



# HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

## Faculty of Pharmacy

Department of Medicinal/Pharmaceutical Chemistry

**Trần Thái Sơn**

# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9: KỶ NGUYÊN MỚI TRONG LIỆU PHÁP HẠ LIPID MÁU

Theo: “Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. **PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy.** *World J Cardiol.* 2017 Feb 26;9(2):76-91.  
doi: 10.4330/wjc.v9.i2.76.”

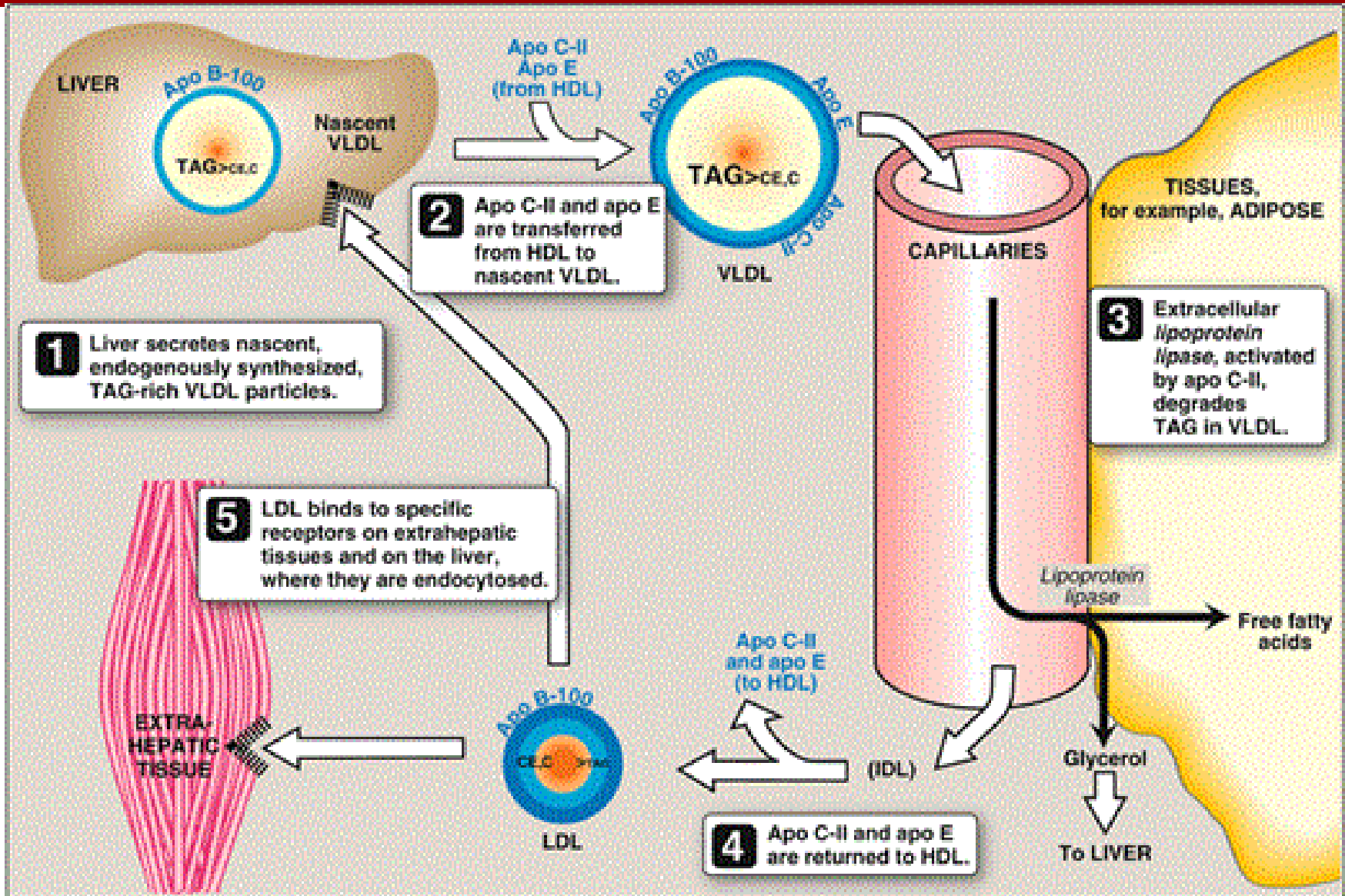
# CORE TIPS

- Tăng lipid máu là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim mạch (CVD)
- Điều trị bằng các chất ức chế HMG-CoA reductase (các statin) ở liều thích hợp chứng tỏ làm giảm các biến cố CVD
- Nhưng đối với những bệnh nhân
  - không dung nạp statin
  - vẫn phát triển CVD ở liều statin tối đa
  - tăng cholesterol máu nặngThì sao?
- Evolocumab và Alirocumab
  - Mới được FDA phê duyệt
  - Hạ LDL-Cholesterol (LDL-C)
  - Ức chế proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)
  - Ngăn chặn sự phá hủy LDL receptor (LDLR)
  - Hạ mức LDL-C nhiều hơn so với liệu pháp statin đơn độc
- Các chất ức chế PCSK9 sẽ mở ra một kỷ nguyên mới trong liệu pháp hạ lipid máu

# CHUYỂN HOÁ LDL-CHOLESTEROL

Trần Thái Sơn

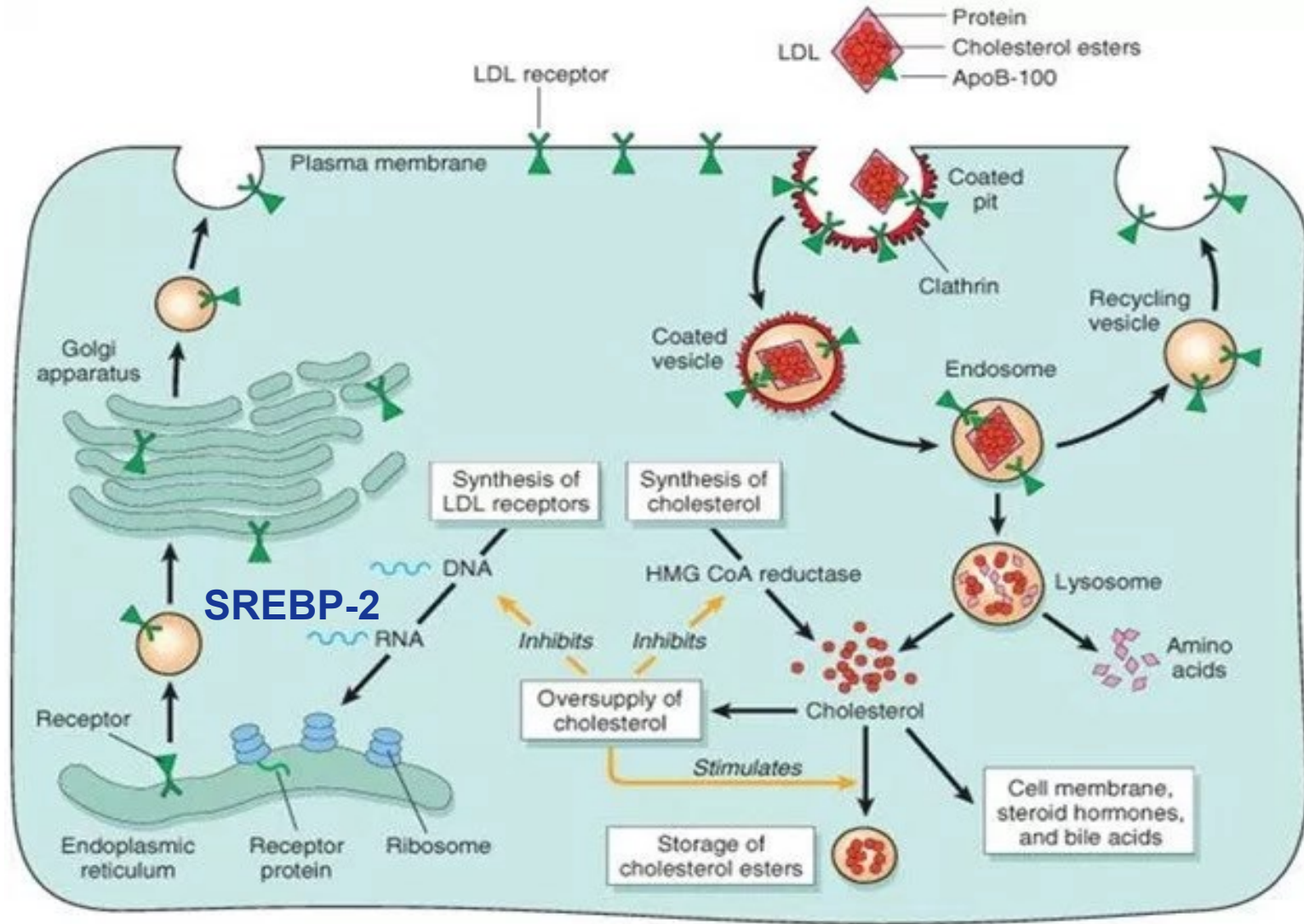
PCSK9 Inhibitors



# CHUYỂN HOÁ LDL-CHOLESTEROL

Trần Thái Sơn

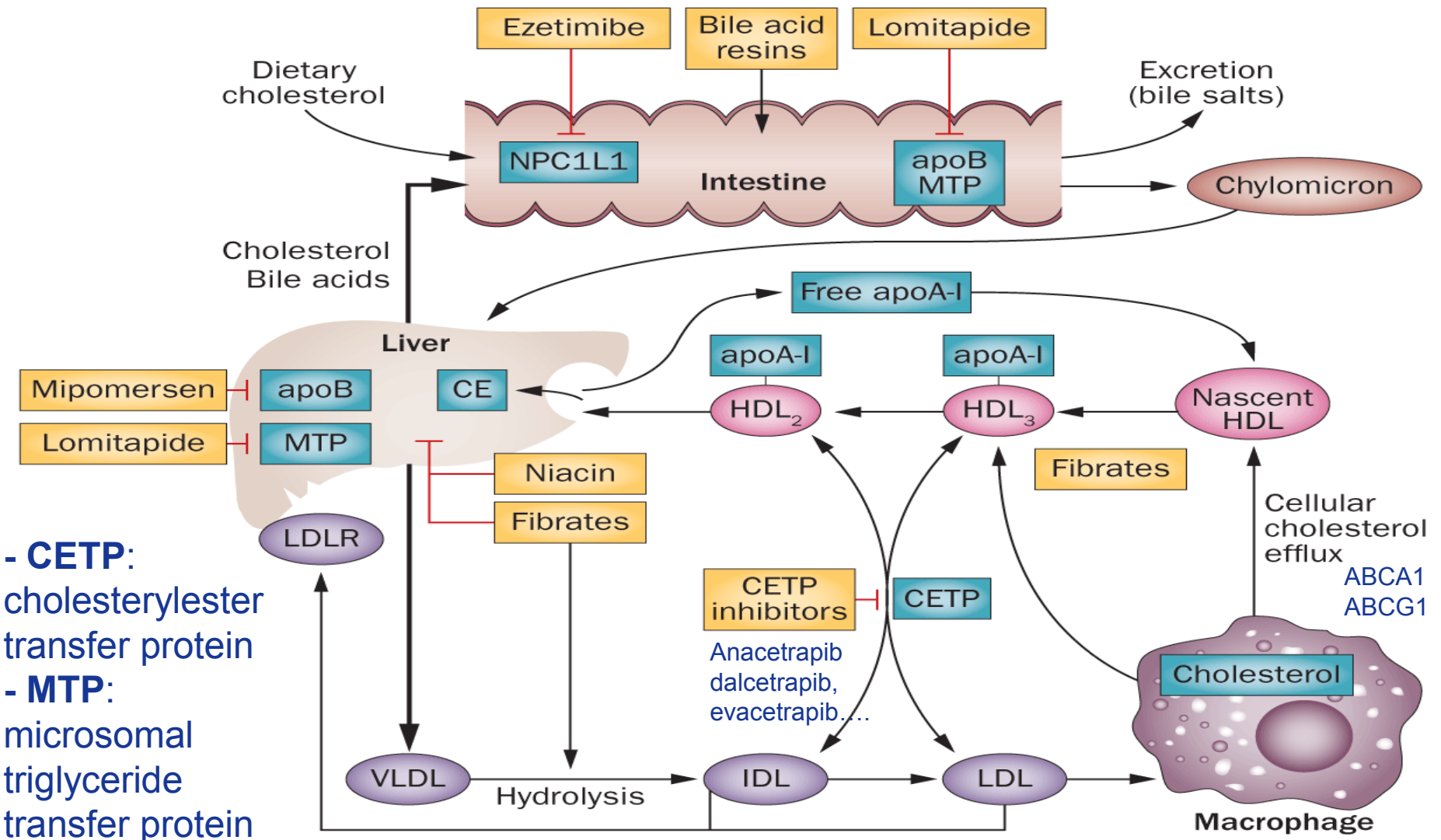
PCSK9 Inhibitors



# CHUYỂN HOÁ LDL-CHOLESTEROL

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors



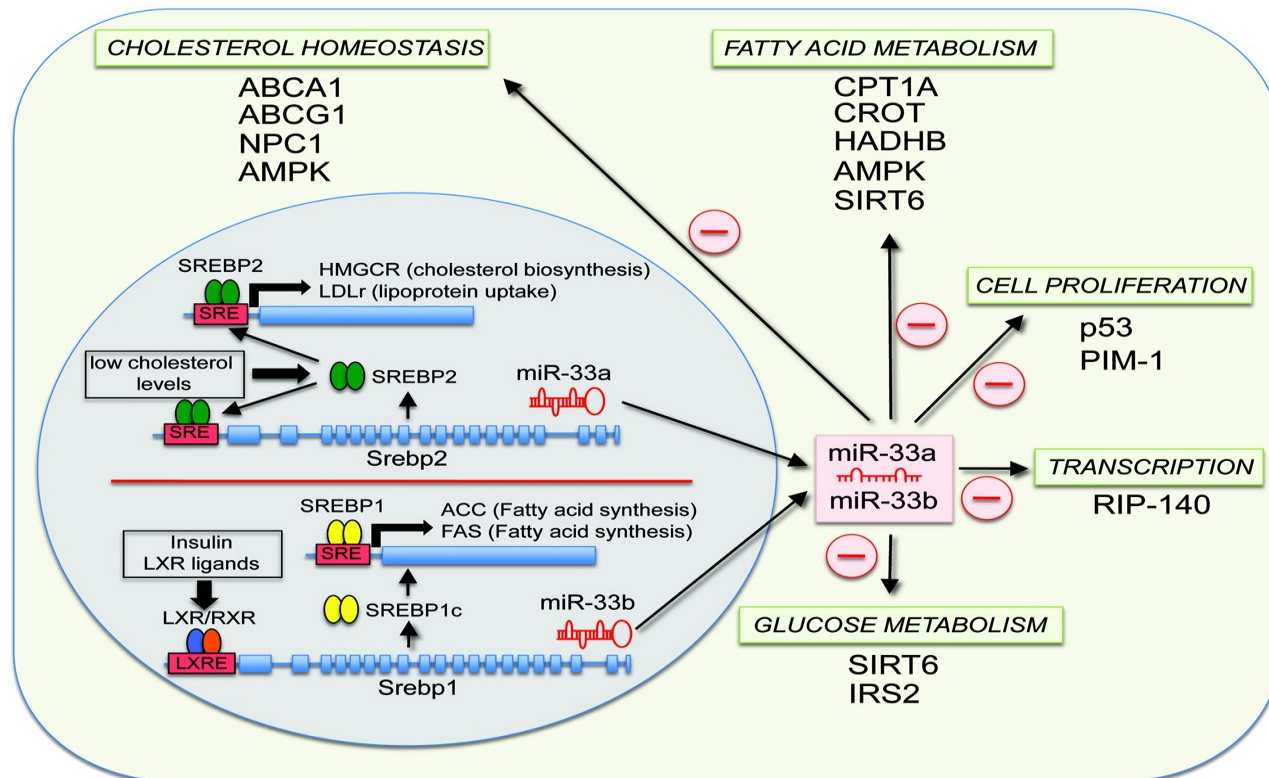
- **CETP:**  
cholesterylester  
transfer protein  
- **MTP:**  
microsomal  
triglyceride  
transfer protein

# PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

- ❑ Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
- ❑ Protease ở gan có khả năng gắn kết và nhập nội các LDLR vào lysosome → gây phân hủy các LDLR
- ❑ Tăng: Tăng cholesterol máu có tính gia đình và CVD trước tuổi
- ❑ Giảm: LDL-C máu thấp và tỷ lệ mắc CVD thấp
- ❑ Có liên quan đến sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2)

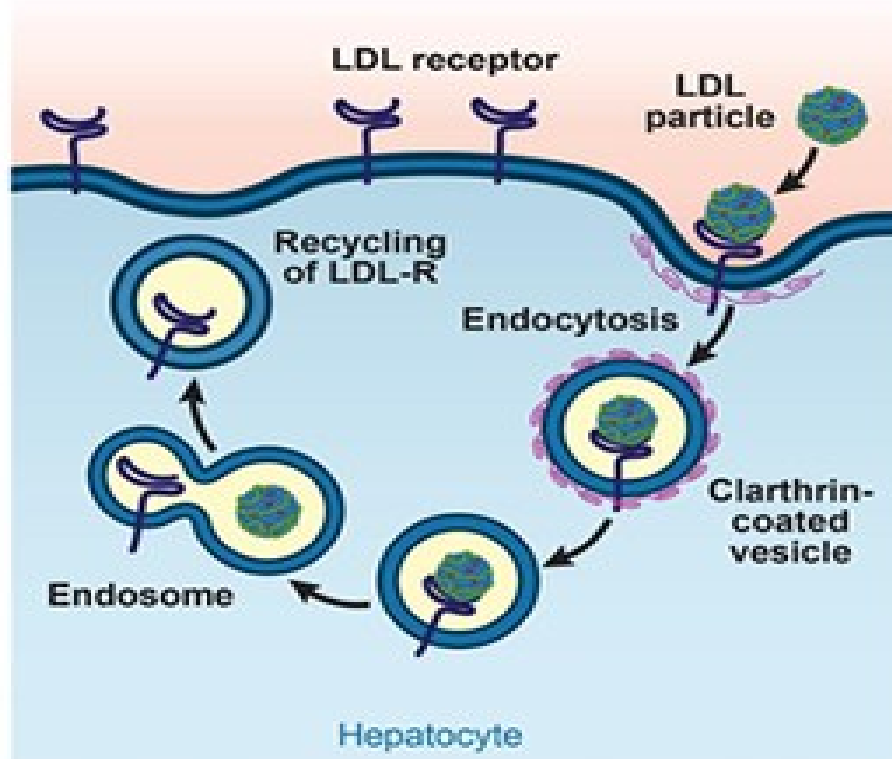


# CHỨC NĂNG CỦA PCSK9

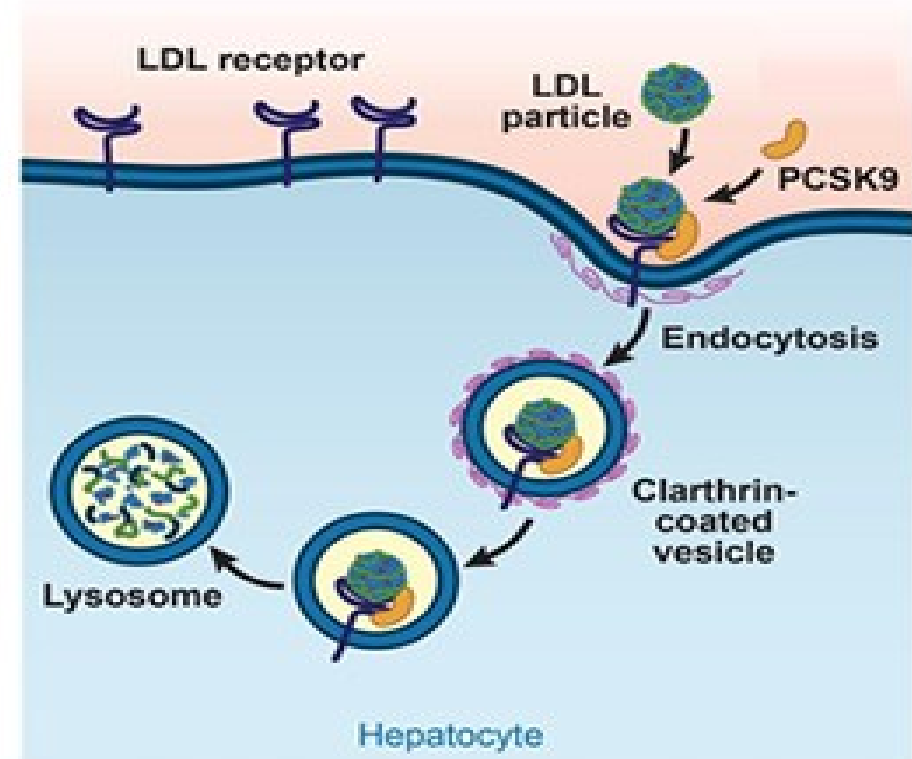
Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## PCSK9 Mechanism of Action



LDL degradation and recycling of LDLR



PCSK9-mediated degradation of LDLR

# CHỨC NĂNG CỦA PCSK9

- ❑ Tăng hấp thu cholesterol ở tế bào biểu mô ruột
- ❑ Giảm tổng hợp cholesterol
- ❑ Có vai trò trong chuyển hoá triglyceride và sự tích tụ triglyceride ở mô mỡ nội tạng
- ❑ Tăng bài tiết chylomiron, điều hoà cân bằng cholesterol ở tế bào ruột
- ❑ Giảm trình diện co-receptor CD81 (có liên quan đến nhiễm HCV, tuy nhiên vẫn chưa có kết luận chính thức)
- ❑ Ức chế PCSK9 (ở tế bào beta đảo tụy chuột) gây hạ insulin máu, tăng đường máu, và mất dung nạp glucose, tế bào đảo tụy bị tổn thương (tuy nhiên dữ liệu lâm sàng chưa chứng minh được đây là biến chứng của tác dụng ức chế PCSK9)



# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## ❑ Ức chế tổng hợp PCSK9

- ❑ Gene silencing (sử dụng antisense oligonucleotides hay siRNA)

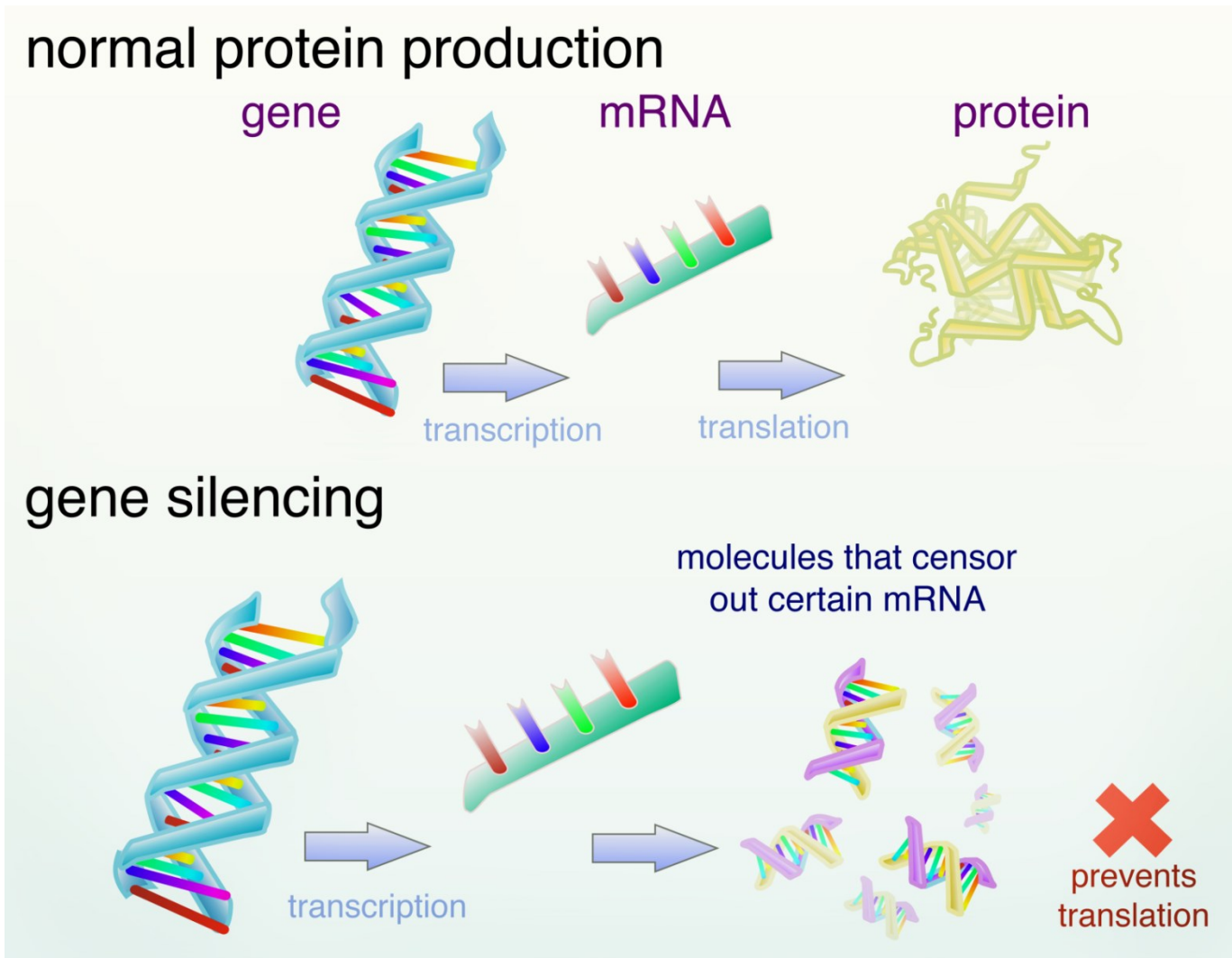
## ❑ Ngăn chặn sự gắn kết của PCSK9 với LDLR

- ❑ Kháng thể đơn dòng
- ❑ EGF-A (epidermal growth factor-like repeat A)
- ❑ Mimetic peptides hay adnectins

## ❑ Ức chế vị trí tự xúc tác của PCSK9

# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

## Bất hoạt gen (Gene Silencing)

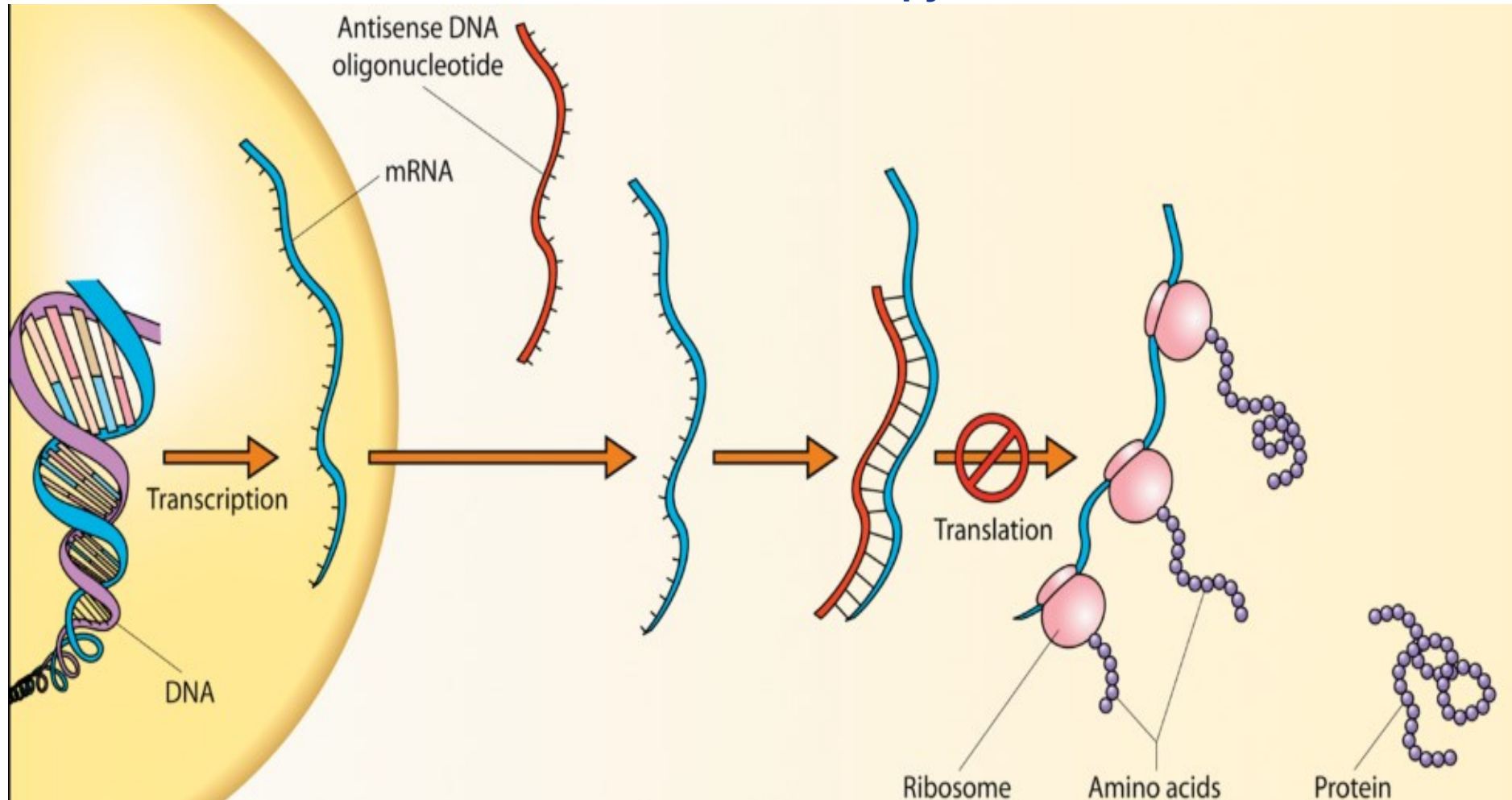


# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Bất hoạt gen (Gene Silencing) Antisense therapy



# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Bất hoạt gen (Gene Silencing)

### Antisense therapy

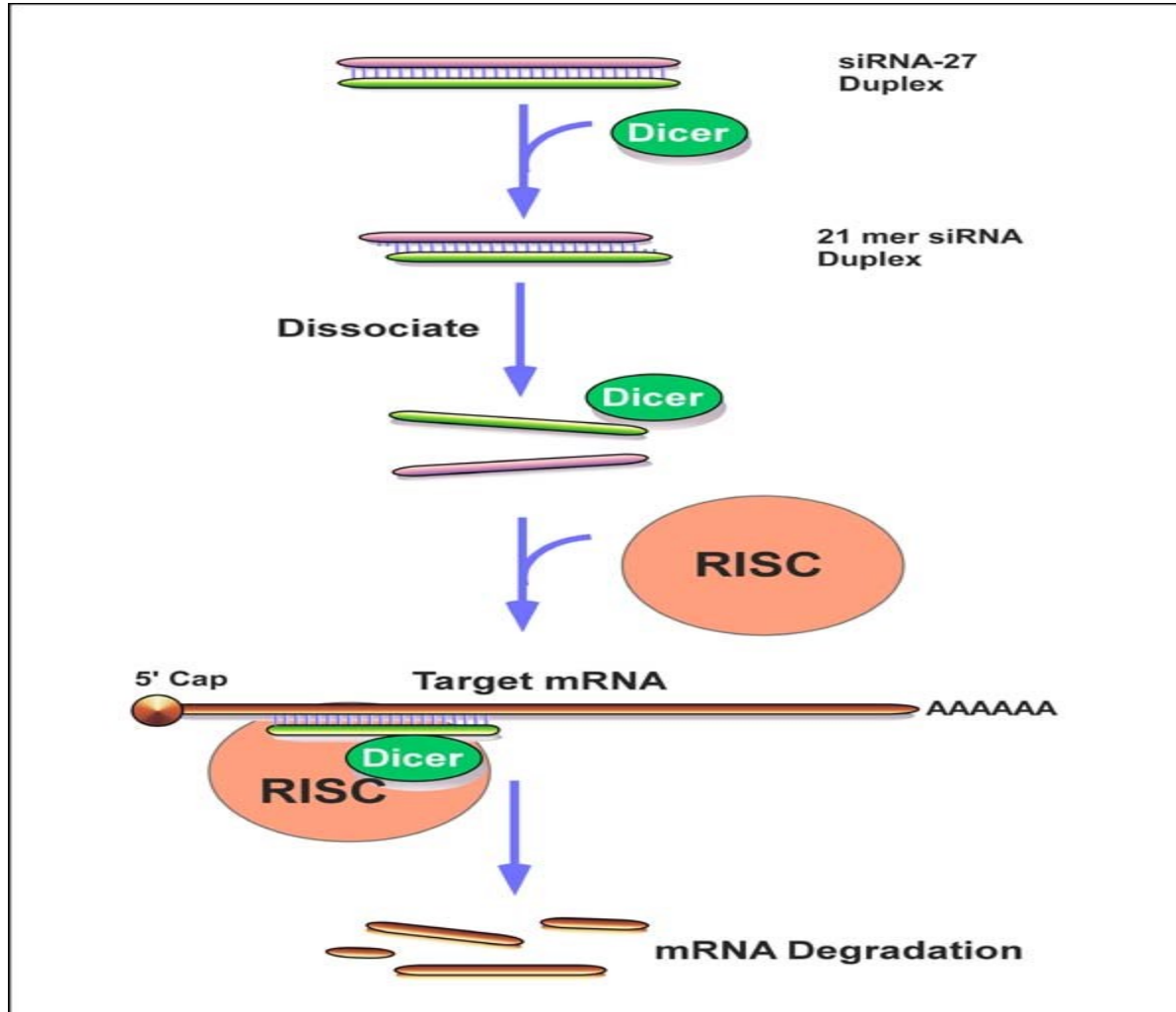
- ❑ **BMS-84442**: thử nghiệm tiền lâm sàng cho thấy giảm LDL-C 38% và tăng trình diện LDLR sau 6 tuần, dừng lại ở thử nghiệm lâm sàng pha 1
- ❑ **SPC5001** và **SPC4061**: giảm LDL-C 50% (tiền lâm sàng), dừng ở thử nghiệm lâm sàng pha 1.

# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Bất hoạt gen (Gene Silencing) siRNA



**RISC:** RNA-induced silencing complex

# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

## Bất hoạt gen (Gene Silencing) siRNA

### □ **Inclisiran (ALN-PCS):**

- Giảm PCSK9 và LDL-C phụ thuộc liều
- Liều 0.4 mg/kg: giảm PCSK9 70%, LDL-C 40%

“Plasma PCSK9 enhances the degradation of LDL receptor, resulting in accumulation of LDL-C in the circulation. Current approaches with monoclonal antibodies sequester circulating PCSK9 but **require frequent injections**. **Inclisiran** inhibits translation of PCSK9 mRNA and thus switches off PCSK9 production and provides advantages over monoclonal antibodies with **an infrequent dosing interval of twice a year to reduce LDL-C by over 50%**. Ongoing studies will establish the long-term safety of **inclisiran** in patients with high cardiovascular risk and an elevated LDL-C”\*

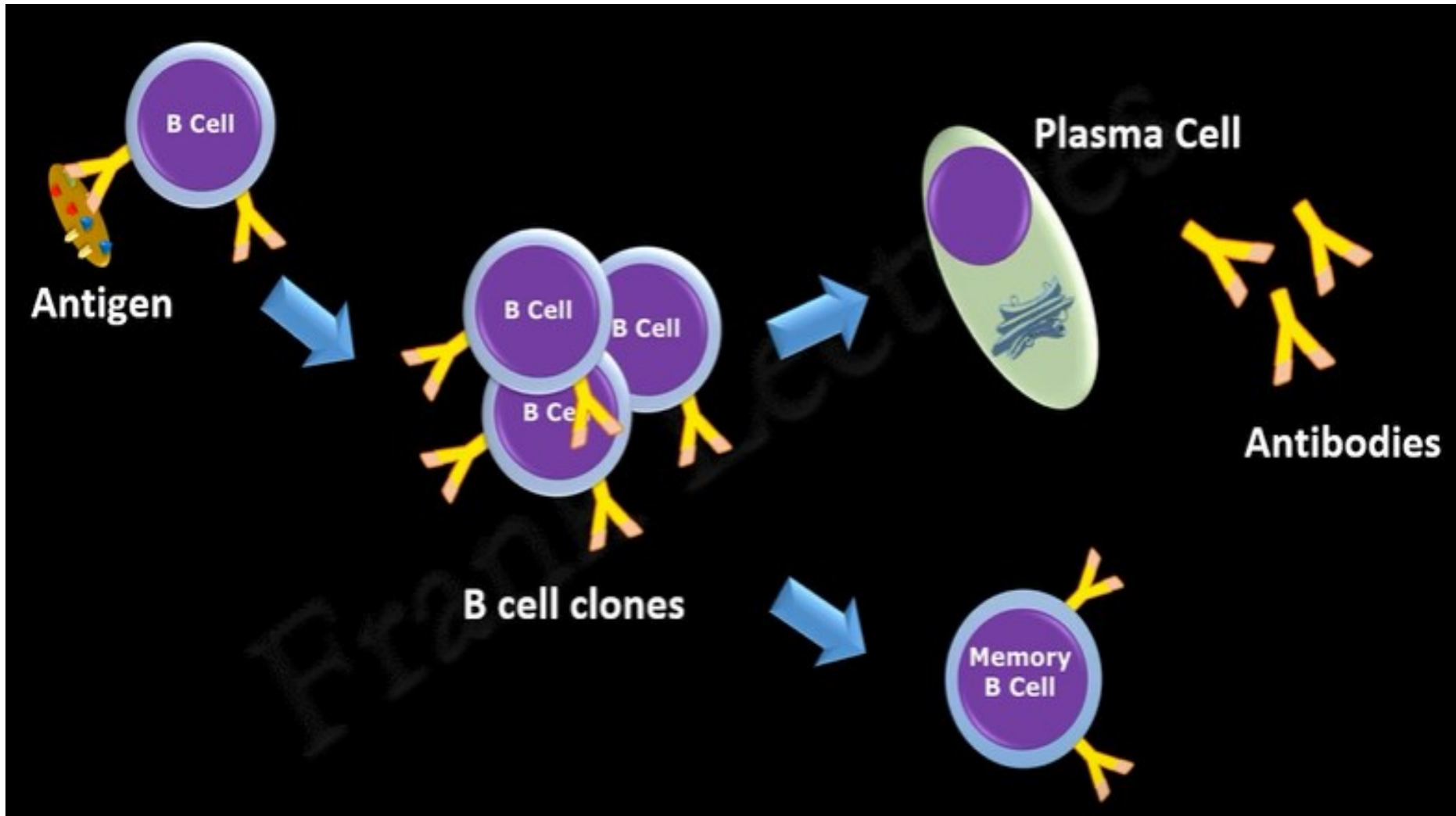
\* Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. Expert Opin Investig Drugs. 2018 Mar;27(3):287-294. doi: 10.1080/13543784.2018.1442435. Epub 2018 Feb 22.

# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Kháng thể đơn dòng

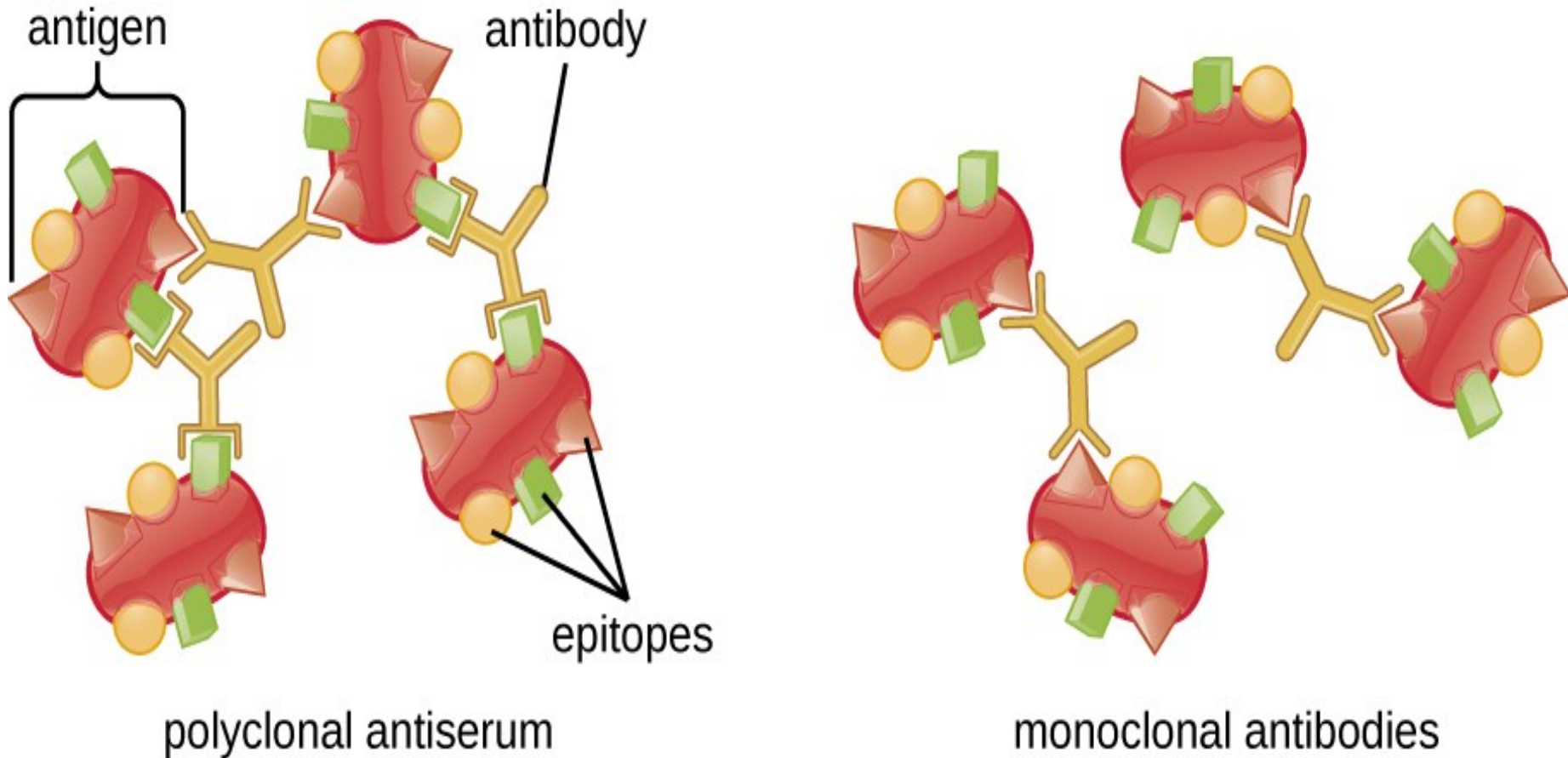


# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Kháng thể đơn dòng





# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

## Kháng thể đơn dòng

	<b>Polyclonal</b>	<b>Monoclonal</b>
<b>Advantages</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inexpensive to produce</li><li>• Short turnaround time</li><li>• Broad utility</li><li>• Requires ~1mg of antigen</li><li>• Multiple host species</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unlimited supply</li><li>• Lot-to-lot consistency</li><li>• High specificity</li></ul>
<b>Disadvantages</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Limited availability</li><li>• Lot-to-lot variation</li><li>• Difficult to reproduce</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cost of development</li><li>• 4-6 month development</li><li>• Requires 5+ mg of antigen</li></ul>
<b>When to Choose</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Need qualitative detection</li><li>• Need antibody quickly</li><li>• Need low cost antibody</li><li>• Need high affinity</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Need quantitative detection</li><li>• Need consistent antibody</li><li>• Need high specificity</li></ul>

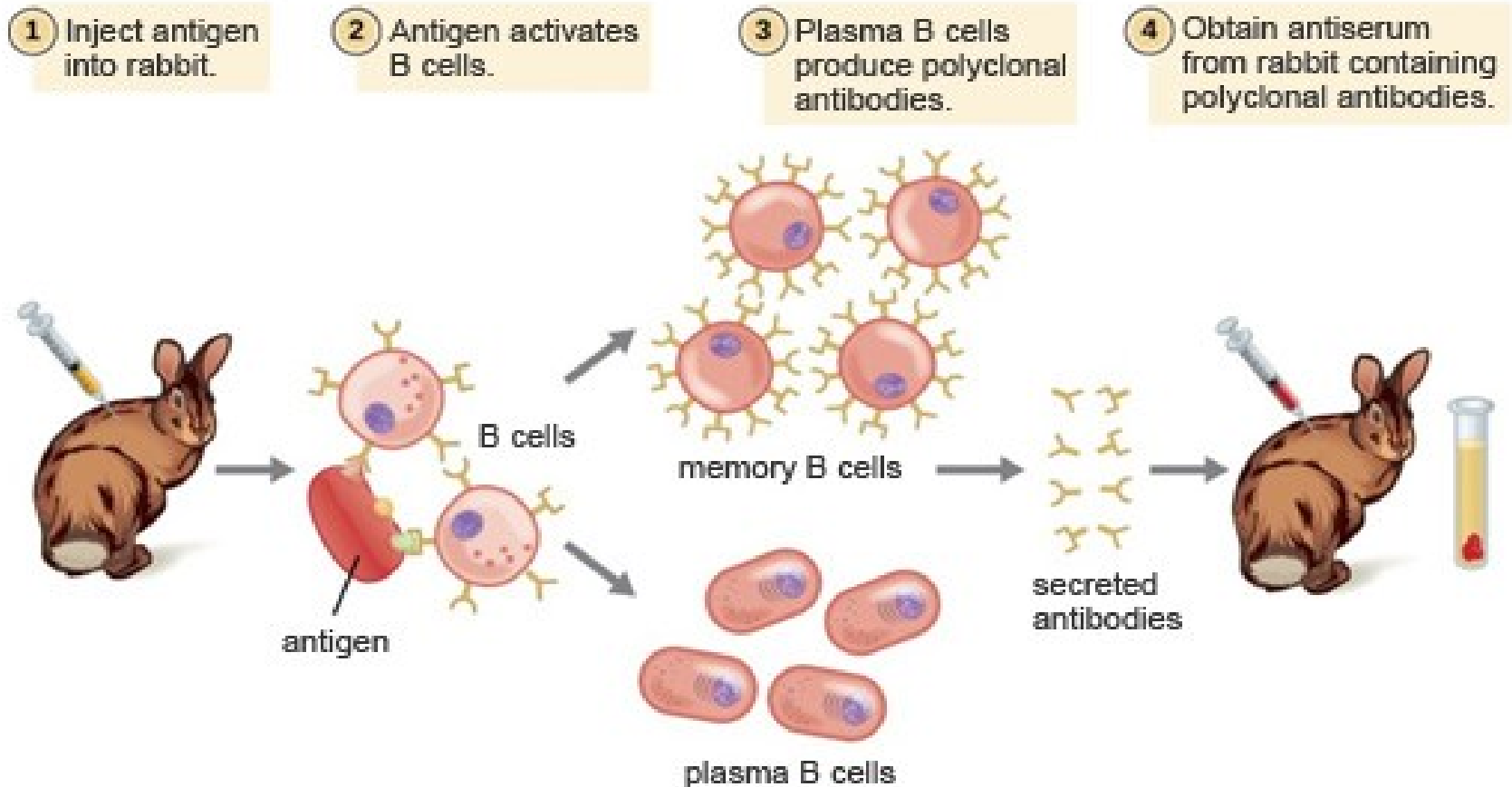
# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Kháng thể đơn dòng

### Sản xuất kháng thể đa dòng



# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

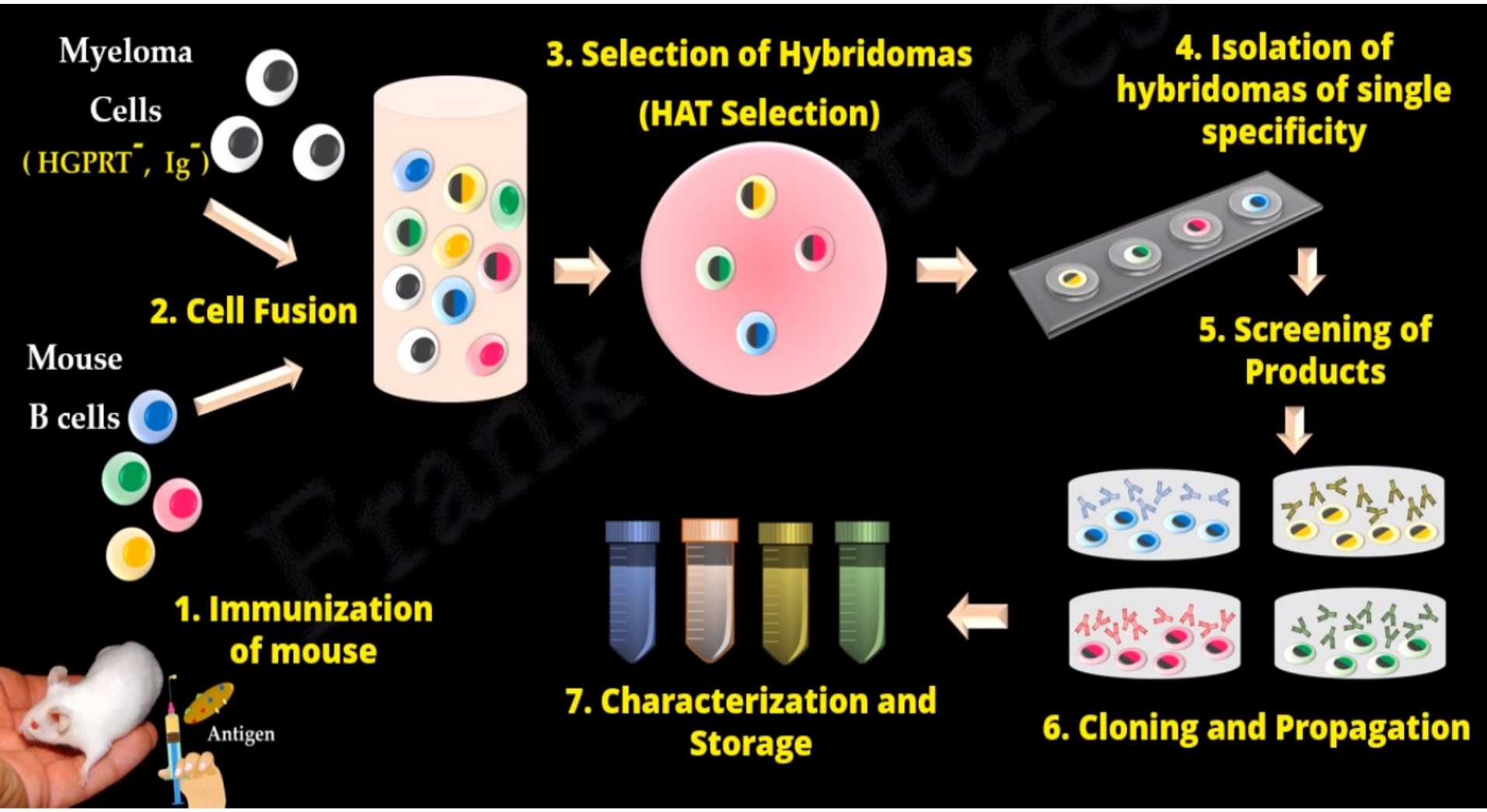
Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

Kháng thể đơn dòng

Sản xuất kháng thể đơn dòng

HAT: Hypoxanthine-Aminopterin-Thymidine  
HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase



# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Kháng thể đơn dòng

- Hiện là phương pháp ức chế PCSK9 và làm giảm mức LDL-C hiệu quả nhất
- Gồm các chất:
  - Alirocumab (AR236553/REGN727)
  - Evolocumab (AMG145),
  - RG7652,
  - LGT209,
  - 1B20
  - Bococizumab (RN316/PF-049 50615)
- Alirocumab và Evolocumab đã được FDA cấp phép
- Bococizumab đang được nghiên cứu lâm sàng pha 3\*

\*Pfizer withdrew the drug from development in November 2016, determining that it was "not likely to provide value to patients, physicians or shareholders"

# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Kháng thể đơn dòng

### **Bococizumab**

- Gắn kết với PCSK9 theo cách thức nhạy cảm pH
- $T_{1/2}$  và thời gian tác dụng dài
- Một số thử nghiệm lâm sàng\*

# CÁC CHIẾN LƯỢC ỨC CHẾ PCSK9

## Các chiến lược khác

- ❑ Adnectin (hay monobody)
  - ❑ Các chất ức chế peptide phân tử nhỏ
  - ❑ Thử lâm sàng pha 1: giảm LDL-C tới 48%
  - ❑ Ưu điểm:
    - ❑ Nhỏ hơn mAb nên rẻ hơn và dễ sản xuất
    - ❑ Khởi phát tác dụng nhanh (nghiên cứu tiền lâm sàng)
  - ❑ Các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo đang được tiến hành
  
- ❑ Ức chế vị trí tự xúc tác của PCSK9
  - ❑ Đang được nghiên cứu tiền lâm sàng

# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9 ĐÃ ĐƯỢC CẤP PHÉP

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

July 24, 2015



27 August 2015



# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9 ĐÃ ĐƯỢC CẤP PHÉP

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Alirocumab

- ❑ Các thử nghiệm lâm sàng\*
- ❑ Dược động học và dược lực học:
  - ❑ 75mg, 150mg
  - ❑ SC
  - ❑  $T_{max}$  3-7 ngày
  - ❑ 3-4 liều để đạt nồng độ thuốc ở trạng thái dừng
  - ❑  $V_d$  (IV) 0.04 - 0.05 L/kg
  - ❑  $T_{1/2}$  17-20 ngày (thời gian cho thuốc 2 tuần)
  - ❑ Đào thải: nồng độ thấp: bão hoà vị trí gắn kết bởi kháng thể), nồng độ cao: phân giải protein
  - ❑ PCSK9 tự do trong máu và mức LDL-C giảm tối đa tương ứng sau 3 và 15 ngày
  - ❑ Không cần điều chỉnh liều ở người suy giảm chức năng gan thận nhẹ hoặc trung bình
  - ❑ Chưa có thông tin đối với người suy giảm chức năng gan thận nặng



# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9 ĐÃ ĐƯỢC CẤP PHÉP

## Alirocumab

- ❑ ADR: viêm mũi họng, phản ứng ở vị trí tiêm, nhiễm cúm, nhiễm trùng đường tiểu, tiêu chảy, viêm phế quản, đau cơ, co thắt cơ, viêm xoang, ho, vết bầm ở da, đau cơ. Phản ứng dị ứng và tăng men gan là 2 ADR phổ biến khiến bệnh nhân ngưng sử dụng thuốc
  - ❑ Rối loạn nhận thức?
  - ❑ Kháng thể kháng thuốc?
- ❑ CCD: bệnh nhân mất cảm nặng

# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9 ĐÃ ĐƯỢC CẤP PHÉP

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Evolocumab

- Các thử nghiệm lâm sàng\*
- Dược động học và dược lực học:
  - SC
    - 140 mg 2 tuần/lần
    - 420 mg 1 tháng/lần
  - $T_{max}$  3-4 ngày sau 1 liều đơn
  - $V_d$  3.3 L  $\pm$  0.5 L (dose 420mg)
  - Thời gian đạt nồng độ thuốc ở trạng thái dừng: 12 tuần dùng thuốc
  - $T_{1/2}$  11-17 ngày
  - Mức LDL-C giảm tối đa sau 14 ngày
  - Chưa có thông tin về sử dụng thuốc ở những đối tượng suy giảm chức năng gan thận

# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9 ĐÃ ĐƯỢC CẤP PHÉP

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

## Evolocumab

- ADR: Viêm mũi họng, nhiễm trùng hô hấp trên, đau lưng, buồn nôn, các rối loạn trên tim: trống ngực, đau thắt ngực, ngoại tâm thu thất. Gây ngừng thuốc: đau cơ, buồn nôn, hoa mắt chóng mặt.
  - Rối loạn nhận thức?
  - Kháng thể kháng thuốc?
- CCD: Tương tự Alirocumab

# CÁC CHẤT ỨC CHẾ PCSK9: SỬ DỤNG TRÊN LÂM SÀNG

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

- Có lợi ích đặc biệt trong điều trị tăng cholesterol máu
  - Có tính chất gia đình
  - Không dung nạp statin
  - LDL-C vẫn tăng cao ở liều statin tối đa có thể dung nạp được
- Phối hợp với statin liều thấp: giảm LDL-C hiệu quả hơn và tránh ADR của statin (liều statin cao và thấp có tác dụng giảm LDL-C tương đương nhau khi phối hợp với chất ức chế PCSK9)

## **Bất lợi:**

- Thông tin chứng tỏ tác dụng giảm các biến cố CVD chưa đầy đủ (đã có bằng chứng đầu tiên về lợi ích làm giảm nguy cơ tử vong của các chất ức chế PCSK9\*)
- Giá thành đắt
- Chưa có thông tin về các biến cố CVD bất lợi do tác dụng của thuốc

\* Gregory G. Schwartz et al., The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions, March 10, 2018

# MỘT SỐ CẬP NHẬT TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

Trần Thái Sơn

PCSK9 Inhibitors

- ❑ 2017 AACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis
- ❑ 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias
- ❑ Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn Lipid 2015 của Hội Tim Mạch học Việt Nam



Thank You !