

Olezarsen, Şiddetli Hipertrigliseridemide

Trigliserid ve Pankreatit Riskini Önemli Ölçüde

Azaltıyor

(CORE-TIMI 72a ve CORE TIMI 72b sonuçları)

2024 yılında ailevi şilomikronemi sendromu olan hastalar için onaylanan bir ilaç olan Olezarsen, standart lipid düşürücü tedaviye eklendiğinde, şiddetli hipertrigliseridemisi olan seçilmemiş hastalarda trigliseridleri önemli ölçüde düşürdü ve pankreatit riskini %85 oranında azalttı.

İki faz 3 çalışmada, en yüksek olezarsen dozunda %72'ye ulaşan trigliserid düzeylerindeki düşüslere; apolipoprotein C-III, rezidüel- kolesterol ve yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein (HDL)- kolesterol düzeylerindeki düşüşler eşlik etti. Tüm değişiklikler 12. ayda da sürdü.

Aynı şekilde tasarlanmış faz 3 CORE-TIMI 72a ve CORE TIMI 72b çalışmalarının sonuçları, AHA Bilimsel Oturumları 2025'in oturumunda açıklandı. Veriler ayrıca The New England Journal of Medicine'de de yayınlandı.

Daha Önce Tedavi Görmemiş Şiddetli Hipertrigliseridemi hastaları

Kardiyovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinin artmasıyla ilişkili olan şiddetli hipertrigliseridemi ve akut pankreatitin mevcut tedaviler veya diyetle tedavisi oldukça zordur. Tek başına veya birlikte kullanıldığında etkinlikleri sınırlıdır

Faz 3 çalışmalarında, Olezarsen'in iki çalışma dozundan birini (80 mg veya 50 mg) alan hastaların %85'inden fazlası 12 ayda 500 mg/dL'nin altında trigliserid seviyelerine ulaştı ve %54'ne kadarında seviyeler 150 mg/dL'nin altındaydı.

Faz 3 BALANCE çalışmasına dayanarak verilen ailevi şilomikronemi sendromu endikasyonuna rağmen, olezarsen daha önce bu endikasyon dışında şiddetli hipertrigliseridemi tedavisi için özel olarak test edilmemişti.

- CORE-TIMI 72a çalışmasına katılan 617 hastanın ve CORE-TIMI- 72b çalışmasına katılan 444 hastanın tamamında, statin alırken iki kez en az 500 mg/dL açlık trigliserit düzeyi saptandı. Araştırmacılar, ailevi şilomikronemi sendromu olan hastaları çalışma dışı bıraktı.

Bu uluslararası, çok merkezli çalışmalara katılan hastalar 1:1 oranında 50 mg veya 80 mg olezarsen alacak şekilde randomize edildi ve ardından 2:1 oranında aktif tedavi veya plaseboya yeniden randomize edildi.

- o Birincil sonuç, 6. ayda açlık trigliserit düzeylerindeki yüzdelik değişimdi.İkincil sonuçlar arasında 6. ve 12. ayda diğer lipidlerdeki değişiklikler, belirli eşiklerin altındaki trigliserit düzeyleri ve akut pankreatit olaylarının oranları yer aldı.
- o CORE-TIMI 72a çalışmasında, 6. ayda plaseboya kıyasla trigliserit düzeylerindeki azalmalar, 50 mg ve 80 mg dozlar için sırasıyla %62,9 ve %72,2 idi.
- o CORE-TIMI 72b çalışmasında ise bu azalmalar sırasıyla %49,2 ve %54,5 idi.
- o Her iki çalışmadaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. (tümü için $P < .001$).
- o Sonuçlar, her iki çalışmada da plaseboya kıyasla her iki olezarsen dozunda apolipoprotein C-III, rezidüel kolesterol ve HDL dışı kolesterolde daha fazla azalma olduğunu gösterdi ve bunların tümü istatistiksel olarak anlamlıydı (tümü için $P < .0001$).

Olezarsen Akut Pankreatit Riskini %85 Oranında Azalttı

Olezarsenin Faydası

- İki çalışmadan elde edilen veriler birleştirildiğinde, Olezarsen'e randomize edilen 705 hastanın beşinde meydana gelen yedi akut pankreatit olayı, 100 hasta yılı başına 1,01'lik bir gözlenen insidans oranına karşılık geldi. Plasebo grubundaki 356 hastanın 17'sinde meydana gelen 22 olay ise 100 hasta yılı başına 6,23'lük bir gözlenen insidans oranına karşılık geldi.
 - o Bu farklılıklar, olezarsen için plaseboya kıyasla 0,15'lik bir akut pankreatit oranı üretmiştir ve bu da %85'lik bir risk azaltımına işaret etmektedir ($P < .001$).
 - o Akut pankreatit olayını önlemek için 1 yıllık bir süre içinde tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 20'dir. 29 akut pankreatit vakasından 25'inin, başlangıç trigliserit seviyesi en az 880 mg/dL olan ve pankreatit öyküsü olan hastalarda meydana geldiği belirtilmiştir.

Olumsuz olaylar ve Olezarsenin tolere edilmesi

Olezarsen'in her iki dozu da makul derecede iyi tolere edildi. Düşük doz ve yüksek doz olezarsen'in plasebo gruplarına göre toplam oranı, herhangi bir olumsuz olay açısından benzerdi (%75 ve %76'ya karşı %75). Ciddi Olumsuz olay oranı, olezarsen gruplarında sayısal olarak daha düşüktü (%9 ve %11'e karşı %14).

Olumsuz olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranı, düşük ve yüksek doz olezarsen gruplarında sayısal olarak daha yüksekti (%3 ve %4'e karşı %2), ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = .09$).

Karaciğer yağlanması ve enzimlerinde artış

CORE-TIMI 72a ve 72b çalışmalarında 252 hastayı kapsayan bir alt çalışmada, araştırmacılar başlangıçta ve 12. ayda tekrar karaciğer manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) gerçekleştirdiler. Başlangıçta, medyan karaciğer yağ oranı %13,9 idi. 12. ayda, plasebo grubunda %0,14, olezarsen 50

mg doz grubunda %2,28 ve 80 mg doz grubunda %4,18 arttı (olezarsen ve plasebo için $P < .001$). Karaciğer enzimlerinde normalin üst sınırının en az üç katı üzerinde yükselmeler, düşük doz ve yüksek doz olezarsen gruplarında plasebo grubuna göre daha yaygındı (%2,6 ve %6,9'a karşı %2,0; $P = .003$).

- o Bu karaciğer değişikliklerinin klinik önemi belirsizdir. Araştırmacılar ayrıca diyabetli hastalarda her iki olezarsen dozuyla da HbA1c'de artış olduğunu kaydettiler.

Yüksek trigliserid düzeyleri çoğu kardiyolog için bir numaralı öncelik olmasa da, bu durum büyük ölçüde tedavilerin sınırlı etkililiğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır ve bu da kardiyovasküler sonuçlarda bir iyileşme göstermeyi zorlaştırmaktadır.

Hypertriglyceridemia and Pancreatitis Risk

Authors: Nicholas A. Marston, M.D., M.P.H., Brian A. Bergmark, M.D. <https://orcid.org/0000-0003-4360-7606>, Veronica J. Alexander, Ph.D., Thomas A. Prohaska, M.D., Ph.D., Yu Mi Kang, M.D., Ph.D., Filipe A. Moura, M.D., Ph.D., Andre Zimmerman, M.D., Ph.D., +24 , for the CORE-TIMI 72a and CORE2-TIMI 72b

Published November 8, 2025

DOI: [10.1056/NEJMoa2512761](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2512761)

Şiddetli Hipertrigliseridemi ve Pankreatit Riskini Yönetmek İçin Olesarsen

Özet

Arka plan- Şiddetli hipertrigliseridemi olan hastalarda akut pankreatit riski artmıştır. “Apolipoprotein C-III haberci (messenger)- RNA'sını hedef alan bir antisens oligonükleotid olan Olesarsenin bu popülasyonda etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.

Metodlar- İki çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma (CORE-TIMI 72a ve CORE2-TIMI 72b) yürütüldü. Şiddetli hipertrigliseridemi olan hastalara 1:1:1 oranında, 12 ay boyunca aylık 50 mg olezarsen, 80 mg olezarsen veya plasebo uygulandı.

Birincil sonuç, 6. ayda trigliserid seviyesindeki başlangıç değerine göre yüzdelik değişimdi ve her olezarsen doz grubu ile plasebo grubu arasındaki fark olarak bildirildi (plaseboya göre ayarlanmış değişim).

İkincil lipid sonuçları, 12. ayda trigliserid seviyesindeki başlangıç değerine göre yüzdelik değişimi ve 6. ve 12. ayda apolipoprotein C-III, rezidüel kolesterol ve yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein (HDL olmayan) kolesterol seviyelerinde yüzdelik değişimi içeriyordu. Akut pankreatit olayları her iki çalışmada da değerlendirildi.

Sonuçlar- Birincil analize toplam 1061 hasta dahil edildi (CORE-TIMI 72a çalışmasında 617 ve CORE2-TIMI 72b çalışmasında 444).

- 6. ayda, plaseboya göre ayarlanmış en küçük kareler ortalama trigliserit düzeyinde başlangıç değerine göre değişim, CORE-TIMI 72a çalışmasında olezarsen 50 mg grubunda -62,9 yüzde puanı ve olezarsen 80 mg grubunda -72,2 yüzde puanı iken, CORE2-TIMI 72b çalışmasında olezarsen 50 mg grubunda -49,2 yüzde puanı ve olezarsen 80 mg grubunda -54,5 yüzde puanıydı (olezarsen ile plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için $P < 0,001$).
- Trigliserit, apolipoprotein C-III, rezidüel kolesterol ve HDL dışı kolesterol düzeylerindeki düşüşler, olezarsen ile plaseboya kıyasla daha fazlaydı (tüm karşılaştırmalar için $P < 0,001$).
- Akut pankreatit insidansı, olezarsen ile plaseboya kıyasla daha düşüktü (ortalama oran oranı, 0,15; %95 güven aralığı, 0,05-0,40; $P < 0,001$).

Herhangi bir olumsuz olayın insidansı, çalışma grupları arasında benzer görünüyordu.

Karaciğer enzim düzeylerinde yükselmeler ve trombositopeni (trombosit sayısı, mikrolitre başına < 100.000), olezarsen'in 80 mg dozunda daha yaygındı ve karaciğer yağ oranında doza bağlı bir artış kaydedildi.

Açıklama ve Yorumlar- Şiddetli hipertrigliseridemisi olan hastalarda, olezarsen tedavisi 6 ayda trigliserid düzeyinde ve akut pankreatit insidansında plaseboya göre anlamlı ölçüde daha fazla azalmaya yol açtı