

ARCHES-2 trial

Hiperlipidemide Zodasiran'ın Gen Susturma Faydası

ARCHES-2 çalışmasına göre, bir karaciğer proteininin üretimini hedefleyen Zodasiran (eski adıyla ARO-ANG3) ilacı, optimal statin tedavisiyle stabil olan karışık (mixed) hiperlipidemili hastalarda trigliserid ve bir dizi lipoprotein düzeyini önemli ölçüde düşürüyor.

- Hepatosit hedefli 'küçük karışan (si) RNA' (*hepatocyte-targeted small interfering*), ANGPTL3 geninin dışı vurumunu (*expression*) susturmak için tasarlanmıştır.
 - ANGPTL3 proteini, lipoprotein ve endotel lipazlarını inhibe ederek metabolizmayı düzenler. Fonksiyon kaybı varyantlarının lipaz aktivitesini arttırdığı, bunun sonucunda lipid düzeylerinde ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinde azalmaya yol açtığı, görünürde herhangi bir olumsuz etkiye rastlanmadığı gösterilmiştir.
- ARCHES-2'de görülen serum lipidleri ve lipoproteinlerindeki azalmalar ve olumlu güvenlik profili, zodasiran'ın trigliseridleri yükselmiş hastalarda rezidüel aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı tedavi etme potansiyelini desteklemektedir. Bu veriler, ayrıca kardiyovasküler sonuçlar çalışması da dahil olmak üzere 3. faz programlarında zodasiran'ın daha da geliştirilmesini desteklemektedir.

Çalışma Bulguları, Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) 2024'te duyuruldu, aynı anda The New England Journal of Medicine'de yayımlandı (Yayının özeti aşağıda sunulmuştur).

Genişletilmiş Etkileri

Trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, kalıntı (*remnant*) kolesterol ve apolipoprotein B'deki azalmaların kombinasyonu, diğerlerinin yanı sıra mevcut bilgilerimize dayanarak, karışık dislipidemisi olan hastalarda kardiyovasküler riski anlamlı ölçüde oldukça azalttığı söylenebilir. Üstelik azalma son tedaviden 24 hafta sonra bile etkililiğini korudu.

Daha Az Karaciğer Yağı ve Koroner olay

Zodasiran ile görülen karaciğer yağ içeriğindeki azalmalar da dikkat çekicidir ve bu metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı üzerinde olumlu bir etki olasılığını gündeme getiriyor.

Çalışma koroner arter hastalığı riskini azaltmada etkinliği test etmek için tasarlanmamış olsa da, kanıtlar **daha az koroner arter hastalığı olayına** işaret ediyor.

Ancak, zodasiran ve diğer siRNA tabanlı terapilerde görülen ilerleme, istisnai aleller ırksal ve etnik gruplar arasında değişken bir şekilde yaygın olduğundan, bu grup ilaçların klinikte uygulanması için farklı popülasyonları incelemenin önemini vurgulamaktadır.

Daha önce yapılan faz 2 GATEWAY çalışması*, zodasiranın homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda LDL kolesterol düzeylerini verilen doza bağlı olarak %44-48,1 oranında belirgin şekilde azalttığını göstermiştir.

**Web sitemizin Uzman klasöründe 2023- HRS, EHRA ve EAS dosyasında çalışmanın sunum özeti ve yorumunu bulabilirsiniz®*

Çalışma hastaları ve protokolü

- Faz 2b ARCHES-2 çalışması, açlık trigliserit düzeyleri 150-499 mg/dL ve LDL kolesterol düzeyi ≥ 70 mg/dL veya non-HDL kolesterol düzeyi ≥ 100 mg/dL olan karışık hiperlipidemili hastaları içeriyordu. Ayrıca stabil optimal statin tedavisi alıyorlardı.
 - 6 haftaya kadar süren bir hazırlık döneminden sonra katılımcılar rastgele zodasiran 50 mg, 100 mg veya 200 mg veya plaseboya atandılar ve enjeksiyonlar başlangıçta ve 12. haftada yapıldı.
 - Primer son nokta, başlangıç seviyesinden 24. haftaya kadar trigliserid düzeylerindeki yüzdelerdeki değişimdi.
 - Tüm çalışma katılımcılarına 36 haftalık takip süresinin ardından açık etiketli bir uzatmaya kaydolma fırsatı sunuldu.

Açık Etiket Uzatısı

Uzatma çalışmasına rastgele atanan 204 hastanın %47'si kadın, %96'sı beyaz ırktandı, yaş ortalaması 61, vücut kitle indeksi ortalaması ise 33 idi. Tedavi gruplarında tip 2 diyabetli hastaların oranında %37 ile %49 arasında değişen bir "dengesizlik" vardı.

Bulgular

- Beklendiği gibi, zodasiran'ın üç dozu da başlangıç seviyesine göre **ANGPTL3 düzeylerinde "önemli ve kalıcı" azalmalarla** ilişkilendirildi: 24. haftada plaseboya göre en küçük kareler ortalama farkı 50 mg dozda %54, 100 mg dozda %70 ve 200 mg dozda %74 olarak bulundu ve **bu farklar 36. haftada büyük ölçüde korundu.**
- Bu azalmalar, **başlangıç seviyesine göre trigliseridlerde doza bağlı azalmalarla da paralellik gösterdi**; 24. haftada plaseboya göre en küçük kareler ortalama farkı 50 mg dozda %51, 100 mg dozda %57 ve 200 mg dozda %63 idi (hepsi için $P < .0001$), bu fark 36. haftaya kadar korundu.
- Benzer azalmalar **kalıntı (remnant) kolesterol, HDL dışı kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde** de görüldü, ancak azalmalar daha az tutarlıydı ve **36 haftaya kadar devam etme olasılığı daha düşüktü.**
- Başlangıçta %8'den fazla karaciğer yağlanması olan 61 hasta arasında, zodasiran, 24. haftada plaseboya kıyasla 50 mg dozda %10, 100 mg dozda %16 ve 200 mg dozda %27 oranında medyan karaciğer yağında azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- Zodasiran alan hastalarda, HDL kolesterol düzeylerindeki düşüşler 24. haftada %12,0 ile %24,5 arasında değişti ve endotel lipazını bloke etme mekanizmasıyla tutarlı olarak, lipoprotein(a)'da %7,0 ile %20,0 arasında dozdan bağımsız bir düşüş bildirildi.
- Bu popülasyon için güvenlik sonuçları beklendiği gibidir" ve **trombosit konsantrasyonlarında** hiçbir değişiklik ve **HbA1c düzeylerinde** minimal değişiklikler olmuştur

- Plasebo grubundaki bir ölüm dışında, ciddi bir yan etki yaşayan hastaların %0-10'u düzeldi veya sorun çözüldü. Genel olarak, zodasiran olumlu bir güvenlik profiline sahiptir ve "tedaviye bağlı tüm olumsuz olaylar yönetilebilir düzeydedir.

Zodasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia

Robert S. Rosenson, Daniel Gaudet, Robert A. Hegele, Christie M. Ballantyne, Stephen J. Nicholls, Kathryn J. Lucas, Javier San Martin, +5, for the ARCHES-2 Trial Team
Published May 29, 2024

DOI: [10.1056/NEJMoa2404147](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404147)

Karışık Hiperlipidemi için ANGPTL3'ü Hedefleyen bir RNAi Terapötik olan Zodasiran

Özet

Arka plan- Anjiyopoietin benzeri 3 (ANGPTL3 [Angiopietin-like 3]), lipoprotein ve endotel lipazlarını ve trigliserit açısından zengin lipoprotein kalıntılarının hepatik alımını inhibe eder. ANGPTL3 fonksiyon kaybı taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara göre daha düşük trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve non-HDL kolesterol düzeylerine sahip oldukları ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risklerinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Zodasiran, karaciğerde ANGPTL3 ekspresyonunu hedef alan bir RNA interferansı (RNAi) tedavisidir.

Metodlar- Karışık (mixed) hiperlipidemisi olan (desilitrede 150 ila 499 mg açlık trigliserid düzeyi ve perdesilitrede ≥ 70 mg LDL kolesterol düzeyi veya desilitrede ≥ 100 mg non-HDL kolesterol düzeyi) zodasiranin yetiştirkinlerinde güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için çift kör, plasebo kontrollü, doz aralığı belirleme faz 2b çalışması yürütüldü.

- Uygun hastalar, 1. gün ve 12. haftada zodasiran (50, 100 veya 200 mg) veya plasebonun deri altı enjeksiyonlarını almak üzere 3:1 oranında rastgele atandı ve 36. haftaya kadar takip edildi.
- Primer B son nokta, başlangıç seviyesinden 24. haftaya kadar trigliserid seviyesindeki yüzdelik değişimdi.

Bulgular- Toplam 204 hastaya randomizasyon uygulandı.

- 24. haftada, zodasiran ile ANGPTL3 seviyelerinde başlangıç seviyesine göre anlamlı ortalama doz bağımlı azalmalar gözlemlendi (plaseboya kıyasla değişim farkı, 50 mg ile -54 yüzde puanı, 100 mg ile -70 yüzde puanı ve 200 mg ile -74 yüzde puanı) ve trigliserit seviyelerinde anlamlı doz bağımlı azalmalar gözlemlendi (plaseboya kıyasla değişim farkı, sırasıyla -51 yüzde puanı, -57 yüzde puanı ve -63 yüzde puanı) (tüm karşılaştırmalar için $P < 0,001$).
- Plaseboya kıyasla başlangıç seviyesinden değişimdeki diğer farklılıklar şunları içeriyordu: Non-HDL kolesterol seviyesi için, 50 mg ile -29 yüzde puanı, 100 mg ile -29 yüzde puanı ve 200 mg ile -36 yüzde puanı; apolipoprotein B seviyesi için, sırasıyla -19 yüzde puanı, -15 yüzde puanı ve -22 yüzde puanı; ve LDL kolesterol seviyesi için, sırasıyla -16 yüzde puanı, -14 yüzde puanı ve -20 yüzde puanı.
- Önceden diyabeti olan ve en yüksek dozda zodasiran alan hastalarda glikozlanmış hemoglobin (HbA1c) düzeylerinde geçici bir yükselme gözlemlendi.

- ***Sonuçlar***- Karışık hiperlipidemisi olan hastalarda zodasiran, 24. haftada trigliserid düzeylerinde anlamlı azalmalarla ilişkilendirildi.