

SHASTA-2 Study

Plozasiran ile Önemli Trigliserit Azaltımı

(Bir Faz 2 çalışma)

Akut pankreatit riski taşıyan trigliserit düzeyleri ciddi derecede yüksek olan hastalarda, araştırma ilacı Plozasiran, faz 2 SHASTA-2 çalışmasında trigliserit düzeylerinde önemli düşüşler sağlamıştır. Plzasiran alan hastaların çoğunda trigliserit düzeylerinde akut pankreatit riskinin < 500 mg/dL eşiğine kadar düşüş görülmüştür.

- Çalışmada ilacın güvenlik profili genel olarak olumlu olsa da, diyabetli hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolde (LDL-K) artış ve glisemik kontrolde geçici bir düşüş ile ilişkilendirildi.
- Plozasiran, pankreatit riskinin artmasıyla ilişkili eşiğin altındaki trigliserit düzeylerinde önemli düşüşlere neden oldu.

SHASTA-2 çalışmasını 7 Nisan'da Atlanta, Georgia'da düzenlenen Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin Yıllık Bilimsel Oturumunda sundu. Sonuçlar eş zamanlı olarak çevrimiçi olarak JAMA Cardiology'de yayınlandı (yayının özeti aşağıda sunulmuştur).

Trigliserideminin Önemi

Tahminen 5 ABD'li yetişkinden 1'inde ve 60 yaş ve üzeri yetişkinlerin 5'te 2'sinden fazlasında, > **150 mg/dL** olarak tanımlanan ve koroner arter hastalığına katkıda bulunan yüksek trigliseritler bulunmaktadır. Trigliserit düzeylerinin > **500 mg/dL** olması olarak tanımlanan şiddetli hipertrigliseridemi de pankreatite neden olabilir.

- Plozasiran, karaciğerin trigliseritleri vücuttan temizleme yeteneğini engelleyen **apolipoprotein C-III** (ApoC-III) proteinini hedef alan; araştırma amaçlı bir **RNA müdahale (RNA interference) tedaci edicidir**. ApoC-III üretimini azaltarak çalışır, böylece karaciğerin trigliserit klirensini artırmasını sağlar.

- **SHASTA-2 çalışması** şiddetli hipertrigliseridemisi olan 229 hastayı içeriyordu. Başlangıçta ortalama trigliserit seviyeleri 900 mg/dL idi. Çoğu katılımcı ayrıca şu risk faktörlerinden en az üçüne sahipti: Kardiyovasküler hastalık (KVH) geçmişi veya yükselmiş KVH riski, diyabet, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve yüksek vücut kitle indeksi.
- Hastalar rastgele dört gruptan birine atandı: Üç gruba, üç dozdan biri (10 mg, 25 mg veya 50 mg) iki plozasiran enjeksiyonu uygulandı; dördüncü gruba iki kez plasebo enjeksiyonu yapıldı. İlk enjeksiyon 1. günde, ikincisi ise 12. haftada yapıldı.
- Çalışmanın primer son noktası, çalışmaya girişten 24 haftaya kadar açlık trigliserit seviyelerindeki değişiklikti. Bu oran, plasebo alan hastalarda %17'ye kıyasla plozasiran ile tedavi edilen hastalarda %74 oranında azaldı.

- 48. haftada, plozasiran'ın en yüksek dozunu alan hastalarda ortalama azalma %58 iken, plasebo alan hastalarda bu oran %7 idi. 48. haftada, en yüksek dozda plozasiran alan hastalarda ApoC-III düzeyleri ortalama %48 oranında azalırken, plasebo grubunda ApoC-III düzeyleri %4 arttı.
- 24. haftada, plozasiran'ın daha yüksek dozlarını (25 mg veya 50 mg) alan hastaların %90'ından fazlasının trigliserid seviyeleri < 500 mg/dL'ye düştü. 48. haftada, bu hastaların %77'sinin trigliserid seviyeleri hala < 500 mg/dL idi.
- ***ApoC-III ve trigliseridlerdeki anlamlı ve kalıcı doza bağlı azalmalar, hastaların ikinci doz plozasiran almalarından sonra 48. haftaya veya 36 haftaya kadar devam etti.***

Diğer lipit parametreleri açısından, plozasiran ile 24. haftada **HDL-K seviyesinde doza bağlı ve anlamlı artışlar** gözlemlendi ve bu artışlar 48. haftaya kadar anlamlı kaldı.

- Fakat ilaç, aynı zamanda ikinci dozdan sonra zirveye çıkan **LDL-C düzeyinde doza bağlı artışlarla da ilişkilendirildi**. En yüksek dozu (50 mg) alanlarda, LDL-K'deki plaseboya göre düzeltilmiş artış %60 idi. LDL-K 24 haftadan sonra istikrarlı bir şekilde azaldı ve 48. haftadaki plasebo değerlerinden önemli ölçüde farklı değildi.

Çalışmanın şimdi 25 mg'lık dozla bir faz 3 çalışması planlanıyor.

LDL-K seviyelerinde artış üzerine görüşler

plozasiran ile LDL-K'nin neden arttığını merak edildi.

ACC'nin son klinik araştırmaları oturumunda: Çalışmanın tartışıcısı, Apo C-III fonksiyon kaybı mutasyonlarının, LDL-K seviyelerinde önemli değişiklikler olmaksızın düşmüş trigliserit seviyeleri ve azalmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğunu kaydetti. Araştırmacılar plozasiran'ın etki mekanizmasının bir parçası olarak LDL-K artışının beklenebileceğini ancak bunun statinler veya PCSK9 inhibitörleri ile tedavi edilebileceğini söyledi.

Ayrıca, LDL-K düzeyindeki artışların, trigliserit, kalan (*remnant - artık*) kolesterol ve HDL-olmayan kolesterol düzeylerinde meydana gelen azalmalar ve ilaçla görülen ApoB düzeyindeki artışın olmaması ile dengelenebileceği öne sürüldü.

Glisemik durum konusunda, ApoC-III'ün glisemik kontrol üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğuna dikkat çekildi. Dolayısıyla ApoC-III inhibisyonu glisemik kontrolde bir azalmaya neden olmamalıdır. Bu ilacın glisemik kontrol üzerinde uzun vadeli zararlı bir etkisi görünmüyor ve ApoC-III gen varyantlarının taşıyıcılarının glisemik kontrolle ilgili sorunları yoktur.

Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia

The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial

Daniel Gaudet; Denes Pall; Gerald F. Watts; et al Stephen J. Nicholls; Robert S. Rosenson; Karen Modesto; Javier San Martin; Jennifer Hellowell; Christie M. Ballantyne,

Şiddetli Hipertrigliseridemi için Plozasiran (ARO-APOC3)

SHASTA-2 Randomize Klinik Araştırması

Özet

Önemi- Şiddetli hipertrigliseridemi (şHTG), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), alkolsüz steatohepatit ve akut pankreatit riskinin artmasına neden olur. Mevcut tedavilere rağmen, kalıcı ASKVH ve şHTG'den kaynaklanan akut pankreatit ile ilişkili morbidite devam etmektedir.

Amaç- APOC3 hedefli küçük girişimci RNA (siRNA) ilacı olan plozasiran'ın tolere edilebilirliğini, etkinliğini ve dozunu belirlemek, trigliserit ve apolipoprotein C3 (APOC3, trigliserit metabolizmasının düzenleyicisi) seviyelerini düşürmek ve şHTG'li hastalarda bunun diğer lipid parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek.

Tasarım ve Katılımcılar- Şiddetli Hipertrigliseridemili Yetişkinlerde ARO-APOC3'ü Değerlendirme Çalışması (SHASTA-2), şHTG'li yetişkinleri 31 Mayıs 2021'den 31 Ağustos 2023'e kadar ABD, Avrupa, Yeni Zelanda, Avustralya ve Kanada'daki 74 merkezde kaydeden plasebo kontrollü, çift kör, doz aralıklı, Faz 2b randomize bir klinik çalışmaydı. Uygun hastaların, stabil lipid düşürücü tedavi alırken açlık trigliserit seviyeleri 500 ila 4000 mg/dL aralığındaydı (litre başına milimol olarak dönüştürülür, 0,0113 ile çarpılır).

Girişimler- Katılımcılara 1. günde ve 12. haftada 2 subkutan doz plozasiran (10, 25 veya 50 mg) veya eşleştirilmiş plasebo verildi ve 48. haftaya kadar takip edildi.

Esas Sonuçlar ve Ölçütler- Primer son nokta, 24. haftada trigliserit değişimi yüzdesi anlamında plasebodan çıkarılmış farkı değerlendirdi. İstatistiksel modelleme için karma model tekrarlanan ölçümler kullanıldı.

- 229 hastanın 226'sı (ortalama [SD] yaş, 55 [11] yıl; 176 erkek [%78]) primer analize dahil edildi.
- Başlangıçta ortalama (SD) trigliserit düzeyi 897 (625) mg/dL ve plazma APOC3 düzeyi 32 (16) mg/dL idi.
- Plozasiran, trigliserit düzeylerinde (primer son nokta) -%57 (%95 GA, -%71,9 ila -%42,1; $P < .001$) düzeyinde anlamlı, doza bağımlı, plaseboya göre ayarlanmış en küçük kareler (LS [*least squares*]) ortalama azalmaları indüklemiştir.
- En yüksek dozla 24. haftada APOC3'te plaseboya göre düzeltilmiş -%77 azalma (%95 GA, -%89,1 ila -%65,8; $P < .001$).
- Plozasiran ile tedavi edilen hastalar arasında 159 hastanın 144'ünde (%90,6) 500 mg/dL'nin altında bir trigliserit düzeyi elde edildi.
- Plozasiran, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesinde doza bağlı artışlarla ilişkilendirilmiştir; bu, en yüksek dozu alan hastalarda anlamlıdır (plaseboya göre düzeltilmiş LS ortalama artışı %60 (%95 GA, %31-%89) ; $P < .001$). Ancak apolipoprotein B (ApoB) seviyeleri artmadı ve yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyeleri tüm dozlarda önemli ölçüde azaldı; en yüksek dozda

plaseboya göre düzeltilmiş değişim %-20'ydi. Kalan (*remnant*) kolesterol ve ApoB48'de de önemli kalıcı azalmalar ve ayrıca 48. haftaya kadar HDL-C düzeyinde artışlar oldu.

- Plozasiran ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla olumsuz olay oranları benzerdi. Ciddi yan etkiler hafif ila orta şiddetteydi, tedaviyle ilişkili olduğu düşünülmüyordu ve hiçbiri tedavinin kesilmesine veya ölüme yol açmamıştı.
- ***Sonuçlar ve Uygunluk-*** sHTG'li hastalar üzerinde yapılan bu randomize klinik çalışmada plozasiran, çoğu katılımcıda trigliserit düzeyini akut pankreatit riski olan 500 mg/dL eşiğinin altına düşürmüştür. Trigliseritle ilişkili diğer lipoprotein parametrelerinde düzeltilmeler görüldü.
- LDL-K seviyesinde ise bir artış saptanmakla ApoB seviyesinde bir değişiklik olmadı ve non-HDL-K seviyede bir azalma görüldü. Güvenlik profili genel olarak tüm dozlarda olumluydu. Plozasiran'ın sHTG ile ilişkili komplikasyon riskini olumlu şekilde modüle edip etmediğini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.