

Lepodisiran: Lp(a) İçin (İleriye Doğru İlerleyen) Yeni İlaç (ALPACA ClinicalTrials)

Lipoprotein (a) 'daki başlangıç düzeyine doza-bağımlı düşüş 60.günde başlayan düşüş kesintisiz devam etmiştir

Yeni bir küçük-müdahale eden si(*small-interfering*)-RNA molekülü olan Lepodisiran (Eli Lilly) ile faz 2 çalışmasında elde edilen lipoprotein(a) (Lp[a])'daki kayda değer ve sürekli düşüşler, devam eden çalışmalarda beklenen tedavi faydasının doğrulanması durumunda, rezidüel kardiyovasküler riskin yönetiminde önemli bir sıçramaya işaret edebilir.

- Lepodisiran, tek dozdan 360 gün sonra Lp(a) düzeyini yaklaşık %90 oranında azalttı ve 180 gün sonra ikinci bir doz uygulandığında daha da uzun bir süre boyunca benzer bir baskılama derecesi sağladı.

Bu sonuçlara dayanarak, devam eden faz 3 kardiyovasküler sonuç çalışmalarının

tamamlanması artık bu tedavilerin morbidite ve mortaliteyi azaltıp azaltamayacağını

belirlemek için kritik bir araştırma önceliği durumuna gelmiştir.

Lipoprotein (a) Kontrol edilmesi Zor Bir Kardiyovasküler Risk Faktörü

Amerika Birleşik Devletleri'nde hem kardiyovasküler olaylar hem de her türlü ölüm için bir risk markeri olan yüksek Lp(a)'ya sahip yaklaşık 64 milyon kişi (yaklaşık 5 kişiden biri) bulunmaktadır. Yüksek Lp(a) onlarca yıldır önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinmektedir, ancak onaylı bir tedavi yoktur.

- Bu doz aralığı çalışmasında, 40 yaş ve üzeri olan (ortalama yaş yaklaşık 63 idi) ve başlangıç serum Lp(a) konsantrasyonu en az 175 nmol/L olan 320 hasta, her biri iki enjeksiyon içeren beş gruptan birine rastgele ayrıldı: Başlangıçta ve 180. günde uygulanan 16 mg, 96 mg veya 400 mg lepodisiran dozları; başlangıçta uygulanan 400 mg lepodisiran dozu ve 180. günde uygulanan plasebo dozu; veya iki plasebo dozu.

İlk dozdan sonra 540 gün boyunca takip edilen hastalara ait etkililik ve güvenlik verileri 2025 ACC Bilimsel Oturumu'nda sunulmuş ve eş zamanlı olarak New England Journal of Medicine'de yayınlanmıştır (Özeti aşağıda).

- Lp(a) seviyesinin primer son noktası için, iki 400 mg grubu birleştirildiğinde 60. günden 180. güne kadar ortalama azalma %93,9'du. Her iki 400 mg grubunda da başlangıç seviyesinden yaklaşık 30. günde dik bir düşüş elde edildi ve bu seviye 180 gün boyunca değişmeden kaldı.
- Lepodisiranın daha düşük dozlarıyla *doza bağımlı bir etki* oluşturuldu.
- Başlangıçtan itibaren dik ve hızlı bir düşüşün ardından, ortalama **Lp(a) dip noktası yaklaşık 60. günde meydana geldi** ve bu tarihte 16 mg grubunda başlangıç seviyesine göre ortalama düşüş yaklaşık %45'e, 96 mg grubunda ise yaklaşık %80'e ulaştı. 60 gün sonra yavaş bir yukarı tırmanış oldu, ancak 180. günde bile ortalama düşüş 16 mg grubunda yaklaşık %30 ve 96 mg grubunda neredeyse %70'ti.

En önemli bulgu: Lp(a)'da Sürdürülebilir, Kalıcı

Azalmalar

- İki doz 400 mg grubunda, ikinci dozdan yaklaşık 60 günde ilk dip noktasından sonra sonra 240. günde, azalma %96,8 ile ikinci bir dip noktası meydana geldi; bu düşüş 360. günde, %91,0 idi.
- 540. günde veya ikinci dozdan 360 gün sonra, başlangıç seviyesine göre azalma %74,2 idi.
- 180. günde plasebo alan tek doz 400 mg grubunda, Lp(a) düzeyleri sonraki 360 gün boyunca yavaşça yükseldi ancak lepodisiran dozundan 540 gün sonra başlangıç değerinin %53,4 altında kaldı.
- Sekonder bir son nokta olan **apolipoprotein B'deki değişim**, her iki 400 mg grubunda da 180. günde başlangıç seviyesinden yaklaşık %12 daha düşüktü. İki doz 400 mg grubunda, dip nokta yaklaşık 240. günde başlangıç seviyesinden %15 daha düşüktü ve 540. günde hala %12,9 daha düşüktü.
- Tek doz 400 mg grubunda, apolipoprotein B 540. günde neredeyse başlangıç seviyesine dönmüştü ve plasebo grubunda, apolipoprotein B 540 günlük takip boyunca mütevazı bir şekilde ancak anlamsız tırmandı.

Lepodisiran ile tedavi edilen hastaların çok azı Lp(a) seviyelerinde önemli bir azalma elde edemedi.

Sadece bir hasta —plasebo grubunda— çalışmadan çekildi. Hastaların %11,6'sında görülen enjeksiyon yeri reaksiyonları, lepodisiran ile ilişkili en yaygın yan etkilerdi. Normalin üst sınırının üç katından fazla olarak tanımlanan yükselmiş karaciğer enzimleri, hastaların %3-5'inde gözlemlendi. Bu yan etkilerin her ikisi de hafif ve geçiciydi.

Başlangıçta, medyan Lp(a) yaklaşık 250 nmol/L idi. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri iyi kontrol edildi. Katılımcıların %80'inden

fazlası, bir çalışma sınırlaması olarak nitelendirilen Beyazdı ve yaklaşık %40'ı kadındı.

Lepodisiran, karaciğere ulaşarak siRNA'nın etkisi Lp(a)'yı kodlayan haberci (*messenger*) RNA'yı parçalamak için tasarlanmıştır. Etkisi çığır açıcı olsa da rakipleri vardır. Şu anda klinik geliştirme aşamasında olan *Muvalaplin* adı verilen oral bir tedavi de dahil olmak üzere Lp(a)'yı bloke etmeye yönelik çeşitli stratejiler umut vad ediyor.

Lepodisiran — A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a)

Steven E. Nissen, M.D. [_____](#), Wei Ni, Ph.D., Xi Shen, Ph.D., Qiuqing Wang, M.S., Ann Marie Navar, M.D., Ph.D., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D., Kathy Wolski, M.P.H., Laura Michael, Ph.D., Axel Haupt, M.D., and John H. Kreg, M.D., for the ALPACA Trial Investigators*

Published March 30, 2025

DOI: 10.1056/NEJMoa2415818

Lepodisiran — Lipoprotein(a)'yı Hedef Alan Uzun Süreli Küçük Müdahaleci Bir RNA

ÖZET

Arka plan- Yükselmiş lipoprotein(a) konsantrasyonları aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir. Hepatik lipoprotein(a) sentezini hedefleyen uzun süreli, küçük müdahaleci bir RNA olan lepodisiranın güvenliği ve etkinliği bilinmemektedir.

Metodlar

Katılımcıları 1:2:2:2 oranında rastgele atayarak başlangıçta ve 180. günde 16 mg, 96 mg veya 400 mg dozda lepodisiran, başlangıçta 400 mg dozda lepodisiran ve 180. günde plasebo veya başlangıçta ve 180. günde plasebo olmak üzere tüm dozları deri altı enjeksiyon yoluyla uygulandı.

- Başlangıçta 400 mg dozda lepodisiran alan iki grubun verileri primer analiz için bir araya getirildi. Primer son nokta, 60. günden 180. güne kadar olan dönemde serum lipoprotein(a) konsantrasyonunda başlangıçtan itibaren zaman ortalamalı yüzdelik değişim (plasebodan lepodisiran farkı [yani, plaseboya göre ayarlanmış]).

Bulgular

Toplam 320 katılımcı randomize edildi; medyan bazal lipoprotein (a) konsantrasyonu litre başına 253,9 nmol idi. 60. günden 180. güne kadar serum lipoprotein(a) konsantrasyonunda başlangıç değerine göre plasebo ayarlı zaman ortalamalı yüzdelik değişim, 16 mg lepodisiran grubunda -40,8 yüzde puanı (95% güven aralığı [GA], -55,8 ila -20,6), 96 mg grubunda -75,2 yüzde puanı (95% GA, -80,4 ila -68,5) ve birleştirilmiş 400 mg gruplarında -93,9 yüzde puanı (95% GA, -95,1 ila -92,5) idi. 30. günden 360. güne karşılık gelen değişim sırasıyla 16 mg, 96 mg, 400 mg-plasebo ve 400 mg-400 mg

doz gruplarında -41,2 yüzde puanı (95% CI, -55,4 ila -22,4), -77,2 yüzde puanı (95% CI, -81,8 ila -71,5), -88,5 yüzde puanı (95% CI, -90,8 ila -85,6) ve -94,8 yüzde puanı (95% CI, -95,9 ila -93,4) olmuştur.

Araştırmacılar tarafından lepodisiran veya plasebo ile ilişkili olduğu düşünülmeyen ciddi yan etkiler 35 katılımcıda meydana gelmiştir.

En yüksek lepodisiran doz grubundaki katılımcıların %12'sine kadarında (69 kişiden 8'inde) doz bağımlı, genellikle hafif enjeksiyon yeri reaksiyonları meydana geldi.

30. günden 360. güne karşılık gelen değişim sırasıyla 16 mg, 96 mg, 400 mg-plasebo ve 400 mg-400 mg doz gruplarında -41,2 yüzde puanı (95% CI, -55,4 ila -22,4), -77,2 yüzde puanı (95% CI, -81,8 ila -71,5), -88,5 yüzde puanı (95% CI, -90,8 ila -85,6) ve -94,8 yüzde puanı (95% CI, -95,9 ila -93,4) olmuştur. Araştırmacılar tarafından lepodisiran veya plasebo ile ilişkili olduğu düşünülmeyen ciddi yan etkiler 35 katılımcıda meydana gelmiştir. En yüksek lepodisiran doz grubundaki katılımcıların %12'sine kadarında (69 kişiden 8'inde) doz bağımlı, genellikle hafif enjeksiyon yeri reaksiyonları meydana geldi.

Sonuçlar-

Lepodisiran, lipoprotein(a)'nın ortalama serum konsantrasyonlarını uygulamadan 60 ila 180 gün sonra azalttı