

Oral PCSK9 İnhibitörünün LDL Düşürmesini Teşvik Ettiği Gösterildi

Merck tarafından geliştirilmekte olan bir PCSK9 inhibitörü, kolesterol düşürücü ilacın yeni oral formülasyonunun, bir faz 2 çalışmasında umut verici sonuçlar göstermiştir.

Bu çeşitli hiperkolesterolemik hasta popülasyonunda, MK-0616'nın tüm dozları, alt gruplar arasında tutarlı olan, başlangıçtan 8. haftaya kadar plaseboya göre ayarlanmış %60,9'a kadar plaseboya kıyasla LDL'de üstün azalma gösterdi.

- ApoB ve HDL- olmayan kolesteroldeki azalma, ApoB'de %51,8'e varan azalma ve HDL- olmayanda %55,8'e varan azalma ile LDL kolesterolünkiyle tutarlıydı. ilaç iyi tolere edildi ve plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi grupları arasında olumsuz olaylarda fark görülmedi.

Bu veriler, etkili LDL kolesterol düşürücü tedavilere erişimi daha kolaylaştırabilecek ve kardiyovasküler riski azaltmayı amaçlayan kılavuz tarafından önerilen LDL hedeflerine ulaşılmasını düzeltebilecek bir oral PCSK9 inhibitörü olan MK-0616'nın daha da geliştirilmesini desteklemektedir. Sonuçlar, şu anda tasarlanmakta olan bir faz 3 çalışma programı için cesaret vericidir.

Yüksek LDL'nin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) için primer nedensel faktör olduğunu ve etkili tedavilere (statinler) rağmen hastaların büyük bir kısmının kılavuzda önerilen LDL seviyelerine ulaşamadığını açıklandı. PCSK9'u hedef alan enjekte edilebilir tedaviler, LDL'de büyük düşüşler ve ASKVH olayları riskinde azalma göstermiştir, ancak erişim engelleri ve tekrar enjeksiyon ihtiyacı bu tedavi yöntemi ve ilacın zayıf benimsenmesine yol açmıştır. Oral bir PCSK9 inhibitörü, kılavuz tarafından önerilen tedavi hedeflerine erişimi genişletebilir ve bu hedeflere ulaşılmasını iyileştirebilir.

Yeni ilaç MK-0616 "PCSK9'u moleküler ağırlığın 1/100'ünde monoklonal antikor benzeri afinite ile bağlayabilen bir makrosiklik peptit" olarak tanımlandı.

Mevcut faz 2 çalışmasına, çok çeşitli ASKVH riski taşıyan 381 yetişkin hasta (%49 kadın; medyan yaş 62) dahil edilmiştir. Başlangıçta ortalama LDL-C düzeyi 119.5 mg/dL idi. Hastaların yaklaşık %40'ı statin kullanmıyordu, %35'i düşük ila orta yoğunlukta statin tedavisi alıyordu ve %26'sı yüksek yoğunluklu statin tedavisi alıyordu.

Hastalar dört farklı MK-0616 dozuna (günde bir kez 6, 12, 18 veya 30 mg) veya eşleşen plaseboya rastgele atandılar.

- Sonuçlar, MK-0616'nın tüm dozlarının başlangıçtan 8. haftaya kadar LDL-C'de plaseboya karşı yüzde değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini gösterdi: -%41,2 (6 mg), -%55,7 (12 mg), -%59,1 (18 mg) ve -%60,9 (30 mg).
- Başlangıçtan ApoB'de plaseboya göre ortalama değişim yüzdesi, ilacın artan dört dozu için -%32,8, -%45,8, -%48,7 ve %51,8 idi.
- HDL dışı (non-HDL) kolesterol değişiklikleri sırasıyla -%35.9, -%50.5, -%53.2 ve -%55.8 idi. 6 mg, 12 mg, 18 mg ve 30 mg dozlarında MK-0616 ile LDL azalması için

protokol tanımlı hedeflere ulaşan katılımcıların oranı plasebo ile %9,3 ile karşılaştırıldığında %80,5, %85,5, %90,8 ve %90,8'dir. Etkinliğin tüm alt gruplarda ve başlangıçtaki tedaviden bağımsız olarak benzer görüldüğünü bildirildi. Bu, daha büyük çalışmalarda ileriye götürülecek bir dozun seçilmesine yardımcı olacak bir doz bulma çalışmasıydı ve bu sonuçlardan elde edilen, etkinliğin çoğunu 12 mg ile alıyormuş gibi görünüyor.

MK-0616 gruplarındaki katılımcıların benzer bir oranında (%39,5 ila %43,4) plasebo (%44,0) ile olumsuz olaylar meydana geldi, ve her bir tedavi grubunda iki veya daha az katılımcıda olumsuz olayların bir sonucu olarak ilacın kesilmesi meydana geldi.

Son çeyrek asırdır, yüksek LDL ve ateroskleroza tedavi etmek için statinler vardır ve buna rağmen statin almayı reddeden veya almaktan korkan küçümsemeninemeyecek kadar birçok hasta bulunmaktadır. Statinlerin tümü şu anda jenerik olarak mevcut olduğundan, statinlere karşı bu yaklaşım maliyetle ilgili değildir. Ancak birçok hasta ilaç karşı intoleransı veya tcevapsızlığı (etkisiz) olduğunu iddia ediyor.

2015/2016 yılında ilk enjekte edilebilir PCSK9 inhibitörleri piyasaya çıktı "bunlar gerçekten çok heyecan verici moleküllerdi, ancak yüksek maliyet ve erişim ve hastaların genellikle enjeksiyonları sevmemeleri gibi hala birçok sorunları vardır.

Bu oral PCSK9 inhibitörü, 2000'li yılların Aspirinleri harika ilaçlar statinlerin alınıp alınmamasına bakılmaksızın, LDL'yi düşürmede enjekte edilebilir ürünler kadar etkili görünüyor.

Efficacy and safety of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616: a phase 2b randomized controlled trial

Christie M. Ballantyne, MD, Puja Banka, MD, Gustavo Mendez, MD, Raymundo Garcia, MD, Julio Rosenstock, MD, Anthony Rodgers, MS, Geraldine Mendizabal, MD, Yale Mitchel, MD, Alberico L. Catapano, MDhc, PhD

S0735-1097(23)00412-6

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>

Reference: JAC 30026

Journal of the American College of Cardiology

Oral PCSK9 inhibitörü MK-0616'nın etkinliği ve güvenliği: Bir Faz 2b Randomize Kontrollü Çalışma

Özet

Başlarken- MK-0616, hiperkolesteroleminin tedavisi için geliştirilmekte olan bir oral PCSK9 “makrosiklik peptit inhibitörüdür”.

Hedefler- Bu Faz 2b, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma (NCT05261126), hiperkolesterolemili katılımcılarda MK-0616'nın etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladı.

Metodlar- Bu çalışma, çok çeşitli ASKVH riski taşıyan 375 yetişkin katılımcıyı içerecek şekilde planlanmıştır. Katılımcılar rastgele (1:1:1:1:1 oranında) MK-0616'ya (6, 12, 18 veya 30 mg QD) veya eşleşen plaseboya atandı.

Prmer son noktalar: 8. Haftada LDL-K'de başlangıca göre değişim yüzdesini ve olumsuz olay (OO) olan katılımcıların oranını içermektedir ve OO'lar nedeniyle çalışma girişiminin kesilmesi; katılımcılar, tedavi döneminden sonra OO'lar 8 için hafta daha izlendi.

Sonuçlar- Randomize edilen 381 katılımcının %49'u kadındı ve medyan yaş 62 idi.

Tedavi edilen 380 katılımcı arasında, MK-0616'nın tüm dozları, plaseboya kıyasla başlangıçtan 8. Haftaya kadar LDL-C'deki ortalama % değişimde LDL-C'de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) farklılıklar gösterdi: -%41,2 (6 mg), -%55,7 (12 mg), -%59,1 (18 mg) ve -%60,9 (30 mg).

OO'lar, MK-0616 kollarındaki katılımcıların benzer bir oranında (%39,5 ila %43,4) plasebo (%44,0) olarak meydana geldi.

Herhangi bir tedavi grubunda 2 veya daha az katılımcıda OO'lar nedeniyle tedaviyi bırakma meydana geldi.

Yorumlar- MK-0616; 8. Haftada LDL-C'de başlangıca göre %60.9'a kadar istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü, doza bağlı, plaseboya göre ayarlanmış düşüşler gösterdi ve 8 haftalık tedavi ve 8 haftalık ek takip süresi boyunca iyi tolere edildi.