

Statinler ile LDL-K Hedefine Ulaşılamazsa Yeni PCSK9 Kolesterolü Hedef seviyelere düşürüyor (Faz 2b PURSUIT trial)

Faz 2b PURSUIT çalışmasının sonuçlarına göre, şu anda AZD0780 olarak bilinen araştırma aşamasındaki bir ilaç, statin tedavisine rağmen kolesterolü hala hedef seviyenin üzerinde olan hastaların çoğunda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) hedef seviyelere düşürüyor.

AZD0780, kolesterol metabolizmasını düzenleyen bir protein olan PCSK9'u inhibe eder. Bu proteinin inhibisyonunun LDL-K'yi düşürmede yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu sınıftaki mevcut ilaçlar arasında iki monoklonal antikör, Alirocumab ve Evolocumab ve küçük bir müdahale eden RNA (*small interfering RNA*), Inclisiran bulunur. Ancak, enjekte edilmesi gereken mevcut PCSK9 inhibitörlerinin aksine, **AZD0780 oral bir tedavidir.**

Çalışma sonuçları ACC Bilimsel Oturumu 2025'te sunuldu, aynı anda JACC'de yayımlandı (özetini aşağıda).

Yeni Mekanizma

- PCSK9, LDL reseptörlerinin hepatositlerin veya karaciğer hücrelerinin yüzeyine geri dönüşümünü (recycling) önüyor ve burada LDL-K'yi dolaşımdan uzaklaştırır.
 - PCSK9 inhibitörleri, hepatositlerdeki reseptörlerin yoğunluğunu artırır, böylece LDL-K'yi düşürebilirler, ancak bu yeni ilaç biraz farklı bir yaklaşım benimsiyor.
 - Sınıftaki diğer ilaçların aksine, AZD0780 PCSK9 ile LDL reseptörü arasındaki bağlanmaya müdahale etmez. Bunun yerine, lizozomal trafiği önler ve LDL reseptörünün bozunmasını önler. Bu, ilacın LDL'yi düşürmek için LDL reseptörlerini serbest bırakmada daha etkili olmasını sağlayabilir.
- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü PURSUIT çalışması sekiz ülkedeki 55 araştırma merkezinde yürütüldü. 55 araştırma merkezinde yürütüldü. Çok kültürlü hasta popülasyonu, statinler, ezetimibe ile veya ezetimibe olmadan alınmasına rağmen LDL-K seviyeleri 70 mg/dL veya daha yüksek olan 426 hastadan oluşuyordu. Çalışma, AZD0780'in üreticisi olan AstraZeneca tarafından finanse edildi.

En Yüksek Doz En Etkili

- Test edilen dört günlük doz — 1 mg, 3 mg, 10 mg ve 30 mg — bildirilen net bir doz tepkisi gösterdi ve en yüksek doz LDL-K'de en büyük azalmaya yol açtı. AZD0780'in günlük 30 mg'ı ile, 12 hafta boyunca başlangıç seviyesinden ortalama azalma %46,6 iken, plasebo ile seviyeler hafifçe arttı.
- 70 mg/dL veya daha düşük LDL-K hedefine hastaların %84,2'si ulaştı.
- Olumsuz olay oranları düşüktü ve ilacı diğer dozlarda alan veya plasebo alan hastalardaki oranlara benzerdi. Ciddi olumsuz olaylar ilacı alan hastaların sadece %2'sinden biraz fazlası tarafından yaşandı, ancak bu olayların ilaçla ilgili olmadığı belirlendi.
- AZD0780 günde bir kez alınan oral bir hap iken, bu sınıftaki diğer ilaçlar enjekte edilmelidir. Yeni ilacın faydalarından biri de alınmasının basit olmasıdır.

Hastalara klinik karşılaşma sırasında örnek haplar ve kolayca doldurabilecekleri bir reçete verebilmek, hastaların hedeflerine ulaşmasını kolaylaştırır.

Faz 2b çalışmaları genellikle faz 3 çalışmalarından daha küçük örnekler ve daha kısa zaman çizelgeleri içerir ve bir ilacın çeşitli dozlarının etkinliğini ve güvenliğini test etmek için tasarlanmıştır. Faz 3 çalışması 1 veya 2 yıl sürebilir ve ilacın etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin daha uzun vadede de aynı şekilde devam edip etmediğini belirleyebilir. Bu ilacın daha kapsamlı faz 3 testlerine gireceğine dair oldukça yüksek bir güven seviyesi var

An Oral PCSK9 Inhibitor for Treatment of Hypercholesterolemia: The PURSUIT Randomized Trial

Michael J. Koren, Rick B. Vega, Nikhil Agrawal, Yuejia Xu, April M. Barbour, Hongtao Yu, Emelie Wallerstedt, Debra Carter, Jessica Middlemiss, Lee Twaddle, Michael C. McCarthy, and Jaya B. Rosenmeier

JACC. Mar 31, 2025. Epublished DOI: [10.1016/j.jacc.2025.03.499](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.03.499)

Hiperkolesterolemi Tedavisi İçin Oral Bir PCSK9 İnhibitörü: PURSUIT Randomize Çalışması

Özet

Arka plan: Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan hastaların çoğu, lipid düşürücü tedavinin yaygın olarak bulunmasına rağmen Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kılavuzlarında savunulan lipid hedeflerine ulaşamıyor. AZD0780, hiperkolesterolemi için günde bir kez tedavi olarak geliştirilmekte olan proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9'un (PCSK9) yeni, oral, küçük molekülü inhibitörüdür.

Amaçlar: Faz 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli PURSUIT çalışmasında, orta ila yüksek yoğunluklu statin tedavisi alan hiperkolesterolemili hastalarda AZD0780'in etkinliği ve güvenliği değerlendirildi.

Metodlar: Uygun çalışma hastalarının açlık düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyleri ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/L) ve < 190 mg/dL (4,9 mmol/L) ve başlangıçta ezetimib ile veya ezetimib olmadan, ACC/AHA veya yerel kılavuzlar tarafından tanımlandığı şekilde orta veya yüksek yoğunluklu statinlerin stabil dozunda < 400 mg/dL idi. Çalışmada hastalar 12 hafta boyunca günde bir kez oral yoldan AZD0780 1, 3, 10 veya 30 mg veya eşleşen plasebo almak üzere 1:1:1:1 oranında randomize edildi.

Birincil etkinlik son noktası, başlangıç seviyesinden 12. haftaya kadar LDL-K'deki yüzdelik değişimdi. Güvenlik ve tolere edilebilirlik değerlendirmeleri, yan etki sayısı, hayati bulgular, elektrokardiyogramlar ve laboratuvar değerlendirmelerini içeriyordu.

Bulgular: Toplamda, çalışmada 428 hasta randomize edildi ve bunlardan 426'sı tedaviye başladı. Hastaların %52,1'i erkekti ve ortalama yaşları $62,4 \pm 7,6$ yılı.

12. haftada, başlangıç düzeyine kıyasla, AZD0780 1, 3, 10 ve 30 mg için LDL-K'nin en küçük kareler ortalama yüzde değişimindeki plasebo düzeltilmiş fark, plaseboya kıyasla sırasıyla -%35,3 (95% CI: -%43,6 ila -%26,9), -%37,9 (95% CI: -%46,3 ila -%29,5), -%45,2 (95% CI: -%53,5 ila -%36,9) ve -%50,7 (95% CI: -%59,0 ila -%42,4) idi.

Temel statin kullanımı, orta yoğunluklu veya yüksek yoğunluklu, AZD0780 etkinliğini değiştirmede. Yüksek riskli hastalar için ACC/AHA kılavuz LDL-K hedefine ulaşan hastaların oranı doz orantılı bir şekilde arttı. Yan etkiler, toplam AZD0780 tedavi grubu (%38,2) ve plasebo (%32,6) arasında benzer şekilde karşılaştırıldı.

Sonuçlar: AZD0780, LDL-K'de sağlam, doza bağlı azalmalar gösterdi ve bu da günde bir kez alınan oral tedavinin daha da geliştirilmesini destekleyen olumlu bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profiline sahip.

(Dislipidemisi Olan Hastalarda AZD0780'in Farklı Dozlarının Etkinliğini, Güvenliğini ve Toleransını Değerlendirmek İçin Bir Çalışma [PURSUIT]; NCT06173570)