Un recurso educativo para profesionales de cuidados de la salud

Ensayo clínico LILAC-TIMI 76

Estudio para evaluar la eficacia y la seguridad del abelacimab en pacientes de riesgo alto con fibrilación auricular que se consideraron no aptos para recibir anticoagulantes orales

Acerca de los anticoagulantes *(diluyentes de la sangre)* en personas con fibrilación auricular (FA)

¿Cuál es la principal necesidad insatisfecha con los anticoagulantes existentes?

- Los anticoagulantes existentes, como los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y la warfarina, conllevan un riesgo clínicamente significativo de hemorragia. Las hemorragias importantes relacionadas con los anticoagulantes se asocian con una tasa del 20 % de mortalidad por cualquier causa dentro de los 3 meses.[1] De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU., los anticoagulantes son responsables de una tasa más alta de visitas a la sala de emergencias entre adultos mayores que cualquier otro grupo de medicamentos[2] y las implicaciones clínicas de las hemorragias no importantes ahora son evidentes.[3-5]
- Este riesgo de hemorragia, a menudo, lleva a los médicos o pacientes a estar en contra de la terapia con anticoagulantes, en especial en el caso de los pacientes con riesgo alto de hemorragia, lo que priva a muchas personas vulnerables a protegerse de accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades tromboembólicas.

¿Qué tan frecuente es que las personas con FA no reciban ningún anticoagulante?

- Diversos estudios observacionales y del mundo real de pacientes con FA (p. ej., el registro GARFIELD-AF, el registro GLORIA-AF, el registro PINNACLE del Registro Nacional de Datos Cardiovasculares [NCDR], el registro Fushimi, y varios estudios basados en bases de datos de reclamos) sugieren que, al menos, el 40 % de los pacientes con FA elegibles para recibir anticoagulantes no están siendo tratados con ACOD o warfarina.[6-13]

¿Por qué es necesario un nuevo tipo de anticoagulante?

- Si bien los ACOD son mucho más seguros que la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, con respecto a las hemorragias serias y potencialmente mortales, puede seguir habiendo casos de hemorragia, ya que todos los ACOD se dirigen a los factores de coagulación (factor Xa o trombina) ubicados dentro de la "vía común" de la cascada de la coagulación. Esto significa que todos los ACOD afectan la hemostasia fisiológica además de prevenir la trombosis patológica, lo que puede llevar a un riesgo de hemorragia.[14-16] La única manera de abordar significativamente el riesgo de hemorragia es buscar posibles nuevos objetivos que no estén ubicados en la vía común.

Acerca de la inhibición del factor XI

¿Por qué la investigación se centra en la inhibición del factor XI?

- Tradicionalmente, las vías que conducen a la trombosis y la hemostasia se han visto unidas de manera inextricable. Sin embargo, los conocimientos emergentes sobre la cascada de la coagulación, que incorporan evidencia de estudios epidemiológicos, genéticos y en animales, revelan dos vías diferentes que se cruzan solo en la vía común posterior.[14]
- El factor XI (FXI) es un factor de coagulación en la cascada de la coagulación que se ubica en la parte anterior de la vía común y parece ser esencial para la trombosis, pero no esencial para la hemostasia. La inhibición de FXI puede ofrecer una nueva forma de "desacoplar" farmacológicamente las dos vías y actuar como un anticoagulante "reductor de la hemostasia" que proporciona una protección eficaz de los eventos tromboembólicos con un menor riesgo de hemorragia clínicamente significativo.

Sin fines promocionales. Para uso de los centros de investigación de LILAC-TIMI 76 o de otros profesionales de cuidados de la salud con interés en participar en el ensayo clínico. El abelacimab es un fármaco en investigación y su uso no está aprobado en ningún país.
V. 1.0, 11 de mayo de 2023_Traducido al español para Latinoamérica_18-ago-2023

Acerca de la inhibición del factor XI (continuación)

¿Qué evidencia existe para respaldar el FXI como un nuevo objetivo antitrombótico?

La evidencia que respalda esta hipótesis incluye la siguiente:

- ***Genética humana:*** Algunas personas nacen sin el FXI, incluido 1 de cada 450 judíos askenazí. La deficiencia congénita del FXI se asocia a un menor riesgo de trombosis con poco o ningún riesgo de hemorragia seria o espontánea.[17]
- ***Estudios en animales:*** Los experimentos en animales demuestran que la inhibición del FXI parece tener eficacia antitrombótica sin aumentar el riesgo de hemorragia. Se ha demostrado que la inhibición del FXI inhibe la trombosis en modelos de trombosis en ratón, conejo, mono y mandril, sin aumento del riesgo de hemorragia.[18]
- ***Epidemiología genética:*** En varios estudios de cohortes de gran tamaño, los niveles plasmáticos más altos del FXI se han asociado con un riesgo dos veces mayor de trombosis[19], mientras que los niveles plasmáticos más bajos del FXI (determinados genéticamente) se han asociado con una reducción del riesgo del 40 % al 90 %.[20]

Acerca del abelacimab

¿Qué es el abelacimab y cómo actúa?

- El abelacimab es un anticuerpo monoclonal altamente selectivo, totalmente humano, diseñado para proporcionar una inhibición profunda del FXI.
- El abelacimab tiene doble actividad: inhibe el factor XIa (la forma activada del FXI) y bloquea el FXI precursor (zimógeno) en su forma inactiva. Esta doble actividad garantiza una supresión más completa, similar a la deficiencia natural del FXI.

¿Cómo se administra el abelacimab?

- El abelacimab se administra como inyección subcutánea una vez al mes.
- Este modo de administración puede resultar ventajoso frente a los medicamentos por vía oral administrados una vez al día, ya que el cumplimiento puede ser problemático para algunos pacientes, especialmente las personas mayores que tienen una carga alta de comprimidos.

¿Tiene el abelacimab alguna interacción con otros fármacos?

- Como anticuerpo monoclonal, el abelacimab no se metaboliza a través del sistema del citocromo P450, lo que minimiza el riesgo de interacciones farmacológicas.

¿Se puede administrar el abelacimab a pacientes con deficiencia renal o hepática?

- Como anticuerpo monoclonal, el abelacimab no es eliminado por los riñones y puede administrarse a pacientes con deficiencia renal. En el ensayo LILAC-TIMI 76, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con deficiencia renal o hepática.

Acerca del abelacimab (continuación)

¿Qué se sabe sobre la eficacia del abelacimab?

- En un estudio de fase 2 publicado en la revista médica *New England Journal of Medicine*,[21] el abelacimab superó significativamente el estándar de atención actual, la enoxaparina, en la prevención de los coágulos de sangre. En pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR, un modelo para evaluar la eficacia de nuevos anticoagulantes), una dosis única de 150 mg i.v. de abelacimab demostró una reducción del 80 % en el TEV posquirúrgico (según lo medido mediante venografía) en comparación con 40 mg de enoxaparina s.c. una vez al día durante 8 a 12 días.
- En general, la eficacia antitrombótica en ensayos clínicos de cirugía ortopédica se ha traducido en eficacia antitrombótica en otras poblaciones de pacientes.

¿Qué se sabe sobre la seguridad del abelacimab?

- Hasta la fecha, se ha administrado abelacimab a más de 1200 pacientes.
- El ensayo de fase 2b en curso, AZALEA-TIMI 71, se ha diseñado para establecer definitivamente el riesgo de hemorragia con abelacimab. Se trata de un estudio aleatorizado, guiado por eventos, para evaluar el efecto del abelacimab en comparación con el rivaroxabán en tratamiento abierto en la tasa de eventos hemorrágicos importantes o no importantes y clínicamente relevantes (CRNM) en pacientes con FA que tienen un riesgo de moderado a alto de accidente cerebrovascular.
- Hasta la fecha, los pacientes del estudio AZALEA-TIMI 71 han recibido tratamiento con abelacimab durante un máximo de 1,5 años.

Acerca del ensayo clínico LILAC-TIMI 76

¿Cuál es la población objetivo del ensayo LILAC-TIMI 76?

- El ensayo LILAC-TIMI 76 está reclutando a pacientes con FA no valvular (incluida la FA paroxística) que se han considerado clínicamente inadecuados para recibir anticoagulantes orales, por lo general, debido a su riesgo alto de hemorragia.
- No es necesario que los pacientes experimenten un episodio activo de FA en la selección.
- Los pacientes elegibles no deben haber recibido un ACOD o warfarina en los 60 días previos a la aleatorización, y se debe especificar el motivo por el que no son aptos para recibir anticoagulantes orales.
- El ensayo LILAC-TIMI 76 podría ser una opción para los pacientes con FA que no pueden acceder al cierre de la orejuela auricular izquierda, o fueron rechazados o no son aptos para este procedimiento.

¿Cuál es el objetivo principal y el criterio de valoración primario del ensayo LILAC-TIMI 76?

- El objetivo principal del ensayo LILAC-TIMI 76 es evaluar si el abelacimab es superior al placebo para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica (ES) en pacientes con FA que se han considerado no aptos para la terapia con anticoagulantes orales.
- El criterio de valoración primario de la eficacia es el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de accidente cerebrovascular isquémico o ES confirmados.
- El criterio de valoración primario de la seguridad es el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de hemorragia de tipo 3c/5 adjudicada según el Consorcio de Investigación Académica de Hemorragia (BARC).

Acerca del ensayo clínico LILAC-TIMI 76 (continuación)

¿Cuál es el diseño del ensayo LILAC-TIMI 76?

- Los pacientes serán aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 150 mg de abelacimab por vía s.c. una vez al mes o el placebo correspondiente.
- Los investigadores del estudio y las autoridades reguladoras han confirmado que el placebo es un comparador adecuado, ya que estos pacientes no están recibiendo ningún anticoagulante en la actualidad, por lo que refleja su experiencia actual.
- El ensayo LILAC-TIMI 76 es un estudio doble ciego. Los participantes del ensayo y el personal del estudio, incluido el IP, estarán cegados en cuanto a la asignación al tratamiento.
- Las visitas del estudio se realizarán mensualmente.
- Se espera que el ensayo dure 18 meses aproximadamente para cada participante.

¿Cuántos pacientes participan?

- Se espera que alrededor de 1900 pacientes ≥65 años participen en el ensayo LILAC-TIMI 76 en más de 300 centros de América del Norte, Europa, América Latina y Asia.

¿Cómo se seleccionó la dosis de 150 mg de abelacimab?

- La dosis de 150 mg se seleccionó a raíz de la eficacia superior demostrada en el estudio de reemplazo total de rodilla de fase 2,[21] junto con el modelo de farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD). En el mismo estudio, ningún paciente del grupo de dosis de 150 mg presentó eventos hemorrágicos clínicamente significativos.

¿Por qué se seleccionó un placebo como comparador?

- Dado que estos pacientes se consideraron no aptos para recibir anticoagulantes, un placebo es un comparador adecuado porque representa su “método habitual” de prevención de accidentes cerebrovasculares.
- Los fundamentos del ensayo LILAC-TIMI 76 con un diseño controlado con placebo fueron revisados y aceptados por las autoridades reguladoras y la Junta de Revisión Institucional (IRB) central en los EE. UU.
- Recientemente, se realizó en Japón un estudio similar (ELDERCARE-AF), que abordó una población similar y en el que se utilizó un placebo como comparador. Dicho estudio se publicó en la revista médica New England Journal of Medicine (NEJM).[22]

¿Qué sucederá si los participantes del ensayo LILAC-TIMI 76 deben someterse a un procedimiento quirúrgico o invasivo?

- La posibilidad de cirugía en los participantes del ensayo LILAC-TIMI 76 no se considera una inquietud importante, ya que se ha tratado con éxito a las personas con deficiencia congénita del FXI a través de procedimientos invasivos y cirugías, incluida la cirugía cardíaca, mediante terapias estándares inmediatamente disponibles, como antifibrinolíticos y agentes hemostáticos tópicos.
- No se ha desarrollado un fármaco antagonista específico para el abelacimab, y no se espera que sea necesario.
- En función de la experiencia en el manejo de cirugías en pacientes con deficiencia del FXI, se proporcionará un documento de orientación perioperatorio para guiar a los médicos, y la línea directa de seguridad estará disponible las 24 horas del día, los 7 días de la semana, para proporcionar asesoramiento específico.

Sin fines promocionales. Para uso de los centros de investigación de LILAC-TIMI 76 o de otros profesionales de cuidados de la salud con interés en participar en el ensayo clínico. El abelacimab es un fármaco en investigación y su uso no está aprobado en ningún país.
V. 1.0, 11 de mayo de 2023_Traducido al español para Latinoamérica_18-ago-2023

Acerca del ensayo clínico LILAC-TIMI 76 (continuación)

¿Se ayudará a los participantes del ensayo LILAC-TIMI 76 a trasladarse a las visitas del estudio?

- El patrocinador ha contratado a Elligo, un servicio de coordinación de traslados para pacientes, que puede proporcionar transporte hacia y desde las visitas del ensayo LILAC-TIMI 76. Si se prefiere, también se recomienda que los centros del ensayo clínico ofrezcan servicios de transporte local y que facturen el costo de estos servicios al estudio.
- Dependiendo de la disponibilidad, el personal del estudio también puede trasladarse hasta el lugar donde se encuentre el paciente para administrar los medicamentos del estudio y realizar las visitas del estudio.
- Los pacientes o cuidadores deberán reservar los próximos traslados con el coordinador de traslados del ensayo clínico por correo electrónico o por teléfono: Argentina:

Argentina: Argentinatravel@elligodirect.com / 0800-3451063

Chile: Chiletravel@elligodirect.com / 800-914826

Mexico: Mexicotravel@elligodirect.com / +52 662 260 05 80

¿Los participantes del ensayo LILAC-TIMI 76 recibirán algún tipo de apoyo económico para participar en el estudio?

- Toda la atención relacionada con el ensayo se proporcionará sin costo alguno para los participantes, sus compañías de seguros o sus proveedores de cuidados de la salud.
- Se reembolsarán los gastos elegibles relacionados con el ensayo en los que se incurra.

Referencias

1. Piccini JP, et al. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1873-1880.
2. Budnitz DS, et al. *JAMA.* 2021;326(13):1299-1309.
3. Bassand JP, et al. *Blood Adv.* 2021;5(4):1081-1091.
4. Cools F, et al. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2322-2334.
5. Datos en archivo (se presentó el resumen de la ISTH 2023).
6. Ko D, et al. *JAMA Network Open.* 2022;5(11):e2242964. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42964
7. Sussman M, et al. *Curr Med Res Opin.* 2021;38(1):7-18.
8. Hsu JC, et al. *JAMA Cardiol.* 2016;1(1):55-62.
9. Piccini JP, et al. *Circulation.* 2019;139(12):1497-1506.
10. Willey V, et al. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020676. doi:10.1136/bmjopen-2017-020676
11. Apenteng PN, et al. *BMJ Open.* 2018;8(1):e018905. doi:10.1136/bmjopen-2017-018905
12. Kozieł M, et al. *J Arrhythm.* 2021;37(4):990-1006.
13. Akao M, et al. *Circ J.* 2014;78(9):2166-2172.
14. Hsu C, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):625-631.
15. Koch AW, et al. *Blood.* 2019;133(13):1507-1516.
16. Weitz JI, Fredenburgh JC. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:19. doi:10.3389/fmed.2017.00019
17. Gailani D, Gruber A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(7):1316-1322.
18. Asselta R, et al. *Blood.* 2017;130(4):e1-e6.
19. Meijers J, et al. *N Engl J Med.* 2000;342(10):696-701.
20. Preis M, et al. *Blood.* 2017;129(9):1210-1215.
21. Verhamme P, et al. *N Engl J Med.* 2021;385(7):609-617.
22. Okumura K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1735-1745.

Notas

Sin fines promocionales. Para uso de los centros de investigación de LILAC-TIMI 76 o de otros profesionales de cuidados de la salud con interés en participar en el ensayo clínico. El abelacimab es un fármaco en investigación y su uso no está aprobado en ningún país.

V. 1.0, 11 de mayo de 2023_Traducido al español para Latinoamérica_18-ago-2023