

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. *Vnitr. 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.