

LIBerate-HR trial

Yeni bir PCSK9 İnhibitörü LDL'yi %50 Düşürdü

yeni bir faz 3 çalışma sonuçları Yeni, üçüncü nesil bir PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitörü olan Lerodalcibep'in, kardiyovasküler hastalığı (KVBH) olan veya yüksek risk taşıyan hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) 1 yıl sonra %50'den fazla azalttığını gösterdi

Statin veya statin artı ezetimib ile eş zamanlı tedaviye rağmen, daha yeni, daha zorlayıcı LDL hedefleri plasebo ile yalnızca %16'ya karşı lerodalcibep alan hastaların %90'ında bulunuyordu

Bu sonuçlar yeni PCSK9 inhibitörünün, pratikte doktorlara daha küçük hacimli, aylık olarak uygulanabilen, monoklonal antikorların her 2 haftada bir enjeksiyonuna alternatif olan ve küçük müdahaleci RNA" (small interfering RNA) ilaçları ile karşılaştırıldığında muhtemelen LDL kolesterolü düşürmede daha etkili olan daha pratik bir PCSK9 antagonisti sağlayacağı umulabilir.

LIBerate-HR çalışmasının bulguları Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Bilimsel Oturumu 2024'te sunuldu.

Ek Tedavi Gerekli

İlk hedef LDL-K'de en az %50'lik bir azalma elde etmektir.

- ACC, Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği, KVBH'li veya miyokard enfarktüsü veya inme açısından çok yüksek risk altında olan hastalar için hedef olarak LDL-K'nin **55 mg/dL'yi aşmamasını** ve yüksek riskli hastalar için de **70 mg/dL'den fazla olmamasını** tavsiye etti.

Çoğu hasta statinler ve ezetimib ile bu birleşik hedefe ulaşamaz ve ek tedaviye ihtiyaç duyar, ve öyle görünüyor ki tedavi ne kadar erken verirse o kadar iyi olacaktır.

Lerodalcibep düşük dozda (1,2 mL) aylık enjeksiyon olarak verilir ve diğer LDL-K düşürücü seçeneklerden daha pratik uygulamaya uygundur:

- Ayda bir kez cilt altına uygulanabilen ve, buzdolabında saklanmasına gerek olmayan rafta saklanabilen küçük hacimli bir moleküldür ve onunla seyahat koşullarında hasta yanında taşıyabilir.

Çalışma Protokolü, Hastalar ve Sonuçlar

- **LIBerate-HR**, 11 ülkedeki 66 merkezdeki KVH'li veya miyokard enfarktüsü veya inme açısından yüksek veya çok yüksek risk taşıyan 922 hastayı içeriyordu. Hastaların yarısından fazlası (%52) risk içindeki kategoriye girdi. Katılımcıların ortalama yaşı 64,5 idi, %77'si beyazdı ve özellikle %45'i kadındı.
 - Yaklaşık %84'ü statin, %16,6'sı ezetimib kullanıyordu, dörtte birinde diyabet vardı ve %10'unda daha şiddetli kalıtsal ailesel hiperkolesterolemi (FH) vardı.
 - Hastalar, 52 hafta boyunca aylık 300 mg (1,2 mL) deri altı lerodalsibep (n = 615) veya plasebo (n = 307) enjeksiyonu almak üzere rastgele atandı.
- Başlangıçta ortalama LDL-K; plasebo grubunda 116,9 mg/dL ve tedavi grubunda 116,3 mg/dL idi. Ortak primer etkililik son noktaları, 52. haftada LDL-K'de başlangıca göre değişim yüzdesi ve 50 ve 52. haftaların ortalamasıydı (en yüksek ve en düşük dozun ortalaması).
- Plasebo ile karşılaştırıldığında lerodalsibep, LDL-K'yi 52. haftada %56,19 (P < 0,0001) ve ortalama 50/52 haftada %62,69 (P < 0,0001) azaltmıştır.
- Mutlak düşüşler 52. haftada 60,6 mg/dL ve ortalama 50/52. haftada 74,5 mg/dL idi.

Temel Kural: LDL-K'nin her 40 mg/dL düşürülmesinin, majör olumsuz KV olayları [MACE (major adverse cardiovascular events)]' önemli %20-23 oranında azalttığına dair bir tür pratik kural vardır. Buna göre 52. haftada LDL-K'yi başlangıç düzeyine göre 60 mg/dL düşürerek MACE riski belki de %30 veya %35 oranında azalıyor.

- Çalışma da yeni üçüncü nesil PCSK9 inhibitörü ile sağlanan fayda; cinsiyet, 65 altı, üzeri, başlangıçtaki VKİ'si medyandan küçük veya büyük, Beyaz, Siyah veya diğer ırklar, başlangıçta kullanılan statin yoğunluğu, diyabet ve FH tanısı olsun veya olmasın, alt gruplar arasında hiçbir fark yaratmadı, **tüm alt gruplar aynı faydayı elde etti.**
- Sekonder sonuçlara gelince, hastaların çoğu daha yeni, kılavuzların önerdiği daha zor LDL hedeflerine ulaştı.
- Tüm hastaların yaklaşık %94'ü, plasebo grubundaki %19'a kıyasla LDL-K'de %50 veya daha fazla bir azalma elde etti. Bu yüzdeler, yüksek KVH riski taşıyanlar için %90'a karşı %12 ve KVH'si olan veya KVH için çok yüksek risk taşıyanlar için %96'ya karşı %21 idi.
- **Tedavi ayrıca yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterolü (non-HDL kolesterol [total kolesterol – HDL = 130 mg/dL]) %47, apolipoprotein B'yi %43 ve Lp(a)'yı %33 oranında azalttı.**
- Lerodalsibep iyi tolere edildi; en az bir olumsuz olay görülen hasta sayısı (%71,6'ya karşı %68,1) plaseboya benzerdi; en az bir ciddi olumsuz olay görülen hasta sayısı da (%12,4'e karşı %13,4) aynıydı. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları hafif ila orta derecelidir.
- Bu reaksiyonlara bağlı olarak tedaviyi bırakma oranlarında herhangi bir fark yoktu (tedavi için %4,2 ve plasebo için %4,6).

- *Bu yılın sonuna doğru başlayacak daha büyük ve daha uzun bir çalışma, lerodalcibep ile görülen LDL-K düşürücü miktarın kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma anlamına gelip gelmediğini belirleyecektir. Şirket önümüzdeki 2-4 ay içinde ABD Gıda ve İlaç İdaresi'ne (FDA) onay başvurusunda bulunmayı planlıyor.*