

Leqvio® (Inclisiran)

Wirksame Cholesterinsenkung über RNA-Interferenz

Seit September 2021 steht in der Schweiz mit Leqvio® (Inclisiran) ein neuer subkutan injizierbarer Cholesterinsenker zur Verfügung, der nur alle 6 Monate appliziert werden muss.

Inclisiran ist bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) sowie diätbegleitend bei gemischter Dyslipidämie indiziert, und zwar entweder in Kombination mit einem Statin (in maximal tolerierbarer Dosis) mit oder ohne Zusatz anderer Lipidsenker bei Patienten, die eine zusätzliche LDL-C-Senkung benötigen, oder allein beziehungsweise in Kombination mit anderen Lipidsenkern bei Patienten mit Statintoleranz oder solchen, für die Statine kontraindiziert sind.

Zulassungsstudien

Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Wirkstoffs (hinsichtlich der LDL-C-Senkung) wurden in 3 doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studien (ORION-9, -10 und -11) überprüft; die Laufzeit betrug jeweils 18 Monate. Eingeschlossen waren 3660 Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) und/oder familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie (FH) sowie Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Patienten nahmen eine maximal tolerierte Statindosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapeutika ein, be-

nötigten jedoch eine zusätzliche LDL-C-Senkung; etwa 17 Prozent waren statintolerant. Patienten der Verumgruppe (n = 1833) erhielten subkutan 284 mg Inclisiran oder Plazebo an den Tagen 1, 90, 270 und 450, eine Nachbeobachtung erfolgte bis Tag 540. Als primäre Endpunkte wurden die prozentuale Veränderung des LDL-C vom Ausgangswert nach 17 Monaten und die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zwischen 3 und 18 Monaten festgelegt. In allen 3 Studien wurden die Endpunkte erreicht. Wie die gepoolte Analyse der Phase-III-Studien zeigte, wurde mit Inclisiran bereits am Tag 90 eine LDL-C-Senkung um 50 bis 55 Prozent erreicht, die während der Langzeittherapie auch beibehalten werden konnte. Bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten war die Senkung mit bis zu 65 Prozent signifikant stärker ausgeprägt als bei höheren Werten. Zudem zeigte sich, dass der Wirkstoff auch die Plasmaspiegel anderer Lipidvariablen (Triglyzeride, Lipoprotein [a]) senken konnte. Aufgrund der hohen und anhaltenden LDL-C-Senkung scheint eine positive kardiovaskuläre Wirkung von Inclisiran wahrscheinlich, wurde bisher allerdings noch nicht nachgewiesen. Eine kardiovaskuläre Outcome-Stu-

die (ORION-4) soll bis Dezember 2024 dazu die entsprechenden Daten liefern.

Wie wirkt Inclisiran?

Inclisiran ist eine sogenannte siRNA (small interfering RNA), die chemisch so modifiziert ist, dass sie gezielt an die Rezeptoren der Hepatozyten andocken und weiter in das Zellinnere gelangen kann. Dort verbindet sich der Wirkstoff mit der mRNA des PCSK9-Gens und blockiert dadurch die Übertragung der mRNA in das Protein PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Durch diesen als RNA-Interferenz bezeichneten Mechanismus wird der PCSK9-vermittelte Abbau hepatischer LDL-C-Rezeptoren auf der Zelloberfläche verhindert, sodass vermehrt LDL-C in die Leber aufgenommen werden kann. In der Folge sinkt der LDL-C-Spiegel im Plasma. Als häufigste unerwünschte Wirkungen wurde in den Zulassungsstudien über Hautreaktionen und Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet, die jedoch nur als leicht bis mässig beschrieben wurden und folgenlos abheilten. CR ▲

Literatur:

Arzneimittelinformation Leqvio®, Stand November 2021, www.compendium.ch

