

Inklisiran – nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Inklisiran představuje novou možnost biologické léčby dyslipidemie využívající k potlačení produkce proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (a tím k dosažení redukce hladin celkového, respektive LDL-cholesterolu) inhibici translace genetické informace pomocí cílené degradace specifické mRNA. Jedná se o revoluční technologii, která přináší možnost dlouhých aplikačních intervalů, což zvyšuje terapeutickou adherenci nemocných. Díky vysoce specifickému účinku se jedná o léčbu bezpečnou, která je velmi dobře tolerována. Inklisiran rozšiřuje stávající spektrum hypolipidemické léčby a umožňuje dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu většímu počtu vysoce rizikových pacientů.

Klíčová slova: PCSK9, inklisiran, LDL-cholesterol, kardiovaskulární riziko.

Inclisiran – a new representative of dyslipidemia biological treatment

Inclisiran represents a new option for the biological treatment of dyslipidemia, using to suppress the production of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (thus achieving a reduction in total and LDL-cholesterol levels) by inhibiting the translation of genetic information through the targeted degradation of a specific mRNA. This is a revolutionary technology that brings the possibility of long application intervals, which increases the therapeutic adherence of patients. Thanks to its highly specific effect, it is a safe treatment that is very well tolerated. Inclisiran expands the existing spectrum of lipid-lowering treatments and allows a greater number of high-risk patients to reach LDL-cholesterol target values.

Key words: PCSK9, inclisiran, LDL-cholesterol, cardiovascular risk.

Úvod

Za biologickou léčbu se většinou považuje terapie, která využívá schopnosti organismu uplatnit specifický přirozený systém k potlačení nemoci za pomoci preparátů odvozených nebo syntetizovaných z biologického materiálu. Tyto látky cíleně míří na konkrétní struktury (buněčné receptory, enzymy, transportní proteiny, cytokiny, nukleové kyseliny, atd.), jež hrají klíčovou roli v patogenezi různých chorob. Díky tomu bývají velmi účinné a zároveň je jejich aplikace spojená s velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků. Výhodou mohou být také některé další vlastnosti, které umožňují např. prodloužit dávkovací interval,

či využít alternativní způsob aplikace látky (1). V léčbě dyslipidemií dosáhla zatím nejširšího využití terapie, která cílí na inhibici proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9).

Jedná se o regulační protein, který se váže na LDL-receptor lokalizovaný na povrchu buněčné membrány a ovlivňuje jeho působení. Po internalizaci komplexu LDL-receptor + LDL-částice a jeho splynutí s lysozomem v cytoplazmě hepatocytu vede přítomnost PCSK9 k degradaci LDL-receptoru, který tak nemůže recyklovat zpět na povrch buňky. V případě absence PCSK9 je recyklace LDL receptorů možná, díky tomu akceleruje clearance LDL částic v játrech a klesá jejich plazmatická kon-

centrace. Jako první se k inhibici PCSK9 využily monoklonální protilátky, které se specificky vážou na cirkulující pool PCSK9 molekul a zabránil tak jejich vazbu na LDL-receptor (2). Další možností je specifické potlačení tvorby PCSK9 přímo v hepatocytu. Tímto mechanismem působí nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie – inklisiran, který se řadí mezi tzv. malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA) (3, 4).

Mechanismus účinku inklisiranu

Inklisiran je modifikovanou dvouvláknovou RNA, která obsahuje upravené nukleotidy bránící její rychlé degradaci. Navíc je konju-

gován s N-acetyl-galaktosaminem (GalNac), který slouží pro jeho cílený transport do jater. Po subkutánní aplikaci dojde během několika málo dní k úplnému vstřebání podané látky do krevního řečiště. Následně se díky specifické interakci GalNac s asialoglykoproteinovým receptorem inkisiran dostává endocytózou dovnitř hepatocytu. V endozomu se GalNac odštěpí a asialoglykoproteinový receptor recirkuluje zpět na povrch buněk, kde umožní vstup dalších molekul inkisiranu do jater. Zbylá siRNA se postupně uvolňuje do cytoplazmy. Pomocí specifického tzv. „passanger“ vlákna je spolu s Argonaute-2 proteinem inkorporována do RNA indukovaného inhibičního komplexu – RISC (RNA-induced silencing complex). Passanger vlákno se oddělí a v komplexu zůstane jen jedno vodící („guide“) RNA vlákno. Na základě komplementarity pak RISC pomocí tohoto vlákna vyhledává v cytoplazmě specifickou mRNA kódující tvorbu PCSK9. Ta je následně endonukleázovou aktivitou komplexu degradována. Tímto dojde k cílené inhibici syntézy PCSK9 (3, 4, 5). Díky pozvolnému uvolňování inkisiranu z endozomů do cytoplazmy hepatocytů a vysoké stabilitě RISC, který je schopen degradovat mnoho kopií mRNA pro PCSK9, dochází k prodlouženému potlačení produkce PCSK9, což umožňuje podávat inkisiran v dlouhých časových intervalech (5, 6).

Efekt inkisiranu na lipidové spektrum

Inkisiran se podobně jako monoklonální protilátky proti PCSK9 primárně používá ke snížení hladin LDL-cholesterolu (LDL-C). Jeho klinický efekt byl mimo jiné studován v rozsáhlém programu ORION zahrnující studie fáze 2 a 3 klinického hodnocení, jehož některé části nadále pokračují. Ve studii ORION-1 byly zkoušeny různé dávky inkisiranu u hypercholesterolemických pacientů s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinu (7). Největší pokles LDL-C byl pozorován po podávání dvou dávek 300 mg inkisiranu v odstupu 90 dní. Za 180 dní od první aplikace došlo k 53% redukci LDL-C, což je podobné snížení, jaké pozorujeme u monoklonálních protilátek proti PCSK9. Nejběžnějšími nežádoucími účinky byly myalgie, bolesti hlavy, únava, na-

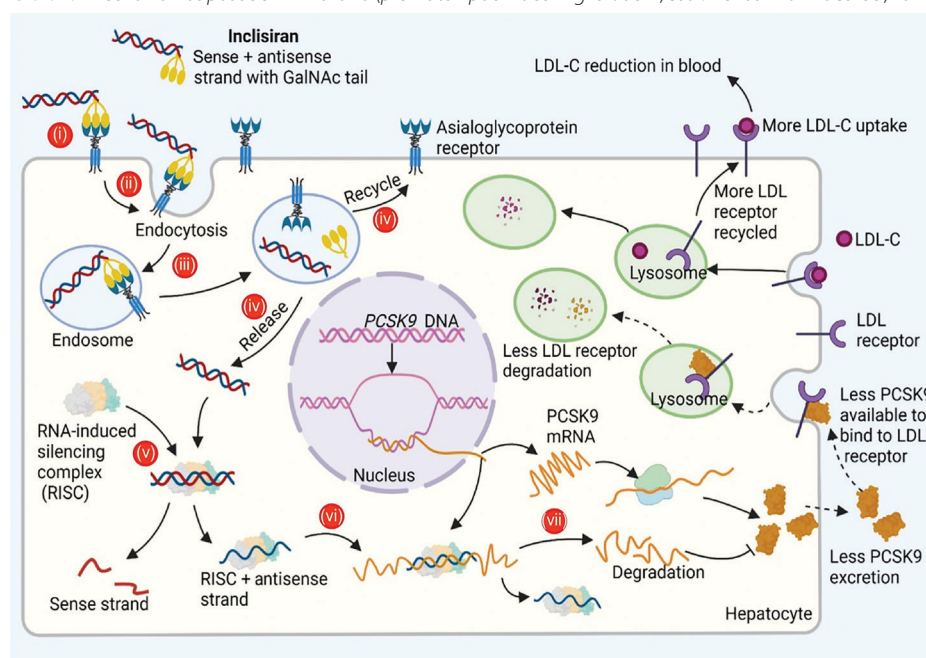
sofaryngitida, bolesti zad, hypertenze, průjem a závratě. Výskyt těchto příhod se významně nelišil mezi terapií inkisiranem a placebem. Lokální reakce v místě vpichu se vyskytly u 5% léčených pacientů. V pilotní studii ORION-2 u homozygotů s familiární hypercholesterolemí (FH) vedl inkisiran k poklesu LDL-C asi o 30% (8). Tento efekt je nyní testován na větším souboru nemocných v klinickém hodnocení ORION-5. Homozygoti s FH se také účastní probíhající studie ORION-8, kam jsou zařazeni i jedinci s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO), či jeho ekvivalentem a heterozygoti s FH (4).

Pro běžnou klinickou praxi jsou důležité hlavně výsledky klinických studií ORION-9, 10 a 11 (9, 10). Heterozygotům s FH byla věnována studie ORION-9, pacientům s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO), či jeho ekvivalentem studie ORION-10 (podíl ASKVO = 100%) a ORION-11 (podíl ASKVO = 87%). Šlo o nemocné, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinů. Tyto studie měly obdobný design. Po randomizaci byla s. c. aplikována první dávka 300 mg inkisiranu, další stejné dávky byly pak aplikovány 90., 270. a 450. den klinického hodnocení. Efekt inkisiranu byl srovnáván s účinkem placeba. Celkem studie trvaly zhruba 18. měsíců a primárním endpointem byla procentuální změna LDL-C na konci sledování vůči jeho vstupní hodnotě.

V porovnání s placebem bylo u heterozygotů s FH podávání inkisiranu provázeno snížením LDL-C o 48% (9). U jedinců s ASKVO, či jeho ekvivalentem, vedla léčba k poklesu LDL-C o 52% (ORION-10), resp. o 50% (ORION-11) (10). Sdružená analýza těchto studií ukázala, že inkisiran snížil nejen LDL-C (v průměru asi o 51%), došlo též k významné redukci hladin dalších složek lipidového spektra (celkový cholesterol klesl o 32%, non-HDL-cholesterol o 46%, apolipoprotein B o 42%) (11). Počet závažných nežádoucích účinků se nelišil mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Vyšší byl výskyt lokálních kožních reakcí v místě vpichu (5% vs. 0,7%). Ty však v naprosté většině dosahovaly jen mírné intenzity.

Analýza, která se zaměřila na hlavní KV nežádoucí příhody (MACE = KV úmrtí, srdeční zástavy, nefatální infarkty myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP) registrované ve studiích ORION-9, 10 a 11) zjistila, že ve srovnání s placebem vedlo podávání inkisiranu k jejich staticky významné redukci (a to o 26%) (12). Nešlo primárně o KV studie, čemuž odpovídal menší počet účastníků, krátká doba trvání, a tím i relativně malý počet KV příhod. Nicméně jde o důležité zjištění, které je souladu s výsledky velkých KV studií s monoklonálními protilátkami pro PCSK9 (13, 14). V současné době probíhají dvě rozsáhlá klinická hodnocení, která jsou zaměřena na KV

Obr. 1. Mechanismus působení inkisiranu (převzato z publikace Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci, 2022)



DNA – deoxyribonukleová kyselina, GalNac – N-acetyl-galaktosaminem, PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9, RNA – ribonukleová kyselina, RISC – RNA indukovaný tlumící komplex

endpointy. Jedná se o studii ORION-4 testující vliv inklisiranu na výskyt hlavních KV příhod (úmrtí na ICHS, nefatálních IM, fatálních i nefatálních CMP a koronárních revaskularizací) u přibližně 15 000 jedinců s ASKVO (15). A také probíhá klinické hodnocení VICTORION-2P, které sleduje jeho účinek u také asi 15 000 pacientů s ASKVO, kde je primárním cílem ovlivnění tří-bodového kompozitního KV endpointu (KV úmrtí, nefatálních IM a nefatálních CMP) (16). Výsledky těchto studií lze očekávat asi za 3–4 roky.

Inklisiran v klinické praxi

Inklisiran je dle SPC indikován u nemocných s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií v kombinaci se statinem nebo s další hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-C při maximální tolerované dávce statinu. Lze ho použít i samostatně, či v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří statiny netolerují nebo, u kterých je podávání statinů kontraindikováno (17). Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je léčba inklisiranem hrazena u nemocných, u kterých platí, že jejich stá-

vající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-C alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní FH bez manifestního KV onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l v případě heterozygotní FH s manifestním KV onemocněním, nebo alespoň 2,0 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci. Tato kritéria pro hodnoty LDL-C platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem kontraindikována či netolerována. Léčbu indikuje internista či kardiolog a úhrada probíhá formou zvlášť účtovaných léčivých přípravků – ZULP. Na rozdíl od monoklonálních protilátek proti PCSK-9 není tedy terapie inklisiranem vázaná na centra a kritéria pro minimální hladinu LDL-C u nemocných v sekundární prevenci nejsou tak přísná. To by mohlo přispět k větší dostupnosti této léčby. Navíc je aplikace inklisiranu spojena s delším dávkovacím intervalem (po první dávce druhá za 3 měsíce, další pak v půlročních intervalech) umožňující podání pod dohledem zdravotníka v rámci ambulantní kontroly, čímž se dosáhne maximální adherence k léčbě. V neposlední řadě bude hrát roli cena přípravku. Ta je v případě roční léčby inklisiranem výrazně

nižší než dosavadní terapie monoklonálními protilátkami. Je pozitivní, že tento lék rozšíří spektrum dosavadní hypolipidemické léčby. Bude tak možné dosáhnout cílových hodnot LDL-C u většího počtu rizikových pacientů (18).

Závěr

Inklisiran je zatím prvním reprezentantem inovativního přístupu k léčbě dyslipidemie využívající k potlačení produkce PCSK-9 umlčení translace genetické informace prostřednictvím cílené degradace specifické mRNA pro PCSK-9. Dosavadní zkušenosti ukazují, že díky vysoce specifickému účinku se jedná o léčbu bezpečnou, která je velmi dobře tolerována. Nejčastěji se objevují jen lokální reakce v místě aplikace podané látky, a to většinou jen mírné intenzity. Jedná se o revoluční technologii, která přináší možnost dlouhých aplikačních intervalů, což zvyšuje terapeutickou adherenci nemocných. Nastavená úhradová kritéria a forma preskripce prostřednictvím ZULP v ambulancích spádových specialistů by mohla zvýšit dostupnost této léčby pro větší počet rizikových nemocných.

*Podpořeno MZ ČR – RVO
(FNOL, 00098892) a IGA LF 2023 002.*

LITERATURA

1. Karásek D. Biologická léčba dyslipidemií. Vnitř. Lek. 2021; 67:206-211.
2. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. Intern. Emerg. Med. 2017;12:1043-1053.
3. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. N Engl J Med. 2017;376:4-7.
4. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering – Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. J Clin. Lipidol. 2022;16:574-582.
5. Migliorati JM, Jin J, Zhong XB. siRNA drug Leqvio (inclisiran) to lower cholesterol. Trends Pharmacol. Sci. 2022;43:455-456.
6. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. Pharmacol. Res. 2019;150:104413.
7. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2017;376:1430-1440.
8. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. Circulation. 2020;141:1829-1831.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl. J Med. 2020;382:1520-1530.
10. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382:1507-1519.
11. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2021;77:1182-1193.
12. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J. 2023;44:129-138.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl. J Med. 2017;376:1713-1722.
14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome. N Engl. J Med. 2018;379:2097-2107.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>.
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428>.
17. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf.
18. Karásek D. Inclisiran – nový přístup v léčbě dyslipidemie. Farmakoter Revue. 2023;8:24-27.