

the Bridge–TIMI 73a

Erken Olezarsen Sonuçları Trigliseritlerde %50 Azalma Gösteriyor

Faz 2b çalışmasından elde edilen yeni veriler, Olezarsen adı verilen yeni bir antisens terapi(*algılama- karşıtı tedavi*)'nin, iki çalışma dozundan herhangi biriyle plaseboya kıyasla trigliseritleri (TG'leri) yaklaşık %50 azalttığını ve bunu olumsuz olaylar açısından düşük bir rölatif riskle yaptığını gösterdi.

Trigliseritlerdeki azalma, mevcut herhangi bir tedaviyle şu anda mümkün olandan daha fazlaydı.

- İlaç ayrıca ApoC-III, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, ApoB ve LDL dışı kolesterol dahil olmak üzere artan kardiyovasküler (KV) riskle ilişkili diğer birçok lipit alt fraksiyonunda da anlamlı düzelmeler sağladı. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri de önemli ölçüde arttı

Sonuçlar, 7 Nisan'da Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Bilimsel Oturumu 2024'te son bir gelişme olarak sunuldu ve aynı anda The New England Journal of Medicine'de çevrimiçi olarak yayınlandı (yayının özeti aşağıda sunulmuştur).

Tedavinin Cevabı tüm önemli altgruplarda görüldü

Etki, kadınlar ve diyabetli, obeziteli ve başlangıçta TG'lerde şiddetli ve orta dereceli yükselmeler dahil olmak üzere değerlendirilen tüm önemli alt gruplarda görüldü.

- Olezarsen, APOC3 RNA'yı hedef alan bir N-asetilgalaktozamin-konjuge antisens oligonükleotiddir.
- BRIDGE-TIMI 73a adı verilen bu randomize çalışmanın sonuçları, ApoC-III ekspresyonunun inhibe edilmesinin, TG'lerin ve diğer lipit alt fraksiyonları düzeylerinin klinik faydayı tahmin edecek derecede düşürüldüğüne dair diğer kanıtlarla tutarlıdır.
- Bu çalışmada, Kuzey Amerika'daki 24 bölgeden 154 hasta, 1:1 oranında 50 veya 80 mg olezarsen'e randomize edildi. Bu kohortların her birindekiler daha sonra aktif tedaviye veya plaseboya 3:1 oranında randomize edildi.
 - Tüm tedaviler ayda bir kez deri altı enjeksiyon yoluyla uygulandı.
 - Hastalar, 150-499 mg/dL düzeyi olarak tanımlanan orta dereceli hipertrigliseridemi ve yüksek KV riske (çoğunlukla diyabet , yüksek vücut kitle indeksi, düşük HDL düzeyi) sahip olmaları ya da KV risk artışına dair başka kanıt olsun ya da olmasın şiddetli hipertrigliseridemisi (≥ 500 mg/dL) varsa, çalışma için uygun bulunmuşlardır.
 - Primer son nokta, 6 ayda TG'lerdeki değişiklikti. Tedavi atamasına bakılmaksızın hastaların yaklaşık %97'sinde tam takip mümkün oldu.

Daha yüksek doz için hafif bir sayısal avantajla, TG azalmaları, plasebo grubunda anlamlı bir değişiklik olmamasına kıyasla 50 mg'lık doz için %49,1 ve 80 mg'lık doz için %53,1 olmuştur (her iki olezarsen dozu için $P < 0,001$).

- TG üretiminin yukarı yönlü itici gücü ve KV risk faktörü olan ApoC-III'deki azalmalar, plaseboya göre sırasıyla %64,2 ve %73,2 idi (her ikisi de $P < 0,001$).

- Orta derecede hipertrigliseridemi olanlarda, < 150 mg/dL olarak tanımlanan normal TG düzeylerine 6 ayda 40 mg ve 80 mg doz gruplarında sırasıyla %85,7 ve %93,3'te ulaşıldı. Bu azalmalara kıyasla plasebo hastalarının yalnızca %11,8'inde normalleşme görüldü ($P < 0,001$).

TG'yi Düşürmek En İyi Sonlanım Noktası Olmayabilir

Bu çalışmada hedef TG'lerde bir değişiklikti (azalma) ancak bu hedef sorgulanabilir.

Yüksek derecede yükselmiş TG düzeyleri akut pankreatit için önemli bir risk faktörüdür, bu amaca yönelik non-kardiyovasküler bir klinik faydayı öngörmektedir, ancak diğer lipid alt fraksiyonlarının aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın (ASKVH) azaltılması hedefi açısından çok daha önemli olduğu düşünülmüştür.

KV hastalıklarda bu tedaviden olası KV faydalar sağlayacak olan şey daha ziyade, HDL olmayan kolesterol ve ApoB'nin düşürülmesidir.

- Olezarsen, TG azalmalarına ek olarak, aslında artan KV riskle ilişkili lipid alt fraksiyonlarının birçoğunda da önemli azalmalar sağlamıştır.
- Olezarsen'in daha yüksek dozuyla çoğu vakada biraz daha olumlu olsa da, daha düşük doz bile Apo C-III'ü başlangıca göre %64,2 ($P < 0,001$), VLDL'yi %46,2 ($P < 0,001$), kalan kolesterolü 46,6 azalttı % ($P < .001$), ApoB %18.2 ($P < .001$) ve HDL olmayan kolesterol %25.4 ($P < .001$). HDL kolesterol ise %39,6 oranında arttı ($P < 0,001$).
- TG ve diğer lipid alt fraksiyonları üzerindeki bu olumlu etkiler, güven verici bir güvenlik profiliyle elde edilmiştir.

Tedaviyi bırakmaya yol açan ciddi olumsuz olaylar plasebo, düşük doz ve yüksek doz kollarında sırasıyla %0, %1,7 ve %1,8 oranında meydana geldi. Bu oranlar önemli ölçüde farklılık göstermedi.

Karaciğer Enzimlerinde anlamlılığa ulaşamayan yaygın artış

Karaciğer enzimleri, plaseboya kıyasla olezarsen'in her iki dozu için de önemli ölçüde yükselmişti ($P < .001$), ancak normalin üst sınırının > 3 katı olan karaciğer enzimleri, plaseboya kıyasla olezarsen'in her iki dozunda da anlamlılığa ulaşmadı.

- Hastaların küçük bir kısmında düşük trombosit sayısı ve böbrek fonksiyonlarında azalma gözlemlendi ancak bunlar genel olarak kontrol altına alınabildi. HbA1c seviyeleri üzerinde herhangi bir etki olmamıştır.

- Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk

Brian A. Bergmark, M.D. <https://orcid.org/0000-0003-4360-7606>, Nicholas A. Marston, M.D., M.P.H., Thomas A. Prohaska, M.D., Ph.D., Veronica J. Alexander, Ph.D., André Zimerman, M.D., Ph.D., Filipe A. Moura, M.D., Ph.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., +7, for the **Bridge-TIMI 73a** Investigators* Author Info & Affiliations

- Published April 7, 2024 DOI: [10.1056/NEJMoa2402309](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309)

Yüksek Kardiyovasküler Risk Altındaki Hastalarda Hipertrigliseridemi tedavisinde Olezarsen

Özet

Arka plan- Trigliseritlerin ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin seviyelerinin azaltılması, karşılanamamış bir klinik ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Olezarsen, trigliseritin düşürülmesi için genetik olarak doğrulanmış bir hedef olan apolipoprotein C-III (APOC3) için haberci RNA'yı hedefleyen bir antisens oligonükleotiddir.

Metodlar- Bu faz 2b, randomize, kontrollü çalışmada, orta dereceli hipertrigliseridemili (trigliserit düzeyi, desilitre başına 150 ila 499 mg) ve yüksek kardiyovasküler riski olan veya şiddetli hipertrigliseridemili (trigliserit düzeyi, dekilitre başına ≥ 500 mg) yetişkinleri 1:1 oranda 50 mg veya 80 mg kohorta ayrıldı: Daha sonra hastalar, her bir grupta aylık subkutan olezarsen veya eşleşen plasebo alacak şekilde 3:1 oranında atandı.

- Primer sonuç, her bir olezarsen grubu ile plasebo arasındaki fark olarak rapor edilen, başlangıçtan 6 aya kadar trigliserit düzeyindeki değişim yüzdesiydi. Anahtar sekonder sonuçlar; APOC3, apolipoprotein B, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein (HDL) kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerindeki değişikliklerdi.

Bulgular- Kuzey Amerika'daki 24 bölgede toplam 154 hastaya randomizasyon uygulandı. Hastaların medyan yaşı 62, trigliserit düzeyi medyanı 241,5 mg/desilitre idi.

- 50 mg ve 80 mg'lık olezarsen dozları, plaseboyla karşılaştırıldığında trigliserit düzeylerini sırasıyla yüzde 49,3 ve yüzde 53,1 oranında azalttı (her iki karşılaştırma için de $P < 0,001$).

- Plaseboyla karşılaştırıldığında, olezarsen'in her dozu APOC3, apolipoprotein B ve HDL olmayan kolesterol düzeylerini de önemli ölçüde azalttı, ancak LDL kolesterol düzeyinde önemli bir değişiklik olmadı.
- Olumsuz olay ve ciddi olumsuz olay riskleri üç grupta benzerdi. Klinik olarak anlamlı hepatik, renal veya trombosit anormallikleri nadirdi ve üç grupta da benzer riskler vardı.

Sonuçlar- Ağırlıklı olarak orta dereceli hipertrigliseridemi olan ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda, olezarsen trigliserit, apolipoprotein B ve HDL olmayan kolesterol düzeylerini önemli ölçüde azalttı; herhangi bir önemli güvenlik endişesi tespit edilmedi.