

## Oral PCSK9 İnhibitörü, Enjeksiyonlara Benzer LDL

### Azalmaları Sağlıyor

(CORALREEF LIPIDS)

Yeni veriler, daha önce kullanılan enjeksiyon tedavileri gibi, günde bir kez ağızdan alınan bir PCSK9 inhibitörünün de LDL kolesterolünde (LDL-K) önemli düşüşler sağladığını gösteriyor. Bu sonuç, bu uygulama tedavi hedeflerine ulaşmak için daha basit ve hasta dostu bir seçenek vaat ediyor. Uzmanlar, ağızdan alınan bu ilacın hem hastaları hem de birinci basamak hekimlerini, inatçı bir şekilde yüksek kolesterolü olan kişiler tarafından yaygın olarak kullanılmayan PCSK9 inhibitörlerini benimsemeye teşvik edebileceği belirtildi.

Oral tedavi yöntemi olan **Enlisitid**, lipit yönetimindeki boşlukları kapatmaya yardımcı olma konusunda önemli bir potansiyele sahiptir.

PCSK9'u hedef alan onaylı monoklonal antikorlar olan evolokumab ve alirokumab, daha önceki lipit düşürücü tedavilerle elde edilenlere kıyasla LDL-K'de belirgin düşüşler sağlamada oldukça etkili olmuştur, ancak yeterince kullanılmamışlardır.

Hasta ve klinisyenlerin PCSK 9 inhibitörlerine karşı isteksizliği ve direnci

Hastaların enjekte edilebilir tedavilere karşı direnci, yetersiz kullanımı kısmen açıklamaktadır. Ayrıca Hekimler de, özellikle birinci basamak sağlık hizmeti verenler, reçete edilmesi bazı kurumsal formalitelerden (intramüsküler uygulama bilgilendirmesi gibi) daha uzun sürdüğünden enjekte edilebilir bu ilaçlara geçme konusunda genellikle isteksizdir; bundan başka hastalar bu ilaçların gerekli olduğuna ikna edilmeleri ve

ardından uygulama yöntemi konusunda bilgilendirilmeleri gerekir.

- LDL'yi dolaşımdan uzaklaştırmaktan sorumlu hepatosit reseptörlerini parçalayan PCSK9 enzimini de bloke eden Enlisitid, CORALREEF LIPIDS adlı global bir plasebo kontrollü faz 3 çalışmalarda test edilmiştir.

## Hastalar ve yöntem

Araştırmaya katılan 2912 hastanın, miyokard enfarktüsü (MI) gibi majör bir kardiyovasküler olumsuz olay (MACE [*major cardiovascular adverse event*]) öyküsü ve LDL-K'nin 55 mm Hg veya daha yüksek olması veya diyabet gibi, MACE için kendilerini yüksek risk altında bırakan ve LDL-K'nin 70 mm Hg veya daha yüksek olması gibi özelliklere sahip olması gerekiyordu.

Katılımcılar, optimize edilmiş statin tedavisine (veya bu ilaçlara karşı intoleransları varsa diğer lipid düşürücü tedavilere) ek olarak günde bir kez 20 mg Enlisitid veya plasebo almak üzere rastgele atandılar. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 24. haftada LDL-K'deki değişimdi ve enlisitid, plasebodan önemli ölçüde daha iyi performans gösterdi.

## Sonuçlar

- Enlisitid, 24. haftada plasebo kolunda %3'lük bir artışa kıyasla %57,1'lik bir LDL-C düşüşüyle ilişkilendirildi; bu istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir sonuçtur ( $P < .001$ ).

Beş hastadan alınan verilerin analizinde beklenmedik bir sorun, sonucu anlamlı bir şekilde değiştirmeyen *post-hoc* bir yeniden analiz gerektirdi.

- 52. haftadaki LDL-C değişimi, ikincil bir sonlanım noktası olarak, enlisitid kolunda başlangıç değerine göre %50,4'lük

bir düşüş ve plasebo kolunda %4'lük bir artış oldu ( $P < .001$ ).

- Enlisitid ve plasebo gruplarındaki hastalarda sırasıyla 24. haftada HDL dışı kolesterol (53,7% - 2,6%), apolipoprotein B (49,6% - 2,9%) ve lipoprotein (a) (%29,0 - 0%) için ortalama azalmalar oldukça anlamlıydı ( $P < .001$ ).
- Araştırmacılara göre, 24. haftada tedavi hedefine ulaşan hastaların oranı; LDL-K'nin 55 mg/dL'nin altında olması ve başlangıç değerine göre en az %50 LDL-K azalması olarak tanımlanan tedavi hedefi: Enlisitid kolunda %67,5, plasebo kolunda ise %1,2 idi.

#### Oral PCSK9 inhibitörü ile Olumsuz olaylar

- Enlisitid ve plasebo için sırasıyla en az bir olumsuz olay (64,3% - 62,1%), bir ciddi olumsuz olay (9,9% - 12%) veya tedavinin kesilmesine yol açan bir olumsuz olay (3,1% - 4,1%) yaşayan hastaların oranı benzerdi;
- organ sistemlerine göre karşılaştırıldığında, kayda değer bir fark ortaya çıkmadığı bildirildi.

CORALREEF LIPIDS'te günde bir kez Enlisitid ile lipid düşürücü etki, yayınlanmış çalışmalarda bildirildiği gibi standart Evolocumab (2 haftada bir 140 mg veya 4 haftada bir 420 mg enjekte edilir) veya Alirocumab (2 haftada bir 75 mg enjekte edilir) dozlarıyla karşılaştırıldığında, LDL-C, ApoB ve Lp(a)'daki azalmalar dikkate değer derecede benzer görünmektedir.

Bu değerlerin herhangi biri için fark %3'ü geçmemiş ve bildirilen üç değer arasında bir ajanın diğerine göre daha fazla veya daha az fayda sağladığına dair bir örüntü bulunmamaktadır.

- PCSK9 enziminin üretimini inhibe eden küçük bir girişimci RNA (siRNA [*small interfering RNA*] ) molekülü olan inclisiran ile ilgili yayınlanmış verilerle karşılaştırıldığında, veriler LDL-C, HDL-dışı-C, ApoB ve Lp(a) için lipid düşürücü etkisinin,

Enlisitid ve her iki enjekte edilebilir PCSK9 inhibitörü her bir alt fraksiyonunda yaklaşık %10 daha fazla olduğunu gösterdi.

AHA toplantısında görüşülen çalışma: İyi yürütölmüş olarak nitelendirildi ve enlisitid'in LDL-C'yi ve değeriendirilen diğeri aterojenik lipid alt fraksiyonlarını azaltmak için çok umut verici bir oral" alternatif gibi göründüğü konusunda mutabakata varıldı.

Tüm önemli lipid düşürücü çalışmalarda LDL-C'ye kıyasla MACE'de tutarlı orantılı azalmaya rağmen, etkinlik ve güvenliği doğrulamak için olaylara göre güçlendirilmiş daha uzun bir çalışma güven verici olacaktır.

Başlangıçta enjekte edilebilir PCSK9 inhibitörleri için maliyetin bir sorun olduğu kabul edildi.Ödeme yapanlar genellikle bu ilaçları karşılamak için ön onay talep ediyordu, ancak reçete yazmanın önündeki bu engelin artık daha az yaygın olduğu söylendi. Yine de, pahalı ama etkili bir tedaviyi yalnızca maliyete dayanarak reçete etmekten çekinen hekimlere geçici bir geçiş hakkı verilmemelidir. Kalp hastalığı da pahalıdır.Maliyetin kapsamına giren başlıca harcamalar da kardiyovasküler olayları, kalp yetmezliğini ve buna bağlı sakatlığı yönetmek için gereken hastaneye yatış, prosedürler, terapiler ve diğeri kaynaklara işaret edildi.

