

INCLISIRÁN: ÚLTIMAS EVIDENCIAS Y POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO



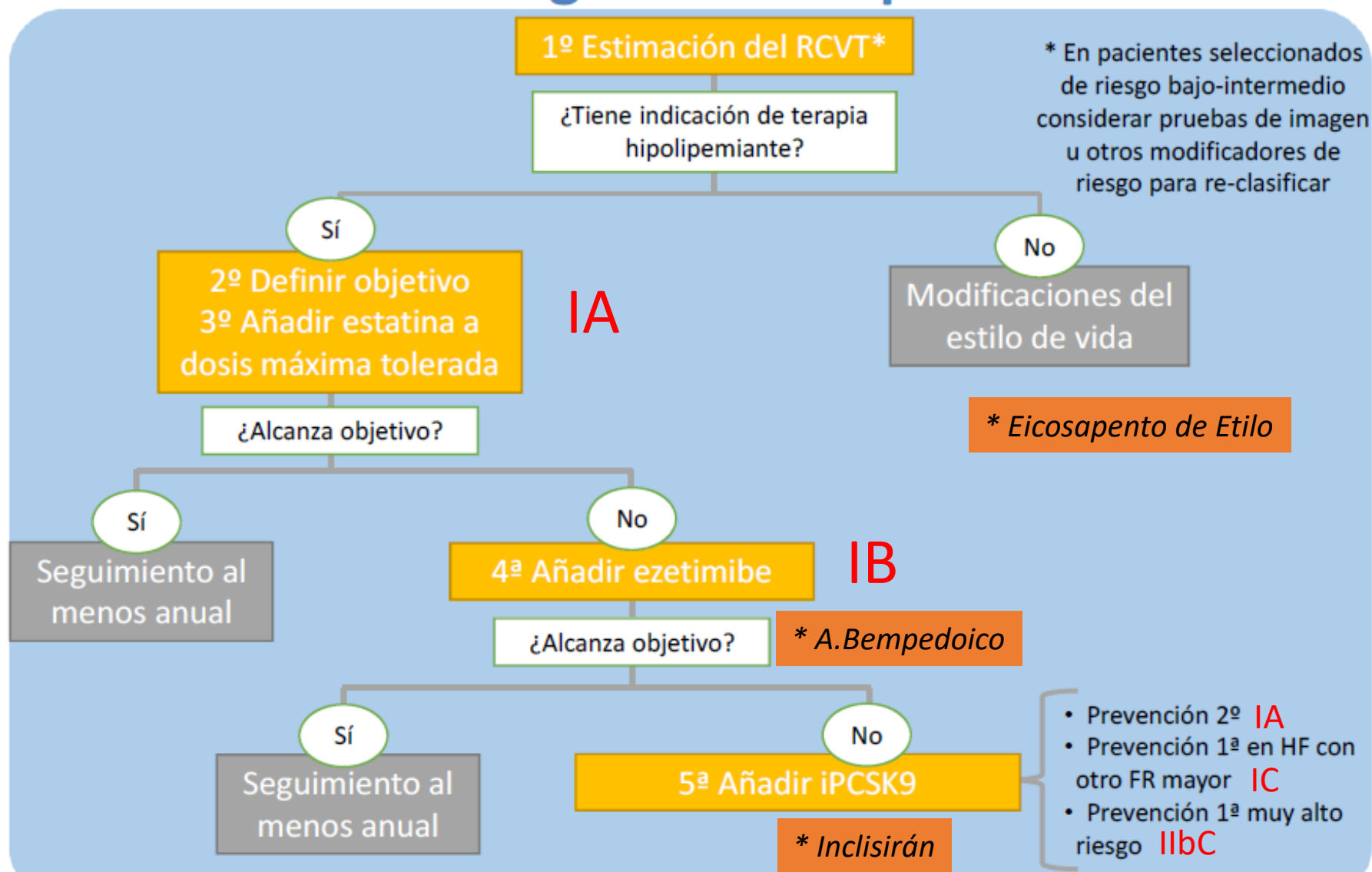
Julio Casares Medrano

Llanes, Mayo 2024



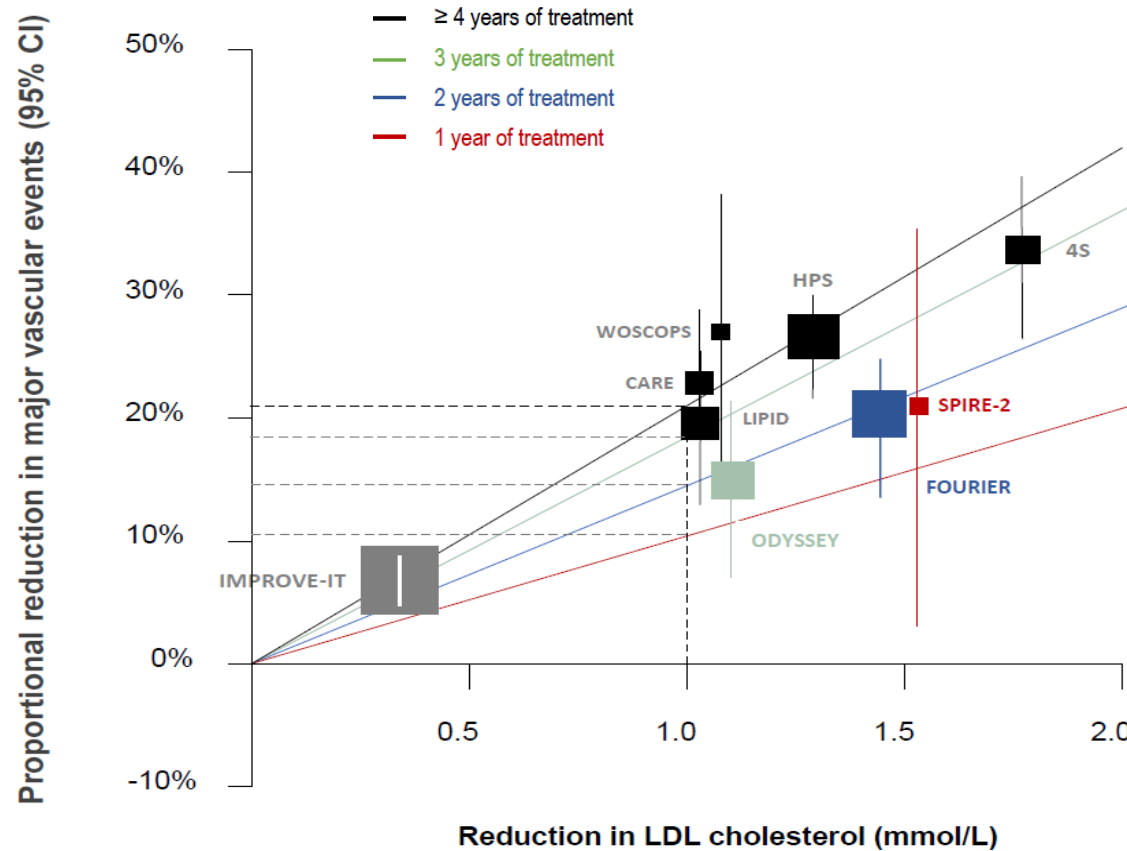
GUÍAS LÍPIDOS

	Very high risk	High risk	Moderate risk	Low risk
Documented ASCVD	Inicio si > 55 (2aria) / >70 (1aria)	Inicio si > 100	Inicio si > 190	Inicio si > 190
DM	Objetivo < 55 (50%)	Objetivo < 70 (50%)	Objetivo < 100	Objetivo < 115
FH	<i>Evidencia IA (2aria) / IC (1aria)</i>	<i>Evidencia IA</i>	<i>Evidencia IIa</i>	<i>Evidencia IIb</i>
CKD				
SCORE (10y-risk)	GUÍAS PREVENCIÓN			
	EHJ (2021) 42, 32273337			



LDL: a > reducción < eventos

Datos con Estatinas + ezetimibe + inhibidores de PCSK-9



Grado de control del cLDL tras un síndrome coronario agudo en España. ¿Se utilizan adecuadamente los recursos terapéuticos existentes?

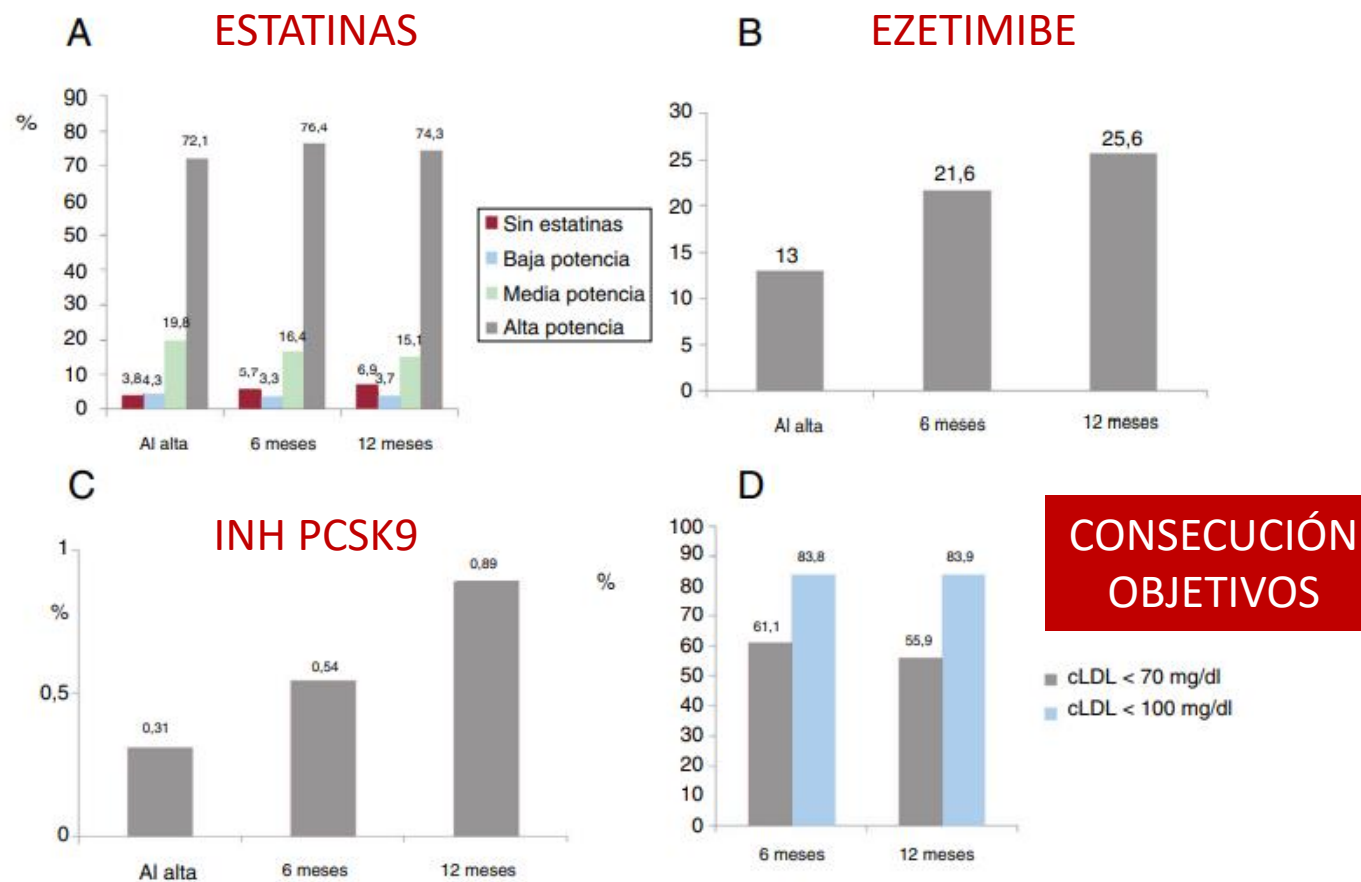
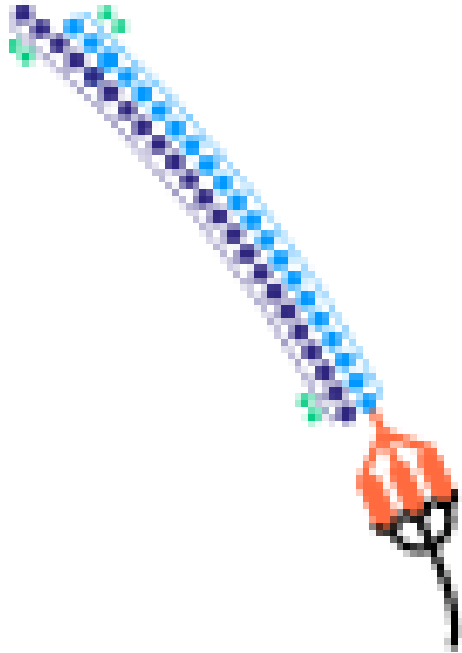


Figura 1. Tratamiento hipolipemiante recibido al alta y a los 6 y a los 12 meses tras un síndrome coronario agudo (SCA) en nuestro estudio (A: estatinas; B: ezetimibe; C: inhibidores de la PCSK9), y proporción de pacientes con concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 70 mg/dl y < 100 mg/dl a los 6 y a los 12 meses (D).

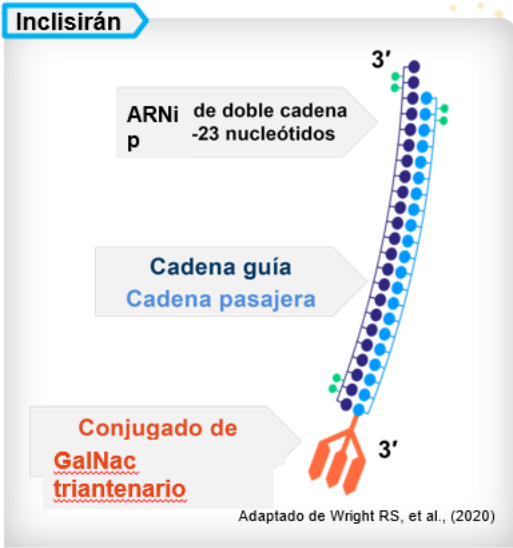
INCLISIRÁN: una nueva alternativa terapéutica



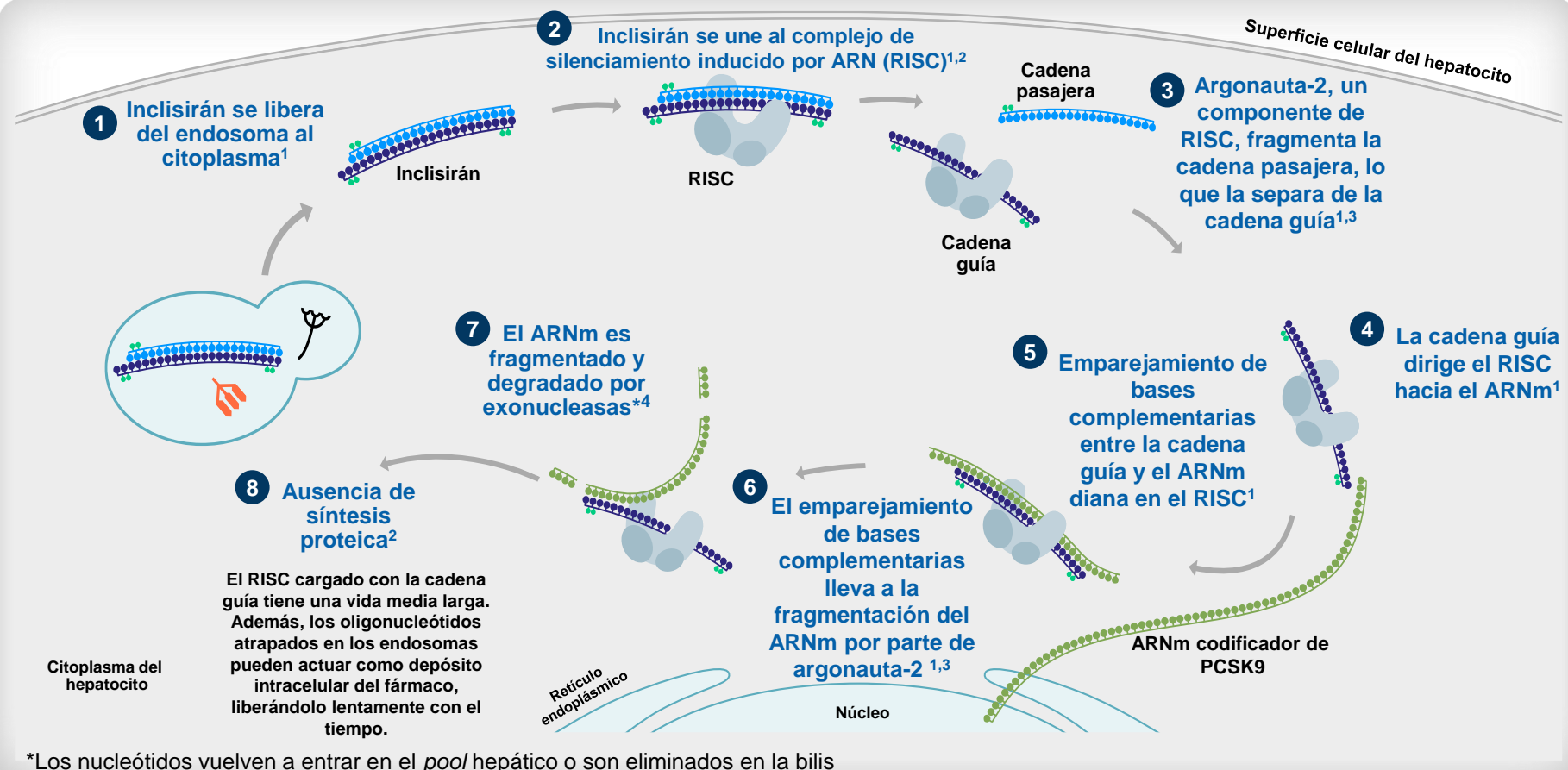
- ¿Qué es?, mecanismo de acción
- Evidencia
 - *eficacia*
 - *seguridad*
- ¿Cómo nos puede ayudar?

¿Qué es Inclisirán? ARN de interferencia pequeño

Mecanismo de acción: Se dirige el RISC para fragmentar el ARNm diana, impidiendo la síntesis proteica



Utiliza el mecanismo celular de ARN de interferencia para degradar el ARNm de PCSK9 e impedir su traducción a proteína



*Los nucleótidos vuelven a entrar en el pool hepático o son eliminados en la bilis

1. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-3633; 2. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7; 3. Rand TA, et al. Cell. 2005;123:621-629; 4. Lam JKW, et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4:e252.
 ARNm, ARN mensajero; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, RISC, Complejo de silenciamiento inducido por ARN.

ORION-1. Estudio de fase II

Objetivo primario

- Porcentaje de cambio en C-LDL desde basal hasta el día 180.

Objetivos secundarios

- Porcentaje de **cambio** en los niveles séricos de **PCSK9**, medidas de **lípidos** y niveles de **proteína C reactiva de alta sensibilidad** el día 180.
- **Cambio** en estos **marcadores** y en **C-LDL** en otros momentos del ensayo.

Seguridad

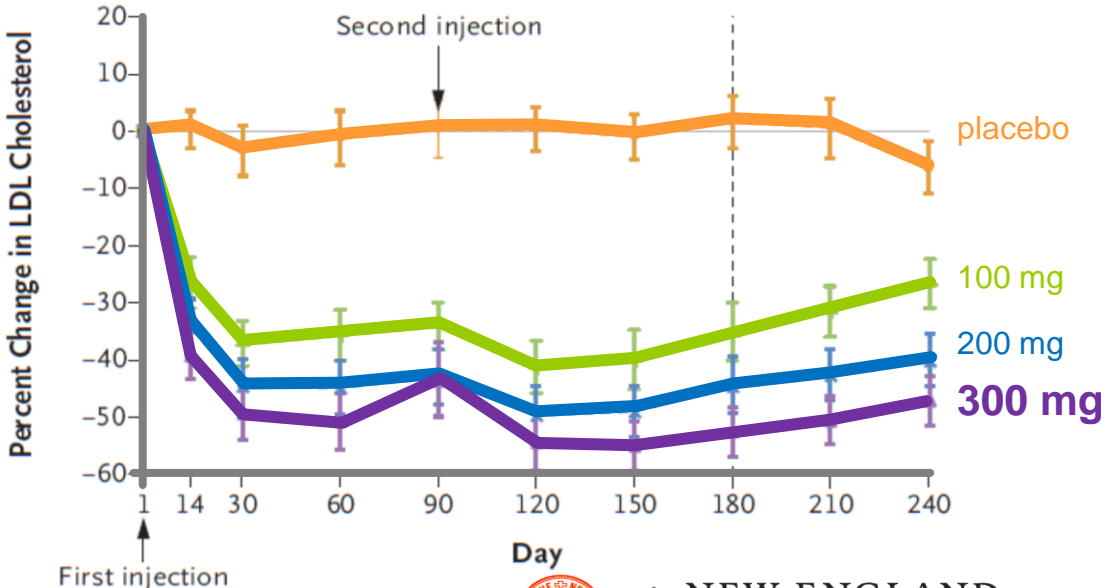
- **Perfil de seguridad y tolerabilidad de inclisirán:** eventos adversos, signos vitales, valores clínicos de laboratorio y valores de ECG reportados en las visitas de seguimiento especificadas y hasta la visita final el día 210.

501 pacientes

Conclusiones

La mayor reducción en los niveles de C-LDL se obtuvo con la pauta de 300 mg cada 6 meses con una dosis adicional a los 90 días de tratamiento

- Todos los pacientes tratados con inclisirán respondieron con una reducción significativa del C-LDL
 - A los 6 meses, la dosis doble de 300 mg dio lugar a una reducción media del C-LDL del 52,6% (-64.2±20.7 mg/dL [-1.66±0.54 mmol/L])
- No se detectaron problemas de seguridad relevantes**

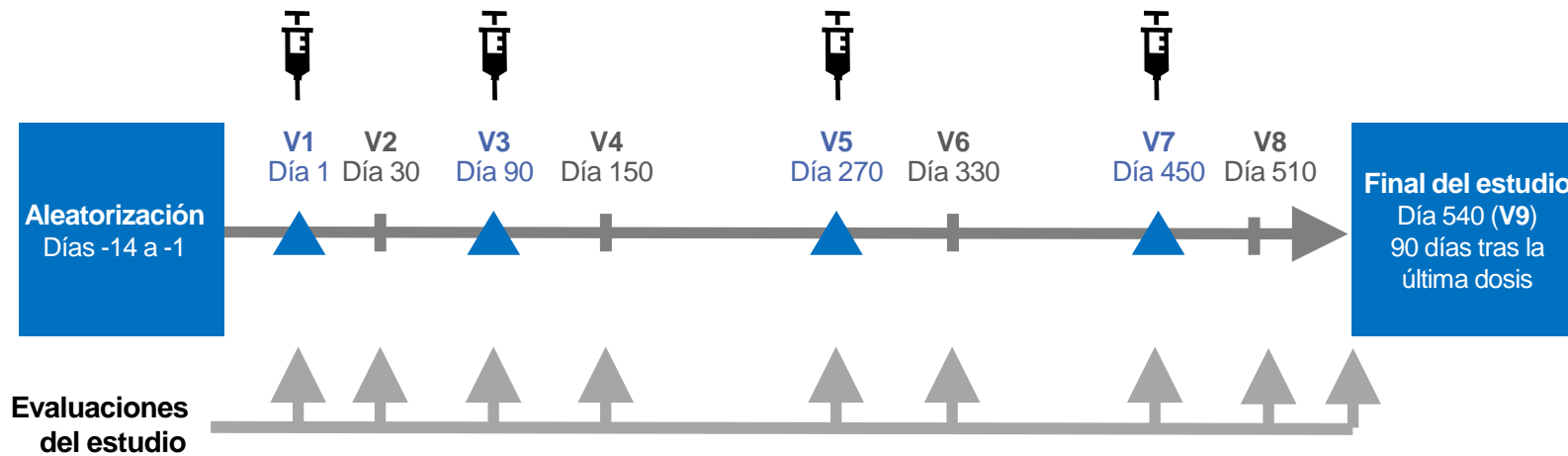


Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-9, 10, 11

Diseño y población de estudio

3660 pacientes tratados durante un máximo de 18 meses

Aleatorizado 1:1 incluirán sodio 300 mg vs placebo – con dosis máxima tolerada de estatinas



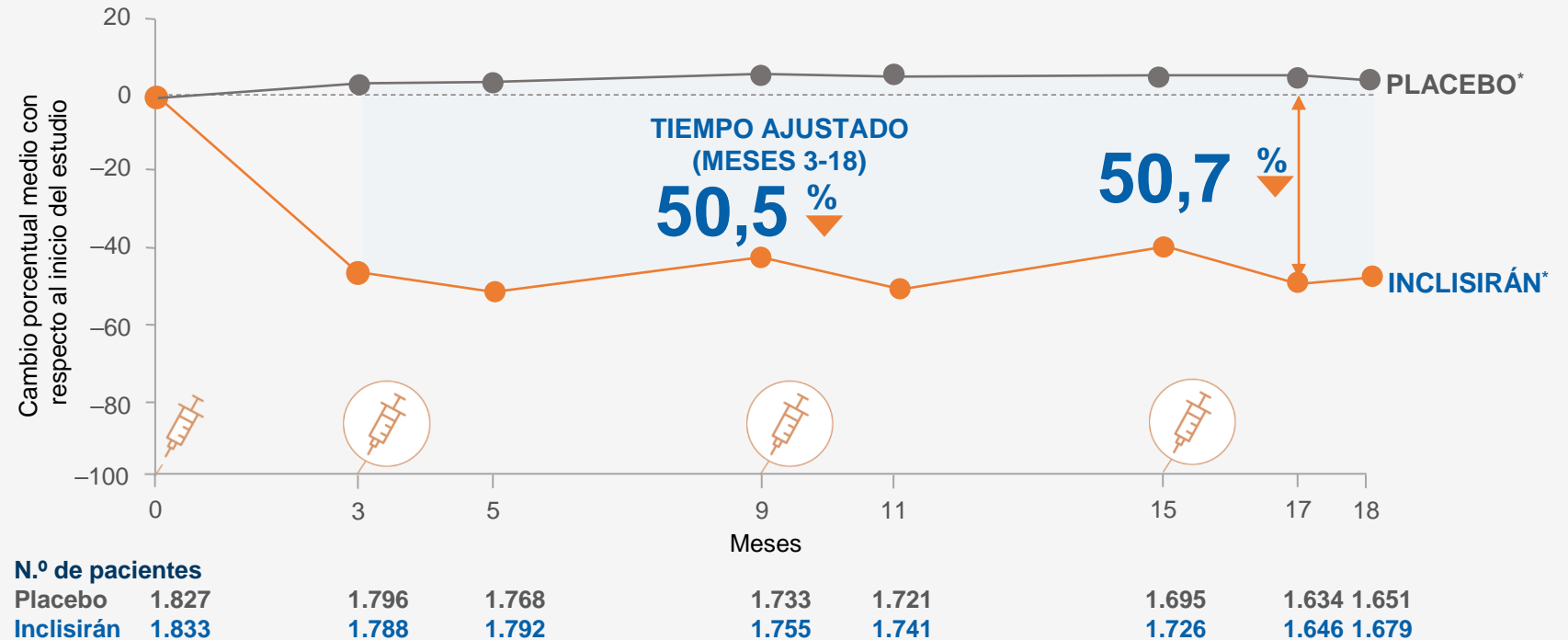
Población de pacientes	ORION-9	ORION-10	ORION-11
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF heterocigota* ▪ C-LDL ≥ 100 mg/dL ▪ Estable en una dieta baja en grasas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECVA (EVP, ECV, EAC) ▪ C-LDL ≥ 70 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECVA (EVP, ECV, EAC) ▪ Equivalentes de riesgo ECVA: DT2, riesgo de evento CV a 10 años $\geq 20\%$, HF\$ ▪ C-LDL ≥ 70 mg/dL en ECVA; ≥ 100 mg/dL en riesgo equivalente
	<i>482 pts</i>	<i>1561 pts</i>	<i>1617 pts</i>

Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-9, 10, 11

Inclisirán ha demostrado una reducción eficaz y sostenida del c-LDL respecto placebo

50,7% de reducción efectiva de C-LDL. Diferencia entre grupos en el mes 17.

50,5% de reducción sostenida de C-LDL. Diferencia entre grupos después del mes 3 y hasta el mes 18.

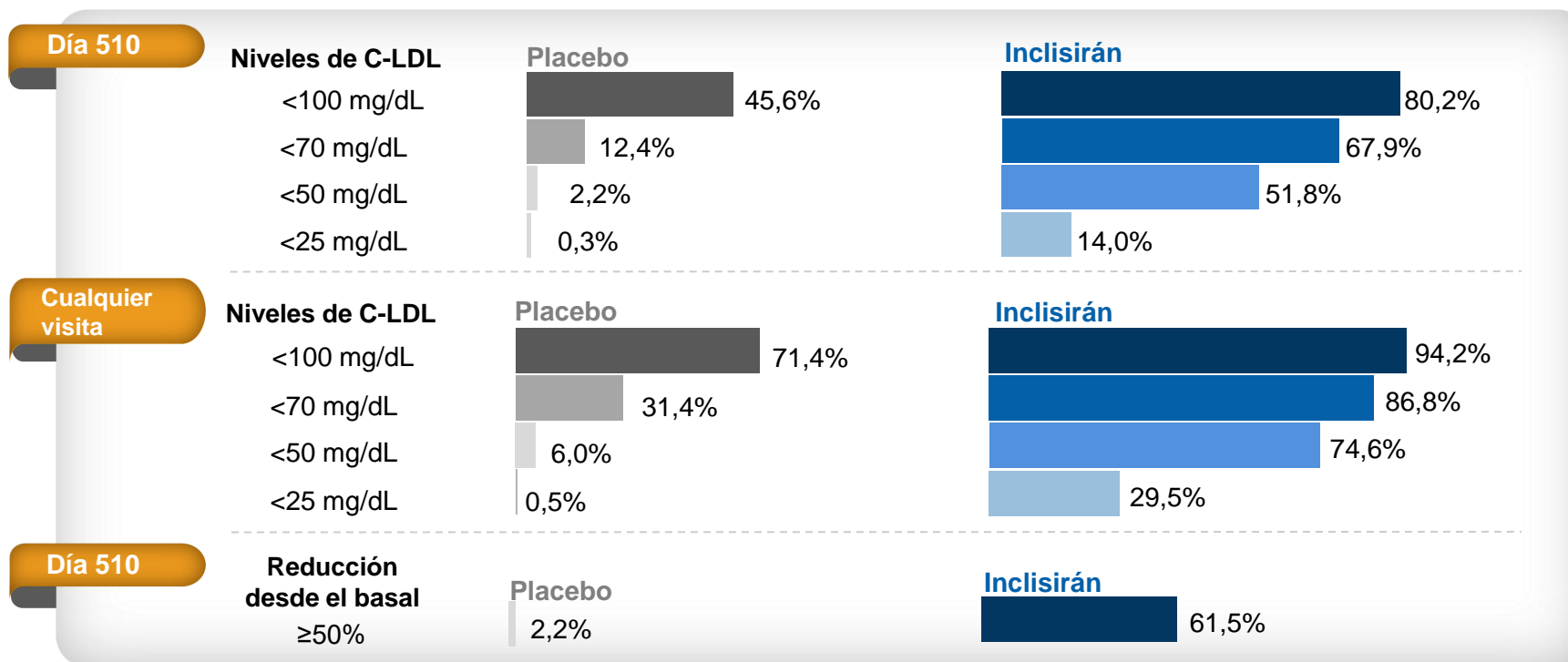


Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-9, 10, 11

Resultados

Más pacientes tratados con inclisirán consiguieron alcanzar los niveles de C-LDL pre-especificados en comparación con el brazo placebo, tanto a día 510 como en cualquiera de las visitas de seguimiento

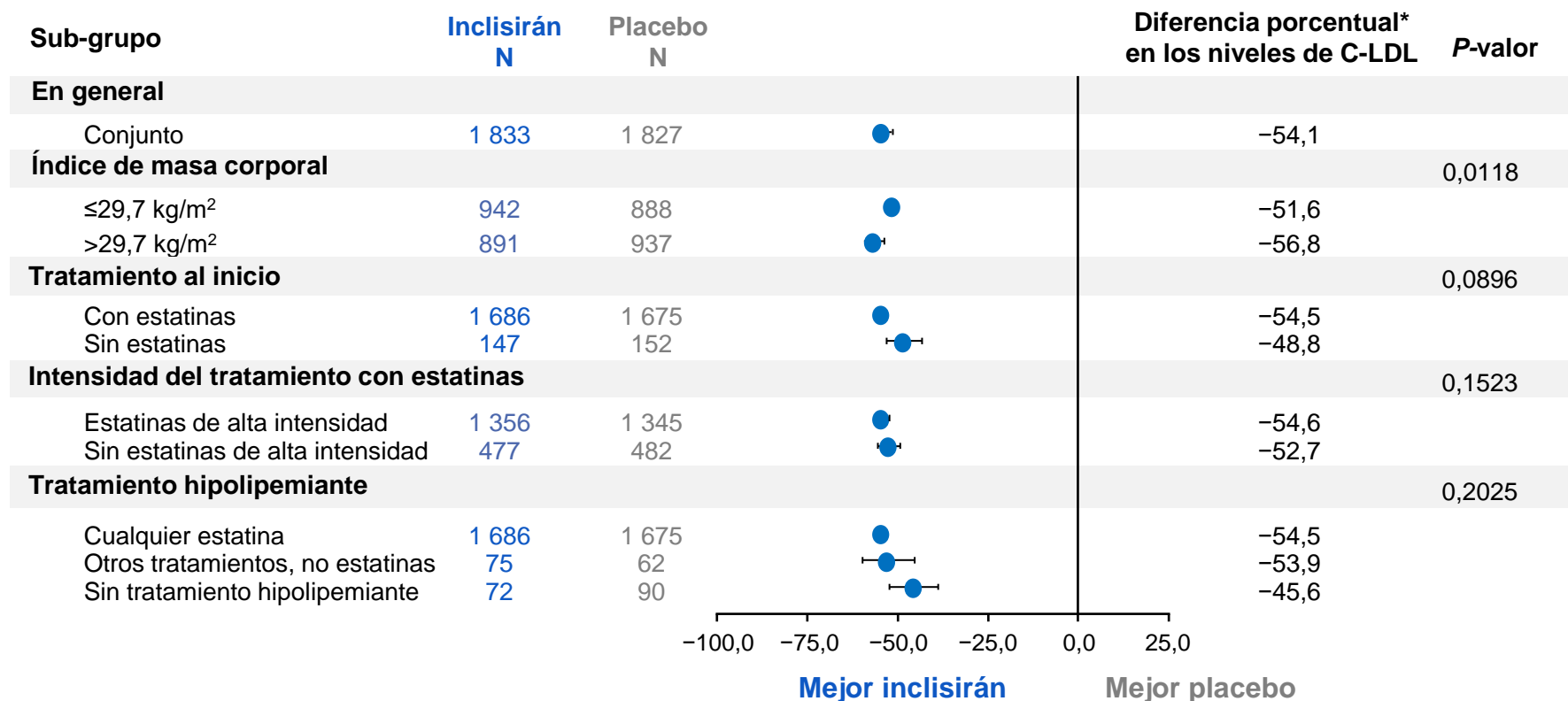
% de participantes que alcanzaron los niveles de C-LDL pre-especificados



Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-9, 10, 11

Resultados

Inclisirán redujo el C-LDL de forma **efectiva y consistente** en todos los sub-grupos pre-especificados



Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-9, 10, 11

Seguridad

La tasa de cualquier TEAE fue **similar entre ambos grupos** de tratamiento; siendo mayormente **leves o moderados**.

No hubo diferencias entre grupos en la tasa de eventos adversos graves.

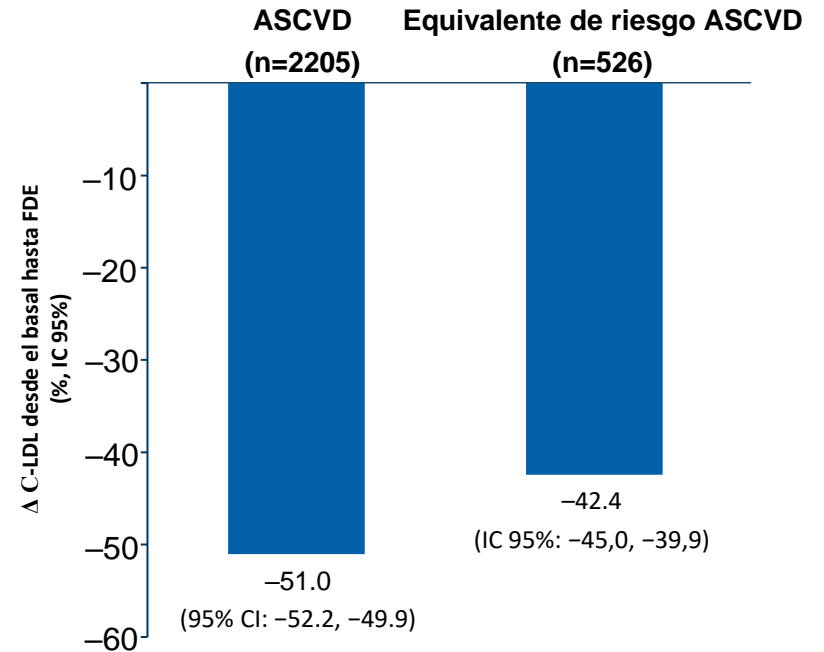
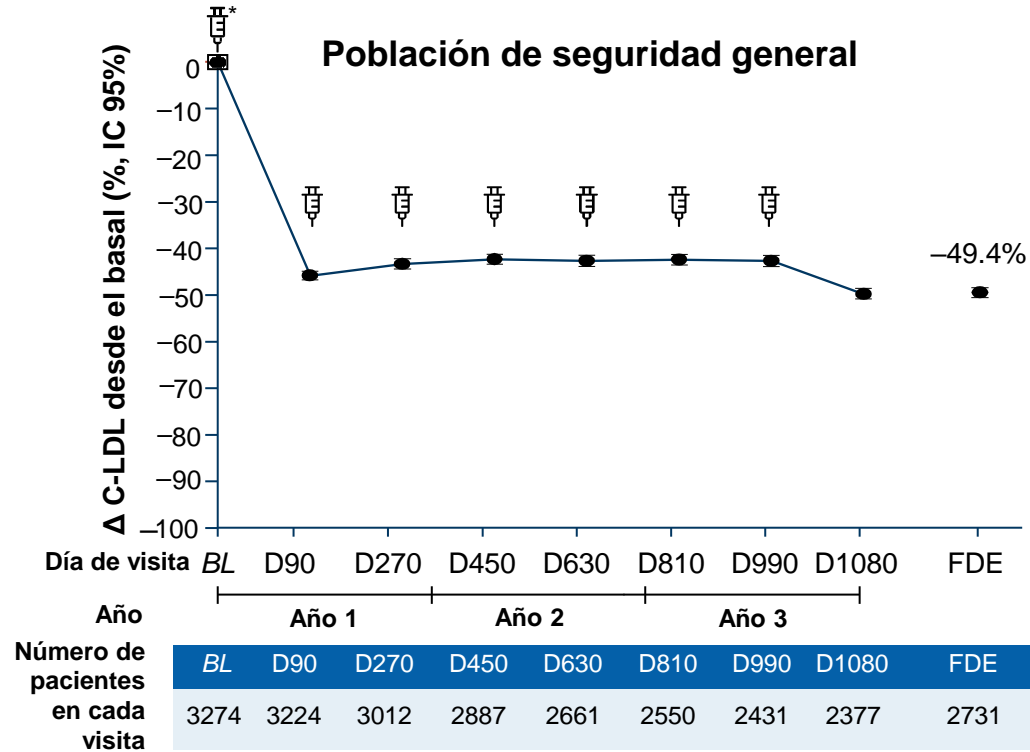
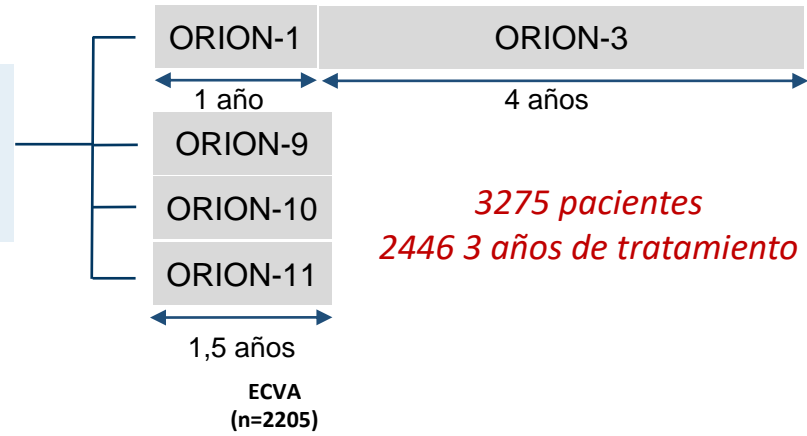
Los TEAE clínicamente relevantes en el **lugar de inyección** en los pacientes tratados con inclisirán fueron predominantemente **leves y ninguno fue grave** o persistente.

A nivel hepático, renal, muscular y hematológico, el perfil de eventos adversos de inclisirán fue similar a placebo.

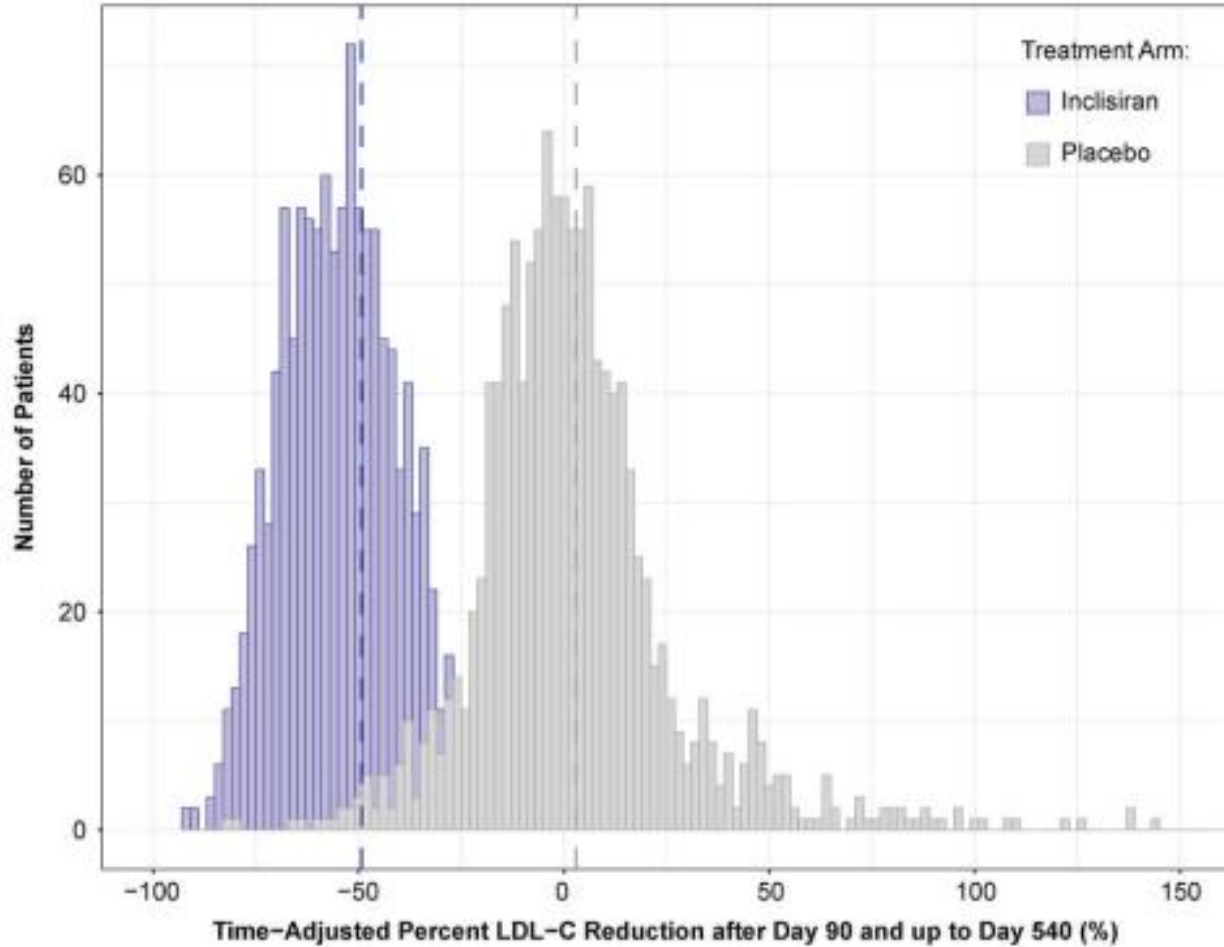
Eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAE) y resultados de seguridad clave			
Población de seguridad	Inclisirán (n = 1 833)	Placebo (n = 1 822)	Ratio de riesgo (IC 95%)
TEAE			
≥1 TEAE	1 430 (78,0)	1 409 (77,3)	1,01 (0,97–1,04)
≥1 TEAE que llevaron a la discontinuación del tratamiento	45 (2,5)	35 (1,9)	1,28 (0,83–1,98)
TEAE graves			
≥1 TEAE grave	374 (20,4)	419 (23,0)	0,89 (0,78–1,00)
Muerte	27 (1,5)	27 (1,5)	0,99 (0,59–1,69)
Cáncer nuevo, que empeora o recidiva	44 (2,4)	49 (2,7)	0,89 (0,60–1,33)
TEAE clínicamente relevantes en el lugar de la inyección			
Cualquier reacción	91 (5,0)	12 (0,7)	7,54 (4,14–13,71)
Leve	67 (3,7)	11 (0,6)	6,05 (3,21–11,42)
Moderada	24 (1,3)	1 (0,1)	23,86 (3,23–176,15)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Persistente	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Función hepática			
Alanina aminotransferasa >3×LSN	9 (0,5)	7 (0,4)	1,28 (0,48–3,42)
Aspartato aminotransferasa >3×LSN	8 (0,4)	10 (0,5)	0,80 (0,31–2,01)
Alcalina fosfatasa >2×LSN	8 (0,4)	5 (0,3)	1,59 (0,52–4,85)
Bilirubina >2×LSN	14 (0,8)	14 (0,8)	0,99 (0,48–2,08)
Función renal: creatinina >2 mg/dL	36 (2,0)	42 (2,3)	0,85 (0,55–1,32)
Músculo: creatina cinasa >5×LSN	24 (1,3)	22 (1,2)	1,08 (0,61–1,93)
Hematología: recuento de plaquetas <75×10 ⁹ /L	1 (0,1)	2 (0,1)	0,50 (0,05–5,48)
Los valores corresponden a la n(%), excepto si se indica otra cosa.			

ORION-8

ORION-8 Estudio abierto de extensión



Estimating potential cardiovascular health benefits of improved population level control of LDL cholesterol through a twice-yearly siRNA-based approach: A simulation study of a health-system level intervention



Graphical abstract: Simulation study demonstrating the potential cardiovascular health benefits of sustained LDL-C reductions over 10 years of inclisiran treatment

I. Analysis from the ORION-10 and ORION-11 trials

Analysis included

- Patients with ASCVD
- ≤80 years
- LDL-C >1.8 mmol/L (>70 mg/dL)
- hs-CRP <15 mg/L

1. At baseline, patients had high LDL-C levels and 10-year CV risk

	LDL-C, mmol/L	10-year risk of CV events, %
Inclisiran 1288	2.66	24.9
Placebo 1264	2.60	24.6

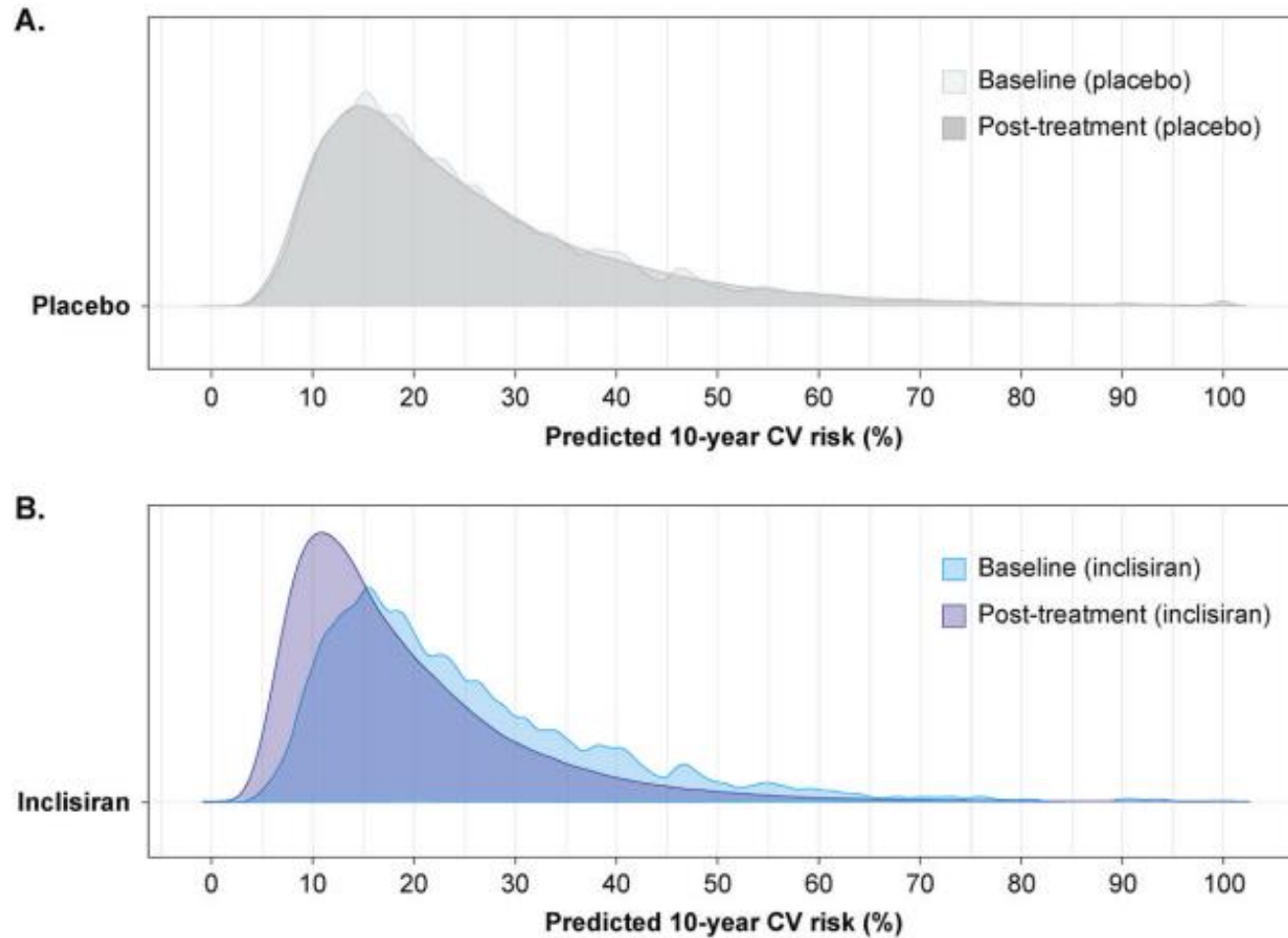
2. Observed LDL-C levels in the trials
Placebo-corrected time-adjusted absolute change from baseline in LDL-C with inclisiran (Days 90 –540 of treatment)

1.32 mmol/L

3. Projected reduction in 10-year CV risk with inclisiran, assuming that LDL-C reductions observed in the trials were persistent

-6.99%

Estimating potential cardiovascular health benefits of improved population level control of LDL cholesterol through a twice-yearly siRNA-based approach: A simulation study of a health-system level intervention

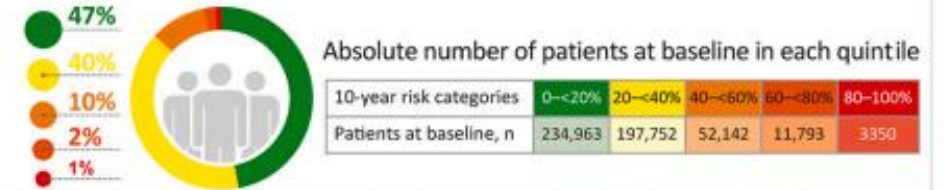


II. Simulation analysis estimating the population benefits in 500,000 ORION-like population

Simulated patients were divided into quintiles of predicted 10-year risk

4. At baseline, large number of patients were in the high-risk categories in inclisiran group

Number (%) of patients per risk category at baseline



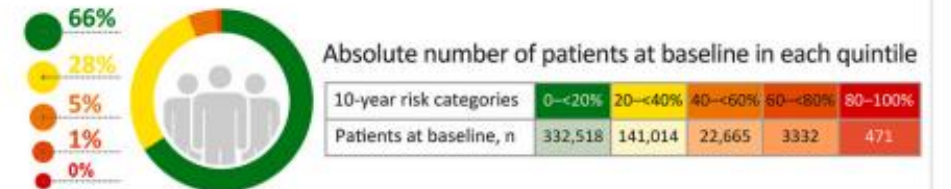
5. LDL-C changes were assessed after inclisiran treatment in simulated patients

Mean time-adjusted absolute change in LDL-C after Day 90 up to Day 540 after inclisiran treatment (mmol/L)^a



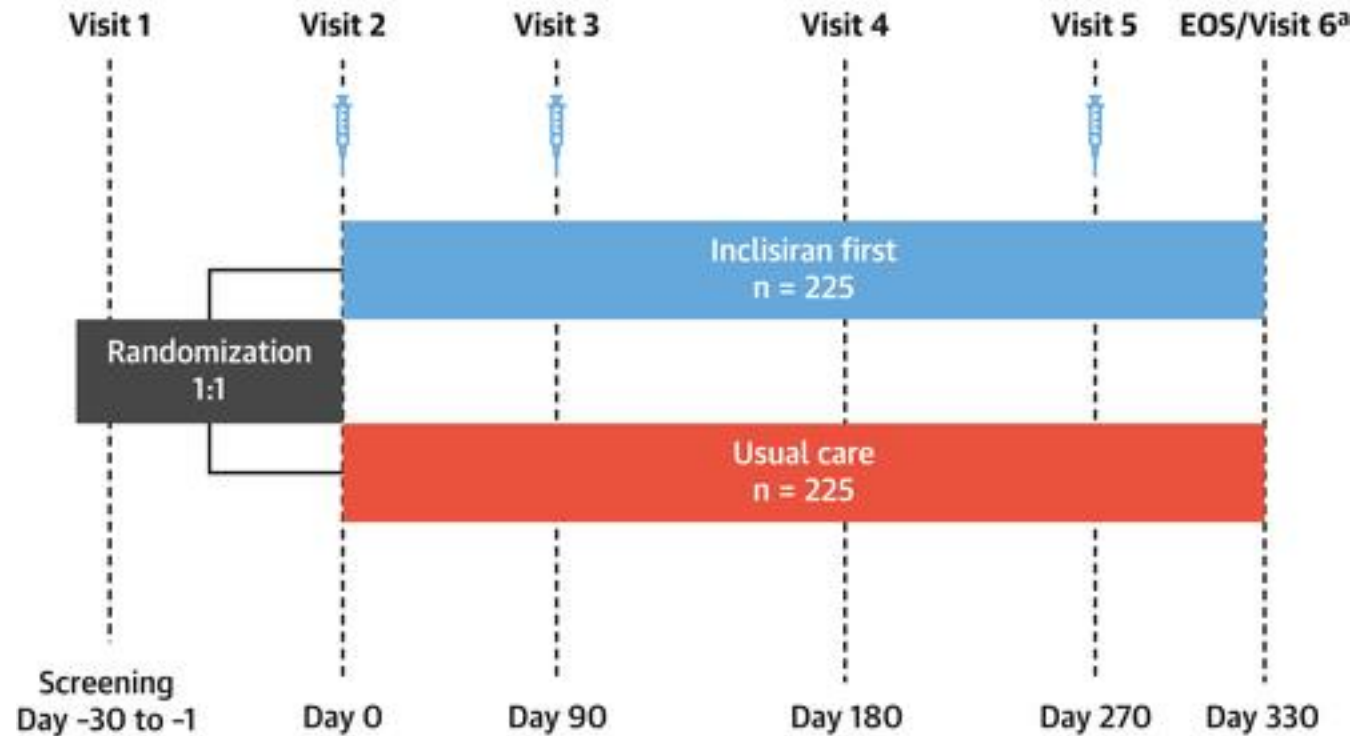
6. After inclisiran treatment, majority of population shifted to lower CV risk categories

Number (%) of patients per risk category post treatment

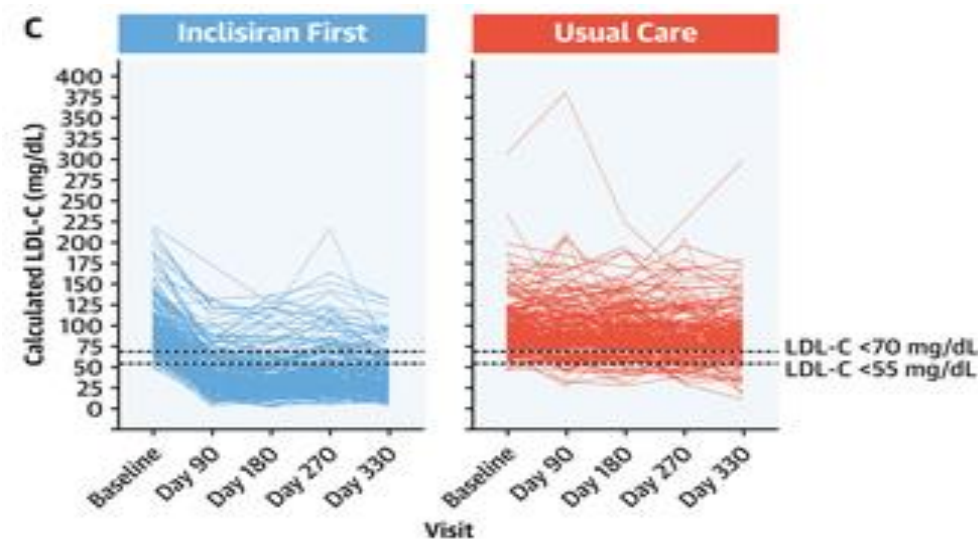
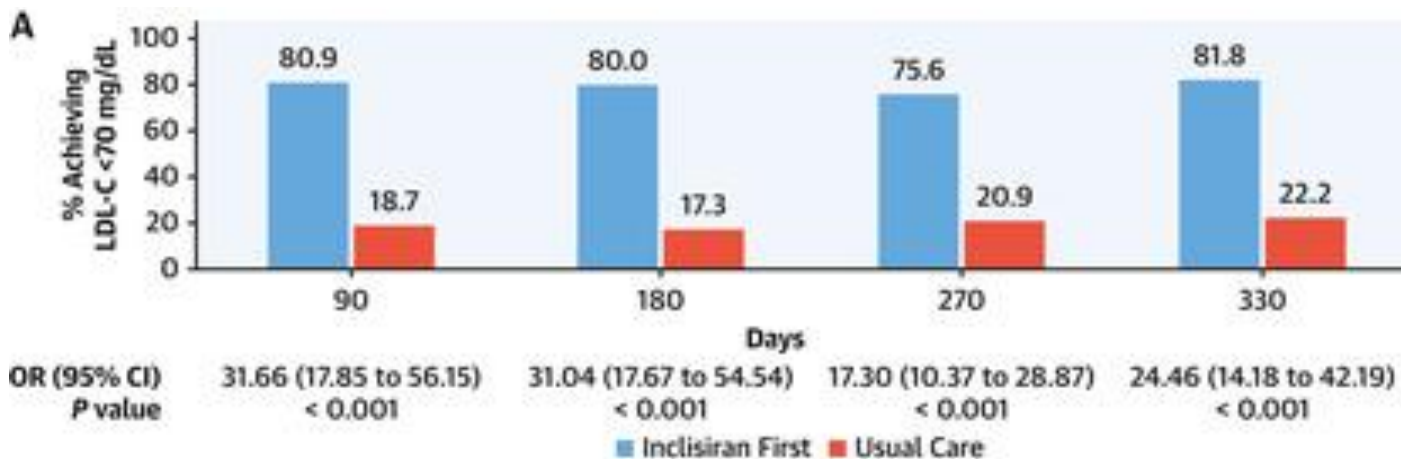


7. Overall, 31,522 potential first CV events might be averted over 10-year with inclisiran versus projected increase of 1426 first CV events with placebo in this simulated population

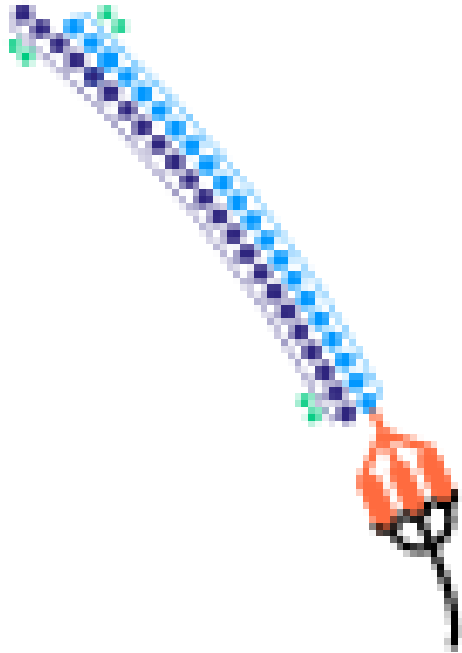
VICTORION-INITIATE, a prospective, pragmatically designed trial, randomized patients 1:1 to inclisiran (284 mg at days 0, 90, and 270) plus usual care (lipid management at treating physician’s discretion) vs usual care alone



An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease



INCLISIRÁN: una nueva alternativa terapéutica



- *¿Qué es?, mecanismo de acción*

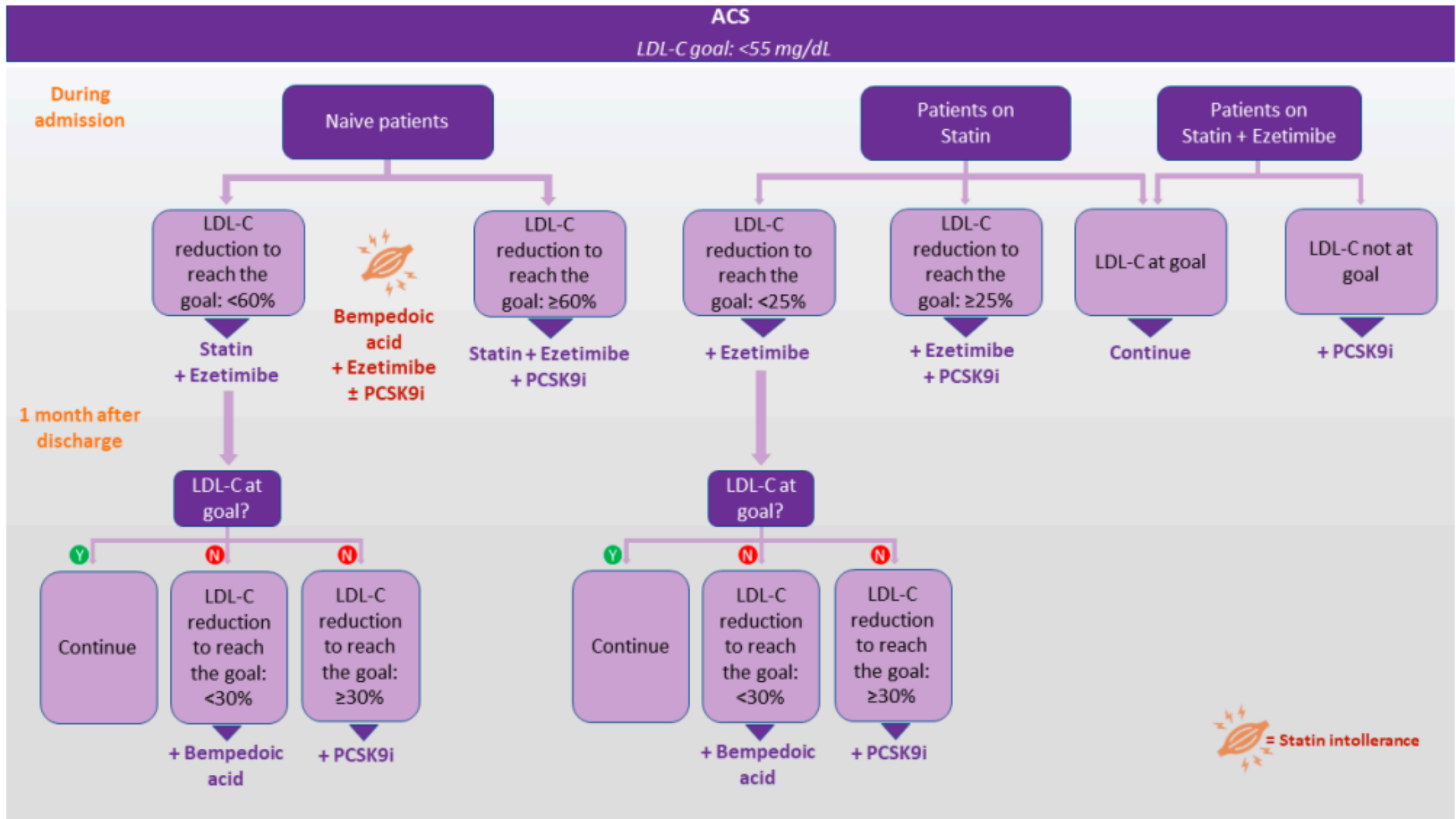
Un nuevo fármaco, con un mecanismo de acción novedoso (a nivel de ARN de interferencia pequeño), que consigue una inhibición de los PCSK-9

- **Evidencia**
 - *eficacia*
 - *seguridad*

Tiene eficacia probada como fármaco potente en la reducción de los niveles de LDL, sin verse comprometido por cuestiones de seguridad

- *¿Cómo nos puede ayudar?*

Con una posología “extremadamente cómoda” para poder reducir el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes





Muchas gracias por vuestra atención

