.

CARDIO-TTRansform Çalışması: Transtiretin Amiloid Kardiyomiyopatili Hastalarda Eplontersenin Etkinlik ve Güvenliği

Dr. Betül Akıncıoğlu

CARDIO-TTRansform Çalışması: Transtiretin Amiloid Kardiyomiyopatili Hastalarda Eplontersenin Etkinlik ve Güvenliği

CARDIO-TTRansform: Efficacy and Safety of Eplontersen in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Dr. Betül Akıncıoğlu

Giriş

Transtiretin amiloidozu ile ilişkili kardiyomiyopati (ATTR-KM), yanlış katlanmış transtiretin (TTR) fibrillerinin miyokardda birikimiyle giden, progresif ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Tafamidis, akoramidis ve vutrisiran gibi tedavilerdeki ilerlemeye rağmen mortalite ve morbidite halen yüksektir. Eplontersen, hepatositlerde TTR mesajcı RNA'sını hedefleyen, GalNAc ligandı ile konjuge bir antisens oligonükleotiddir ve polinöropatili ATTRv hastalarında (NEURO-TTRansform) onay almıştır. CARDIO-TTRansform çalışması, eplontersenin ATTR-KM'li hastalarda standart tedaviye ek olarak etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır.

Çalışma Dizaynı

CARDIO-TTRansform; 20 ülkede 130 merkezde yürütülen, faz 3, uluslararası, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. ATTRwt veya ATTRv kardiyomiyopatili hastalar, standart tedaviye ek olarak 140 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan eplontersen (45 mg) veya plasebo kollarına 1:1 randomize edilmiştir. Uygunluk kriterleri arasında interventriküler septum kalınlığı ≥12 mm, NYHA I–III ve NT-proBNP ≥600 pg/mL yer almıştır. Primer sonlanım noktası, 140. haftaya kadar kardiyovasküler ölüm ve tekrarlayan kardiyovasküler olayların (KY hastane yatışı, Mİ, inme, GİA, aritmi, IV diüretik gerektiren acil başvuru) kümülatif birleşimidir ve Lin–Wei–Yang–Ying modeliyle analiz edilmiştir. Sekonder sonlanım noktaları (6 dk yürüme mesafesi, KCCQ-OS, tekrarlayan KV olaylar, tüm nedenli ölüm, stabilizatör alt grubu, KV ölüm) hiyerarşik sırayla test edilmiştir.

Bulgular

Mart 2020 – Temmuz 2023'te 2337 hasta tarandı, 1432 hasta (eplontersen n=715, plasebo n=717) en az bir doz aldı. İki grubun bazal özellikleri birbirine benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Eplontersen (n=715)	Plasebo (n=717)
Yaş, yıl (ort.±SS)	76,2±7,2	76,6±7,0
Erkek cinsiyet, n (%)	636 (89,0)	661 (92,2)
Variant TTR genotipi, n (%)	107 (15,0)	104 (14,5)
NYHA sınıf III, n (%)	122 (17,1)	121 (16,9)
6 dk yürüme mesafesi, m	350,5±95,2	354,0±97,3
KCCQ-OS skoru	72,5±19,8	72,7±20,0
TTR stabilizatör kullanımı, n (%)	410 (57,3)	409 (57,0)

NT-proBNP, medyan (IQR), pg/mL	2068 (1323–3563)	1965 (1284–3422)

Primer sonlanım noktası açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (RR: 0,89; %95 GA: 0,73–1,09; p=0,28). Sekonder sonlanım noktalarında ise; eplontersen lehine yön gösteren farklar izlenmiştir (6 dk yürüme mesafesi, KCCQ-OS, tüm nedenli ölüm); ancak bu sonuçlar çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiş olup tedavi etkisi kanıtı olarak yorumlanmamalıdır (Tablo 2). Ciddi advers olay sıklığı gruplar arasında benzerdi (%57,8 vs %59,4); ilaca bağlı kesilme oranı %6,4 vs %7,4 idi (Tablo 2).

Tablo 2: Primer ve seçilmiş sekonder sonlanım noktaları ile güvenlilik verileri

Değişken	Eplontersen (n=715)	Plasebo (n=717)	Etki (%95 GA)
Primer sonlanım: KV ölüm + tekrarlayan KV olay, n (%)	210 (29,4)	231 (32,2)	RR: 0,89 (0,73–1,09) p=0,28
6 dk yürüme mesafesi, LSM değişim (m)	–27,5	–47,3	Fark: 19,7 (9,9–29,6)
KCCQ-OS skoru, LSM değişim	–5,4	–9,4	Fark: 4,0 (2,0–6,0)
Tüm nedenli ölüm, 140. hafta, n (%)	111 (15,5)	130 (18,1)	HR: 0,77 (0,60–0,99)*
Tüm nedenli ölüm, 160. hafta, n (%)	126 (17,6)	147 (20,5)	HR: 0,78 (0,61–0,99)*
Herhangi bir ciddi advers olay, n (%)	413 (57,8)	426 (59,4)	—
İlaca bağlı olay nedeniyle kesilme, n (%)	46 (6,4)	53 (7,4)	—

*Çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiştir; tedavi etkisi çıkarımı için kullanılmamalıdır. KV: kardiyovasküler, RR: rate ratio, HR: hazard ratio, LSM: en küçük kareler ortalaması.

Alt grup bulguları: Önceden tanımlanmış alt grup analizinde, başlangıçta TTR stabilizatörü kullanmayan ve NAC evre 1 hastalıkta olası bir yarar sinyali izlenirken, stabilizatör kullanan ve ileri evre hastalarda tedavi etkisi gözlenmemiştir (Tablo 3). Serum TTR düzeyi 140. haftada plasebo düzeltilmiş %77,2 azalmış, NT-proBNP'de %15,7 plasebo düzeltilmiş azalma saptanmıştır.

Tablo 3: Primer sonlanım noktasının seçilmiş alt gruplarda değerlendirilmesi

Alt grup	Eplontersen olay/n	Plasebo olay/n	RR (%95 GA)
TTR stabilizatörü kullanmayan	172/305	221/308	0,71 (0,54–0,93)
TTR stabilizatörü kullanan	209/410	171/409	1,14 (0,85–1,53)

NAC evre 1	142/434	223/462	0,63 (0,47–0,84)
NAC evre 2	170/209	119/192	1,20 (0,84–1,73)
NAC evre 3	69/72	50/63	1,16 (0,72–1,86)

Alt grup güven aralıkları çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiştir, tedavi etkisi çıkarımı için kullanılmamalıdır.

Tartışma
CARDIO-TTRansform, primer kompozit sonlanım noktasında anlamlı üstünlük göstermeyen negatif sonuçlu bir faz 3 çalışmadır; ancak eplontersen kolunda fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde daha az gerileme izlenmiştir. Bu durum, serum TTR düzeyinde sağlanan belirgin baskılanmaya (140. haftada plasebo düzeltilmiş %77,2 azalma) rağmen klinik olay yükünde benzer büyüklükte bir farka dönüşmemiştir.

Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, TTR stabilizatörü (çoğunlukla tafamidis) ile eş zamanlı kullanımın tedavi etkisini büyük ölçüde ortadan kaldırmasıdır. TTR stabilizatörleri tetramer disosiasyonunu önleyerek, gen susturucular ise hepatik TTR üretimini azaltarak amiloidojenik kaskadın farklı basamaklarında etki gösterir; bu nedenle iki mekanizmanın kombinasyonundan ek yarar beklenmiştir. Ancak çalışmada stabilizatör almayan hastalarda olası bir yarar sinyali izlenirken, stabilizatör altındaki hastalarda ek katkı gözlenmemiştir. Bu bulgu, amiloid oluşumu stabilizasyonla zaten baskılanmışken TTR üretimini daha da azaltmanın sınırlı klinik katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Stabilizatör kullanmayan alt grupta gözlenen yön, benzer bir popülasyonda vutrisiranı değerlendiren HELIOS-B çalışmasıyla uyumludur; bununla birlikte iki çalışma arasında TTR ölçüm yöntemleri, değerlendirme zaman noktaları ve bazal stabilizatör kullanım oranındaki farklılıklar nedeniyle doğrudan karşılaştırma sınırlıdır. Ayrıca NAC evre 1 gibi erken evre hastalıkta izlenen olası yarara karşın, ileri evre hastalıkta (NAC evre 2–3) bu yönün kaybolması, hastalık ilerledikçe yeni amiloid oluşumunu engellemenin katkısının azalabileceğini düşündürmektedir.

Kısıtlılıklar: Çalışmaya alınan hastalar arasında kadın, non-White ırk ve ATTRv genotipli hasta oranı düşüktür. TTR stabilizatörü kullanımı randomize edilmediği için, eplontersen ile stabilizatör tedavisinin bağımsız etkilerinin nedensel olarak karşılaştırılması mümkün değildir; ayrıca eşlik eden stabilizatör tedavisinin büyük çoğunluğu tafamidis olduğundan, akoramidis ile olası etkileşim hakkında çıkarım yapılamaz.

Sonuç
ATTR-KM'li hastalarda eplontersen, standart tedaviye ek olarak, kompozit kardiyovasküler sonlanım noktası açısından plaseboya üstünlük göstermemiştir. Buna karşın fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde, özellikle TTR stabilizatörü almayan hastalarda, olası bir klinik yarar sinyali izlenmiş; güvenlilik profili plasebo ile benzer bulunmuştur.

Klinik Yorum
CARDIO-TTRansform, eplontersenin ATTR-KM'de rutin kullanımını destekleyecek doğrudan bir sonlanım kanıtı sunmamaktadır. Buna karşın stabilizatör almayan ve erken evre (NAC 1) hastalarda izlenen yarar sinyali, ATTR-KM tedavisinin hastalık evresine ve eşlik eden tedaviye göre kişiselleştirilmesi gerektiğini bir kez daha gündeme getirmektedir. İleri evre hastalıkta (yüksek NT-proBNP, düşük GFR, düşük yürüme mesafesi) yeni amiloid oluşumunu engelleyen tedavilerin katkısı sınırlı kalabilir; bu hasta grubunda beklenti yönetimi ve tedavi kararlarının bireyselleştirilmesi önem kazanmaktadır.

Stabilizatör altındaki hastalarda ek silencer tedavisinin klinik fayda sağlamadığı yönündeki bulgu, kombinasyon tedavisi stratejilerinin rutin uygulamaya geçmeden önce daha ileri, olay temelli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir. TTR ve NT-proBNP'de sağlanan güçlü farmakodinamik yanıta rağmen klinik olay yükünde benzer büyüklükte bir farkın izlenmemesi, sürrogat biyobelirteç yanıtının her zaman sert klinik sonlanımlara birebir yansımayabileceğini hatırlatması açısından öğreticidir.

Son olarak, eplontersenin ATTRv ile ilişkili polinöropatide onaylı endikasyonu korunmakla birlikte, ATTR-KM'de kardiyovasküler olay riskini azaltma amacıyla kullanımı için güncel olarak sonlanım temelli bir kanıt bulunmamaktadır; bu alandaki tedavi kararlarının, güncel kılavuzlar ve onaylı endikasyonlar çerçevesinde (tafamidis, akoramidis, vutrisiran) sürdürülmesi uygun olacaktır.