

Muvalaplin ve Olpasiran Lp (a)'yı Düşürme Konusunda Umutlandırıyor

ESC sunum: 18 Eylül 2023

ESC'nin bu sunumu, tartışma, açıklaması ve yorumları [theheart.org](https://www.theheart.org) | Medscape Cardiology'den ve Olpasiran için (N Engl J Med 2022;387:1855-64.)'de yayınlanan çalışma özeti vnden alınmıştır. Araştırmacıların raporuna göre, lipoprotein (a) düzeylerini düşürmek için geliştirilen ilk oral tedavi olan Muvalaplin'in (Eli Lilly), araştırma amaçlı faz 1 çalışmasında herhangi bir güvenlik kaygısı olmaksızın düzeyleri düşürdüğü gösterildi.

Ayrı bir faz 2 çalışmada, enjeksiyonla verilen Olpasiran (Amgen), faz 2 çalışma uzatmasında, Lp(a) düzeylerini son dozdan sonra yaklaşık 1 yıl boyunca, yine güvenlik kaygısı olmaksızın düşürdü.

Araştırmacılar bu bulguları Hollanda'nın Amsterdam kentinde düzenlenen son Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kongresi 2023'te sundular. Muvalaplin çalışması aynı zamanda JAMA'da bir ön iletişim olarak çevrimiçi olarak da yayınlandı Aşağıda yayının özeti sunulmuştur.

Muvalaplin'in Faz 1 Çalışması

Epidemiyolojik ve genetik kanıtlar, Lp(a)'nın kardiyovasküler hastalık (KVH) olaylarında nedensel bir role sahip olduğunu göstermektedir. İlk çalışmalarda Lp(a), bir 'antisens oligonükleotid' (pelacarsen, Ionis) ile yaklaşık %80 oranında ve RNA etkileşimi[RNA interference] (olpasiran) ile %98'e kadar azaltıldı; her ikisi de enjekte edilebilir tedavilerdir.

- Muvalaplin, apolipoprotein (a)'nın Lp(a)'yı oluşturan apo B100'e bağlanmasını bozan küçük bir moleküldür.
 - 114 sağlıklı bireyde insanda yapılan bu faz 1 çalışmada, 14 gün boyunca günlük 100 ila 800 mg Muvalaplin uygulanmasının ardından Lp (a) seviyeleri, güvenlik veya tolere edilebilirlik endişesi veya homolog protein plazminojen üzerinde önemli bir etki olmaksızın %65'e kadar düştü.

Nüfusun yaklaşık %20'sinde yüksek LP(a) düzeyi vardır. PCSK9 inhibitörü çalışmalarında Lp (a)'nın düşürülmesinin fayda ile ilişkili olduğunu görüldü, ancak bu ajanlar LDL-kolesterolünü de önemli ölçüde düşürüyor. Burada ilk kez Lp(a) düzeylerini düşüren bir oral ajana sahibiz. Fakat daha uzun ve daha büyük çalışmalarda bunun kardiyovasküler riskte azalmaya yol açıp açmadığını belirlemek gerekecek.

- Çalışmada Araştırmacılar, VKİ'si 30 kg/m2 veya daha az olan 18-69 yaş arası sağlıklı yetişkinleri rastgele iki gruba atadı.
- Tek artan doz grubundaki 55 katılımcı, 14 gün boyunca her gün Muvalaplin (1 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg veya 800 mg) veya eşleşen plasebo almak üzere rastgele atandı.
- Ortalama yaşları 29'du; %64'ü kadın, % 91'i beyazdı. Ortalama Lp(a) düzeyi 10,3 mg/dL idi.
- Çalışmada Lp(a) $\geq$ 30 mg/dL olması gereken çoklu artan doz grubundaki 59 katılımcı 14 gün boyunca her gün Muvalaplin (30 mg, 100 mg, 300 mg, 500 mg veya 800 mg) veya plasebo almak üzere rastgele atandı. Ortalama yaşları 32 idi; Yüzde 58'i kadın, yüzde 80'i beyazdı. Ortalama Lp(a) düzeyi 58,4 mg/dL idi.

-
- Plaseboya göre düzeltilmiş maksimum Lp (a) düşüşü, ≥ 100 mg doz alan katılımcılarda 14. ve 15. günlerde meydana geldi %63 ila %65 idi.
- Seviyeler, 30 mg'lık doz için 29. günde, 100 mg'lık doz için 43. günde ve 300 mg ila 800 mg'lık dozlar için 64. günde başlangıç düzeyine döndü.
-
- Burada hiçbir ölüm veya ciddi olumsuz olay yaşanmadı. Tedaviyle ilişkili olumsuz olaylar, tekli artan doz grubunda %62 oranında ve çoklu artan doz grubunda %80 oranında rapor edilmiştir. Bunlar hafif ve geçiciydi ve baş ağrısı, yorgunluk ve kusmayı içeriyordu.
- Muvalaplin'in LDL, HDL veya toplam kolesterol veya apo B100 üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı, plazminojen düzeylerini veya aktivitesini de önemli ölçüde etkilemedi.
-

OCEAN (a)-DOSE trial

Olpasiran Üzerine Genişletilmiş Çalışma

Ayrı bir ESC sunumda, Michelle L. O'Donoghue, aterosklerotik KVH ve yüksek Lp(a) hastalarında olpasiran ile yapılan faz 2 çalışmasının uzatılmasından elde edilen bulguları bildirdi.

Olpasiran, karaciğere yönlendirilen ve Lp (a)'nın toplanmasını önleyen küçük, karışan/ müdahale eden bir RNA (siRNA [*small interfering RNA*]) molekülüdür.

Daha önce bildirildiği gibi, olpasiran üzerinde yapılan OCEAN(a) DOSE (TIMI 67) çalışmasının ana sonuçları AHA Scientific Sessions 2022'de sunuldu ve çalışma eş zamanlı olarak New England Journal of Medicine'de çevrimiçi olarak yayınlandı.

- Çalışmaya aterosklerotik KVH ve Lp(a) >150 nmol/L (60 mg/dL) olan 281 hasta dahil edildi.

- Katılımcılara rastgele olarak deri altından uygulanan dört doz Olpasiran (10 mg, 75 mg veya 225 mg, her 12 haftada bir veya 225 mg, her 24 haftada bir) veya eşleşen plaseboda biri verildi.
- 36 haftada, her 12 haftada bir 75 mg veya daha fazla olpasiran dozları, Lp(a) düzeylerinde %95'ten fazla azalmaya yol açtı.
- Uzatma çalışması, son uygulanan dozdan sonra Olpasiran'ın apolipoprotein B100 [OxPL-apoB] üzerindeki oksitlenmiş fosfolipitlerin seviyeleri ve Lp(a) seviyeleri ve güvenliği üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladı.
- Minimum uzatılmış tedavi dışı dönem, randomizasyondan itibaren 72 haftaydı (276 hastada). Tam takip süresi ortalama 86 haftaydı (son uygulanan dozdan 50 hafta sonra).

- Çalışma Olpasiran'ın Lp(a) seviyelerini güçlü bir şekilde düşüren bir siRNA olduğunu ve proaterojenik OxPL-apoB'de belirgin ve kalıcı bir azalmaya yol açtığını gösterdi
- Her 12 haftada bir ≥ 75 mg doz alan hastaların"son dozdan sonraki 1 yıla yakın bir süre içinde Lp(a) düzeylerinde plaseboya göre düzeltilmiş yaklaşık %40 ila %50'lik bir düşüş gözlemlendi.

Olpasiran'ın uzun vadeli klinik etkinliği ve güvenliği, tahmini olarak 6000 kişinin katıldığı ve Aralık 2026'da tamamlanması öngörülen, devam eden faz 3 OCEAN(a)-Sonuçlar çalışmasında daha ayrıntılı olarak değerlendirilmektedir.

Tedavi aşamasında dengesizlik gösteren tek olumsuz olay, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları olup, bunlar tedavi dışı dönemde rapor edilmemiştir. Olpasiran durdurulduktan sonra fosfolipidlerde proinflamatuvar bir artışa veya Lp(a) seviyelerinde bir geri tepme etkisine dair bir kanıt da yoktu.

the OCEAN(a)-DOSE Trial : Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease

Michelle L. O'Donoghue, Robert S. Rosenson, Baris Gencer, J. Antonio G. López, Norman E. Lepor, Seth J. Baum, Elmer Stout, Daniel Gaudet, Beat Knusel, Julia F. Kuder, M.A., Xinhui Ran, Sabina A. Murphy, M.P.H., et al.

N Engl J Med 2022;387:1855-64.

[DOI: 10.1056/NEJMoa2211023](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023)

OCEAN(a)-DOSE Çalışması: Kardiyovasküler Hastalıklarda Lipoprotein(a)'yı Azaltmak İçin Küçük Müdahaleci RNA

Özet

Arka plan- Lipoprotein(a) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için varsayılan bir risk faktörüdür. Olpasiran, karaciğerde lipoprotein(a) sentezini azaltan küçük, müdahaleci bir RNA'dır (*small interfering RNA*).

Metodlar- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan ve lipoprotein (a) konsantrasyonu litre başına 150 nmol'ün üzerinde olan hastaları kapsayan, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, doz bulma çalışması gerçekleştirildi.

- Hastalar rastgele olarak deri altından uygulanan dört doz Olpasiran (12 haftada bir 10 mg, her 12 haftada 75 mg, 12 haftada bir 225 mg veya 24 haftada bir 225 mg) veya eşleşen plasebodan birini alacak şekilde atandı.
- Primer son nokta, başlangıçtan 36. haftaya kadar lipoprotein(a) konsantrasyonundaki yüzde değişimdi (plaseboya göre düzeltilmiş ortalama yüzde değişim olarak rapor edildi). Güvenlik de değerlendirildi.

Bulgular- Kayıtlı 281 hasta arasında, başlangıçta lipoprotein(a)'nın ortalama konsantrasyonu 260,3 nmol/L ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün ortalama konsantrasyonu 67,5 mg/dL idi.

- Başlangıçta hastaların %88'i statin tedavisi, %52'si ezetimib ve %23'ü proprotein konvertaz subtilisin-keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörü alıyordu.
- 36. haftada lipoprotein(a) konsantrasyonu plasebo grubunda ortalama %3,6 oranında artarken olpasiran tedavisi lipoprotein(a) konsantrasyonunu doza bağlı bir şekilde önemli anlamlı ve önemli ölçüde azaltmıştır; sonuçta: 10 mg'lık dozla -%70,5, 75 mg'lık dozla -%97,4, 12 haftada bir uygulanan 225 mg'lık dozla -%101,1 ve 225 mg'lık dozla -%100,5'lik plaseboya göre düzeltilmiş ortalama yüzde değişiklikleri -mg doz her 24 haftada bir uygulandı (başlangıçla tüm karşılaştırmalar için $P<0.001$).
- Olumsuz olayların genel insidansı, deneme grupları arasında benzerdi. Olpasiranla ilişkili en yaygın yan etkiler, başta ağrı olmak üzere enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıydı.

Sonuçlar- Olpasiran tedavisi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda lipoprotein(a) konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Olpasiran tedavisinin kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisini belirlemek için daha uzun ve daha büyük araştırmalar gerekli olacaktır.