

Yeni Antikor ATTR için Güvenli, umut verici

Yeni bir çalışma, yeni bir antikor olan NI006'nın (Neurimmune), bir faz-1 çalışmasında ATTR-CM (transthyretin amyloid cardiomyopathy)'nin tedavisi için güvenli olduğunu ve kalpte biriken amiloid protein miktarını azalttığını ortaya koydu.

- Yazarlar, günümüzde ATTR'yi tedavi etmek için onaylanan tek ilacın, sağkalımı düzelten ve hastaneye yatışları azaltan ancak hastalık semptomlarını tersine çevirmeyen Tafamidis olduğunu belirtiyor.
- NI006, vücudun fagositik immun hücreleri tarafından ATTR'nin uzaklaştırılmasını tetiklemek için geliştirilmiş, infüzyonla verilen bir rekombinant insan anti-ATTR antikorudur.

Tartışma & Yorumlar ile Açıklamalar

İlacın kullanımı, hafif ve orta dereceli yan etkiler meydana gelmesine rağmen, ilaca bağlı ciddi yan etkilerle ilişkili değildi.

Medyan NT-proBNP ve troponin T seviyeleri de çalışma süresi boyunca azalmış gibi görünüyordu.

40 hastadan oluşan bu ilk çalışmada antikorun başarısı göz önüne alınarak daha büyük bir faz-3 plasebo kontrollü çalışma planlanıyor ve 2023'ün ikinci yarısında başlaması bekleniyor.

Ancak, ATTR-CM için ilaçların etkinliğini göstermek için uygun faz-3 çalışmaların tasarımı daha kompleks ve zorlu hale geliyor.

Hastalıkla ilgili artan farkındalık ve kardiyak görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, önceki yıllarda tanı konulan ve stabilizatörlerin ilk çalışmalarına kaydedilen hastalardan farklı bir klinik profile ve farklı bir prognoza sahip ATTR-CM'li daha fazla sayıda hastanın tanınmasına yol açmıştır.

Ayrıca, Tafamidlerin mevcudiyeti, ve yakında ATTR-CM'yi tedavi etmesi umulan diğer ilaçlar, hastaların alabileceği tedavilerin heterojenliği yeni klinik araştırmaların tasarımını karmaşık hale getirdi. Bu nedenle tasarımı çok iyi planlamak çok önemlidir.

NI006 ile ilgili bulguları 20 Mayıs'ta Avrupa Kardiyoloji Derneği – Kalp Yetmezliği 2023 bilimsel kongresinde sundu. Çalışma aynı anda New England Journal of Medicine'de yayınlandı (bu çalışmanın yayınlanmış özeti aşağıda sunulmuştur).

Çalışma Protokolu

Faz 1, çift kör, çok merkezli çalışma için, araştırmacılar vahşi tip (wild- type) veya varyant ATTR kardiyomiyopatisi ve kronik KY'si olan 40 hastayı (medyan yaş, 72; %98 erkek) rastgele (2:1 oran) atadı: 4 ay boyunca 4 haftada bir 0,3 mg/kg ila 60 mg/kg vücut ağırlığı arasında değişen altı dozdan birinde NI006'nın IV infüzyonlarını veya plasebo verildi. Dört infüzyondan sonra katılımcılar, dozda kademeli artışlarla sekiz NI006 infüzyonu aldıkları açık etiketli bir uzatma fazına alındı.

- Katılımcıların doğrulanmış bir ATTR-CM teşhisi vardı; en az 14 mm sol ventrikül duvar kalınlığı; en az %40 SVEF; NYHA sınıf I, II veya III; tahmini GFR 30 mL/dak/1,73 m²'den fazla; ve 600 ila 6000 pg/mL'lik bir NT-proBNP seviyesi.
- Çoğu (36), medyan tedavi süresi 7 ay olan Tafamidis alıyordu; ATTR'ye özgü diğer ilaçlara izin verilmedi. NI006 almak üzere randomize atanan hastalar, plasebo verilenlere göre daha ilerlemiş hastalığa sahip görünüyordu.
- Çalışma protokolüne bağlılık yüksekti: 34 hasta artan doz fazında planlanmış dört infüzyon aldı ve bu fazı tamamlayan 35 hastanın 34'ü daha sonra açık etiketli uzatmaya kaydedildi.

Ciddi Olumsuz Olay Yok gibi görünüyor

- İlaça bağlı belirgin ciddi yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, artan doz fazı sırasında, 38 hastada, çoğu hafif veya orta şiddette olan en az bir olumsuz olay görülmüştür; toplam 191 olayın 124'ü derece 1 ve 60'ı derece 2 idi (en yaygın olarak KY ve aritmiler).
- Üç hastada sitokin salınım sendromu vardı; üçü de uzatma aşaması boyunca tedaviyi tamamladı. Artan NI006 dozları ile kas-iskelet olayları arttı ve bu da iki hastanın çalışmadan çekilmesine neden oldu. Her ikisinde de kardiyak amiloid yükünün görüntülemeye dayalı vekil markerleri olan en az 10 mg/kg'lık dozlarda, sintigrafide kardiyak izleyici (gadolinium) alımı ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye (MRG)'de hücre ekstrasellüler volumun, 12 ayda azalmış gibi göründü.
- NI006, kardiyak amiloid fibrillerini ortadan kaldırmak için hastanın kendi bağışıklık sistemini uyarır.

Görüşler

Miyokardiyumdan antikora dayalı amiloid uzaklaştırma stratejileri şu anda klinik olarak mevcut değildir ve hastalığı tedavi etmek için şu anda sahip olduğumuzdan temelde farklı bir mekanizmayı temsil eder. Ancak çalışma verileri cesaret verici ve daha sonraki aşama çalışmalar için heyecan yaratacak olsa da, az sayıda hastadan bahsediliyor ve bu verilerden kesin bir şey çıkarılmamalıdır.

En büyük uyarı, diğer amiloidoz formları için en önemlisi AL amiloidoz (amiloid hafif zincir veya birincil amiloidoz) için amiloid birikintilerinin antikorla boşaltmaya yönelik benzer yaklaşımlarının geç faz çalışmalarında başarısız olmasıdır. ATTR amiloidozunun, amiloid fibril çıkarılmasıyla düzelmelerde AL amiloidozdan daha yatkın olabileceğine inanmak için sebepler olsa da, diğer amiloidoz formlarındaki etkileyici olmayan sonuçlar, heyecanı bir dereceye kadar azaltıyor.

Nihayetinde, yukarıda da belirtildiği üzere NI006'nın - standart bakım tedavisine ek olarak - hastalıkta zor sonuçları düzelttiğini gösteren bir faz 3 klinik araştırmasını görmemiz gerekecek. Önümüzdeki yıllarda tedavi seçenekleri muhtemelen genişledikçe, bu ulaşılması giderek zorlaşan bir engel olabilir.

- Ayrıca, güvenlik profili genel olarak olumlu olmasına rağmen, üç hastada sitokin salınım sendromu, birkaç hastada trombosit sayısında azalma ve ikisinin çalışmadan çekilmesine neden olan kas-iskelet sistemi yan etkileri göz önüne alındığında "tamamen temiz değildi". Bu, bazı hastalar için bir engel olabilecektir.

- Genel olarak hastaların büyük çoğunluğunun invazif olmayan bir şekilde teşhis edilebilmesi ve a mevcut tedavi seçenekleri, teşhis konulan hasta sayısında gerçek bir patlama görüldü. Ancak, büyük çoğunluğun hala teşhis edilmediğini veya teşhiste büyük gecikmeler yaşadığını da biliniyor. Bu nedenle, hastalığı olan hastalar için yapılabilecek en büyük şey, en başa dönüp insanları bu konuda eğitmeye devam etmektir.

- **Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid**

- Pablo Garcia-Pavia, M.D., Ph.D., Fabian aus dem Siepen, M.D., Erwan Donal, M.D., Ph.D., Olivier Lairez, M.D., Peter van der Meer, M.D., Ph.D., Arnt V. Kristen, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Ph.D., Aubin Michalon, Ph.D., Robert J.A. Frost, M.D., Ph.D., Jan Grimm, Ph.D., Roger M. Nitsch, M.D., Christoph Hock, M.D., et al.
- *N Engl J Med. Published online May 20, 2023*

Kardiyak Transtiretin Amiloidinin Tükenmesi/boşalması için Antikor NI006'nın Faz 1 Çalışması

Özet

Başlarken- Transtiretin amiloid (ATTR) kardiyomiyopati yanlı katlanmış transtiretin nedeniyle oluşan progresif ve ölümcül bir hastalıktır. Hastalığın progresyonunu

yavaşlatmadaki ilerlemelere rağmen, kardiyak fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi için ATTR'yi kalpten tüketen mevcut bir tedavi yoktur. NI006, fagositik bağışıklık hücreleri tarafından ATTR'nin uzaklaştırılması için geliştirilmiş bir rekombinant insan anti-ATTR antikorudur.

Metodlar- Bu faz 1, çift kör çalışmada, vahşi tip veya varyant ATTR kardiyomiyopatisi ve kronik kalp yetersizliği olan 40 hastayı 4 ay boyunca her 4 haftada bir intravenöz NI006 veya plasebo infüzyonları almak üzere rastgele (2:1 oranında) atandı. Hastalar, artan dozlar (vücut ağırlığının kilogramı başına 0.3 ila 60 mg arasında değişen) alan altı kohorta ardışık olarak kaydedilmiştir. Dört infüzyondan sonra hastalar, dozda kademeli artışlarla sekiz NI006 infüzyonu aldıkları bir açık etiketli uzatma fazına alındı. NI006'nın güvenlik ve farmakokinetik profilleri değerlendirildi ve kardiyak görüntüleme çalışmaları yapıldı.

Sonuçlar- NI006'nın kullanımı, ilaca bağılı belirgin hiçbir ciddi yan etki ile ilişkilendirilmemiştir. NI006'nın farmakokinetik profili, bir IgG antikorunununkiyle tutarlıydı ve hiçbir anti-ilac antikoru saptanmadı.

- Her ikisi de kardiyak amiloid yükünün görüntülemeye dayalı vekil (yerine geçen) markerleri olan kilogram başına en az 10 mg'lık dozlarda, sintigrafide “kardiyak izleyici tutulumu ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemede hücre dışı volumu, 12 aylık bir süre içinde azalmış” gibi göründü.
- Medyan N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit ve troponin T seviyeleri de azalmış gibi görünüyordu.
- **Karar-** ATTR kardiyomiyopatisi ve kalp yetmezliği olan hastaların tedavisi için rekombinant insan antikoru NI006'nın bu faz 1 denemesinde, NI006'nın kullanımı ilaca bağılı belirgin hiçbir ciddi yan etki ile ilişkilendirilmedi
- (Funded by Neurimmune; NI006-101 **ClinicalTrials.gov number, NCT04360434.**