

VICTORION-INITIATE Trial

Daha erken Inclisiran Daha iyi Uzun Dönem LDL Azaltmaları Sağlar

Yeni bir "gerçek dünya" çalışmasında, tedavinin erken evresinde kısa etkileşimli RNA (*short interfering RNA*) ajanı olan inclisiran kullanılarak yapılan bir stratejiyle kolesterolün düşürülmesinin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olan hastalarda, olağan bakıma kıyasla, uzun vadede düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinde önemli ölçüde daha iyi azalmaya yol açtığı ortaya çıktı.

"İlk inclisiran" birinci kolundaki hastaların çoğu 330. günde LDL hedeflerine ulaşırken, olağan bakım kolundaki çok az hasta bu hedeflere ulaştı.

Sonuçlar, inclisiran'ı **tedavi yolunda daha erken başlatmanın** klinik değerini ortaya koyuyor ve ASKVH'li ABD hastaları için olağan bakımın düzeltilmesine yönelik acil ihtiyacın altını çiziyor.

Çalışma 6 Nisan'da 2024 Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin Yıllık Bilimsel Oturumunda sunuldu. Eş zamanlı olarak Journal of the American College of Cardiology'da yayımlandı (özetini aşağıda sunulmuştur).

ACC toplantısında çalışmanın tartışmacısı : Çalışma Yüksek riskli hastaların şaşırtıcı derecede yetersiz tedavisine ilişkin önemli bir örnek sunuyor ve bunu yenilikçi bir yaklaşımla birleştiriyor; Şu anda çok az kullanılan ancak çok önemli bir etkiye sahip olabilecek bu yeni yaklaşımın kullanıma sunulması bekleniyor

Kongre sunumunda, ASKVH hastalarında kardiyovasküler sonuçları düzeltmek için kapsamlı kanıtların **LDL düzeyinin yoğun düşürülmesini** desteklediğini ve kılavuzların, bireysel riske bağlı olarak **< 55 mg/dL veya < 70 mg/dL'lik** LDL hedeflerini önerdiği belirtildi.

Bununla birlikte, ASKVH'li ABD'li hastaların çoğu, klinik atalet, ilaç tedavisine uyumsuzluk ve yan etkiler ve/veya sağlık hizmetlerine zayıf erişim gibi faktörler nedeniyle bu hedeflere ulaşamamaktadır.

inclisiran, Hepatik proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) üretimini inhibe eder ve LDL reseptör ekspresyonunu ve LDL kolesterol (LDL-C) klirensini artırır.

- **Yılda iki kez subkutan** dozlama programıyla LDL'yi yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir.

VICTORION-INITIATE çalışmasında, temsili ABD klinik ortamlarında, ASKVH'li hastalarda, maksimum tolere edilen statinlere rağmen LDL-C < 70 mg/dL'ye ulaşamayan hastalarda hemen eklenen inclisiran'ın önce tedavi stratejisi ile olağan bakım karşılaştırılmıştır.

- Çalışma, ASKVH öyküsü olan ve LDL > 70 mg/dL veya yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein (non-HDL) kolesterolü > 100 mg/dL ve açlık trigliseridleri < 500 mg/dL olan, maksimum tolere edilen statin tedavisi alan veya belgelenmiş statin intoleransı olan 450 hastayı içeriyordu. Hastaların medyan yaşı 60'lı yaşların ortası ile üstü arasındaydı; %30'u kadındı, %12-%14'ü Afrika kökenli Amerikalıydı, %14-%17'si Latin kökenliydi ve %25'inin statin intoleransı geçmişi vardı. Başlangıçtaki ortalama LDL 97 mg/dL idi. Yönetici doktorlar laboratuvar/lipid sonuçlarını temin ettiler ve AHA/ACC kılavuzlarını takip etmeleri ve kendi takdirlerine bağlı olarak tedaviler eklemeleri teşvik edildi.
- Sonuçlar, 330. günde, başlangıçtan itibaren LDL'deki ortalama değişimin, normal bakım ile **%-7,0** ile karşılaştırıldığında, ilk inclisiran stratejisiyle **%-60,0** olduğunu gösterdi (P < 0,001).

İlk olarak inclisiran stratejisi, statinin kesilmesi açısından olağan bakımdan daha aşağı değildi. Aslında, Inclisiran'ı ilk kullanan hastaların statinleri bırakma olasılıkları daha düşüktü (olağan bakım kolunda %6'ya karşılık %16,7).

- 330. günde, inclisiran birinci kolundaki hastaların önemli ölçüde daha büyük bir oranı, normal bakım koluyla karşılaştırıldığında < 70 mg/dL (%81,8'e %22,2) veya < 55 mg/dL (%71,6'ya %8,9) LDL hedeflerine ulaştı.
- *Arka plan tedavisindeki değişiklikler*, inclisiran birinci gruptaki hastaların %88,4'ünün ve olağan bakım grubundaki hastaların %73,4'ünün 330. günde tek arka plan tedavisi olarak statin aldığını gösterdi.
- Olağan bakım grubundaki hastaların yalnızca %12,6'sı Ezetimib, anti-PCSK9 monoklonal antikolar (Mab'ler) ve/veya Bempedoik asit ile kombinasyon halinde statinler aldı ve yalnızca %2,5'i eşzamanlı statinler olmaksızın PCSK9 MAb aldı.
- Olumsuz olaylardaki tek fark **enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıydı**; altı hasta enjeksiyon bölgesi reaksiyonları nedeniyle inclisiran tedavisini bıraktı, kontrol grubunda ise hiçbiri yoktu.

Çalışmanın, gerçek dünyadaki ABD klinik uygulamalarının bir kontrol karşılaştırmacı olarak kullanılmasıyla, genel ABD nüfusunu daha doğru bir şekilde temsil etmek üzere tasarlandığı belirtildi. Ancak olağan bakım kolunda lipit tedavisi kullanımındaki eksikliğin ve yoğunlaşmanın, statin dışı tedaviye sınırlı erişimi olan, yetersiz kaynaklara sahip bir popülasyonu yansıtmadığını belirlemek için daha fazla analiz yapılmasını gerektiriyor.

inclisiran'ın sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından yönlendirildiği için yüksek bir uyum oranına sahip olduğunu, dolayısıyla dozların 1. gün, 90. gün ve ardından 6 ay sonra planlandığını belirtildi. Bu çalışmadaki hastaların en az yüzde 80'inin çok yüksek risk kategorisine girdiği belirtildi. Hedef LDL < 55 mg/dL alınarak tedavi ortalama LDL seviyeleri 97 mg/dL ile başladı.

- **Çalışmanın pratiğe önemli bir mesajı:** Klinik kardiyologlar, (1) hastalara LDL'yi hedef seviyelere indirmenin aciliyetini açıklamalı ve bu nedenle daha iyi bir iş yapılması gerektiğini söylemeli. (2) Inclisiran olaydan hemen sonra daha erken başlanabilir. Yani, bir hasta taburcu edildiğinde, ileride başka bir tedavinin ekleneceğini beklemek yerine, daha hastane çıkışında LDL'sinin kontrol altına alınacağını bilebilir. Neticede bu yaklaşım, bu tedavinin daha erken başlatılabilmesi daha kötü sonuçları beklememek için büyük bir fırsat olacaktır.

An Inclisiran First Strategy vs Usual Care in Patients with Atherosclerosis

Michael J. Koren, Fatima Rodriguez, Cara East, Peter P. Toth, Veena Watwe, Cheryl A. Abbas, Samiha Sarwat, Kelly Kleeman, Biswajit Kumar, Yousuf Ali, and Naseem Jaffrani

J Am Coll Cardiol. Apr 06, 2024. Epublished DOI: [10.1016/j.jacc.2024.03.382](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.382)

Aterosklerozlu Hastalarda Olağan bakıma karşı Önce Inclisiran Önce Stratejisi

Özet

Arka plan- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKH) olan çoğu hasta, kılavuza yönelik düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) hedeflerine ulaşmada başarısız olur. Yılda iki kez kullanılan inclisiran, statinlere eklendiğinde LDL-K'yi yaklaşık %50 azaltır.

Amaç- "Önce inclisiran" uygulama stratejisinin etkinliğini değerlendirmek (maksimum tolere edilen statinleri almanıza rağmen LDL-C <70 mg/dL'ye ulaşamadığında hemen inclisiran eklenmesi) için ASKVHli ABD hastalarında temsili olağan bakımın karşılaştırılması.

Metodlar- Prospektif, pragmatik olarak tasarlanmış bir çalışma olan VICTORION-INITIATE, hastaları tek başına olağan bakıma karşı 1:1 oranında inclisiran (0, 90 ve 270. Günlerde 284 mg) artı olağan bakım (tedavi eden doktorun takdirine bağlı olarak lipit tedavisi) ile randomize etti.

- Primer sonlanım noktaları, LDL-K'de başlangıca göre yüzde değişim ve statini bırakma oranlarıydı.

Bulgular- 450 hasta randomize edildi (%30,9 kadın, %12,4 Siyah, %15,3 Hispanik); ortalama başlangıç LDL-C 97,4 mg/dL.

- "Önce inclisiran" stratejisi, başlangıçtan 330. güne kadar LDL-K'de normal bakıma kıyasla önemli ölçüde daha büyük düşüşlere yol açtı (%60,0'a karşı %7,0; $p<0,001$).
- "Önce inclisiran" (%6,0) ile statini bırakma oranları, olağan bakım (%16,7) ile karşılaştırıldığında daha düşük düzeyde değildi.
- Daha fazla "Önce inclisiran" hastası, normal bakıma kıyasla LDL-K hedeflerine ulaştı (<70 mg/dL: %81,8'e karşı %22,2; <55 mg/dL: %71,6'ya karşı %8,9; $p<0,001$).

- Tedaviyle ortaya çıkan olumsuz olay (TEAE [*Treatment-emergent adverse event*]) ve ciddi TEAE oranları, tedavi stratejileri arasında benzer şekilde karşılaştırıldı (sırasıyla %62,8'e karşı %53,7 ve %11,5'e karşı %13,4).
- Tedavinin kesilmesine neden olan enjeksiyon bölgesi TEAE'leri ve TEAE'ler, olağan bakıma göre "*önce inclisiran*" ile daha sık meydana geldi (sırasıyla %10,3'e karşı %0,0 ve %2,6'ya karşı %0,5).
- **Sonuçlar-** "*Önce inclisiran*" uygulama stratejisi, statin kullanımını caydırmadan veya yeni güvenlik endişelerini artırmadan, olağan bakımla karşılaştırıldığında LDL-C'de daha fazla düşüşe yol açtı.