

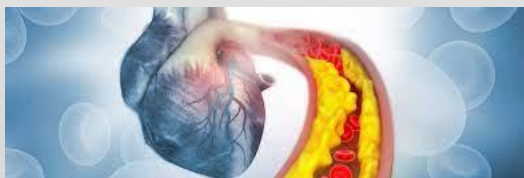
Inklisiran – inovatívna alternatíva liečby inhibítormi PCSK9

ŠATNIK V.



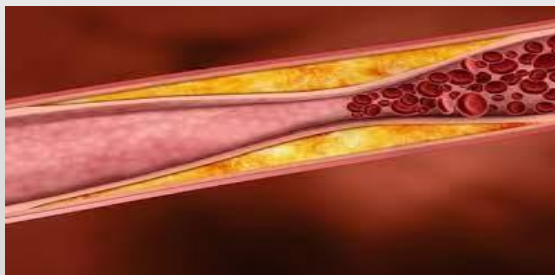
Základné rizikové faktory aterosklerózy

- Hypercholesterolémia
- Aterogénny lipoproteínový profil
- Nárast statínovej intolerancie
- Kardiovaskulárne riziká spojené aj so zníženou adherenciou pacienta



Rizikové faktory aterosklerózy

- Lipoproteínové entity plazmy – poškadzujú endotelové bunky, rozbiehajú proces degeneratívnych zmien v cieve.
- Vznikajú ateromatózne cievne pláty. Ide o aterogénne lipoproteíny.



- Lipoproteínové spektrum :
 - fenotyp B – lipoproteíny nízkej hustoty sd-LDL v bohatom zastúpení
 - fenotyp A – v malom množstve t. j. vytvára sa profil neaterogénneho lipoproteínového profilu.
- Frakcie LDL – cholesterolu :
 - Subfrakcie 1 a 2 majú priemer > ako 260 Å – sú menej aterogénne
 - Subfrakcie 3,4,5,6,7 sd – LDL priemer < 260 Å zohrávajú negatívnejšiu úlohu pri ICHS.

Hypercholesterolémie

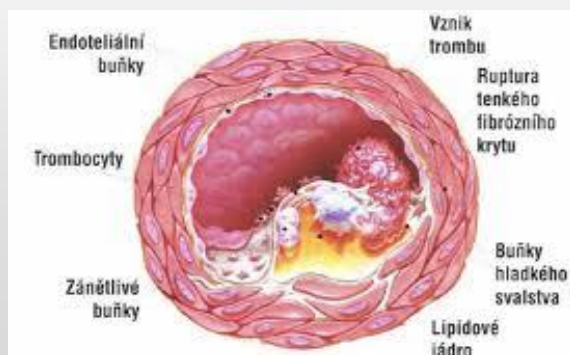
1. Najčastejšou formou = klasická familiárna hypercholesterolémia (FH). FH je spôsobená mutáciou v géne, ktorý kóduje tvorbu LDL receptora. Je charakterizovaná selektívnym zvýšením LDL-cholesterolu v plazme.
2. Druhou formou ADH, (autozomálna dominantná hypercholesterolémia) ktorá je zodpovedná za 5–10 % prípadov s FH, familiárny defekt apo B-100 (FDB) familiárny defekt apolipoprotein, je spôsobený mutáciou génu pre apolipoprotein B, ktorý je ligandom pre LDL receptor.
3. Tretí typ geneticky podmienenej mutácie, vyvolávajúcu ADH, bol objavený relatívne nedávno – až v roku 2003, a jedná sa o mutáciu génu pre proprotein konvertázu subtilisin kexin-9 (PCSK9).

Veľmi rozvinutú a sľubnú stratégiu liečby predstavujú monoklonové protilátky, ktoré sú zamerané proti cirkulujúcemu PCSK9, a zvyšujú tak koncentráciu LDL-receptorov na membráne buniek.

Dôvody a dopady rizík aterosklerózy

Aterosklerotický plát

- Zistilo sa, že pokiaľ aterosklerotický plát nepresiahne 75% prierezu artérie a je pevne prilepený na stenu, nehrozí väčšie nebezpečie.
- Ak však v pláte vznikne zápal a plát sa stane vulnerabilným, je vysoké riziko vyliatia takéhoto plátu do artérie.
- Prevalencia sd – LDL cholesterolu (sd – LDL – C) je silným a nezávislým prediktorom ICHS.



Hypolipidemiká

- Statíny
- Fibráty
- Sekvestranty žlčových kyselín
- Inhibítory rezorpcie cholesterolu
- **Inhibítory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9)**
- **látky upravujúce lipidy iným mechanizmom**

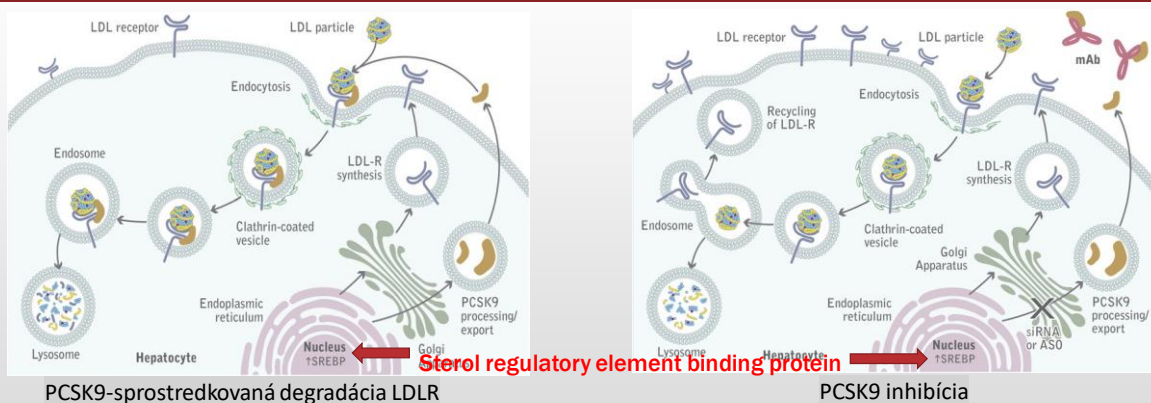
Hypolipidemiká – inhibícia PCSK9

- Abidafel a kol., v roku 2003 objavili, že mutácie PCSK9 sú ďalšou formou autozomálne dominantnej familiárnej hypercholesterolémie

1. Monoklonové protilátky, ktoré sú zamerané proti cirkulujúcemu PCSK9, a zvyšujú tak koncentráciu LDL-receptorov na membráne buniek.

2. V hepatocytoch je využitý interferenčný mechanizmus RNA, ktorý riadi katalytické štiepenie mRNA pre proproteínovú konvertázu subtilizínu/kexínu typu 9.

Inhibítory PCSK9



V prípade zvýšenej aktivity PCSK9 dochádza k poklesu počtu LDLR na povrchu pečenej bunky a k nárastu LDL-C a naopak, pri nižšej koncentrácii PCSK9 je na povrchu pečenej bunky vyšší počet LDLR, čo vedie k poklesu plazmatických hladín LDL-C.

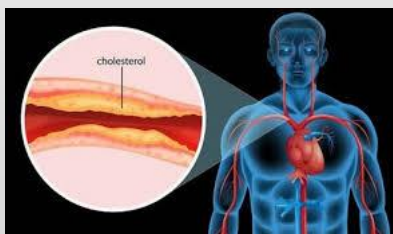
Pacienti vhodní pre nasadenie PCSK9 inhibítorov

1. Pacienti s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou, alebo zmiešanou dislipoproteinémiou s vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody (KVP), hladina LDL cholesterolu ≥ 4 mmol/l.
2. Nonfamiliárna hypercholesterolémiou, alebo zmiešanou dislipoproteinémiou s vysokým rizikom KV príhody, s najmenej dvoma predchádzajúcimi KV príhodami, alebo polyvaskulárnym ochorením s pretrvávajúcou hladinou LDL – cholesterolu $\geq 3,5$ mmol/l.
3. Pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou, s vysokým rizikom KV príhody, AKS, chronické ochorenie myokardu, ischemickú náhlu cievnu mozgovú príhodu, periférne arteriálne ochorenie, alebo je po revaskulizačných výkonoch a u ktorých pretrváva hladina LDL cholesterolu $\geq 3,5$ mmol/l, s najmenej dvoma predchádzajúcimi KV príhodami
4. Pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou, bez kardiovaskulárneho ochorenia a u ktorých pretrváva hladina LDL cholesterolu ≥ 5 mmol/l.

Inklúznymi podmienkami hradenia liečby sú abstinencia alkoholu, fajčenia a minimálne 3 mesačná nízkocholesterolová diéta. Pri BMI nad 30 je podmienkou trojmesačnej liečby hypolipidemikami pokles hmotnosti najmenej 3 kg.

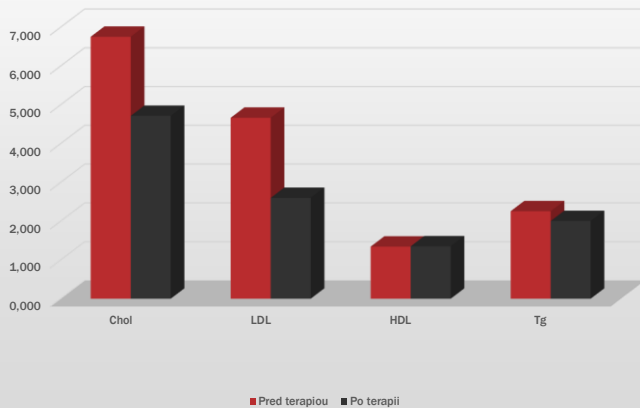
Nasadenie alirokumabu – SÚSCCH,a.s.

- Do prieskumu bolo zahrnutých 23 pacientov, z toho 12 mužov a 11 žien bez ohľadu na kritériá veku zúčastnených.



Výsledky - alirokumab

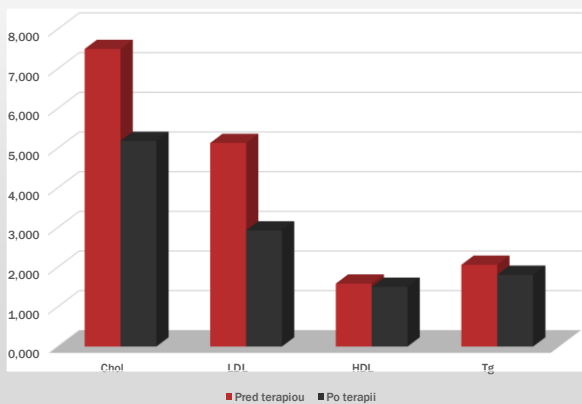
Muži



Pokles s - LDL u mužov bol v priemere zo 4,66 mmol/l na 2,59 mmol/l, čo je 55,5 %.

Výsledky - alirokumab

Ženy



U žien bol pokles s- LDL z 5,13 mmol/l na 2,92 mmol/l t.j. 56,92%.

Namerané hodnoty pri štandardnej liečbe

Všetci pacienti mali pred liečbou inhibítorom PCSK9 nasadenú statínovú terapiu a terapiu ezetimibom

Liečba statínmi a ezetimibom				
mmol/l	celk.chol.	s-LDL	Tg	s - HDL
Muži	8,73 - 5,47	5,77 - 3,5	2,91 - 1,26	2,09 - 0,94
Ženy	8,62 - 6,46	6,16 - 4,03	3,38 - 1,30	2,21 - 1,19

Namerané hodnoty po aplikácii alirokumabu

Doba podávania nového typu liečby po zhodnotenie terapie bola v priemere 4 mesiace.

Dávka 75 mg liečiva bola podávaná každé 2 týždne.

Liečba alirocumabom				
mmol/l	celk.chol.	s-LDL	Tg	s - HDL
Muži	5,92 - 3,30	3,75 - 1,44	3,63 - 1,30	2,06 - 0,90
Ženy	7,82 - 3,41	5,18 - 1,00	3,02 - 0,99	2,22 - 0,88

Priemerné hodnoty LDL - alirocumab

Priemer poklesu LDL bol celkovo z 4,82 na 2,57 mmol/l t.j. 53,3%, čo jednoznačne korešponduje so zahraničnými zdrojmi a je v súlade s výsledkami iných klinických štúdií.

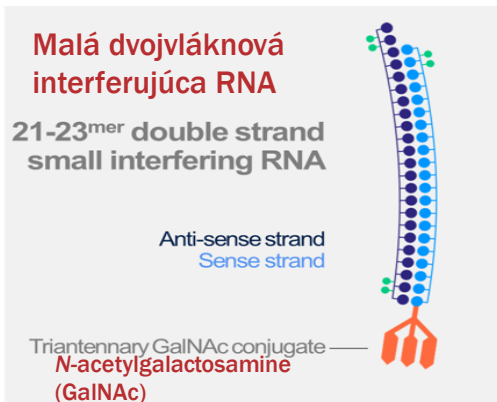


INCLISIRAN

ŠÚKL: Inklisiran je dvojvláknová, malá interferujúca ribonukleová kyselina (*small interfering ribonucleic acid*, siRNA) znižujúca cholesterol, ktorá je na sense vlákne konjugovaná s trivalentným N-acetylgalaktozamínom (GalNAc) na uľahčenie vychytávania hepatocytmi

Látky využívající interferenční mechanismus RNA

Inclisiran mechanism of action **Mechanismus účinku**
Harnessing the natural process of RNAi **Využitie prirodzeného procesu iRNA**

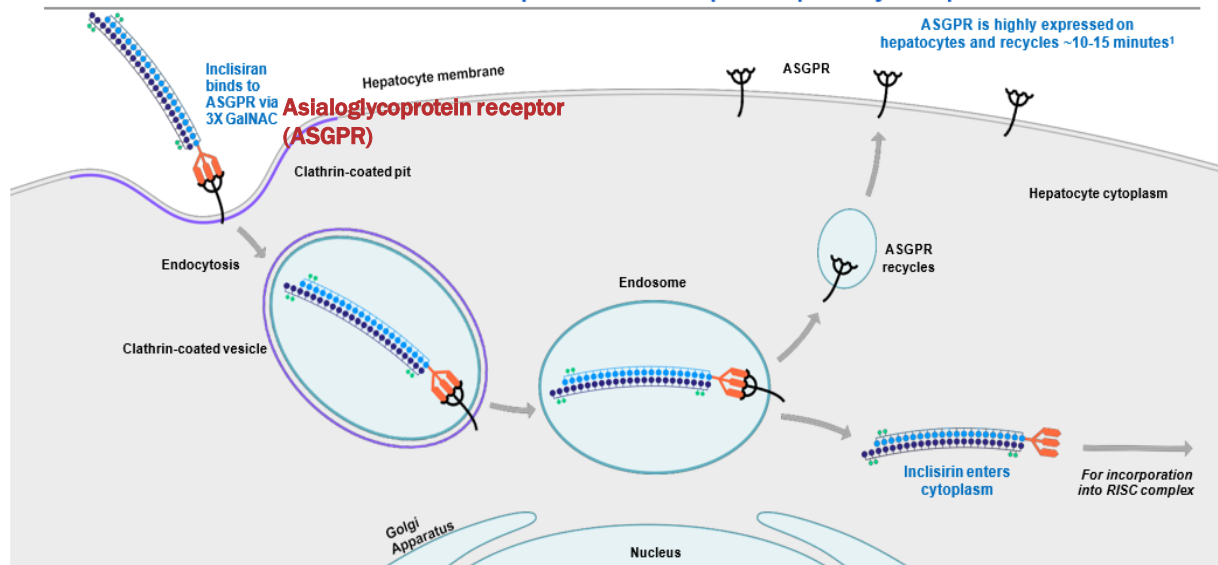


Small interfering double-stranded RNA

- Harnesses the natural process of RNAi
- Nucleotides modified for durability and low immunogenicity
- Distributed to liver due to GalNAc conjugation
- Inhibits production of PCSK9 specifically, durably and potently

Inclisiran mechanism of action

3x GalNAc modification enables specific and rapid hepatocyte uptake



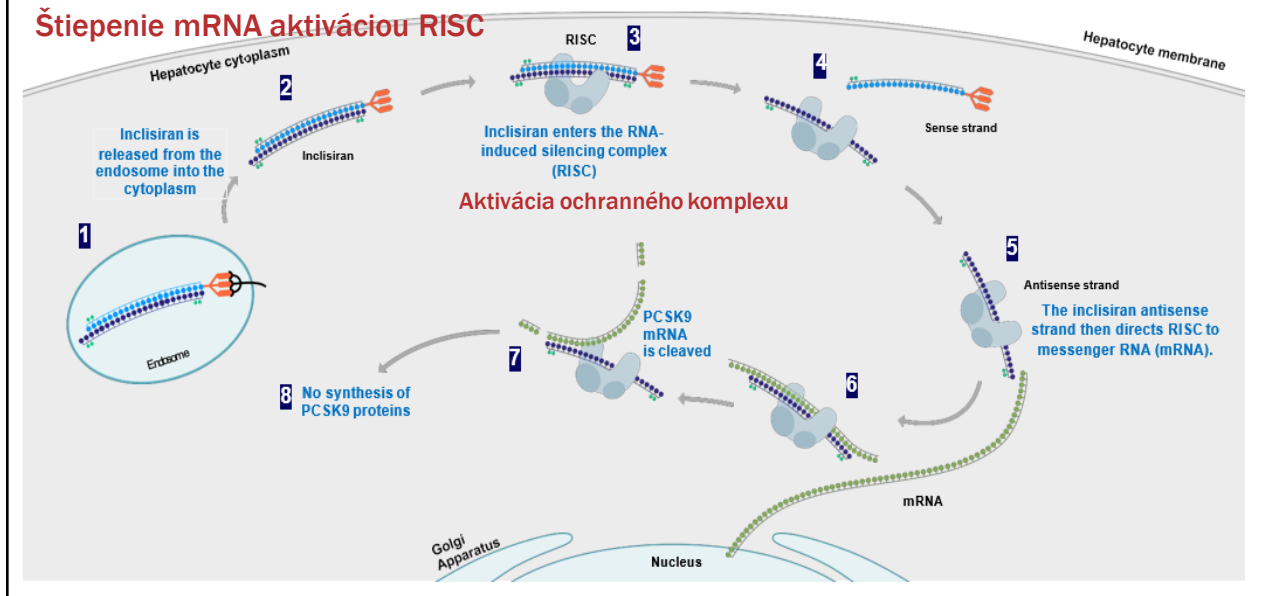
¹ASGPR= asialoglycoprotein receptor, also known as the Ashwell–Morell lectin receptor, is expressed on hepatocytes and facilitates uptake and clearance of circulating glycoproteins with exposed terminal galactose and GalNAc glycans via clathrin-mediated endocytosis (Nair J et al. JACS 2014; 136: 16958-16961). 1. Schwartz, A.L., Fridovich, S.E., and Lodish, H.F. J. Biol. Chem. 1982; 257:4230-4237

Inclisiran mechanism of action

Inclisiran promotes mRNA PCSK9 cleavage by activating RISC

RNA-induced silencing complex

Štiepenie mRNA aktiváciou RISC



Klinické skúšania fázy 3 ORION-9, -10 a -11

Inklúzne/exklúzne kritériá

Trial Specific Inclusion Criteria		
ORION-9 ^{1,2}	ORION-10 ^{3,4}	ORION-11 ^{3,4}
HeFH	ASCVD (CHD, CVD, PAD)	ASCVD (CHD, CVD, PAD)
Stable on a low-fat diet	PAD – periferál arteriálnych ochorení CHD – cholesterol high diseases	ASCVD risk equivalents <ul style="list-style-type: none"> Type 2 diabetes 10-year risk $\geq 20\%$ FH
LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/dL)	LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (70 mg/dL)	LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (70 mg/dL) in ASCVD or ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/dL) in risk equivalent

Spoločné hlavné inklúzne kritériá:

≥ 18 rokov; triglyceridy nalačno < 4.52 mmol/L (< 400 mg/dL) pri skriningu; užívali statín v maximálne tolerovanej dávke alebo mali preukázanú intoleranciu. Liečba ezetimibom bola povolená.

Spoločné hlavné exklúzne kritériá:

Podávanie PCSK9 mAb v minulosti alebo plánované podávanie; významná kardiovaskulárna príhoda do 3 mesiacov od randomizácie; používanie iných výskumných liekov v minulosti alebo plánované podávanie; srdcové zlyhávajú NYHA trieda IV alebo LVEF $< 25\%$; nedostatočne liečená závažná hypertenzia, závažné súbežne sa vyskytujúce nesrdcovocievne ochorenia; TG nalačno ≥ 4.52 mmol/L (400 mg/dL).
LVEF – left ventricular ejection fraction

1. Raal FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. 2. Raal FJ, et al. [supplementary appendix]. *N Engl J Med.* 2020;382:1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoA1913805. 3. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. 4. Ray KK, et al. [supplementary appendix]. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoA1912387.

Klinické skúšania fázy 3 ORION-9, -10 a -11

Východiskové demografické charakteristiky (celková populácia v skúšanoch)^{1,2}

Characteristic	ORION-9 ¹	ORION-10 ²	ORION-11 ²
Population	HeFH (n=482)	ASCVD (n=1561)	ASCVD/risk equivalent (n=1617)
ASCVD status (%)	27.4%	100%	87.4% (ASCVD) 12.6% (risk equivalents)
Average age (yr)	56	66	65
Gender (male)	47.1%	69.4%	71.7%
LDL-C	4.0 mmol/L (153.1 mg/dL)	2.71 mmol/L (104.7 mg/dL)	2.73 mmol/L (105.5 mg/dL)
Statin use (%)	90.5%	89.2%	94.7%
High intensity statin use (%)	73.9%	68%	78.6%
Ezetimibe use	52.9%	9.9%	7.1%
Diabetes mellitus	10%	44.9%	35.1%

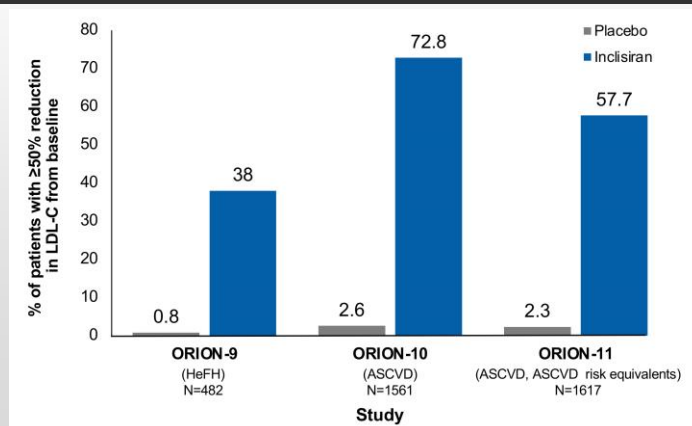
1. Raal FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.
2. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

2

Klinické skúšania fázy 3 ORION-9, -10 a -11

Sekundárny výsledný ukazovateľ: Percento pacientov s $\geq 50\%$ znížením LDL-C v deň 510 voči východiskovej hodnote

Inklisiran znížil LDL-C o $\geq 50\%$ v klinických skúšaní zahŕňajúcich pacientov s HeFH, ASKVO a rizikovými ekvivalentmi ASKVO



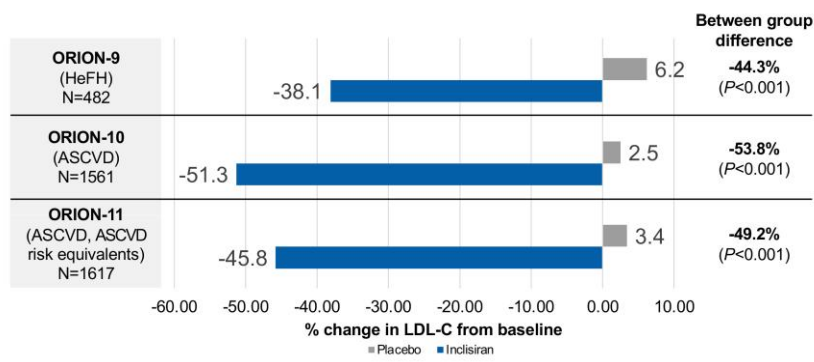
1. Raal FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.
2. Ray KK, et al. [supplementary appendix]. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoA1912387.

2

Klinické skúšania fázy 3 ORION-9, -10 a -11

Prímáry výsledný ukazovateľ: rozdielna časovo upravená percentuálna zmena LDL-C po dni 90 až do dňa 540

Významné zníženie percentuálnej zmeny LDL-C pri liečbe inkliširanom vs placebo navyše k maximálne tolerovanej dávke statínu po dni 90 až do dňa 540



1. Raaij F.J, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.
2. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

2

Alirocumab versus inkliširan

- V kohorte pacientov liečených **alirocumabom**, ktorí neboli súbežne liečení statínom, bola priemerná východisková hodnota LDL-C 142,1 mg/dl (**3,67 mmol/l**). V 12. týždni bola priemerná percentuálna zmena v LDL-C oproti východiskovej hodnote (ITT analýza) **-58,4 %** s alirocumabom 300 mg Q4W v porovnaní +0,3 % s placebom. V 12. týždni (pred úpravou dávky), dosiaholo LDL-C <70mg/dl (**1,8 mmol/l**) **65,2 %** pacientov (Choice I)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_sk.pdf

- Cieľovú hodnotu **LDL-C <1,8 mmol/l** (70 mg/dl) na 510. deň dosiaholo **84 %** pacientov s ASCVD liečených **inkliširanom** v porovnaní s 18 % pacientov pri placebe.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_sk.pdf



Ďakujem

za

pozornosť