

Inclisiran-based treatment strategy in hypercholesterolaemia: The VICTORION-difference trial

ÇALIŞMANIN ADI: Inclisiran-based treatment strategy in hypercholesterolaemia: The VICTORION-difference trial

YAYINLANDIĞI KONGRE: ESC CONGRESS 2025 MADRID

HAZIRLAYAN: Dr. Betül Akıncioğlu

Giriş

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH), dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup, halk sağlığı açısından ciddi bir yük oluşturmaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-C) uzun süreli yüksek düzeylerde bulunması, aterosklerotik sürecin gelişiminde ve ilerlemesinde nedensel bir faktör olarak kabul edilmektedir. Statinler LDL-C düzeylerinin düşürülmesinde ilk basamak tedavi yaklaşımını oluştursa da, birçok hasta hedef LDL-C değerlerine ulaşamamakta ya da kasla ilişkili advers olaylar (MRAE) nedeniyle tedaviye uyum sağlayamamaktadır. Bu bağlamda, karaciğerde proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) mRNA'sını hedefleyen küçük girişimci RNA (siRNA) olan inclisiran, yılda yalnızca iki kez uygulanabilmesi, güçlü ve kalıcı LDL-C düşürücü etkisi ile yeni ve dikkat çekici bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Amaç

VICTORION-Difference çalışması, yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler riske sahip hiperkolesterolemili hastalarda, **inclisiran temelli tedavi stratejisinin**, bireysel olarak optimize edilmiş lipid düşürücü tedaviye (ioLLT) kıyasla LDL-C hedeflerine ulaşmadaki etkinliğini, güvenlik profilini ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler

VICTORION-Difference, faz 4, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışma olarak sekiz Avrupa ülkesinde yer alan 133 merkezde yürütülmüştür. Çalışmaya toplam 1770 hasta dahil edilmiş, ortalama yaş 63,7 yıl olup katılımcıların %69,8'i erkekti. Tüm hastalar ioLLT almakta iken, randomizasyonla 1:1 oranında inclisiran (300 mg subkutan enjeksiyon; n=898) veya plasebo (n=872) kollarına ayrılmıştır. Enjeksiyonlar 0., 90. ve 270. günlerde uygulanmıştır. Tüm katılımcılar ek olarak rosuvastatin tedavisi almış, gerektiğinde doz titrasyonu yapılmış; hedef LDL-C değerlerine ulaşamayan olgularda ezetimib veya bempedoik asit gibi ek lipid düşürücü ajanlar tedaviye eklenmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, 2019 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzları doğrultusunda 90. günde bireysel LDL-C hedeflerine ulaşan hasta oranı olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları arasında LDL-C düzeylerindeki relatif değişim, MRAE sıklığı ve Kısa Form–Ağrı Envanteri (SF-BPI) skorlarıyla değerlendirilen ağrıya bağlı yaşam kalitesindeki değişiklikler yer almıştır. Güvenlik analizleri kapsamında ise tedaviye bağlı advers olaylar (TEAE), ciddi advers olaylar, laboratuvar parametreleri, vital bulgular ve elektrokardiyografi (EKG) verileri değerlendirilmiştir.

Bulgular

Randomize edilen 1770 hastanın 898'i inclisiran, 872'si plasebo + ioLLT koluna ayrılmıştır. Doksanıncı gün itibarıyla LDL-C hedeflerine ulaşma oranı inclisiran grubunda %84,9 iken, plasebo + ioLLT grubunda %31,0 olarak saptanmış ve inclisiran tedavisi anlamlı üstünlük göstermiştir (olasılık oranı

12,09; $p<0,001$). Üç yüz altmışıncı günde LDL-C düzeylerindeki ortalama relatif azalma inclisiran kolunda %59,5, plasebo + ioLLT kolunda ise %24,3 bulunmuş; iki grup arasındaki fark %35,1 olup istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Kasla ilişkili advers olaylar inclisiran grubunda %11,9, plasebo + ioLLT grubunda ise %19,2 oranında gözlenmiş ve inclisiranın MRAE riskini anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir ($p<0,001$). SF-BPI ile yapılan değerlendirmelerde inclisiran alan hastalarda ağrı şiddeti ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki ağrıya bağlı kısıtlılık skorlarında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Ayrıca rosuvastatin dozunun maksimum tolere edilen düzeye yükseltilmesi ve ek lipid düşürücü ajan eklenmesi gerekliliği inclisiran kolunda belirgin biçimde daha düşük bulunmuştur. Güvenlik analizlerinde TEAE oranları iki grup arasında benzer olup, ciddi advers olay sıklığında farklılık izlenmemiş ve yeni bir güvenlik sinyali saptanmamıştır. Ölüm oranı %0,6 düzeyinde kalmış ve gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Sonuç

Inclisiran temelli tedavi stratejisi, yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler riskli hiperkolesterolemili hastalarda, LDL-C hedeflerine ulaşmada bireysel olarak optimize edilmiş standart lipid düşürücü tedaviye kıyasla üstün bulunmuştur. Bu yaklaşım, 60. günden itibaren başlayan ve 360. güne kadar devam eden kalıcı LDL-C düşüşü sağlamış, kasla ilişkili advers olayların sıklığını azaltmış ve ek tedavi gereksinimini düşürmüştür. Güvenlik profili plasebo + ioLLT ile benzer bulunmuş, yeni bir güvenlik sorunu ortaya çıkmamıştır.

Yorumlar

VICTORION-Difference çalışması, inclisiranın LDL-C düşüşünde erken, güçlü ve sürdürülebilir bir etki sağladığını, bunun yanında kasla ilişkili yan etki riskini azalttığını ve hasta yaşam kalitesi üzerinde olumlu katkı sunduğunu göstermektedir. Bu bulgular, özellikle yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler risk grubunda yer alan hastalarda tedaviye uyumun artırılması ve hedef LDL-C değerlerine ulaşılabilmesi açısından klinik pratikte önemli yansımalar taşımaktadır. Ayrıca inclisiranın yılda iki kez uygulama kolaylığı, tedavi basamaklarının basitleştirilmesine katkıda bulunarak sağlık sistemleri için de avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, çalışmanın görece kısa süreli takip ve Avrupa merkezli hasta popülasyonu ile sınırlı olması, uzun dönem kardiyovasküler sonuçların ve genellenebilirliğin doğrulanması için geniş ölçekli, çok merkezli ve prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.