

svět praktické MEDICÍNY



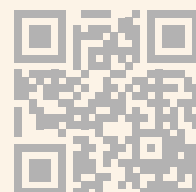
ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

e-REPRINT



Slíva J.
Svět praktické medicíny 2021;3:63–66.
ISSN 2694-8516

Inklisiran: inovativní přístup v léčbě dyslipidemie



AXONITE s. r. o.
nakladatelství
lékařské literatury

Inklisiran:

inovativní přístup v léčbě dyslipidemie

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

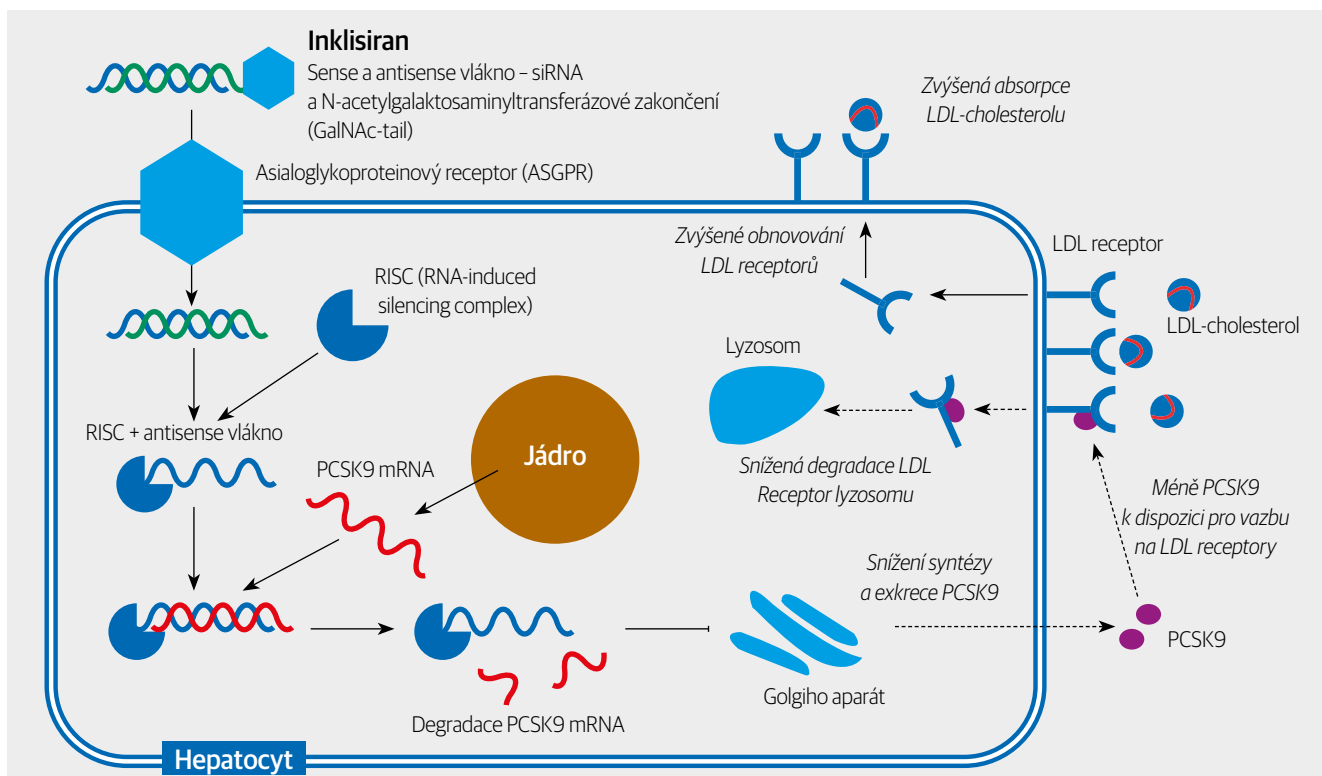
Dyslipidemie představují skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována především zvýšenými koncentracemi lipidů nebo lipoproteinů v plazmě v důsledku jejich zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání. Představují jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy, jejíž komplikace (akutní infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin) zaujímají přední místo v příčinách mortality a morbidity nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech světa. Léky, kterými můžeme tato metabolická onemocnění modulovat, nyní rozšiřuje další přípravek – inklisiran.

Inklisiran je nový typ dlouhodobě působícího subkutánně podávaného léku, který snižuje hladinu PCSK9, a tím i hladinu LDL-cholesterolu a zlepšuje lipidový profil pacientů.

Evoluce modulační PCSK9 – od monoklonálních protilátek k siRNA

Protein konvertáza subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) je teprve nedávno po-

psaný, ale dnes již dobře známý a osvědčený cíl vhodný ke snižování hladiny LDL-cholesterolu.¹ Jde o serinovou proteázu exprimovanou a vylučovanou do krevního řečiště převážně v játrech. Na



Obr. 1 – Schematické znázornění účinku inklisiranu. [Upraveno podle 8]

LDL receptory se váže jak intracelulárně, tak extracelulárně a podporuje jejich lysozomální intracelulární degradaci, čímž zvyšuje hladinu cirkulujícího LDL-cholesterolu.² Mutace ztráty funkce PCSK9 jsou spojeny s nízkou hladinou cirkulujícího LDL-cholesterolu a sníženým kardiovaskulárním rizikem bez zjevných negativních zdravotních důsledků.^{3,4}

Tato pozorování vedla k vývoji monoklonálních protilátek cíleně potlačujících PCSK9 s četností podávání 1× nebo 2× měsíčně. Bohatě je tak dnes dokumentována účinnost zejména alirokumabu⁵ či evolokumabu.⁶

Nedávno objevený prostředek ke snížení hladin PCSK9 představuje podávání malých interferujících molekul RNA (siRNA).⁷ Molekuly siRNA využívají přirozenou cestu interference RNA (RNAi) tím, že se intracelulárně vážou na umlčovací komplex indukovaný RNA (RISC), což vede ke specifickému štěpení molekul mRNA kódujících PCSK9. Štěpená mRNA je degradována, a proto není k dispozici pro translaci, což má za následek snížené hladiny proteinu PCSK9 (Obr. 1).⁸ Tato vlastnost může být důležitá během užívání statinů, o nichž je známo, že zvyšují regulaci produkce PCSK9, což potenciálně omezuje účinnost těchto léčiv.⁷

Inklisiran - první siRNA v léčbě dyslipidemie

Inklisiran je dlouhodobě působící subkutánně podávaná syntetická siRNA namířená proti PCSK9, která je konjugována na sense vláknku s triantenárním N-acetylgalaktosaminem (GalNAc) pro usnadnění absorpce hepatocyty. Tyto jednotky zajišťují vazbu s asialoglykoproteinovými receptory (ASGPR) exprimovanými v játrech, čímž je zajištěno specifické vychytávání inklisiranu do hepatocytů.^{8,9} V preklinických studiích zahrnujících primáty vedly dávky inklisiranu vyšší než 3 mg/kg tělesné hmotnosti ke snížení plazmatických hladin PCSK9 o více než 80 % a přibližně o 60 % poklesla sérová hladina cholesterolu.¹⁰

V souladu s platným SPC je inklisiran indikován u dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením. Lze jej využít v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými hypolipidemiky u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-cholesterol při maximální tolerované dávce statinu. Rovněž je lze užít samostatně nebo

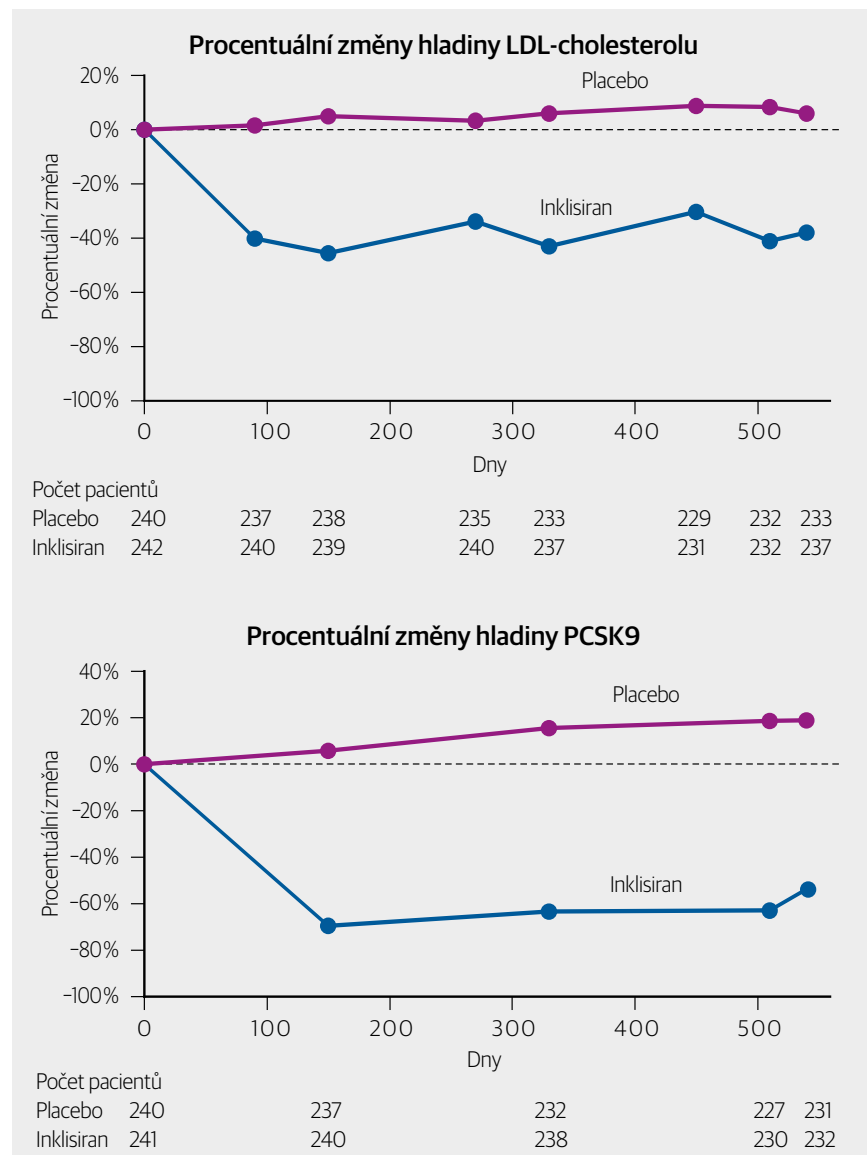
v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován.¹¹ Nespornou výhodou této léčby je jistě režim dávkování. Doporučená dávka je 284 mg inklisiranu jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců.¹¹ Prozatím jedinými nežádoucími účinky spojenými s užíváním inklisiranu byly nežádoucí účinky v místě vpichu (8,2 %).¹¹

Klinické zkušenosti s inklisiranem

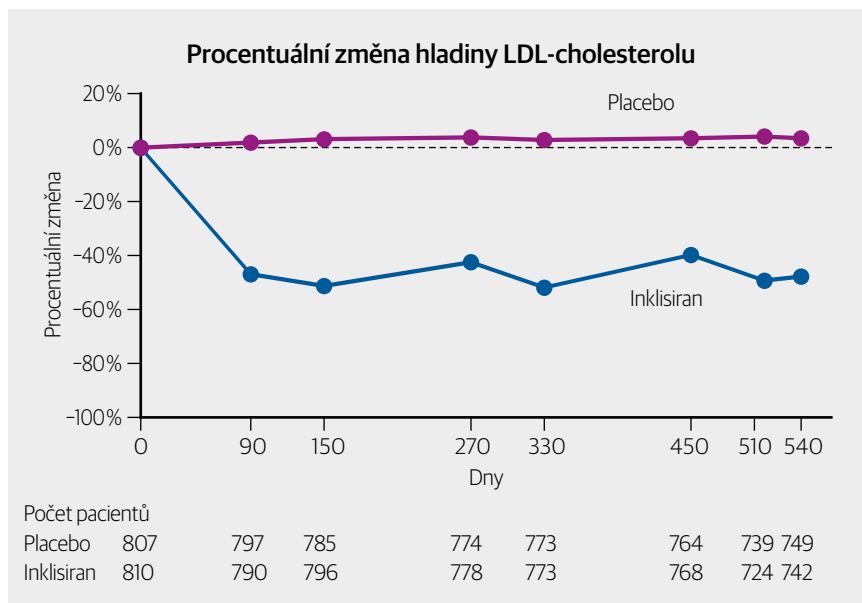
Schválení inklisiranu pro klinické užívání se opírá především o studie ORION. Zmíňme zde alespoň ty nejvýznamnější.

Studie fáze II ORION-1 ukázala, že inklisiran má potenciál podstatně snížit hladinu LDL-cholesterolu s přijatelným profilem vedlejších účinků za máločetného dávkování.¹² Z loňského roku uveďme především závěry studií ORION-9¹³ (Obr. 2) a dále pak ORION-10 a ORION-11.¹⁴ (Obr. 3).

Ve dvojité zaslepené studii fáze III, ORION-9, byli nemocní s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 482; 47 % muži, věkový medián 56 let) v poměru 1 : 1 randomizováni k subkutánní injekci sodné soli inklisiranu (v dávce 300 mg) nebo odpovídající dávce placeba 1. den a dále pak ve dni 90, 270 a 450. Primárně hodnocena byla procentuální změna hladiny LDL-cholesterolu



Obr. 2 – Procentuální změny hladin LDL-cholesterolu a PCSK9 během 540 dnů zkušebního období ve studii ORION-9. [Upraveno podle: Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382(16):1520-1530.]



Obr. 3 – Procentuální změna hladiny LDL cholesterolu v průběhu času ve studii ORION-11. [Upraveno podle: Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376(15):1430-1440.]

v den 510 oproti výchozí hodnotě a dále změna hladiny LDL-cholesterolu mezi 90. a 540. dnem.¹³

V den 510 byl zaznamenán pokles LDL-cholesterolu o 39,7 % ve skupině s inklisiranem, zatímco u osob léčených placebem došlo k nárůstu o 8,2 % ($p < 0,001$). Analogicky patrný byl též rozdíl v dosažené změně hladiny LDL-cholesterolu mezi 90. a 540. dnem, tj. snížení o 38,1 % u inklisiranu versus zvýšení o 6,2 % ve skupině s placebem ($p < 0,001$).

K výraznému snížení hladin LDL-cholesterolu došlo u všech genotypů familiární hypercholesterolemie, a to za srovnatelného bezpečnostního profilu léčby v obou ramenech studie.¹³

Do studie ORION-10 ($n = 1561$) byli zařazeni nemocní s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, do studie ORION-11 ($n = 1617$) pak nemocní s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo ekvivalentem rizika aterosklerotického kardio-

vaskulárního onemocnění, kteří měli zvýšené hladiny LDL-cholesterolu navzdory dosavadní terapii statiny v maximální tolerované dávce. Všichni byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě inklisiranem (284 mg) nebo užívání placeba podávaných subkutánní injekcí v den 1, den 90 a poté každých 6 měsíců po dobu 540 dnů.¹⁴ V den 510 inklisiran snížil hladinu LDL-cholesterolu o 52,3 % ve studii ORION-10 a o 49,9 % ve studii ORION-11 ($p < 0,001$ pro všechna srovnání vs. placebo). Nežádoucí účinky byly v obou studiích obdobné a v zásadě srovnatelné s placebem až na výskyt reakce v místě vpichu (2,6 % vs. 0,9 % ve studii ORION-10 a 4,7 % vs. 0,5 % ve studii ORION-11); takové reakce byly obecně mírné a žádné nebyly závažné nebo přetrvávající.¹⁴

Závěr

Statiny se kromě nemedikamentózních intervencí stran úprav životního stylu staly terapií první linie v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Bohužel však řada nemocných i navzdory eskalaci jejich dávky nedosahuje cílových hodnot LDL-cholesterolu. Inklisiran by tak v tomto směru vzhledem ke své účinnosti, velice příznivému bezpečnostnímu profilu a předpokládané vysoké adheřenci, vzhledem ke schválenému dávkovacím režimu, mohl/měl zásadně změnit, respektive rozšířit stávající možnosti léčby.

Literatura

- Hooper AJ, Burnett JR. Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(3):429-35.
- Mousavi SA, Berge KE, Leren TP. The unique role of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 in cholesterol homeostasis. *J Intern Med* 2009;266(6):507-19.
- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):514-23.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl(Suppl):S172-7.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500-9.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014;383(9911):60-68.
- Sinning D, Landmesser U. Low-density lipoprotein-cholesterol lowering strategies for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Focus on siRNA treatment targeting PCSK9 (Inclisiran). *Curr Cardiol Rep* 2020;22(12):176.
- Nair JK, Willoughby JL, Chan A, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc* 2014;136(49):16958-61.
- Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376(1):41-51.
- Leqvio. SPC. www.sukl.cz. accessed: 22/02/2021.
- Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376(15):1430-1440.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382(16):1520-1530.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507-1519.



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

První a jediná siRNA terapie v léčbě dyslipidemií

Jediné hypolipidemikum s dávkováním **2x** ročně*

- **Efektivní a trvalé snížení LDL-C až o 55 %**
- **Příznivý bezpečnostní profil**

**Inovativní
mechanismus
účinku**

* Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6ti měsících.

Zkrácená informace

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inklisiranum natricum odpovídající inklisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením; v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inklisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce; počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inklisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inklisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inklisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inklisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění/varování: Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inklisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inklisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inklisiranu. **Interakce:** Inklisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie in vitro, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inklisiran není inhibátorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inklisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inklisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inklisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inklisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtete si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/20/1494/001 **Datum registrace:** 9.12.2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 9.12.2020 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko. • CZ21019100219/06/2021

LITERATURA: SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 9.12.2020.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimagining Medicine