

Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง

Inclisiran: the First Small Interfering RNA (siRNA) for a Novel LDL-C Lowering Therapy in ASCVD

อาวิกา आयुมน, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: arwika.ary@gmail.com

Arwika Aryuman, B.S. Pharm.,

M. Pharm. (Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: arwika.ary@gmail.com

ชญญรัตน์ เกียรติธารีธนา, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: Thanyarat.kiatthareethana@gmail.com

Thanyarat Kiatthareethana,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: Thanyarat.kiatthareethana@gmail.com

พิชชาภา แก้วกัน, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: pitchapa073@gmail.com

Pitchapa Kaewkan,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care), M.B.A.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: pitchapa073@gmail.com

บทคัดย่อ

Inclisiran เป็นอินเตอร์เฟียร์ริงอาร์เอ็นเอที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ proprotein convertase subtilisin kexin type 9 ใช้ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง มีผลลดระดับคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลในกระแสเลือด ใช้ในผู้ป่วย familial hypercholesterolemia หรือ ผู้ป่วย atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) โดยมีข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย คือ (1) ใช้เสริมร่วมกับการใช้ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน เมื่อใช้สแตตินขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลได้ตามเป้าหมาย และ (2) ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่มสแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่มสแตติน จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบว่า

Abstract

Inclisiran is a small interfering RNA (siRNA). It inhibits the enzyme proprotein convertase subtilisin kexin type 9. By subcutaneous injection, it reduces serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The US FDA and the Thai FDA approved inclisiran to use in familial hypercholesterolemia (HeFH) or atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) patients with 2 main conditions as (1) adjunctive treatment with statins when using high intensity statins in maximal tolerated dose but cannot achieve LDL-C target (2) single therapy in the case of statins intolerance or contraindication for statins. According to clinical trials, inclisiran significantly

รับบทความ: 25 เมษายน 2566

แก้ไข: 2 ตุลาคม 2566

ตอบรับ: 15 ตุลาคม 2566

inclisiran มีประสิทธิภาพในการลดระดับคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการรักษาระดับของคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลที่ลดลงได้นานจึงมีการแนะนำให้ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 6 เดือนได้ ช่วยให้ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการกินยาคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลลดลงตามเป้าหมายและสามารถป้องกัน ASCVD ได้ inclisiran จึงเป็นยาอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมระดับไขมันในกระแสเลือด อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก inclisiran เป็นยาที่มีราคาแพง การพิจารณาเลือกใช้ยาต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในระยะยาวรวมถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และความจำเป็นร่วมด้วย

reduced LDL-C levels more than the placebo with mild adverse drug reactions. Moreover, inclisiran can sustain LDL-C reduction so it can be subcutaneously injected every 6 months. There is a benefit in patients with medication non-adherence, reducing their LDL-C level to prevent ASCVD. So, inclisiran is an alternative antihyperlipidemic agent for patients who want to control LDL-C levels. However, inclisiran is expensive. Thus, in the selection of drugs, it must be considered therapeutic efficacy, long-term safety and cost-effectiveness.

คำสำคัญ: inclisiran; คอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอล; อินเตอร์เฟียร์ริง อาร์เอ็นเอขนาดเล็ก

Keyword: inclisiran; PCSK9 inhibitors; LDL cholesterol; small interfering RNA

การอ้างอิงบทความ:

อาวิกา อายุมัน, ธัญญรัตน์ เกียรติธารีนา, พิชชาภา แก้วกัน. Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):386-400.

Citation:

Aryuman A, Kiatthareethana T, Kaewkan P. Inclisiran: the first small interfering RNA (siRNA) for a novel LDL-C lowering therapy in ASCVD. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):386-400.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายแนวทางการควบคุมระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันและรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของ inclisiran
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน ซึ่งองค์การอนามัยโลกพบว่าการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 7.2 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 12.2 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด สำหรับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศไทยประมาณปีละ 37,000 ราย¹ โรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic

cardiovascular diseases; ASCVD) ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (stable ischemic heart disease; IHD) หลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial disease; PAD) และโรคหลอดเลือดสมอง (ischemic stroke) ซึ่งแนวทางการป้องกัน ASCVD ในปัจจุบันแนะนำให้ลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG)-rich

lipoprotein และ lipoprotein (a) เพื่อยับยั้งกระบวนการสร้างและกระบวนการพัฒนาของ atherosclerotic plaques ที่สะสมใน arterial wall ที่สามารถพัฒนาไปเป็น atherosclerotic plaques ด้วยกระบวนการ oxidation, inflammation, necrosis, fibrosis และ calcification²

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาจาก American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ค.ศ. 2018³ รวมถึง European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) ค.ศ.2019⁴ และแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559⁵ อธิบายการป้องกันการเกิดภาวะ ASCVD สามารถแบ่งได้ 2 ประเภท คือ การป้องกันปฐมภูมิ หมายถึงการให้ยาในผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกัน ASCVD ในผู้ที่ยังไม่มีโรค และการป้องกันทุติยภูมิ หมายถึงการให้ยาในผู้ที่มี ASCVD ขึ้นแล้ว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยแนวทางการรักษาแนะนำให้ควบคุมระดับ LDL-C ตามการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1) ซึ่งมี major ASCVD events ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 12 เดือน ผู้ป่วยมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้ป่วยเคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่มีค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือเคยทำการเปิดหลอดเลือดอุดตันหรือเคยตัดแขนขามาก่อน และปัจจัยเสี่ยงหลัก คือ ผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจหรือสวนหลอดเลือดที่ไม่ใช่จากการรักษา major ASCVD event โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ประวัติการสูบบุหรี่ โรคไตเรื้อรังที่มี eGFR 15-59 mL/min และมีภาวะไขมันในเลือดสูงโดยมีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) ขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสแตตินร่วมกับ ezetimibe และมีภาวะหัวใจล้มเหลว ร่วมกับการใช้ SCORE (systematic coronary risk estimation) ใน

การประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีข้างหน้าของประชากรยุโรปเป็นหลัก โดยพิจารณาจากอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ systolic blood pressure และ total cholesterol ของผู้ป่วย³

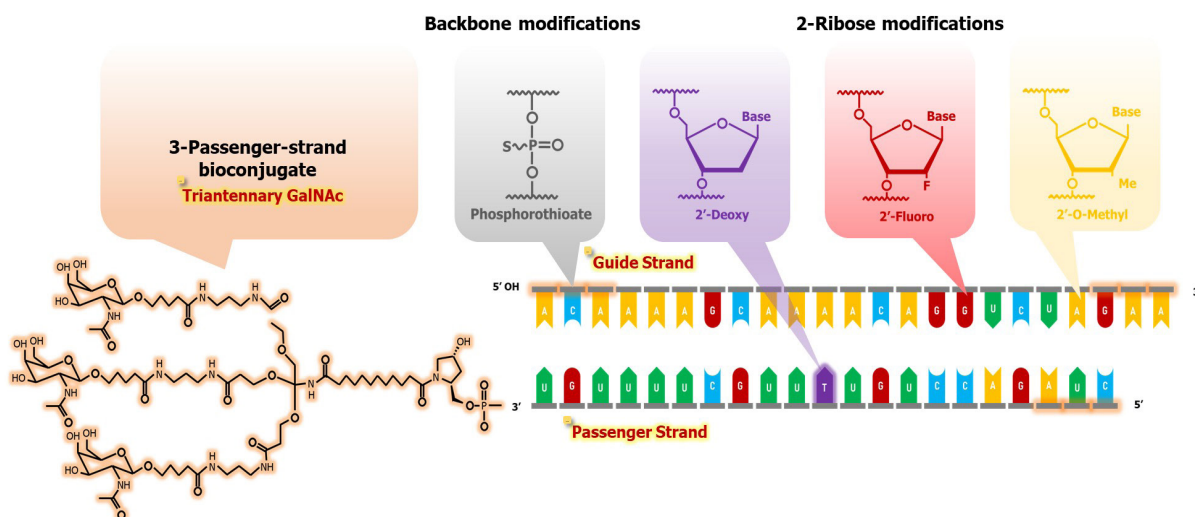
จากข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วย ASCVD ไม่สามารถรักษาระดับของ LDL-C ให้อยู่ในเป้าหมายมาจากการที่ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยากลุ่มสแตตินต่ำโดยปัจจัยสำคัญคือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเนื่องจากยากลุ่มสแตตินหรือ SAMS (statin-associated muscle symptoms) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการรับประทานยากลุ่มสแตตินต่ำ จะมีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะ ASCVD ที่สูงกว่ากลุ่มที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา⁶

ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาคิดค้นยากกลุ่มใหม่ที่สามารถลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วย และควบคุมระดับเป้าหมายนั้นให้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพื่อให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษามากขึ้น เช่น ยากลุ่ม proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitor คือ evolocumab และ alirocumab ซึ่งแนะนำให้ฉีดยาทุก 2-4 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังมี inclisiran ที่เป็น small interfering RNA (siRNA) ตัวแรกออกฤทธิ์ลดการแสดงออกของยีนที่สร้าง PCSK9 และสามารถฉีดได้ทุก 6 เดือน โดยจะอธิบายในลำดับต่อไป

Inclisiran, a novel siRNA

Inclisiran เป็น RNA โมเลกุลขนาดเล็ก (small interfering RNA; siRNA) ประกอบด้วย RNA ประมาณ 20-30 โมเลกุล ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลเป็นเกลียวคู่ (double-stranded) โดยจับอยู่บน sense strand ที่มี triantennary N-acetylgalactosamine (GalNAc)⁷ ดังรูปที่ 1 สูตรโมเลกุลของ inclisiran คือ

$$\text{C}_{529} \text{H}_{664} \text{F}_{12} \text{N}_{176} \text{Na}_{43} \text{O}_{316} \text{P}_{43} \text{S}_6$$
 และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 17,284.72 กรัม/โมล⁸ ผลิต-



รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของ inclisiran (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7)

ตารางที่ 1 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและเป้าหมาย LDL-C
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ความเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยง	ระดับ LDL-C เป้าหมาย
ระดับต่ำ	- SCORE น้อยกว่าร้อยละ 1	3.0 mmol/L (116 mg/dL)
ระดับปานกลาง	- SCORE ร้อยละ 1-5 - ผู้ป่วยอายุน้อย (ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี และ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ)	2.6 mmol/L (100 mg/dL)
ระดับสูง	- SCORE ร้อยละ 6-9 - มีปัจจัยเสี่ยง เช่น total cholesterol มากกว่า 8 mmol/L (310 mg/dL) หรือ LDL-C มากกว่า 4.9 mmol/L (190 mg/dL) - Familial hypercholesterolemia โดยที่ไม่มี major risk factor - โรคไตเรื้อรังระดับปานกลาง (eGFR 30-59 mL/min) - เป็นเบาหวานมานานกว่า 10 ปี หรือมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม โดยที่ไม่มี target organ damage	1.8 mmol/L (70 mg/dL)
ระดับสูงมาก	- SCORE มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 - ASCVD - Familial hypercholesterolemia ที่มี major risk factor ร่วมด้วย - โรคไตเรื้อรังระดับรุนแรง (eGFR น้อยกว่า 30 mL/min) - เป็นเบาหวานมี target organ damage	1.4 mmol/L (55 mg/dL)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases

eGFR = estimated glomerular filtration rate

SCORE = systematic coronary risk estimation

ภัณฑ์อยู่ในรูปแบบยาฉีด ใช้สำหรับฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง เป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน บรรจุในกระบอก ฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด ประกอบด้วย inclisiran 284 mg ในสารละลายปริมาตร 1.5 mL (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 mg) คิดเป็นความแรงของ inclisiran 189 mg/mL⁹

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Inclisiran เป็น double-stranded siRNA ออกฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด โดยใช้ส่วนของ trivalent N-acetylgalactosamine (GalNac) จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับ asialoglycoprotein (ASGPR) ที่เซลล์ตับ เมื่อเข้าสู่เซลล์ตับ inclisiran จะจับกับ RNA-induced silencing complex (RISC) และไปยับยั้งการทำงานของ mRNA proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (mRNA-PCSK9) ทำให้ mRNA encoding PCSK9 ถูก

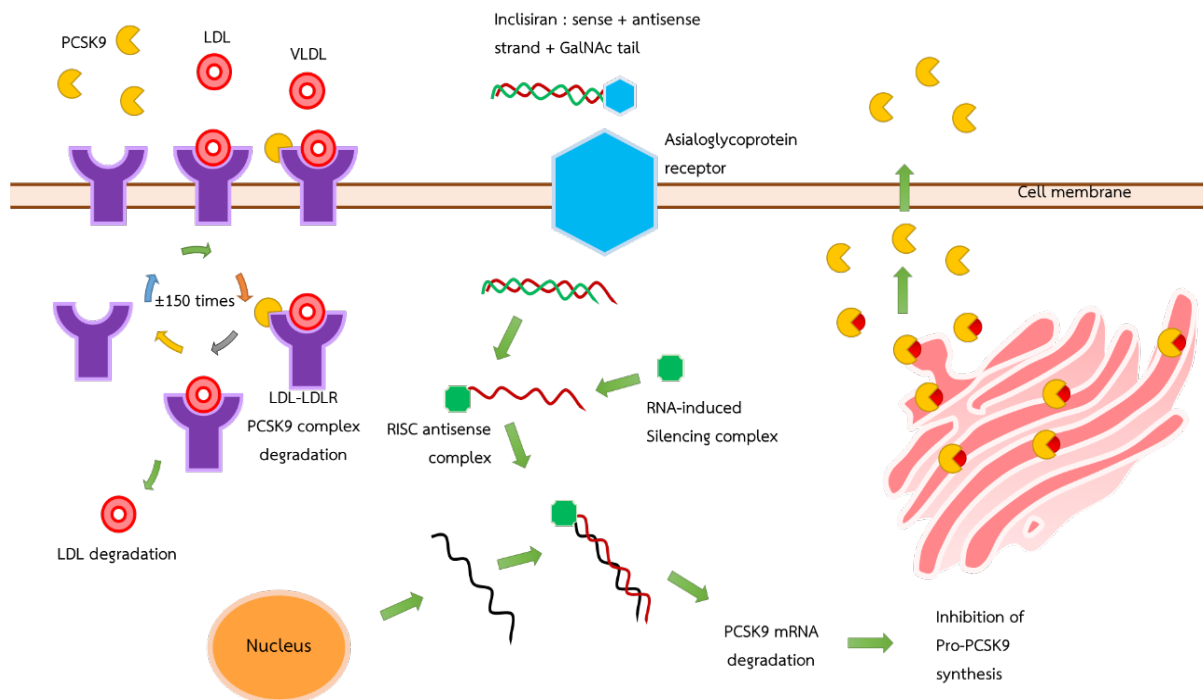
ตัดให้สั้นลง เกิดการยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9¹⁰ ดังแสดงในรูปที่ 2

PCSK9 เป็นเอนไซม์ที่จับกับตัวรับ LDL-C ในตับ และทำให้เกิดการทำลายตัวรับ ทำให้ตัวรับไม่สามารถจับกับ LDL-C ในกระแสเลือดเพื่อนำไปทำลายที่ตับได้ ดังนั้น การที่ยาสสามารถไปยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9 ได้ ส่งผลให้ตัวรับ LDL-C ถูกทำลายน้อยลง เพิ่มการนำตัวรับ LDL-C กลับมาใช้ใหม่และเพิ่มการแสดงออกของตัวรับ LDL-C บนผิวของเซลล์ตับ จึงเพิ่มการดึง LDL-C เข้ามาทำลายในเซลล์ตับ ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง¹⁰

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวที่ขนาดยาแนะนำสำหรับการรักษา 284 mg พบว่า ระดับ



LDL = low-density lipoprotein

RISC = RNA-induced silencing complex

PCSK9 = proprotein convertase subtilisin kexin type 9

VLDL = very-low-density lipoprotein

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ inclisiran (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

inclisiran ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นในลักษณะเชิงเส้นตรง (linear pharmacokinetics) และเป็นสัดส่วนกับขนาดยาในช่วง 24 mg ถึง 756 mg ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นถึงระดับสูงสุด (T_{max}) ในเวลาประมาณ 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา โดยค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุด (mean C_{max}) อยู่ที่ 509 ng/mL ค่าพื้นที่เฉลี่ยใต้กราฟของความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่อเวลา (area under the curve; AUC) นับจากช่วงเวลาที่ได้รับยาไปยังระยะอนันต์เท่ากับ 7,980 ng*hr/mL พบการสะสมของ inclisiran ในพลาสมาน้อยมาก จนถึงไม่พบเลยหลังจากได้รับยาซ้ำ^{9,11}

การกระจายตัวของยา

การศึกษาในหลอดทดลองที่ความเข้มข้นของพลาสมาในระดับที่ใช้รักษาพบว่ายาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 87 ภายหลังการฉีด inclisiran 284 mg ได้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี โดยปริมาตรของการกระจายตัวของยาอยู่ที่ประมาณ 500 ลิตร แสดงให้เห็นว่า inclisiran มีการเลือกกระจายเข้าสู่เซลล์ตับในปริมาณสูง ซึ่งตับเป็นอวัยวะเป้าหมายในการลดระดับคอเลสเตอรอล^{9,11}

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

Inclisiran ถูกเปลี่ยนแปลงเบื้องต้นโดย nuclease ไปเป็น nucleotide ที่สั้นลงและไม่ออกฤทธิ์ นอกจากนี้ inclisiran ไม่ใช้สารตั้งต้นของ cytochrome P450 (CYP450) หรือตัวขนส่งยา (transporter) อื่น ๆ^{9,11}

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตของ inclisiran อยู่ที่ประมาณ 9 ชั่วโมง และไม่มีการสะสมเกิดขึ้นแม้มีการได้รับยาหลายครั้ง โดยร้อยละ 16 ของ inclisiran ถูกกำจัดออกทางไต^{9,11}

อันตรกิริยาระหว่างยา

inclisiran ไม่ใช้สารตั้งต้น สารยับยั้ง หรือสารเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 หรือ transporter ที่พบบ่อย ดังนั้นจึงคาดว่า inclisiran ไม่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับยาอื่น ๆ โดยจากการศึกษา drug-drug interaction แสดงให้เห็นว่าไม่มี drug interaction ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับ atorvastatin, rosuvastatin หรือ

สเตตินอื่น รวมถึงยาที่ผ่านเอนไซม์ CYP450^{9,11}

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase 2)

ORION-1

การศึกษาในรูปแบบ multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose trial¹² ศึกษาในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากลุ่มสแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมันกลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วย จำนวน 501 คน กลุ่มแรกได้ inclisiran sodium 200 mg, 300 mg, 500 mg หรือยาหลอกเพียงครั้งเดียว (single-dose regimen) กลุ่มที่สองได้ inclisiran sodium 100 mg, 200 mg, 300 mg หรือยาหลอกจำนวน 2 ครั้ง ฉีดวันที่ 1 และวันที่ 90 (two-dose regimen) วัดระดับ LDL-C ที่ 180 วัน เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 200 mg เพียงครั้งเดียว มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 27.9 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 300 mg เพียงครั้งเดียว มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 38.4 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 500 mg เพียงครั้งเดียว มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 41.9 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 100 mg 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 35.5 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 200 mg 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 44.9 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 300 mg 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.6 โดยมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) นอกจากนี้มีการตรวจวัดระดับ LDL-C และ PCSK9 ที่ 240 วัน พบว่าการลดลงของระดับ LDL-C และระดับ PCSK9 เป็นแบบ dose-dependent สำหรับผลด้านความปลอดภัยที่ 210 วันหลังจากได้รับ inclisiran พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran และร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เยื่อจมูก

และลำคออักเสบเฉียบพลัน ปวดหลัง ความดันโลหิตสูง
ท้องเสีย และเวียนศีรษะ นอกจากนี้พบอาการปวด บวม
แดง ร้อนบริเวณที่ฉีด ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ
5 และไม่พบรายงานการเกิดอาการปวด บวม แดง ร้อน
บริเวณที่ฉีด ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

ทำการศึกษาการได้รับ inclisiran sodium 300
mg (เทียบเท่า inclisiran 284 mg) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี
ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม (heterozygous
familial hypercholesterolemia; FH) หรือผู้ป่วยที่มี
ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถ
คุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากลุ่ม
สแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมัน
กลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วย

ORION-9

การศึกษาในรูปแบบ double-blind, rando-
mized, placebo-controlled trial¹³ ทำการศึกษาใน
ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมที่ได้รับยา
กลุ่มสแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับ ezeti-
mibe ร่วมด้วย แต่ยังมีระดับ LDL-C มากกว่า 100 mg/
dL จำนวน 482 คน กลุ่มแรกได้รับ inclisiran sodium
300 mg (เทียบเท่า inclisiran 284 mg) วันที่ 1, 90,
270 และวันที่ 450 จำนวน 242 คน กลุ่มที่สองได้รับยา
หลอก จำนวน 240 คน วัดระดับ LDL-C ที่ 510 วันหลัง
ได้รับยาเทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran
มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 (95% CI, -43.7 ถึง
-35.7) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีระดับ LDL-C เพิ่ม
ขึ้นร้อยละ 8.2 (95% CI, 4.3 ถึง 12.2) โดยมีผลต่างระ-
หว่าง 2 กลุ่มเป็น -47.9 จุดร้อยละ (percentage points)
(95% CI, -53.5 ถึง -42.3; p -value<0.001) นอกจากนี้
นี้มีการวัดระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540
เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าหลังจากได้รับ inclisiran ระดับ
LDL-C ลดลงร้อยละ 38.1 (95% CI, -41.1 ถึง -35.1)
ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ
6.2 (95% CI, 3.3 ถึง 9.2) โดยมีผลต่างระหว่าง 2 กลุ่ม
เป็น 44.3 จุดร้อยละ (95% CI, -48.5 ถึง -40.1; p -value

<0.001)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย พบเหตุการณ์ไม่พึง
ประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 76.8 และใน
กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 71.7 ส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์
ที่ไม่รุนแรง พบการเกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณ
ที่ฉีดในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 17 และในกลุ่มที่
ได้รับยาหลอกร้อยละ 1.7 (95% CI, 3.7 ถึง 28.1) ซึ่งไม่มี
ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ORION-10

การศึกษาในรูปแบบ double-blind, rando-
mized, placebo-controlled, parallel-group¹⁴ ทำ
การศึกษาในผู้ป่วย ASCVD ที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือ
เท่ากับ 70 mg/dL จำนวน 1,561 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2
กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ inclisiran 284 mg (เทียบเท่า incli-
siran sodium 300 mg) กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก ฉีดยา
วันที่ 1 วันที่ 90 วันที่ 270 และวันที่ 450 วัดระดับ
LDL-C หลังจากได้รับยา 510 วันเทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่า
ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ
51.3 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้น
ร้อยละ 1 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อย-
ละ 52.3 (95% CI, 48.8 ถึง 55.7) แตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) วัดระดับ LDL-C
ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ ค่าเริ่มต้น พบว่า
ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ
51.3 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้น
ร้อยละ 2.5 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับ
ร้อยละ 53.8 (95% CI, 51.3 ถึง 56.2) แตกต่างกันอย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย เกิดเหตุการณ์ไม่พึง
ประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 73.5 และใน
กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 74.8 ส่วนใหญ่เป็นเหตุ-
การณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง กลุ่ม
ที่ได้รับ inclisiran เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่
ฉีดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 1.7 จุดร้อยละ มีรายงาน
การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 22.4 ใน
กลุ่มที่ได้รับ inclisiran และร้อยละ 26.3 ในกลุ่มที่ได้รับ

ยาหลอก คิดเป็น 0.9 เท่า (95% CI, 0.7 ถึง 1.0) โดยพบอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 1.5 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 1.4 มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อยละ 1.1 คิดเป็น 1.1 เท่า (95% CI, 0.5 ถึง 2.4) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ORION-11

การศึกษาในรูปแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group¹⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้จำนวน 1,617 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ inclisiran 284 mg (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 mg) กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก ฉีดวันที่ 1 วันที่ 90 วันที่ 270 และวันที่ 450 วัดระดับ LDL-C หลังจากได้รับยา 510 วันเทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 45.8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 4 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อยละ 49.9 (95% CI, 46.6 ถึง 53.1) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) วัดระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 45.8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.4 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อยละ 49.2 (95% CI, 46.8 ถึง 51.6) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 82.7 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 81.5 ส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง กลุ่มที่ได้รับ inclisiran เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 4.2 จุดร้อยละ มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 22.3 ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran และร้อยละ 22.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ORION-3

เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว¹⁵ หลังจบการศึกษา ORION-1 เป็นระยะเวลา 4 ปี ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมันกลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วย จำนวน 382 คน แบ่งผู้ป่วยโดยการสุ่ม กลุ่มแรกได้รับ inclisiran sodium 300 mg (เทียบเท่า inclisiran 284 mg) ฉีดทุก 6 เดือน เป็นเวลา 4 ปี กลุ่มที่สองได้รับ evolocumab 140 mg ฉีดทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 1 ปี และเปลี่ยนเป็น inclisiran sodium 300 mg เริ่มฉีดวันที่ 360 และวันที่ 450 นับจากวันแรกที่ได้รับ evolocumab หลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือนเป็นเวลา 3 ปี วัดระดับ LDL-C ที่ 210 วัน (ประมาณ 570 วันหลังจากได้รับ inclisiran ครั้งแรกในการศึกษา ORION-1) เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 47.5 (95% CI, 50.7 ถึง 44.3) ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ตลอดระยะเวลา 4 ปีลดลงร้อยละ 44.2 (95% CI, 47.1 ถึง 41.4)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย จากการติดตามเป็นเวลา 4 ปี กลุ่มที่ได้รับ inclisiran พบรายงานการเกิดเยื่อหุ้มและลำคออักเสบเฉียบพลันร้อยละ 19 อาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดร้อยละ 14 กลุ่มที่มีการเปลี่ยนยา ปีแรกที่ได้รับ evolocumab เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดร้อยละ 8 หลังจากเปลี่ยนยาเป็น inclisiran เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดร้อยละ 14

การศึกษาดังกล่าวสรุปในตารางที่ 2 จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จำนวน 3 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมันกลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วยจำนวน 2 การศึกษา (ORION-10 และ ORION-11) โดยในการศึกษา ORION-10 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ incli-

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ inclisiran

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	Inclusion criteria	กลุ่มทดลอง	ยาที่ใช้รักษา	ระยะเวลาที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ORION-1 ¹²	501	ASCVD ASCVD-risk equivalents	Inclisiran sodium 200, 300, 500 mg 1 ครั้ง	ยาหลอก	180 วัน	ในกลุ่มที่ได้รับยา inclisiran เพียงครั้งเดียวมีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 27.9 ถึง 41.9 และในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 35.5 ถึง 52.6 โดยมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p-value<0.001)
ORION-9 ¹³	482	HeFH	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270, 450	ยาหลอก	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, -43.7 ถึง -35.7) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.2 (95% CI, 4.3 ถึง 12.2) โดยมีผลต่างระหว่าง 2 กลุ่มเป็น -47.9 จุดร้อยละ (95% CI, -53.5 ถึง -42.3; p-value <0.001)
ORION-10 ¹⁴	1,561	ASCVD	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270, 450	ยาหลอก	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 48.8 ถึง 55.7) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ baseline ลดลงร้อยละ 53.8 (95% CI, 51.3 ถึง 56.2) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001)

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ inclisiran (ต่อ)

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	Inclusion criteria	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ยาที่ใช้รักษา	ระยะเวลาที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ORION-11 ¹⁴	1,617	ASCVD ASCVD-risk equivalents	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270, 450	ยาหลอก	ยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 49.9 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 46.6 ถึง 53.1) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับค่าเริ่มต้น ลดลงร้อยละ 49.2 (95% CI, 46.8 ถึง 51.6) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001)
ORION-3 ¹⁵	382	ASCVD ASCVD-risk equivalents	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดทุก 6 เดือน เป็นเวลา 4 ปี	Evolocumab 140 mg ฉีดทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 1 ปี และเปลี่ยนเป็น inclisiran sodium 300 mg เริ่มฉีดวันที่ 360 และวันที่ 450 นับจากวันแรกที่ได้รับ evolocumab หลังจากรับฉีดทุก 6 เดือนเป็นเวลา 3 ปี	ยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ	210 วัน (ประมาณ 510 วันหลังจากได้รับยา inclisiran ครั้งแรกในการศึกษา ORION-1)	ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 47.5 (95% CI, 50.7 ถึง 44.3) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นของการศึกษา ORION-1 ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ตลอดระยะเวลา 4 ปีลดลงร้อยละ 44.2 (95% CI, 47.1 ถึง 41.4)
ORION-8 ²⁰	N/A	ASCVD ASCVD-risk equivalents HeFH, HoFH*	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90 หลังจากรับฉีดทุก 6 เดือน	ยาหลอก	ยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ	1,080 วัน	อยู่ระหว่างการศึกษา

*Heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia (HeFH or HoFH)

ran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 48.8 ถึง 55.7) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ baseline ลดลงร้อยละ 53.8 (95% CI, 51.3 ถึง 56.2) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) สำหรับในการศึกษา ORION-11 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 49.9 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 46.6 ถึง 53.1) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ baseline ลดลงร้อยละ 49.2 (95% CI, 46.8 ถึง 51.6) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) และทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม จำนวน 1 การศึกษา (ORION-9) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, -43.7 ถึง -35.7) โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.2 (95% CI, 4.3 ถึง 12.2) โดยมีผลต่างระหว่าง 2 กลุ่มเป็น -47.9 จุดร้อยละ (95% CI, -53.5 ถึง -42.3; p -value<0.001)

Pooled analysis

จากการศึกษา pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis¹⁶ ทำการรวบรวมข้อมูลการใช้ inclisiran โดยนำผลการศึกษาจาก ORION-9, ORION-10 และ ORION-11 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มาวิเคราะห์ผลรวมพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ inclisiran 284 mg (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 mg) มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 54.1 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.0001) และจากผลการศึกษาในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่า inclisiran สามารถลด LDL-C ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 29.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 56.8 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่มี BMI น้อยกว่า 29.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.0118)

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 15 ไม่ได้รับยา

สะแตติน เนื่องจากไม่สามารถทนต่อยาได้ (statin intolerant participant) หลังจากได้รับ inclisiran ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 48.8 เปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา กลุ่มสะแตตินที่มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 54.5 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.0896) จากแนวทางการรักษาจึงมีการแนะนำการใช้ inclisiran ในรูปแบบการรักษาเดี่ยวร่วมกับการควบคุมอาหารในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากกลุ่มสะแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากกลุ่มสะแตตินได้

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง

จากการศึกษาทางคลินิก ORION 9, ORION 10 และ ORION 11 ทำให้องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ประเทศไทย รับรองข้อบ่งใช้ inclisiran ดังนี้^{9,11}

1. ใช้ในการลด LDL-C ในผู้ป่วย familial hypercholesterolemia (HeFH) หรือ ผู้ป่วย clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) เสริมร่วมกับการควบคุมอาหารและการใช้ยาลดไขมันกลุ่มสะแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสะแตติน ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาแต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

2. ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวร่วมกับการควบคุมอาหาร ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากกลุ่มสะแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากกลุ่มสะแตตินเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจ หรือ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด cardiovascular event ที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาแต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้อยู่ในเป้าหมายได้^{9,11}

จากแนวทางการรักษา American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ค.ศ. 2023¹⁷ ได้แนะนำแนวทางการพิจารณาการใช้ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติ major ASCVD มากกว่า 1 ชนิด หรือเคยเกิดเหตุการณ์มากกว่า

1 ครั้ง และมีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย หากผู้ป่วยใช้ยา กลุ่มสะสมเตตินในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือ non-HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL และผู้ป่วยที่ต้องการใช้ยาความถี่น้อย ให้ใช้ inclisiran หรือใช้ทดแทน PCSK-9 inhibitor ร่วมกับ ezetimibe หากผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาได้ (evidence class 2b)

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

จากการศึกษาทางคลินิกทำให้มีการแนะนำการให้ยาโดยการฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ครั้งละ 284 mg ในสารละลายปริมาตร 1.5 mL ทุก 6 เดือน (2 ครั้ง/ปี) โดยมีขนาดยาเริ่มต้น 1 เข็ม จากนั้นฉีด 1 เข็มในอีก 3 เดือน ตามด้วยฉีด 1 เข็มทุก 6 เดือน^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ขึ้นไป^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย หากให้ inclisiran แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ไม่ควรทำการฟอกเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงหลังให้ยา^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh class B) แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี)

ยังไม่มีหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี^{9,11}

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองในหนูและกระต่าย โดยให้ inclisiran ในขนาดสูงเป็น 5-10 เท่าของขนาดยา

สูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง เช่น ทารกวิรูป การเจริญเติบโตผิดปกติ และความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ยังมีจำกัด แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์หรือกำลังจะตั้งครรภ์^{9,11}

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ไม่พบข้อมูลจากการศึกษาว่า inclisiran ถูกขับออกทางน้ำนมในมนุษย์และถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายของทารกที่ได้รับนมแม่หรือไม่ แต่พบข้อมูลรายงาน inclisiran ขับออกทางน้ำนมในสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในมนุษย์ได้เช่นกัน จึงควรประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ของการใช้ยาระหว่างให้นมบุตรด้วย^{9,11}

การติดตามผลการรักษา

การติดตามประสิทธิภาพของยานำให้ตรวจวัดระดับ LDL-C ภายใน 30 วันหลังจากเริ่มฉีด inclisiran และอ้างอิงจากแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559⁵ แนะนำให้ตรวจระดับไขมันในเลือดโดยงดอาหารและเครื่องดื่ม (fasting lipid panel) ก่อนเริ่มยาลดไขมันในเลือด และควรได้รับการตรวจเลือดซ้ำภายในระยะเวลา 4-12 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา และหลังจากนั้นอาจติดตามผลการรักษาเป็นครั้งคราวทุก 3-12 เดือน

อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 3 ที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับ inclisiran และยาหลอก มีอุบัติการณ์ที่ไม่แตกต่างกัน เช่น อาการปวดข้อ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและท้องเสีย เป็นต้น แต่พบปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ inclisiran มากกว่ากลุ่มยาหลอก (การศึกษา ORION-9¹³ พบร้อยละ 17 และ 7 การศึกษา ORION-10¹⁴ พบร้อยละ 2.6 และ 0.9 การศึกษา ORION-11¹⁴ พบร้อยละ 4.7 และ 0.5 ตามลำดับ) โดยมีอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีด ซึ่งเป็น

อาการไม่พึงประสงค์ในระดับที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้
เองและไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษา^{11,13}

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ตัวยายอกฤทธิ์หรือส่วนประกอบ
ใด ๆ ของ inclisiran รวมถึงไม่แนะนำในหญิงตั้งครรภ์และ
เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี^{9,11}

การเก็บรักษา

อายุการเก็บรักษา (shelf life) 2 ปี ควรเก็บที่
อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง ห้ามใช้ยา
หลังวันหมดอายุที่ระบุไว้บนฉลากหรือบนกล่อง¹¹

อภิปรายและสรุป

Inclisiran เป็นยาใหม่ในกลุ่ม siRNAs ที่ได้รับการ
ขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา
และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศ-
ไทย^{9,11} ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9 ส่งผลให้
ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง จากการรวบรวมข้อ-
มูลการศึกษาทางคลินิกทั้งในผู้ป่วย HeFH และ ASCVD
ที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดในขนาดสูงที่สุดที่ทนยาได้แต่
ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ใน
การศึกษารูปแบบ pooled analysis¹⁶ พบว่าในผู้ป่วยที่
ได้รับ inclisiran 284 mg มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ
54.1 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติ (p -value<0.0001) และสามารถลด LDL-C ในผู้ป่วย
ที่ไม่ได้ใช้ยากลุ่มสแตตินโดยไม่แตกต่างอย่างมีนัย-
สำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่รับยากลุ่มสแตติน
(p -value=0.0896) ด้านความปลอดภัย พบอาการไม่พึง
ประสงค์ที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ

อ่อนเพลีย เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน ปวดหลัง
ความดันโลหิตสูง ท้องเสีย เวียนศีรษะ และอาการปวด
บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีด ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่
รุนแรงพบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังนั้น
inclisiran จึงเป็นทางเลือกใหม่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลด
ไขมันในเลือดในขนาดสูงที่สุดที่สามารถทนยาได้แต่ยังไม่
สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ผู้ป่วยที่
ไม่สามารถทนต่อยากลุ่มสแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม
สแตติน และเนื่องจากยายอกฤทธิ์นาน สามารถฉีดยาทุก
6 เดือนได้ จึงอาจส่งผลเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาทำให้
ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย
ได้นานที่สุด ซึ่งจะส่งผลลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะ
ASCVD ได้

อย่างไรก็ตามเนื่องจากยามีราคาแพง จากการ
ศึกษาความคุ้มค่าในการใช้ inclisiran (cost effective-
ness study)¹⁸ เพื่อลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วย ASCVD
ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยในประเทศสหรัฐอเมริกามี
การกำหนดการยอมรับความคุ้มค่าที่ 50,000- 100,000
(เฉลี่ย 60,000) ดอลลาร์ต่อ QALY gain (ประมาณ 1.7
ล้าน ถึง 3.4 ล้านบาท เฉลี่ยประมาณ 2 ล้านบาท) ซึ่งใน
กรณี inclisiran 1 ครั้ง ในราคากลาง คือ ราคา 3,250
ดอลลาร์ มีความคุ้มค่าในการใช้ inclisiran ในประเทศ
สหรัฐอเมริกา แต่สำหรับประเทศไทยจากบัญชียาหลัก
แห่งชาติ พ.ศ. 2551¹⁹ ระบุว่าหากยาใดมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่า
1 แสนบาทต่อ QALY gain (ประมาณ 3,000 ดอลลาร์) จะ
จัดได้ว่ายานั้นเป็นยาที่มีความคุ้มค่า แต่หากยาใดที่มีค่า
ใช้จ่ายเกิน 160,000 บาทต่อ QALY gain จะจัดเป็น
ยาที่ยังไม่มีความคุ้มค่า ดังนั้นการใช้ยาในประเทศไทยจึง
ต้องพิจารณาความคุ้มค่าและความจำเป็นของผู้ป่วยร่วม
ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. พิษณุภัสสร วรณศิริกุล, สมยศ ศรีจารนัย, ลือจรรยา ธน-
ภักดิ์. การเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจของประชาชนใน
เขตสุขภาพที่ 4. วารสารวิจัยและพัฒนาระบบสุขภาพ [อิน-

เทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566];12(1):1-11. สืบ-
ค้นจาก: [https://he02.tci-thaijo.org/index.php/RDHSJ/
article/view/254867](https://he02.tci-thaijo.org/index.php/RDHSJ/article/view/254867)

2. ชีระพงษ์ ศรีศิลป์. การใช้ยาสแตตินเพื่อป้องกันการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็ง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2562 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=718
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
5. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคหลอดเลือดแดง; 2560 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www2.si.mahidol.ac.th/km/cop/clinical/rdu/rduguideline/20866/>
6. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering - inclisiran: inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol*. 2022;16(5):574-82. doi: 10.1016/j.jacl.2022.06.009.
7. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics - a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4-7. doi: 10.1056/NEJMp1614154.
8. Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK, Tuszynski JA. Development of novel siRNA therapeutics: a review with a focus on inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4019. doi: 10.3390/ijms24044019.
9. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Leqvio 284 mg solution for injection in pre filled syringe [Internet]. Leatherhead: Electronic medicines compendium (emc), Datapharm Ltd. 2022 [cited 2023 Apr 20] Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12039/smpc#gref>
10. Wołowicz Ł, Osiak J, Wołowicz A, Wijata A, Grześk E, Kozakiewicz M, et al. Inclisiran-safety and effectiveness of small interfering RNA in inhibition of PCSK-9. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):323. doi: 10.3390/pharmaceutics15020323.
11. Novartis Pharmaceuticals. Sybrava® [Package insert]. Bangkok (Thailand): Novartis (Thailand) Ltd.; 2020.
12. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
13. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
15. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):109-19. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
16. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-93. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058.
17. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the Ame-

- rican Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
18. Desai NR, Campbell C, Electricwala B, Petrou M, Trueman D, Woodcock F, et al. Cost effectiveness of inclisiran in atherosclerotic cardiovascular patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol despite statin use: a threshold analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(5):545–56. doi: 10.1007/s40256-022-00534-9.
19. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชีจ(2). การใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี:สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2553 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566] สืบค้นจาก: https://www.thaidrugwatch.org/download/articles/2554-08-02_tnf_reasonable_drug_use.pdf
20. Novartis Pharmaceuticals. Trial to assess the effect of long-term dosing of inclisiran in subjects with high CV risk and elevated LDL-C (ORION-8) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2023 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187>