

# KARDIA-1 alışması: Tek Enjeksiyon Kan Basıncını 6 Ay Boyunca Düşürür

2023 AHA kongresi sunumu: 20 Kasım 2023

KARDIA-1 Faz 2 doz aralığı çalışmasında, araştırma aşamasındaki antihipertansif ajan Zilebesiran'ın (Alynlyam Pharmaceuticals) tek bir enjeksiyonu, hafif ila orta dereceli hipertansiyonu olan yetişkinlerde kan basıncını cesaret verici bir yan etki profili ile 6 aya kadar etkili bir şekilde düşürdü.

- Çalışma şunu gösteriyor: Üç ayda bir veya yılda iki kez uygulanan Zilebesiran dozları, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını etkili ve güvenli bir şekilde düşürebilir.

Bu sonuçlara göre Zilebesiran, ilaca uyumu düzeltme potansiyeline sahiptir ki bu hipertansiyonu olan kişilerde kardiyovasküler riski azaltacaktır.

*KARDIA-1 alışması, 11 Kasım 2023'de düzenlenen son Amerikan Kalp Derneđi (AHA) Bilimsel Oturumlarında sunuldu.*

Kontrolsüz hipertansiyonun morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olduğu ve etkili antihipertansiflerin mevcut olmasına rağmen hipertansiyonu olan birçok yetişkinin tedavi edilmediği ve hem küresel olarak hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde yüzde 80'e varan oranda kontrolsüz hastalığa sahip olduğu belirtildi.

- *Zilebesiran*, hepatik asialoglikoprotein reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanan ve tüm anjiyotensin peptidlerinin tek öncüsü olan Anjiyotensinojenin sentezinde bir azalmaya neden olan bir deri altı RNA müdahale terapötiği (*RNA interference therapeutic*)'dir. Hepatosit hedefli dağıtımının, ekstrahepatik anjiyotensinojen dışavurumunun korunmasına izin verebileceği, bunun da böbrek ve diğer dokulardaki hedef dışı etkileri sınırlayabileceği umulmaktadır.

- KARDIA-1 alışması, hafif ila orta dereceli hipertansiyonu olan (sistolik kan basıncı 135-160 mm Hg), tedavi görmeyen veya iki antihipertansif ilaçla stabil tedavi gören hastalarda farklı dozlarda zilebesiran'ın güvenliğini ve etkinliğini araştırdı.

## Çalışma Yöntem ve Bulguları

- Çalışmaya dört farklı zilebesiran dozundan birini (6 ayda bir 150 mg, 300 mg veya 600 mg veya 2 ayda bir 300 mg) veya plasebo almak üzere rastgele atanan bu tür 394 hasta (ortalama başlangıç sistolik kan basıncı 142 mm Hg idi) dahil edildi.
- Sonuçlar, 6 aylık takip süresi boyunca serum anjiyotensinojenin düzeyinde sürekli azalmalar (%88 ila %98 arasında) gösterdi.
- Nihai analiz 377 hastayı içeriyordu (%56 erkek, %25 Siyah).
- 24 saat boyunca ölçülen ayaktan sistolik kan basıncı, tüm zilebesiran rejimlerinde anlamlı ölçüde azalmıştır; çalışılan üç üst dozda başlangıca göre 6. aya kadar yaklaşık 10 mm Hg ve plaseboyla karşılaştırıldığında yaklaşık 14 mm Hg ortalama azalma olmuştur.

- Zilebesiran alan hastaların 6 ayda 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin  $\leq 130$  mm Hg'ye ulaşması daha muhtemeldi. Ek olarak, dört zilebesiran grubunun tamamındaki katılımcılar, hem gündüz hem de gece sistolik kan basıncında sürekli olarak önemli ölçüde daha büyük düşüşler yaşadılar.

## Yan etkileri

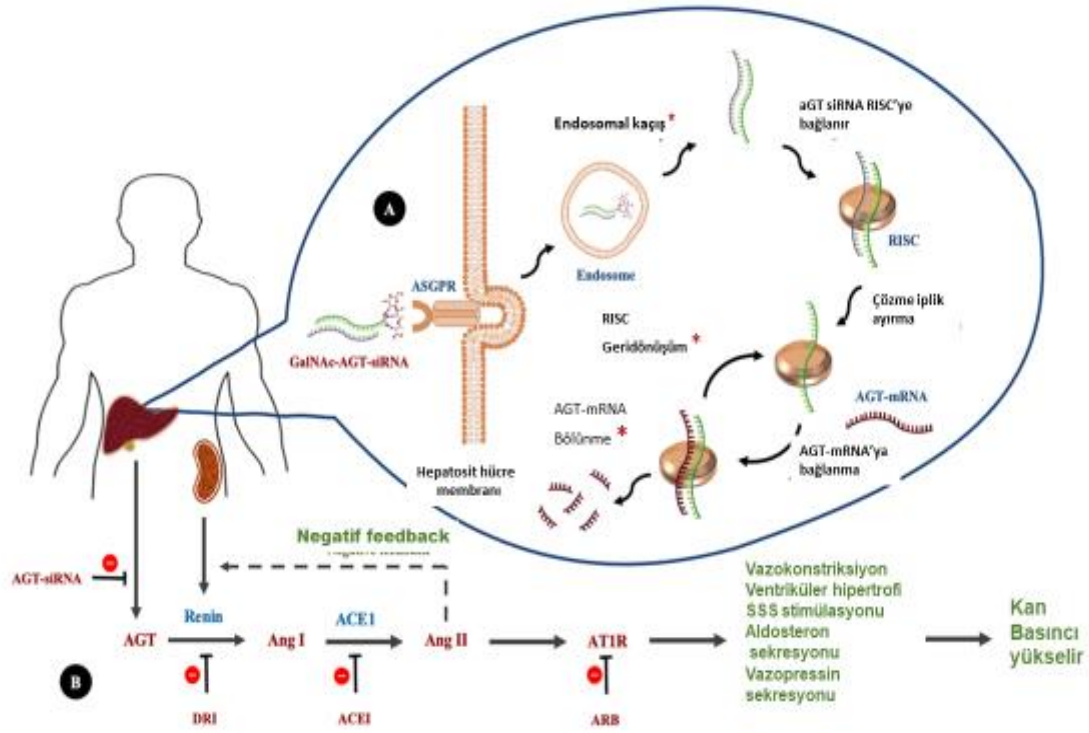
- Zilebesiran gruplarında tedavinin kesilmesine yol açan dört ciddi olmayan olumsuz reaksiyon vardı: İki ortostatik hipotansiyon, bir kan basıncı yükselmesi ve bir enjeksiyon yeri reaksiyonu.
- Hastaların %6'sında meydana gelen hiperkalemi olumsuz olaylarının çoğu hafifti, müdahale gerektirmiyordu ve genellikle tekrar ölçümle düzeldi; hiçbirisi akut böbrek hasarıyla ilişkilendirilmedi veya ilacın bırakılmasının araştırılmasına yol açmadı. Hipotansiyon olaylarının görülme sıklığı düşüktü ve böbrek veya karaciğer fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi
- Üç ayda bir 300 mg zilebesiran alan bir hastada kalp-akciğer durması nedeniyle bir ölüm yaşandı ancak bu durum ilaca bağlı olarak sınıflandırılmadı.

## Sonuç & Yorumlar

- Zilebesiran, devam eden KARDIA-2 Faz 2 çalışmasında hipertansiyon tedavisinde ek tedavi olarak değerlendirilmektedir.
- Çalışma bulguları, "artık renin anjiyotensin sistemindeki ilk adımı (anjiyotensinojen) hedefleyebileceğimizi ve bunun daha sonra 6 aya kadar güçlü ve sürekli kan basıncı düşüşüne yol açtığını ve bunun da uyumu artıracığını destekliyor.

Hastaların yalnızca yüzde 50'sinin 1 yıl sonra antihipertansif ilaç kullanmaya devam ettiği ve/veya hipertansiyonun dünya çapında 3 yetişkinden 1'ini etkilediği, ancak insanların yalnızca %20'sinin kontrol altında olduğu dikkate alındığında, eğer tedaviye uyum arttırabilirse, etkinliği arttırabilir ve belki de hedef organ hasarının bir kısmına karşı koruma sağlayabilir.

- Hipertansiyon için etkili bir şekilde tedavi edilen hasta sayısının yüksek performans gösteren ülkelerde gözlemlenen seviyelere çıkması, bugünden 2050'ye kadar 76 milyon ölümü, 120 milyon inme, 79 milyon kalp krizini ve 17 milyon kalp yetersizliği vakasını önleyebilir.



## Zilebesiran ve olası etki mekanizmaları

**Figür-** GalNAc-AGT-siRNA (A) ve RAS, araçlar, klinik etkiler ve ilaçlar (B) ile RNAi mekanizması.

\*Hepatik endozomlarda GalNAc-siRNA'nın birikmesi ve stabilitesi ve RISC geri dönüşümü, GalNAc-AGT-siRNA'nın uzun süreli biyokimyasal ve klinik etkisi ile sonuçlanır. Standart RAS ilaçları, Ang II'nin (RAS kaçıışı) aracılık ettiği negatif geri bildirimin (feedback) kaybı nedeniyle uzun süreli kullanımda renin seviyesinde telafi edici bir artışa neden olur. AGT'nin siRNA tedavisi ile neredeyse tamamen tükenmesi potansiyel olarak RAS kaçışını engelleyebilir

Kısaltmalar: ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AGT, angiotensinogen; Ang I, angiotensin I; Ang II, angiotensin II; ARB, angiotensin II receptor blocker; ASGPR, asialoglycoprotein receptor; AT1R, angiotensin II type 1 receptor; DRI, direct renin inhibitor; GalNAc, N-acetylgalactosamine; mRNA, messenger RNA; RAS, renin-angiotensin system; RISC, RNA-induced silencing complex; RNAi, RNA interference; siRNA, small interfering RNA; and SNS, sympathetic nervous system.

Kaynak: 2<https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027694>Journal of the American Heart Association. 2022;11:e027694

GalNAc-siRNA tedavileri ayrıca uzun etki süreleri nedeniyle uyumu artırma yeteneği de dahil olmak üzere başka birçok farklı avantaj da sunar. Bu kısmen onların doğal doğasından kaynaklanmaktadır, çünkü bir kez RISC'ye (RNA kaynaklı susturma kompleksi)

bağlandıklarında, nükleaz bozunmasından korunurlar, hedef haberci RNA'ların (örn. biyokimyasal ve klinik etki ([Şekil A](#))).

Ek olarak, son kanıtlar, GalNAc-siRNA'nın hepatik endozomlar gibi asidik hücre içi bölümlerde birikmesinin ve stabilitesinin, tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra aylarca rezervuar görevi görerek uzun süreli etkilerine önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir. siRNA terapötiklerinin bu uzun etki süresi, 24 saatlik daha iyi kan basıncı kontrolüne dönüşebilir ve bu da daha iyi kardiyovasküler sonuçlarla sonuçlanmalıdır.

Zilebesiran (eski adıyla ALN-AGT01) ile yakın zamanda sonuçlanan faz I çalışmaları, tek bir SC dozundan (800 mg) sonra dolaşımdaki anjiyotensinojenin 6 ay boyunca >%90 oranında azaldığı, dolaşımdaki anjiyotensinojende en yüksek azalma  $\approx$ 3 haftadan sonra meydana gelen uzun vadeli kalıcı bir etkiyi doğrulamaktadır. Tek doz zilebesiran (800 mg) sonrasında 24 saatlik ambulatuvar sistolik kan basıncının 8 haftada >15 mm Hg azalmasıyla kan basıncında sürekli düşüşler de gözlemlendi.

Ayrıca zilebesiran iyi tolere edilmiş, yalnızca hafif-orta şiddette enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (n=5/56) olmuş ve tedaviye bağlı ciddi yan etkiler, hipotansiyon veya böbrek veya karaciğer fonksiyonunda anlamlı değişiklikler görülmemiştir.