivos y el análisis estadístico.

Por otro lado, el ensayo fase II de Rao y colaboradores (2022) evaluó la eficacia del asundexian en la prevención de eventos aterotrombóticos posteriores a un IAM. Este objetivo de eficacia tampoco se consiguió al no observarse una reducción estadísticamente significativa de los eventos tromboticos tras la administración de las distintas dosis del asundexian ensayadas en adición a terapia antiplaquetaria y en comparación con placebo.

En estos dos ensayos fase II se encontraron limitaciones para interpretar los resultados de eficacia y excluir posibles beneficios: intervalos de confianza amplios (baja precisión) con una confianza del 90% (menor fiabilidad) y potencia del estudio baja (tamaño muestral pequeño). Por lo que ensayos fase III con mayor potencia estadística y precisión deberían solventar estas limitaciones.

Seguridad del asundexian en el ACV no cardioembólico, infarto miocárdico (IAM) y fibrilación auricular (FA)

En el ensayo fase II de Shoamanesh y colaboradores (2022) en pacientes con ACV isquémico no cardioembólico, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable combinada de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante en los grupos de tratados con el asundexian respecto a los tratados con placebo. Por el contrario, cabe destacar que sí se observó una reducción de las microhemorragias tras la administración del asundexian respecto a placebo en el análisis secundario realizado en el subgrupo de pacientes con RM interpretable (Balali *et al.*, 2023).

En el ensayo fase II de Piccini y colaboradores (2022) en pacientes con FA, las dosis de 20 y 50 mg del asundexian si redujeron los casos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante de forma estadísticamente significativa en comparación con apixaban, aunque este

resultado presenta limitaciones por el corto periodo de seguimiento (12 semanas) y los intervalos de confianza amplios y cercanos al 1.

En el ensayo de Rao y colaboradores (2022) en pacientes que sufrieron un IAM previo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los casos de sangrado para ninguna de las dosis del asundexian administradas en combinación con terapia antiplaquetaria respecto a placebo. Sin embargo, como limitación del estudio se excluyeron a los pacientes con riesgo de hemorragia aumentado, que es donde se podría ver si los inhibidores del factor XIa como el asundexian podrían aportar mayor seguridad. Por tanto, se requieren más estudios que evalúen la seguridad del asundexian ya que los anticoagulantes actuales tienen un uso limitado cuando el riesgo de hemorragia es alto.

EC en marcha del asundexian y el futuro de la inhibición del factor XI como nueva diana anticoagulante

Se está estudiando la hipótesis de que la inhibición del factor XI podría disminuir el riesgo de hemorragia asociado al tratamiento anticoagulante al bloquear la trombosis sin alterar la formación de los coágulos sanguíneos necesarios del proceso de hemostasia.

El tratamiento anticoagulante puede ser necesario en pacientes con disfunción hepática. Aunque sin resultados publicados todavía, ha finalizado un ensayo clínico fase I cuyo objetivo fue evaluar cómo influye una menor funcionalidad hepática en la farmacocinética del asundexian en comparación con una función hepática normal. Respecto al ensayo fase III en pacientes con FA (OCEANIC-AF), este se ha detenido de forma prematura debido a una menor eficacia del asundexian en comparación con apixaban (Bayer, 2023) (véase enlace en la bibliografía). A pesar de ello, Bayer ha decidido continuar con el ensayo clínico fase III (OCEANIC-STROKE), que evalúa la eficacia del asundexian para prevenir episodios de ACV en pacientes con un ACV o un AIT previo, y además está reevaluando otras indicaciones en las que el asundexian podría emplearse como tratamiento antitrombótico.

Otros fármacos inhibidores del factor XI se encuentran también en desarrollo. Oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales (abelacimab y osocimab) y la molécula oral milvexian, son otros de los fármacos inhibidores del factor XI. Estos han mostrado eficacia en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a una artroplastia de rodilla, con un menor riesgo de sangrado postoperatorio en comparación a enoxaparina (Shoamanesh *et al.*, 2022). A su vez, milvexian fue seguro y bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (Perera y colaboradores, 2022). No obstante, se necesitan más datos acerca de la eficacia de los inhibidores del factor XI en poblaciones especiales (niños o ancianos) así como en pacientes oncológicos, con insuficiencia renal o con válvulas cardíacas. Asimismo, se necesita mayor

evidencia de los efectos de la asociación de inhibidores del factor XI con otros fármacos y del efecto de las diferentes dosis de los inhibidores del factor XI sobre el tiempo de tromboplastina parcialmente activado (TTPa) que permitan la monitorización de este parámetro (Li T *et al.*, 2022).

Como conclusión de los estudios fase II, el asundexian podría ser efectivo y seguro en la prevención del ACV isquémico no cardioembólico y de los eventos adversos cardiovasculares posteriores a un IAM. A dosis altas y en combinación con antiplaquetarios, el asundexian no incrementó el sangrado ni los eventos isquémicos de forma significativa respecto a placebo, quedando pendiente demostrar la eficacia respecto al tratamiento convencional en estudios fase III.

Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos finalizados hasta ahora se encontraban en fase II, cuyos objetivos son principalmente determinar la seguridad y hallar la dosis óptima del asundexian, resulta imprescindible seguir obteniendo más información de ensayos clínicos fase III (como el OCEANIC-STROKE) con una población más amplia y representativa para establecer su posicionamiento clínico.

Igualmente, resulta necesario comparar la administración del asundexian frente a otros anticoagulantes de referencia (como los ACOD) para establecer de forma más precisa su eficacia y seguridad comparada, así como evaluar cuánto costaría evitar un evento hemorrágico adicional con el asundexian respecto a los ACOD mediante el cálculo del número necesario a tratar (NNT), lo cual ayudaría a posicionar de forma más precisa el lugar que el asundexian podría ocupar dentro de la terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram A, González-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. The epidemiology of Cardiovascular disease in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 1961-9.
2. Balali P, Hart RG, Smith EE, Saad F, Colorado P, Lemmens R, *et al.* Cerebral microbleeds and el asundexian in non-cardioembolic ischemic stroke: Secondary analyses of the PACIFIC-STROKE randomized trial. *Int J Stroke.* 2023;0.
3. Bayer. A Multicenter, International, Randomized, Active Comparator-controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, 2-arm, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of the Oral FXIa Inhibitor El asundexian (BAY 2433334) With Apixaban for the Prevention of Stroke or Systemic Embolism in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older With Atrial Fibrillation at Risk for Stroke. *Clinicaltrials.gov*; 2023. Report No.: NCT05643573.
4. Bayer. A Multicenter, International, Randomized, Placebo Controlled, Double-blind, Parallel Group and Event Driven Phase 3 Study of the Oral FXIa Inhibitor El asundexian (BAY 2433334) for the Prevention of Ischemic Stroke in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older After an Acute Non-cardioembolic Ischemic Stroke or High-risk TIA. *Clinicaltrials.gov*; Report No.: NCT05686070.
5. Bayer. Investigation of the Influence of Hepatic Impairment on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of El asundexian in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Participants With Normal Hepatic Function. *Clinicaltrials.gov*; 2023. Report No.: NCT05419635.
6. Fernández JAP, Panizo E, Pegenaute C, Villamediana RL. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Revista de medicina de la Universidad de Navarra.* 2009;53(1):19-23.
7. Flórez, J, Sedano M.C. *Farmacología humana.* Elsevier, Barcelona, 2014, pp 723-246
8. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, Legnazzi M, Mauro MS, Mazzone PM, Occhipinti G, Rochira C, Scalia L, Capodanno D. Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation.* 2023; 147(11):897-913.

9. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación Clínica*. 2015; 56(4): 432-54.
10. Kanefendt F, Brase C, Jungmann N, Fricke R, Engelen A, Schmitz S. Pharmacokinetics of el asundexian with combined CYP3A and P-gp inhibitors and an inducer: Target in vitro and in vivo studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2023
11. Kubitzka D, Heckmann M, Distler J, Koehel A, Schwers S, Kanefendt F. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of BAY 2433334, a novel activated factor XI inhibitor, in healthy volunteers: A randomized phase 1 multiple-dose study. *British J Clinical Pharmacol*. 2022; 88(7): 3447-62
12. Li T, Liu J, Wu W. Factor XI, a potential target for anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:975767.
13. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 13:33-41.
14. Moya-Rodríguez RM, Montero Balosa MC. Anticoagulantes clásicos. *FAP*. 2012; 10(2): 50-4.
15. Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. *European Heart Journal Supplements*. 2023; 25: B65-8.
16. Perera V, Abelian G, Li D, Wang Z, Zhang L, Lubin S, Bello A, Murthy B. Single-Dose Pharmacokinetics of Milvexian in Participants with Normal Renal Function and Participants with Moderate or Severe Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2022; 61(10): 1405-16.
17. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR. Safety of the Oral Factor Xla Inhibitor Asundexian Compared with Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation (PACIFIC-AF): a Multicentre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Dose-finding Phase 2 Study. *The Lancet*. 2022; 399(10333): 1383-90.
18. Piel I, Engelen A, Lang D, Schulz SI, Gerisch M, Brase C, Janssen W, Fiebig L, Heitmeier S, Kanefendt F. Metabolism and Disposition of the Novel Oral Factor Xla Inhibitor Asundexian in Rats and in Humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2023;48(4): 411-425.
19. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, James SK, Jones WS, Merkely B, Keller L, Hermanides RS, Campo G, Ferreira JL, Shibasaki T, Mundl H, Alexander JH. A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor Xla Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022;146(16): 1196-206.
20. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I, Hirano T, Agafina A, Campbell B, Caso V, Mas JL, Dong Q, Turcani P, Christensen H, Ferro JM, Veltkamp R, Mikulik R, De Marchis GM, Robinson T, Lemmens R, Stepien A, Greisenegger S, Roine R, Csiba L, Khatri P, Coutinho J, Lindgren AG, Demchuk AM, Colorado P, Kirsch B, Neumann C, Heenan L, Xu L, Connolly SJ, Hart RG. Factor Xla inhibition with Asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2022; 400(10357): 997-1007.
21. Smith EE, Shoamanesh A, Xu L, Heenan L, Saad F, Colorado P, Chen CH, Lemmens R, De Marchis GM, Caso V, Masjuan J, Hirano T, Milanov I, Campbell BCV, Mas JL, Connolly SJ, Mundl H, Hart RG; PACIFIC-Stroke Steering Committee and Investigators. Effect of the Factor Xla Inhibitor Asundexian According to Baseline Infarct Pattern and on MRI Covert Infarct Outcomes. *Stroke*. 2024
22. Thomas D, Kanefendt F, Schwers S, Unger S, Yassen A, Boxnick S. First evaluation of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY 2433334, a small molecule targeting coagulation factor Xla. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10): 2407-16
23. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-1347.
24. OCEANIC-AF study stopped early due to lack of efficacy: <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy>