.

RN5681 ve FB7023 Araştırmalarının Erken Dönem Bulguları ve Klinik Anlamı

Doç. Dr. Zehra Erkal

RN5681 ve FB7023 Araştırmalarının Erken Dönem Bulguları ve Klinik Anlamı

Doç. Dr. Zehra Erkal
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

RN5681:

Rona Therapeutics tarafından geliştirilen RN5681, iki hedefi tek molekülde birleştiren bivalent siRNA tasarımıdır. *Journal of Clinical Lipidology*'de yayımlanan özette, insan dışı primatlarda tek subkutan uygulama sonrasında 15–127. günler arasındaki zaman ortalamalı değişimler bildirilmiştir.

Lp(a)	LDL-C	ApoB
–%96	–%66	–%68

Bu değerler insan verisi değildir. RN5681 için yaklaşık 60 gönüllünün planlandığı, randomize, plasebo kontrollü, tek artan dozlu Faz 1a çalışma Mart 2026'da başlatılmıştır (NCT07347678). İnsanlarda etkinlik ve uzun dönem güvenlilik henüz yeterli düzeyde ortaya konmamıştır.

FB7023:

Frontier Biotech tarafından geliştirilen FB7023 de PCSK9 ve LPA'yı hedefleyen çift hedefli bir siRNA'dır. AHA 2026'da paylaşılan araştırmacı başlatmalı ilk insan çalışmasına, ortalama başlangıç LDL-C düzeyi 3,3 mmol/L'nin, Lp(a) düzeyi 70 mg/dL'nin üzerinde olan katılımcılar alınmıştır. Çalışmada, PCSK9'u hedefleyen inclisiran aktif karşılaştırıcı olarak kullanılmıştır.
Tek subkutan doz sonrasındaki sekiz haftalık izlemin şirket tarafından duyurulan farmakodinamik bulguları şöyledir:

Ölçüt	**FB7023**	**İnclisiran**	**Zaman**
Lp(a) azalması	>%95	Bildirilmedi	4. hafta
Lp(a) azalması	%99'a kadar	Bildirilmedi	8. hafta
PCSK9 azalması	%75	%74	8. hafta
LDL-C azalması	%43	%42	8. hafta

Tablo 1. AHA 2026 sonrası şirket duyurusunda bildirilen değişimler. Eşmolar karşılaştırma yapılmış olsa da örneklem büyüklüğü, güven aralıkları ve ayrıntılı istatistiksel analizler kamuya açık açıklamada yer almamaktadır; bu nedenle eşdeğerlik veya üstünlük sonucu çıkarılamaz. [4]

ApoB ve non-HDL-C düzeylerinde de doz bağımlı azalma raporlanmıştır; ancak bu parametreler için ayrıntılı yüzde değişimler paylaşılmamıştır. İlk sekiz haftada belirgin enjeksiyon yeri reaksiyonu bildirilmemiş olması olumlu bir erken

güvenlilik gözlemidir. Bu bulgu, nadir advers olayları veya uzun dönem güvenliliği değerlendirmeye yeterli değildir. [4]

Verileri değerlendirirken üç kritik ayrım
• Kanıt düzeyi: RN5681'in yukarıdaki yüzde değişimleri primat modelinden; FB7023 verileri ise erken dönem insan araştırmasından gelmektedir.
• Biyobelirteç ile sonlanım: LDL-C, Lp(a), PCSK9 veya ApoB'de azalma farmakodinamik etkinliği gösterir; tek başına klinik olay azalmasını kanıtlamaz.
• Sürdürülebilirlik: Uzun doz aralıkları teorik avantaj olsa da insanlarda kalıcı etki, immünojenisite ve güvenlilik için daha uzun takip gereklidir.

Sonuç: RN5681 ve FB7023, "tek molekül–iki aterojenik hedef" yaklaşımının dikkate değer ilk temsilcileridir. RN5681 güçlü klinik öncesi sinyal üretirken, FB7023 erken insan verileriyle çift gen susturmanın uygulanabilirliğine işaret etmektedir. Yeni dönemin belirleyici sorusu artık yalnızca "Lp(a) ve LDL-C ne kadar düşürülebilir?" değil, "Bu çift düşüş hangi hastada, ne ölçüde ve ne zaman klinik yarara dönüşür?" olacaktır.

Referans: *Huang J, Shi S, ve ark. Development of a Scalable Plug-and-Play Platform for Dual-Targeting LPA and PCSK9, and Beyond, in Cardiovascular Disease Treatment. J Clin Lipidol. 2026;20(6 Suppl):e118. doi: 10.1016/j.jacl.2026.05.182.*

Referans: *ClinicalTrials.gov. Phase 1a Study to Evaluate RN5681 in Healthy Volunteers. NCT07347678. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07347678*