

▼LEQVIO[®] (inclisiran) for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Among adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), those who received LEQVIO (inclisiran) with a maximally tolerated statin had significantly lower levels of LDL-C than those in the control group.^{1,2} Patients were able to achieve a 48% reduction in LDL-C with inclisiran at Month 17.² Inclisiran has a twice-yearly dosing regimen and a well-tolerated safety profile.^{1,2}

What was already known?

- Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), a genetic disorder that affects approximately 1 in 250 to 1 in 500 people, or 30 million people worldwide, is characterized by elevated levels of LDL-C from birth¹
- Without treatment, HeFH is associated with premature complications and death from acceleration of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)¹
- Monoclonal antibodies have been shown to reduce LDL cholesterol levels by more than 50% but require administration every 2 to 4 weeks¹

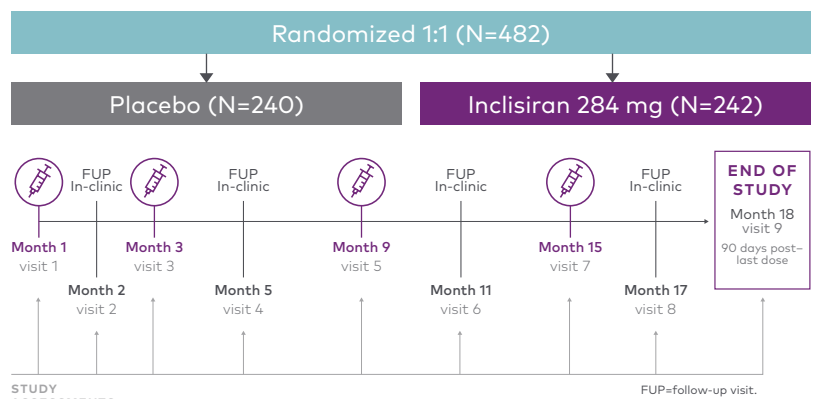
Why was ORION-9 conducted?

Previous studies showed that inclisiran, a small interfering RNA (siRNA), has the potential to substantially reduce LDL cholesterol levels with a well-tolerated safety profile and a twice-yearly dosing regimen.¹ ORION-9 was conducted to evaluate the use of inclisiran in HeFH patients with a maximally tolerated dose of statin with or without other lipid-lowering therapies such as ezetimibe.^{1,2}

Study design

Design: An international, multicenter, placebo-controlled, double-blind study in 482 patients randomized to receive either inclisiran 284 mg (300 mg of equivalent inclisiran sodium salt) or placebo with a maximally tolerated dose of a statin for 18 months.^{1,2}

Objective: Assess the effect of twice-yearly inclisiran doses on the efficacy and safety in patients with HeFH.³



Dosing frequency: Inclisiran 284 mg or placebo was administered initially, again at 3 months, and then once every 6 months by a health care professional.²

Primary end points¹:

- Percentage change from baseline in LDL-C level at Month 17
- Time-adjusted change from baseline in LDL-C level between Month 3 and Month 18

Selected secondary end points¹:

- Mean percentage change in total cholesterol at Month 17
- Mean percentage change in non-HDL-C at Month 17

Patients studied

482 adult patients with HeFH in 8 countries.¹

Baseline characteristics	Placebo (N=240)	Inclisiran (N=242)
Age—years	56 (46-64)	56 (47-63)
Male sex—No. (%)	115 (47.9)	112 (46.3)
White race—No. (%)	227 (94.6)	226 (93.4)
Atherosclerotic cardiovascular disease—No. (%)	73 (30.4)	59 (24.4)
Cardiovascular risk factors—No. (%)		
Current smoker	28 (11.7)	28 (11.6)
Hypertension	101 (42.1)	102 (42.1)
Diabetes	28 (11.7)	20 (8.3)
Lipid-modifying therapy—No. (%)*		
Statin	217 (90.4)	219 (90.5)
High-intensity statin	171 (71.2)	185 (76.4)
Ezetimibe	120 (50.0)	135 (55.8)
Cholesterol—mg/dL		
Low-density lipoprotein	154.7 ±58	151.4 ±50.4

*Patients on low-intensity statins include those patients taking low-dose statins using an alternate regimen (ie, every other day or for a specified number of times per week). Patients on high-intensity statin therapy were taking at least 20 mg of rosuvastatin, 40 mg of atorvastatin, 40 mg of simvastatin, or the equivalent per day.¹

Inclusion criteria¹:

- ≥18 years of age
- History of HeFH with a diagnosis of HeFH by genetic testing and/or a documented history of untreated LDL-C of >190 mg/dL, and a family history of familial hypercholesterolemia (FH), elevated cholesterol, or early heart disease that may indicate FH
- Subjects not receiving statins must have documented evidence of intolerance to all doses of at least two different statins
- Serum LDL-C ≥2.6 millimoles (mmol/liter) or ≥100 mg/dL at screening and fasting triglyceride <4.52 mmol/L (<400 mg/dL) at screening
- Patients on statins should have been receiving a maximally tolerated dose with or without ezetimibe

What are the results and why are they significant?

The ORION-9 study is the first to evaluate twice-yearly dosing in inclisiran patients with HeFH who had been taking maximally tolerated statin therapy. The data collected from the study show how the novel approach of inclisiran reduced LDL-C levels in patients with HeFH.

Efficacy

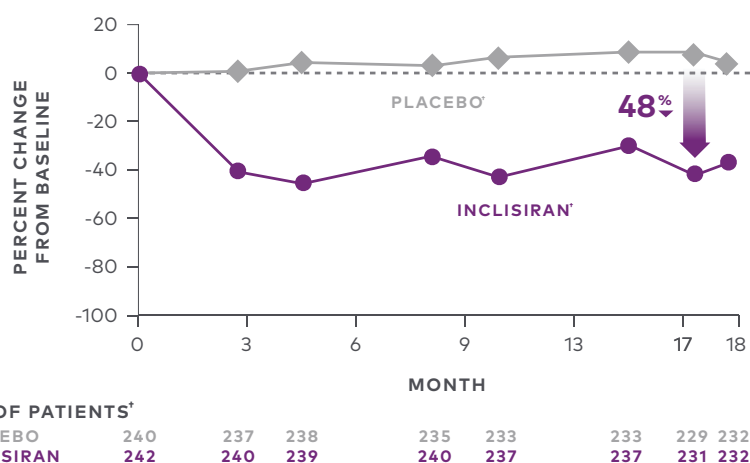
Primary end points¹:

- Percentage change in **LDL-C level** at Month 17 compared with placebo:
 - Between-group difference, inclisiran vs placebo: -47.9% (95% confidence interval [CI], -53.5 to -42.3; $P<0.001$)
- Time-average percent change in **LDL-C level** after Month 3 and up to Month 18 from baseline as compared with placebo:
 - Between-group difference, inclisiran vs placebo: -44.3% (95% CI, -48.5 to -40.1; $P<0.001$)

Selected secondary end points²:

- Mean percentage change in **total cholesterol** during 17-month trial period:
 - Placebo-adjusted difference: -32% (95% CI, -36 to -28)
- Mean percentage change in **non-HDL-C** at Month 17:
 - Placebo-adjusted difference: -42% (95% CI, -47 to -37)

Reduction in LDL-C with inclisiran vs placebo during the 18-month trial period—on top of a maximally tolerated statin dose¹



*Patients in both groups were taking maximally tolerated statin therapy.

Safety

Inclisiran was well tolerated with a safety profile similar to placebo. The majority of events (94.6% in the inclisiran group and 91.9% in the placebo group) were reported as mild to moderate. Events that occurred during the trial period were reported in 185 of 241 patients (76.8%) in the inclisiran group and in 172 of 240 patients (71.7%) in the placebo group. More patients in the inclisiran group than in the placebo group had a protocol-defined injection site reaction (17.0% vs 1.7%), with the majority of events (90.2%) graded as mild and none described as severe or persistent. There was a lower number of serious adverse events with inclisiran than with placebo (7.5% vs 13.8%). These events included 1 death in each of the groups, neither of which was thought to be related to the trial intervention by the investigators.¹

Inclisiran was undetectable in patients' plasma 48 hours after administration.⁴

Implications for clinical practice

The use of inclisiran as a complement to maximally tolerated statin therapy is a novel approach for clinical use in the management of LDL-C. Among adults with HeFH, those who received inclisiran on top of a maximally tolerated statin had significantly lower levels of LDL cholesterol compared to those who received a maximally tolerated statin alone, with a twice-yearly dosing regimen and a well-tolerated safety profile.^{1,2}

- Inclisiran effectively and significantly reduced the LDL-C level from baseline to Month 17²
- Inclisiran showed improvement to overall lipid levels at Month 17²
- Inclisiran also provided sustained LDL-C reduction from Month 3 to Month 18²

REFERENCES

1. 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(16):1520-1530. doi:10.1056/NEJMoa1913805 **2.** Data on file. Core Data Sheet (Version 1.0). Novartis Pharma AG; 2020. **3.** Data on file. ORION-9 (MDC-PCS-17-03) Clinical Study Report. The Medicines Company; 2019. **4.** Protocol for: 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(16):1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa1912387

Felleskatalogtekst

▼LEQVIO® «Novartis»

C

Lipidmodifiserende middel.

ATC-nr.: C10A X16

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 284 mg: Hver ferdigfylte sprøyte (1,5 ml) inneh.: Inclisirannatrium tilsv. inclisiran 284 mg, natriumhydroksid/konsentrert fosforsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.¹

Indikasjoner: Voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin sammen med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-C-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling ved statintoleranse, eller der et statin er kontraindisert.

Dosering: Voksne inkl. eldre ≥65 år: 284 mg (1 ferdigfylt sprøyte) som 1 s.c. injeksjon. Neste dose gis etter 3 måneder, og deretter hver 6. måned. Overgang fra behandling med PCSK9-hemmende monoklonale antistoffer: Inclisiran kan gis umiddelbart etter siste dose med PCSK9-hemmende monoklonalt antistoff. For å opprettholde LDL-C-reduksjon anbefales det at inclisiran gis <2 uker etter siste dose med PCSK9-hemmende antistoff. Glemt dose: Ved <3 måneder siden forrige dose skulle vært tatt, skal inclisiran gis og dosering fortsettes iht. opprinnelig plan. Ved >3 måneder siden forrige dose skulle vært tatt, skal ny doseringsplan startes. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, pga. manglende data. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, pga. begrenset erfaring. Barn og ungdom < 18 år: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. Tilberedning/Håndtering: Kun til engangsbruk. Skal undersøkes visuelt før administrering. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til lysegul og praktisk talt partikkelfri. Skal ikke brukes ved synlige partikler. Skal ikke blandes med andre legemidler. Administrering: Injiseres s.c. i abdomen, ev. overarm eller lår. Bør ikke injiseres i hudområder med aktiv hudsykdom eller skade som solbrenthet, utslett, inflammasjon eller hudinfeksjoner. Administreres av helsepersonell.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Effekten av hemodialyse på farmakokinetikken er ikke undersøkt. Pga. renal eliminasjon bør hemodialyse ikke utføres i minst 72 timer etter dosering. Hjelpetoffer: Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium pr. dose, og er så godt som natriumfritt. Bilkjøring og bruk av maskiner: Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Inclisiran er ikke substrat, hemmer eller induktor for vanlige legemiddeltransportører. Forventes ikke å være CYP450-substrat, og er ikke CYP450-hemmer/-induktor. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke. Det forventes ikke klinisk betydningsfulle interaksjoner med atorvastatin, rosuvastatin eller andre statiner ut ifra begrensede data.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Ingen/begrenset mengde data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mtp. reproduksjonstoksitet. Det er anbefalt å unngå bruk under graviditet. Amming: Utskillelse i morsmelk er ukjent. Dyrestudier har vist utskillelse i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. Fertilitet: Ingen data. Dyrestudier viser ingen effekt på fertilitet.

Bivirkninger: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Generelle: Bivirkninger på injeksjonsstedet¹.

1Hyppigst rapportert er reaksjon, smerte, erytem eller utslett på injeksjonsstedet.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Det er ikke sett klinisk relevante bivirkninger hos friske etter 3 × terapeutisk dose. Behandling: Symptomatisk og støttetiltak hvis nødvendig.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Inclisiran er en dobbelttrådet, liten interferende ribonukleinsyre (siRNA) konjugert på sense-tråden med triantennært N-acetylglaktosamin for å fasilitere opptak via hepatocytter. I hepatocytene utnytter inclisiran RNA-interferensmekanismen og gir katalytisk nedbrytning av mRNA for proproteinconvertasubtilisin/kexin-type 9. Dette øker LDL-C-reseptorresirkulering og -uttrykk på celleoverflaten av hepatocytter, noe som øker opptaket av LDL-C og gir redusert LDL-C-nivå i sirkulasjonen. Absorpsjon: Tmax ca. 4 timer. Gjennomsnittlig Cmax er 509 ng/ml. Konsentrasjonen falt til ikke-detekterbart nivå innen 48 timer etter dosering. Selektiv målstyring til hepatocytter, hvor det inkorporeres i RNA-indusert slukningskompleks (RISC), gir en langvarig effekt utover det som forventes fra t1/2. Proteinbinding: 87% in vitro. Fordeling: Vd ca. 500 liter. Tas i høy grad opp i leveren. Halveringstid: 9 timer. Metabolisme: Primært av nukleaser til kortere inaktive nukleotider. Utskillelse: 16% via nyrene.

Oppbevaring og holdbarhet: Skal ikke fryses.

Pakninger og priser: 1 stk. (ferdigfylt sprøyte) kr. 31461.20.

Sist endret: 30.04.2021

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 04.08.2021

NO2203014846