

Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials

Doç. Dr. Buğra ÖZKAN

Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials

Hazırlayan: Doç. Dr. Buğra ÖZKAN

ÇALIŞMA SORUSU

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerinin düşürülmesinin kardiyovasküler (KV) olay riskini azalttığına ve riskin lipid düşürücü tedavi (LDT) ile tedavi süresine bağlı olarak azaldığına dair kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle kılavuzlar, KV riskle ilişkili LDL-K'yi düşürmek için belirli hedef seviyeler önermekte ve bu seviyelerin süresiz olarak korunmasını tavsiye etmektedir. Ancak, hastaların önemli bir kısmı mevcut tedavilerle önerilen tedavi hedeflerine ulaşamamakta veya bu hedefleri sürdürmemektedir, bu da KV riskin azaltılmasında etkinliğin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi hedeflerine ulaşılmasını ve bu hedeflerin sürdürülmesini iyileştirmek için LDT'ye yeni yaklaşımlar gerekmektedir. Inclisiran, plazma LDL-C seviyelerini düşürmek için karaciğerde proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) üretimini azaltan, yılda iki kez (ilk ve 3 aylık dozlardan sonra) deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanan, sınıfının ilk örneği bir küçük interfering RNA'dır (siRNA). Çok sayıda çalışmada, inclisiran'ın yılda iki kez uygulanmasının, maksimum tolere edilen oral lipid düşürücü tedavi ile birlikte LDL-K seviyelerini %50'ye varan oranlarda azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, inclisiran'ın uzun dönem güvenlilik profili hakkındaki güvenilir kanıtları sunmaktır.

ÇALIŞMA TASARIMI

Bu post hoc analiz, tamamlanmış (ORION-1, -3, -5, -9, -10 ve -11) ve devam eden (ORION-8) çalışmalarda 300 mg inclisiran sodyum veya plasebo ile tedavi edilen hastaları içermektedir. Maruziyete göre ayarlanmış insidans oranları ve bildirilen tedaviyle ortaya çıkan advers olayların (TOÇAO) kümülatif insidansı, anormal laboratuvar ölçümleri ve anti-ilaç antikorlarının insidansına ilişkin Kaplan-Meier tahminleri analiz edildi.

SONUÇLAR

Bu çalışma, sırasıyla 9.982,1 ve 2.647,7 hasta yılı maruziyet ile 6 yıla kadar inclisiran ile tedavi edilen 3.576 hastayı ve 1,5 yıla kadar plasebo ile tedavi edilen 1.968 hastayı içermektedir. Temel özellikler gruplar arasında benzer idi. Kaplan-Meier analizleri, ciddi olan veya tedavinin kesilmesine yol açan TOÇAO'ların; hepatik, kas ve böbrek olayları, diyabeti, kreatin kinaz veya kreatinin artışları 1,5 yıla kadar gruplar arasında benzer bir oranda gerçekleştiğini gösterdi; benzer eğilimler bu dönemin sonrasında inclisiran için de devam etti. Tedavinin indüklediği anti-ilaç antikorları inclisiranda yaygın olmadığı izlendi (%4,6), bunlardan yalnızca birkaçının kalıcı olduğu izlendi (%1,4) ve çalışma ilacının kesilmesine yol açan daha yüksek TOÇAO insidansı ile ilişkili değildi.

KLİNİK ANLAM

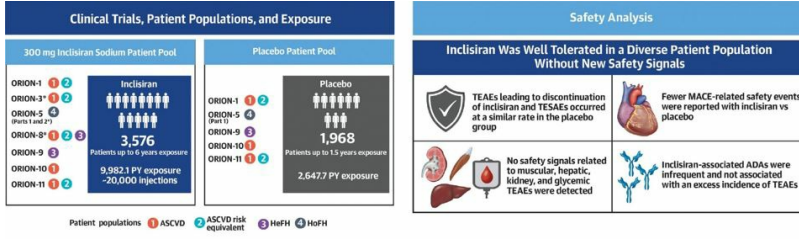
Inclisiran ile uzun süreli tedavinin, farklı popülasyonlarda yeni güvenlik sinyalleri olmadan iyi tolere edildiği izlendi; bu, durum dislipidemili hastalarda inclisiran'ın güvenliğini desteklemektedir.

CEVAP BEKLEYEN SORULAR

Bulgular, spesifik dahil etme kriterlerine sahip çeşitli klinik araştırmalardan elde edilen birleştirilmiş verilerden elde edilmiştir ve bu nedenle genel popülasyonu tam olarak yansıtmayabilir. Maruziyete göre ayarlanmış insidans oranı hesaplanmıştır



olmasına rağmen, ilk 1,5 yıldan sonra inclisiran ile plasebo arasındaki olayların doğrudan karşılaştırılması mümkün değildir. Çok az hasta 4 yıldan fazla bir süre boyunca inclisiran'a maruz kalmıştır. Devam eden plasebo kontrollü çalışmalar inclisiran ile ilgili daha fazla güvenlik ve kesin etkinlik verileri sağlayacaktır.



Referans

Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2023;82(24):2251-2261. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.007