

## **Inibizione del fattore XIa con asundexian dopo ictus ischemico non cardioembolico: risultati del trial PACIFIC-Stroke**

**A Cura di: Martina Berteotti e Domenico Prisco**

Keywords: asundexian, ictus ischemico, inibitori fattore XI, PACIFIC-STROKE, terapia antiaggregante.

Fino al 75% degli ictus ischemici è di natura non cardioembolica e attualmente le linee guida raccomandano la terapia antiaggregante a lungo termine in prevenzione secondaria. Nonostante questo, il rischio di recidiva non è trascurabile, attorno al 6% l'anno, senza considerare il rischio di eventi ischemici silenti che possono condizionare negativamente la funzione cognitiva. D'altra parte, nessuno studio dedicato ha dimostrato un beneficio della terapia anticoagulante in questo contesto, anche se nel trial COMPASS nel gruppo di pazienti in duplice terapia con aspirina e rivaroxaban a basso dosaggio era stata osservata un'incidenza inferiore di ictus ischemico rispetto al gruppo in sola aspirina.

Asundexian, un inibitore orale diretto del fattore XI, sembra essere promettente in questo contesto. Infatti, pazienti con carenza ereditaria di tale fattore presentano un basso rischio di ictus ischemico senza un eccesso di eventi emorragici significativi. Inoltre, in generale, la categoria degli inibitori del FXI ha mostrato un basso rischio emorragico in altri contesti, come quello dei pazienti sottoposti ad artroplastica di ginocchio.

Il trial PACIFIC-Stroke, recentemente pubblicato, è un trial di fase 2b che ha arruolato 1808 pazienti con ictus ischemico non cardioembolico provenienti da 196 ospedali in 23 stati tra Europa, Australia, Asia e nord America e li ha randomizzati a terapia con asundexian 10 mg, 20 mg, 50 mg o placebo in aggiunta alla terapia antiaggregante standard (singola o doppia-DAPT). Per tutti i pazienti è stata eseguita una RMN cerebrale basale e a 26 settimane. L'età media era di 67 anni (SD 10) e il 34% dei pazienti era di sesso femminile. Il tempo medio di randomizzazione dall'insorgenza dell'ictus è stato di 36 ore (SD 10) e il punteggio NIHSS basale medio era di 2.0 (IQR 1.0–4.0). Il 43% dei soggetti ha ricevuto una DAPT per una media di 70.1 giorni (SD 113.4). A 26 settimane, l'endpoint primario di efficacia (effetto dose-risposta sul composito di ischemia cerebrale silente e recidiva di ictus sintomatico) è stato osservato in 87 pazienti (19%) nel gruppo placebo, 86 (19%) nel gruppo asundexian 10 mg (tasso di incidenza 0.99 [90% CI 0.79–1.24]), 99 (22%) nel gruppo 20 mg (1.15 [0.93–1.43]), e 90 (20%) nel gruppo 50 mg (1.06 [0.85–1.32]; t statistic  $-0.68$ ;  $p=0.80$ ). L'endpoint primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti) è stato osservato in 11 (2%) dei soggetti nel gruppo placebo, 19 (4%) del gruppo 10 mg, 14 (3%) nel 20 e 19 (4%) nel 50 (gruppo asundexian vs placebo: hazard ratio 1.57 [90% CI 0.91–2.71]).

Pertanto, il trial PACIFIC-Stroke non ha raggiunto alcuno degli endpoint primari prespecificati. Una delle possibili cause di questo risultato è stata attribuita all'inclusione degli eventi cerebrali silenti tramite RMN, che in gran parte dei casi erano di piccole dimensioni e lacunari. Infatti, in un'analisi post-hoc che ha considerato solo gli eventi sintomatici, la terapia con asundexian 50 mg ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con nota aterosclerosi. Proprio a questo proposito, un altro limite dello studio è stato probabilmente la vasta eterogeneità della popolazione con ictus inclusa: quasi la metà dei soggetti aveva presentato un ictus da occlusione dei piccoli vasi, un'etiologia che sembra meno legata ad un meccanismo fisiopatologico di natura trombotica. Pertanto, il dato relativo all'analisi esplorativa post-hoc è particolarmente degno di nota, in quanto suggerisce come anche nell'ambito dell'ictus ischemico non cardioembolico, la combinazione tra diverse terapie antitrombotiche possa essere la chiave per ridurre il

rischio di nuovi eventi, come già evidenziato nello studio COMPASS (che aveva arruolato pazienti con nota aterosclerosi coronarica o periferica). Questo dato acquista ancora più valore se consideriamo l'assenza di un eccesso di eventi emorragici nel gruppo di trattamento, nonostante il 43% dei soggetti assumesse una DAPT alla randomizzazione. In particolare, non è stato osservato un incremento del rischio di trasformazione emorragica dell'ictus nonostante l'assunzione precoce di asundexian dopo l'evento. In definitiva, anche se i risultati di questo trial rimangono neutri, i dati forniti dall'analisi post-hoc, pur con i limiti inerenti alla loro natura, sono promettenti e potranno senz'altro costituire il punto di partenza per pianificare gli studi di fase 3.

#### Bibliografia:

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; PACIFIC-Stroke Investigators. 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 Sep 24;400(10357):997-1007. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01588-4. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36063821.