proLékaře.cz | 25.4.2024

Inklisiran: první siRNA schválená Evropskou lékovou agenturou k použití v léčbě dyslipidemií

Inclisiran: the first siRNA approved by European Medicines Agency for treatment of dyslipidemias

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.** | vrablikm@seznam.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 1. 2. 2021

První a zatím jediná terapie založená na „umlčování“ translace RNA pomocí specifické regulační siRNA, která inhibuje jaterní syntézu proprotein konvertázy subtilizin-kexin typu 9, získala schválení Evropské lékové agentury a byla zaregistrována pod obchodním názvem LEQVIO®. Přípravek s účinnou látkou inklisiran tak učinil důležitý první krok k faktickému klinickému použití.

Inklisiran (LEQVIO®) byl schválen k léčbě na základě výsledků klinického výzkumného programu ORION, na základě kterého byla identifikována optimální dávka i interval podání a popsány přínosy léčby i nežádoucí účinky. Z hlediska registrace lékovými autoritami byly nejdůležitější závěry 3 klinických hodnocení, ORION-9, ORION-10 a ORION-11. Všechny uvedené studie 3. fáze zahrnuly více než 3 600 pacientů.

Studie ORION 9 byla uspořádána jako dvojitě zaslepená studie fáze 3, v níž bylo 482 dospělých s heterozygotní familiární hypercholesterolemií randomizováno k podávání sodné soli inklisiranu (v dávce 300 mg) ve formě subkutánní injekce anebo k podávání placeba v odpovídajícím množství, a to ve dnech 1, 90, 270 a 450. Dva primární cílové ukazatele byly procentuální změna hladiny LDL-cholesterolu od výchozí hodnoty v den 510 a časově upravená procentuální změna hladiny LDL-cholesterolu od výchozí hodnoty mezi 90. a 540. dnem.

Medián věku zařazených pacientů byl 56 let, muži tvořili 47 % ze zařazených; průměrná vstupní hladina LDL cholesterolu byla 3,96 mmol/l. V den 510 došlo ke snížení hladiny LDL-cholesterolu o 39,7 % (95% interval spolehlivosti [CI], -43,7 až -35,7) ve skupině, které byl podáván inklisiran a zvýšení o 8,2 % (95% CI, 4,3 až 12,2) ve skupině, které bylo podáváno placebo; rozdíl mezi skupinami činil 47,9 % (95% CI, -53,5 až -42,3; P < 0,001). Časově zprůměrovaná procentuální změna hladiny LDL-cholesterolu mezi 90. a 540. dnem byla ve větvi s inklisiranem snížena o 38, 1 % (95% CI, -41,1 až -35,1), zatímco v placebové větvi pozorovali autoři studie zvýšení o 6, 2 % (95% CI, 3,3 až 9,2); rozdíl mezi skupinami – 44,3 % (95% CI, -48,5 až -40,1; P < 0,001). U všech genotypů familiární hypercholesterolemie došlo k výraznému snížení hladin LDL-cholesterolu. Nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky byly u obou skupin podobné.

Studie ORION 10 a 11 se zaměřily na pacienty s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO, studie ORION-10) a pacienty s ASKVO nebo jeho ekvivalentem (studie ORION-11), kteří měli zvýšené hladiny LDL-cholesterolu navzdory léčbě statiny v maximální tolerované dávce. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě inklisiranem v dávce 284 mg, nebo k podávání placeba, podávanými ve formě subkutánní injekce v den 1, den 90 a poté každých 6 měsíců po dobu 540 dnů. Hlavními cílovými ukazateli v každé studii byla procentuální změna hladiny LDL-cholesterolu korigovaná k placebu od výchozí hodnoty do 510. dne a časově upravená procentuální změna hladiny LDL-cholesterolu od výchozí hodnoty po 90. den a poté až do 540. dne.

Ve studiích ORION-10 a ORION-11 bylo randomizováno celkem 1 561 a 1 617 pacientů. Průměrné (± SD) hladiny LDL-cholesterolu na začátku byly 2,71 ± 0,99 mmol/l a 2,73 ± 1,01 mmo/l. V den 510 snížil inklisiran hladinu LDL-cholesterolu ve studii ORION-10 o 52,3 % (95% CI, 48,8 až 55,7) a ve studii ORION-11o 49,9 % (95% CI, 46,6 až 53,1) s odpovídajícím časově upraveným snížením o 53,8 % (95% CI, 51,3 až 56,2) a 49,2 % (95% CI, 46,8 až 51,6, P < 0,001 pro všechna srovnání vs placebo). Nežádoucí účinky byly obecně podobné ve skupinách zahrnujících placebo a aktivní léčbu v obou studiích, byť nežádoucí účinky v místě vpichu byly častější u pacientů užívajících inklisiran než u pacientů užívajících placebo (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.

Inovativní mechanizmus účinku umožňující velmi dlouhý dávkovací interval představuje zcela novou modalitu v léčbě dyslipidemie. Jednoduchá subkutánní aplikace a dosud pozorovaný velmi příznivý bezpečnostní profil charakterizovaný

proLékaře.cz | 25.4.2024

výskytem nežádoucích účinků na úrovni placeba vedou k předpokladu, že bude tato terapie pro pacienty i lékaře vítanou alternativou k dosavadním terapeutickým možnostem.

Definitivní důkaz, jímž se inklisiran zařadí po bok etablovaných inhibitorů PCSK9 s prokázaným příznivým vlivem na výskyt cévních příhod, poskytne studie ORION-4. Tou prochází více než 15 000 pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Její výsledky čekáme v roce 2024. Zatím přejme inklisiranu, pro nějž bylo zvoleno obchodní jméno LEQVIO® co nejpřímější cestu administrativním procesem, aby byl co nejdříve k dispozici pro klinické užití i u nás.

Literatura

1. Ray KK, Wright RS, Kallend D. [ORION-10 and ORION-11 Investigators]. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2020; 382(16): 1507–1519. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1912387>.

2. Raal FJ, Kallend D, Ray KK. [ORION-9 Investigators]. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382(16): 1520–1530. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1913805>.

3. Informace dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>.