

GARDEN-TIMI 74 çalışması

Ponsegromab primer son noktalara ulaşamadı,

Kalp Yetmezliğini Kuvvetle kötüleştirebilir

Onkoloji alanında ümit vadeden araştırma aşamasındaki monoklonal antikor Ponsegromab, faz 2 çalışmasında kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde başarısız oldu. İlaç, bu hasta grubunda plaseboya kıyasla yalnızca primer sağlık durumu veya fiziksel aktivite sonuçlarını karşılamada başarısız olmadı, aynı zamanda beklenmedik olumsuz sonuçlarla da ilişkilendirildi. Şaşırtıcı bulgu, bu popülasyonda GDF-15'in [büyüme farklılaştırma faktörü-15] 15 (growth differentiation factor-15) ponsegromab ile nötralize edilmesinin aslında kalp yetmezliği olaylarının kötüleşme riskini iki kattan fazla artırmasıydı.

Çalışma

Araştırmacılar, Ponsegromab'ın kanserli hastaların tedavisindeki başarısına dayanarak kalp yetmezliği olan bir popülasyonda GDF-15 düzeylerini düşürüp düşüremeyeceğini görmek için GARDEN-TIMI

74 adlı uluslararası, çok merkezli bir kavram kanıtlama çalışması yürüttüler.

- Bu köklü biyomarkerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri, daha yüksek kalp yetmezliği semptom yükü, daha fazla fiziksel bozukluk ve olumsuz kalp yetmezliği sonuçları riskinin artmasıyla ilişkilidir.
- Kardiyovasküler ölüm ve kötüleşen kalp yetmezliği bileşik sonlanım noktasının kümülatif insidansı, 22. hafta itibarıyla ponesgromab kohortunda %19,8 iken, plasebo grubunda %11,6 idi (tehlike oranı [HR], 2,24; %90 GA, 1,43-3,50). Bu bulgu, esas olarak tedavi grubunun %19,3'ünde, plasebo katılımcılarının ise %9,1'inde bildirilen kötüleşen kalp yetmezliği olaylarından kaynaklanmıştır (HR, 2,84; %90 GA, 1,74-4,64).

Bu faz 2 çalışmasının bulgularını Amerika Kalp Yetmezliği Derneği'nin (HFSA)

2025 Yıllık Bilimsel Toplantısı'nın araştırma oturumunda sunuldu.

TIMI 74 önemli ve iyi yönetilmiş bir çalışma:

Ancak, doz gruplarının seçimi de dahil olmak üzere tasarımıyla ilgili bazı endişeleri dile getirilerek, daha geniş bir aralığın tercih edilebileceği ileri sürüldü.

Takip görüşmesinde, araştırmacıların farmakokinetik ve farmakodinamik modellemeye dayanarak, GDF-15'i tamamen nötralize etme amacıyla 4 haftada bir deri altına uygulanan 300 mg'lık birincil dozu seçtiklerini ve bu dozla bu hedefe ulaşıldı.

Araştırmacılar, farmakokinetik ve farmakodinamiği değerlendirmek için 100 mg ve 200 mg dozlarını dahil edildi.

- Daha kötü hasta bir grubunun terapiden daha fazla kötü hastaların faydalanabileceği öne sürüldü. Ancak, çalışma katılımcılarının adil bir şekilde ileri düzeyde hastalığa sahip olduğunu belirtildi.
- Ayakta tedavi gören kalp yetmezliği popülasyonunda, kayıtlı hastaların NT-proBNP [N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit] düzeyleri aslında oldukça yüksekti ve bu

durum klinik çalışmalara tipik olarak kaydedilenlerden daha ileri bir kalp yetmezliği popölasyonunu yansıtıyordu.

- Katılımcıların ortanca KCCQ-CSS puanı 0 ile 100 arasında 48'dir; daha yüksek sayılar daha iyi sağlık durumuna karşılık gelir. Bu sayı, kalp yetmezliği çalışmalarında tipik olarak gördölenden çok daha düşüktür ve çalışmadaki ileri kalp yetmezliği hastalarının oldukça semptomatik popölasyonunu yansıtmaktadır.

Ponsegromab üzerine yapılan önceki çalışmalar, kanser kaşeksisi ve yüksek GDF-15'i olan hastaların kilo aldığını ve fiziksel aktivitelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Yine Başka çalışmanın ana fikri bir hastalık alanından bilgi almak oldukça riskli bir hareketti.

Çalışma, yeni seçeneklere çok ihtiyaç duyan bu hastalara yardım etmek için çabalamaya devam edilmesi gerektiğini açıkça ortaya koyuyor. Araştırmacılar, Kasım 2024'te planlanan bir ara analiz sırasında GARDEN-TIMI 74'ü erken sonlandırdılar. O dönemde,

Çalışmanın sponsoru olan Pfizer, denemenin hedeflerine ulaşmasının pek olası olmadığı sonucuna vardı.

Çalışma Hasta ve yöntemi

Araştırmacılar, deneme için kalp yetmezliğı olan 433 kişiye üç doz grubundan birine rastgele atadılar. Yirmi bir kişiye 100 mg, 17 kişiye 200 mg ve 197 kişiye 4 haftada bir enjeksiyon yoluyla 300 mg ponsegromab verildi. 198 kişiye ise plasebo enjeksiyonları uygulandı.

Katılımcılar, Eylül 2022 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında 11 ülkedeki 115 merkezde çalışmaya dahil edildi.

- Tümünde yorgunluk, kaşeksi veya fonksiyonel bozukluk belirtileri mevcuttu. Medyan yaş 75, medyan vücut kitle indeksi 25 idi ve katılımcıların %29'u kaşeksi kriterlerini karşılıyordu.
- Ayrıca tüm katılımcıların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altındaydı ve medyan değeri %35'ti.

- Yetmiş sekiz katılımcı SGLT2 inhibitörü alıyordu ve %47'si başlangıçta dörtlü tedavi görüyordu.

Bulgular

- Medyan NT-proBNP düzeyi 2156 pg/mL, ortanca GDF-15 düzeyi ise 3958 pg/mL idi.
- Ponseɡromab, tüm doz ve zaman aralıklarında GDF-15 düzeylerinin %96'sından fazlasını başarıyla baskıladı.
Ayrıca, beklenen kilo alımı gerçekleşti ve başlangıç seviyesinden 22. haftaya kadar ortalama 1,4 kg artış sağlandı. Ponseɡromab, tüm doz ve zaman aralıklarında GDF-15 seviyesinin %96'sından fazlasını başarıyla bastırdı.
Ayrıca beklenen kilo alımı gerçekleşti ve başlangıç sevisinden 22. haftaya kadar ortalama 1,4 kg artış başladı.
- Biyomarkerler açısından, NT-proBNP düzeyleri başlangıçta neredeyse aynıydı (ponseɡromab grubunda 2110 pg/mL ve plasebo grubunda 2119 pg/mL). 12. haftaya gelindiğinde, tedavi grubunda düzeyler artarken, plasebo

grubunda azaldı ve ponesegromab/plasebo oranı 1,13 oldu.

Her iki gruptaki düzeyler 22. haftaya gelindiğinde azaldı

(ponesegromab/plasebo oranı 1,11).

Enflamasyon belirteci yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein,

plasebo kohortunda azalırken, ponesegromab kohortunda arttı.

22. haftada tedavi-plasebo oranı 1,53 olarak bulundu ve bu

durum, monoklonal antikor tedavisiyle bu dönemde artan bir

enflamasyon yüküne işaret etmektedir.