LEQVIO®
inclisiran

LEQVIO®
inclisiran
PHASE-III-ZULASSUNGS-STUDIEN

GEPOOLTE ANALYSE VON INCLISIRAN-STUDIEN BEI PATIENTEN MIT FAMILIÄRER HYPERCHOLESTERINÄMIE ODER ATHEROSKLEROSE[1]

R. Scott Wright, MD, Kausik K. Ray, MD, Frederick J. Raal, MD, PHD, David G. Kallend, MBBS, Mark Jaros, PHD, Wolfgang Koenig, MD, Lawrence A. Leiter, MD, Ulf Landmesser, MD, Gregory G. Schwartz, MD, PHD, Andrew Friedman, PHARMD, Peter L.J. Wijngaard, PHD, Lorena Garcia Conde, MD, John J.P. Kastelein, MD, PHD

Gepoolte Analyse von 3655 Patienten:
bislang grösster gepoolter Datensatz für Inclisiran[1]

Placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien	Teilnehmer	Länder	Dosierung	Behandlungsdauer
ORION-9[2]	HeFH (n = 482)	USA, Kanada, Europa, Südafrika	Inclisiran-Natrium 300 mg (284 mg Inclisiran) oder entsprechendes Placebo, subkutan verabreicht	18 Monate
ORION-10[3]	ASCVD (n = 1561)	USA		18 Monate
ORION-11[3]	ASCVD- oder ASCVD-Risikoäquivalente Patienten† (n = 1617)	Europa, Südafrika		18 Monate

† Typ-2-Diabetes, FH oder ein 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von ≥ 20%, bewertet durch den Framingham Risk Score für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Hintergrund

ATHEROSKLEROTISCHE KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN (ASCVD)[4]

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache nicht nur weltweit, sondern auch in der Schweiz.[4,5]
- Langfristige LDL-C-Exposition ist ein wichtiger Prädiktor für das Risiko atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen.[4]

FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE[6]

- Genetische Störung(en) gekennzeichnet durch erhöhtes LDL-C von Geburt an und erhöhtes Risiko für Atherosklerose und vorzeitige CV-Ereignisse.
- Heterozygoter (HeFH) oder homozygoter (HoFH) Genotyp.

PRÄVENTION UND AKTUELLE BEHANDLUNGSBESCHRÄNKUNGEN

- Die Senkung von LDL-C verlangsamt die Progression der Atherosklerose und reduziert CV-Ereignisse und Tod.*[,7,8]
- Bei 4 von 5 Patienten mit sehr hohem Risiko reichen die derzeitigen lipidsenkenden Therapien allein nicht aus, um die empfohlenen LDL-C-Zielwerte zu erreichen.[9,10]

LEQVIO® (INCLISIRAN)[2,3]

- Inclisiran ist eine doppelsträngige small interfering RNA, die die Produktion der Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) in der Leber hemmt.
- Dadurch kommt es zu einer erhöhten Anzahl von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten und einer verbesserten Aufnahme von LDL-Partikeln in der Leber, wodurch der Blutspiegel des LDL-C gesenkt wird.
- Dies führt zu einer effektiven und anhaltenden Senkung des LDL-C bei zweimaliger* jährlicher Verabreichung.

Ziel der Studie[1]

Das Ziel dieser Studie war es, eine gepoolte Analyse auf Patientenebene aus 3 Phase-III-Studien von Inclisiran durchzuführen: ORION-9, -10 und -11.

1 Ko-primäre Endpunkte

- Prozentuale Veränderung des LDL-C-Spiegels von Baseline bis Tag 510.[1,2]
- Zeitbereinigte prozentuale Veränderung des LDL-C-Spiegels von Baseline nach Tag 90 und Tag 540.[1,2]

2 Wichtige sekundäre Endpunkte

- Absolute Veränderung des LDL-C von Baseline bis Tag 510.[1,2]
- Zeitbereinigte absolute Veränderung des LDL-C von Baseline zwischen Tag 90 und Tag 510.[1,2]
- Prozentuale Veränderung von Baseline bis Tag 510 in PCSK9, TC, Apo-B und Non-HDL-C.
- Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Inclisiran gemessen durch UE, SUE, Vitalparameter und klinische Laborwerte.

* Ab der 2. Injektion.

Methode

GEMEINSAME EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN – ORION-9, -10, -11[1]

Haupteinschlusskriterien[1-4]

- Alter ≥ 18 Jahre
- Statinbehandlung: maximal verträgliche Dosis von Statin und/oder Ezetimib
- Ezetimib erlaubt
- TG (nüchtern) < 400 mg/mL (4,52 mmol/L)

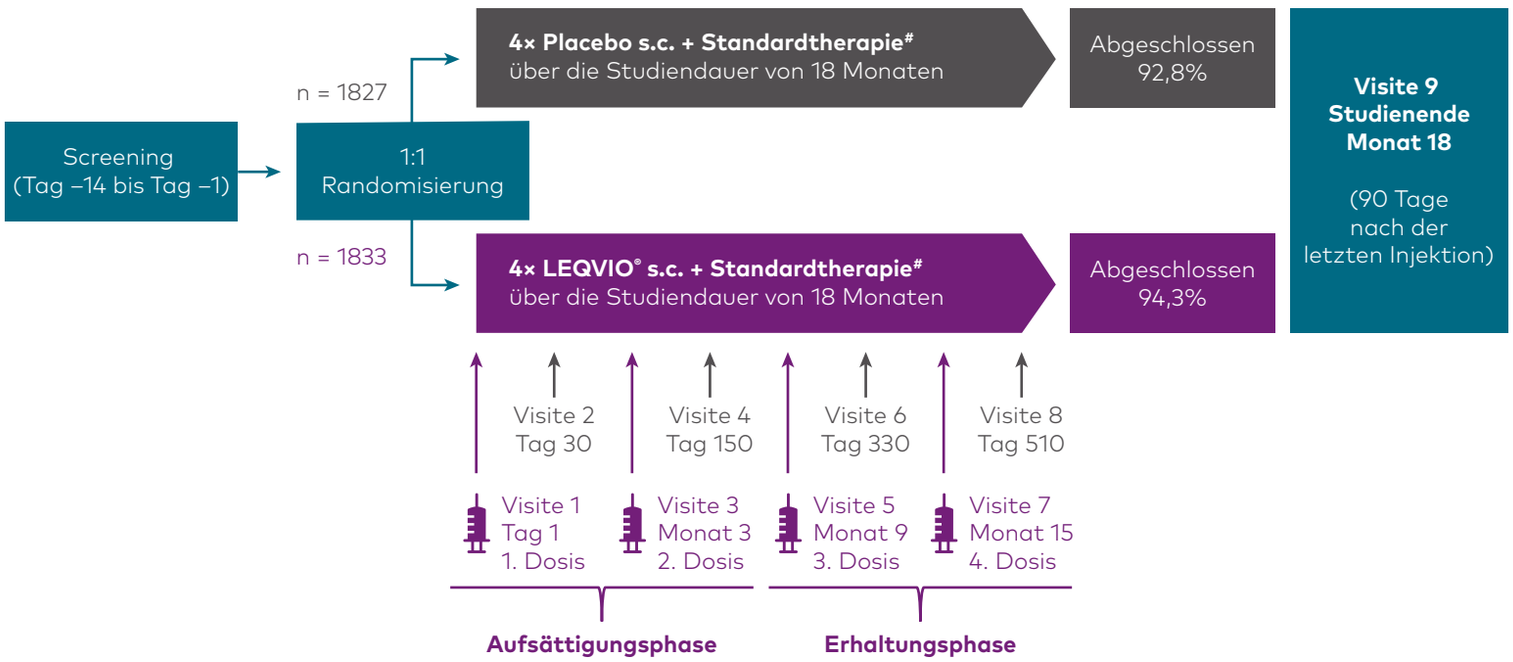
Hauptausschlusskriterien[1-4]

- Frühere oder geplante Anwendung von PCSK9 mAk
- MACE innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung
- HI NYHA-Klasse IV – oder LVEF < 25%
- Nicht eingestellte schwere Hypertonie
- Gleichzeitige schwere nicht kardiovaskuläre Erkrankung

Studiendesign[1]

Studienteilnehmer mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie* (ORION-9), atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD**) (ORION-10) und ASCVD-Risikoäquivalente*** Patienten (ORION-11), die eine maximal verträgliche Statintherapie mit oder ohne andere LDL-C-senkende Mittel einnahmen, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

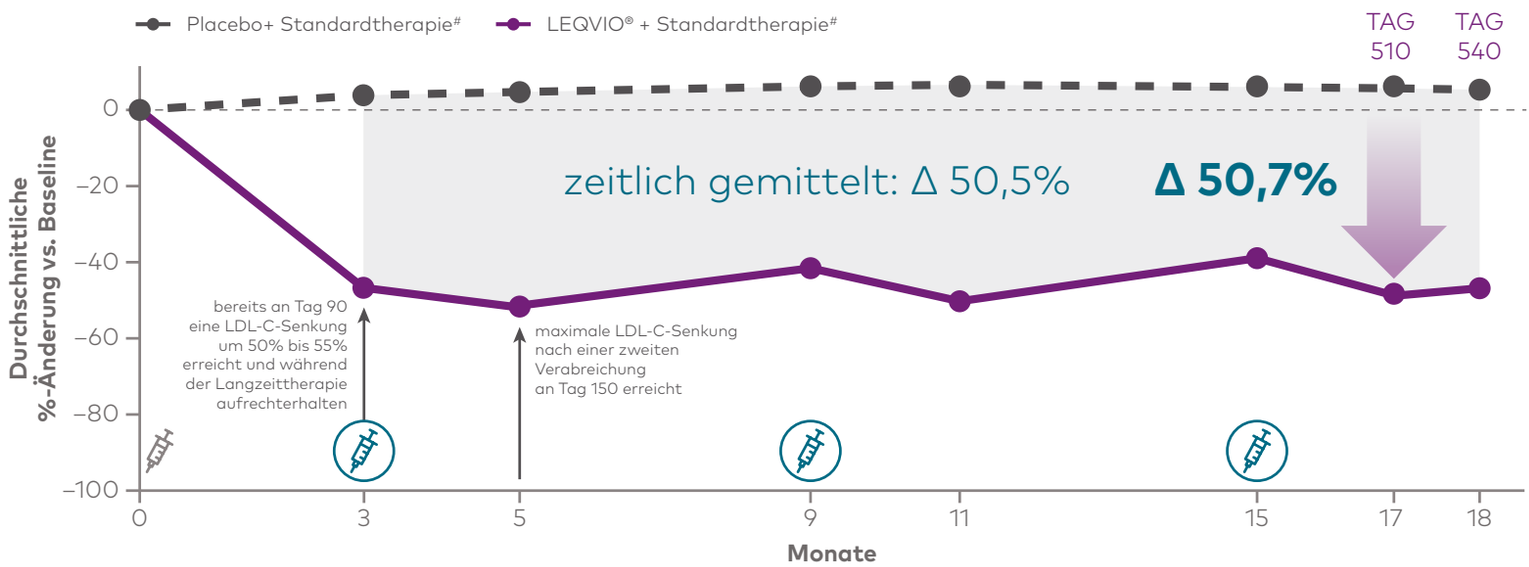
Die Studienteilnehmer haben entweder Inclisiran oder Placebo erhalten,verabreicht durch subkutane Injektion an Tag 1, Tag 90 und danach alle 6 Monate für 540 Tage.



* Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie: HeFH in der Familie; LDL-C ≥ 100 mg/dL.
** Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: diagnostizierte ASCVD (KHK, HKE, pAVK); LDL-C ≥ 70 mg/dL.
*** Risikoäquivalente der atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung: ASCVD-Risikoäquivalente (Typ-2-Diabetes, FH, 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von ≥ 20%); LDL-C ≥ 70 mg/dL bei Patienten mit ASCVD oder ≥ 100 mg/dL ASCVD-Risikoäquivalente Patienten.
\# Die Patienten beider Studiengruppen wurden mit einem maximal verträglichen Statin behandelt.

Ergebnisse

LEQVIO® ERREICHTE EINE DURCHSCHNITTLICHE > 50%IGE SENKUNG DES LDL-C-SPIEGELS GEGENÜBER DEM AUSGANGSWERT[1–3]

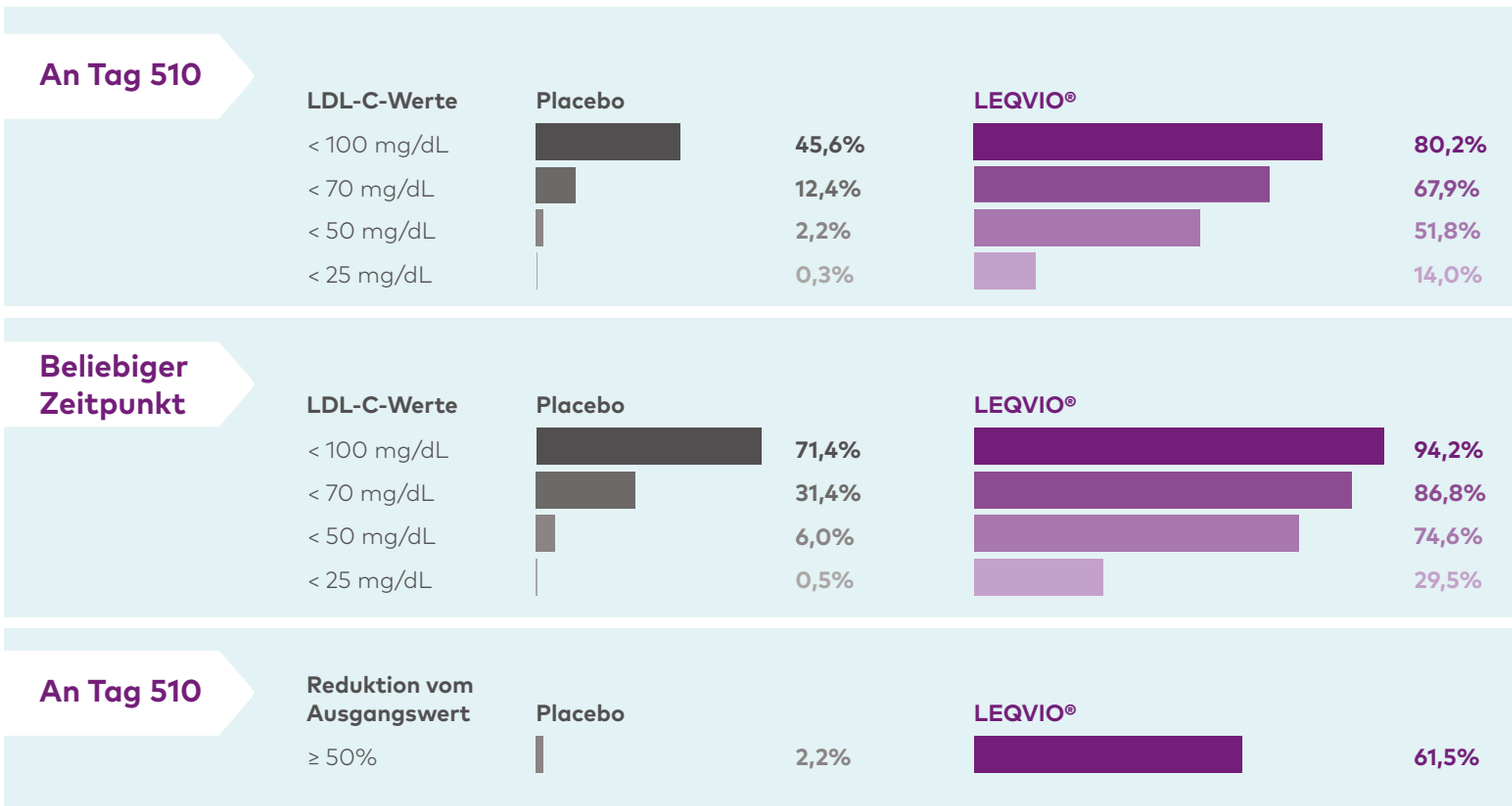


p-Wert für den Vergleich Placebo vs. LEQVIO® zu jedem Zeitpunkt < 0,0001

Die Patienten beider Studiengruppen wurden mit einem maximal verträglichen Statin behandelt.

MEHR PATIENTEN ERREICHTEN DIE VORDEFINIERTEN LDL-C-ZIELWERTE MIT INCLISIRAN IM VERGLEICH ZU PLACEBO[1]

Wahrscheinlichkeit, die vordefinierten LDL-C-Zielwerte zu erreichen



Zusammenfassung und klinische Implikationen[1]

GEPOOLTE ANALYSE AUS ORION-9, -10, -11

ZWEIMAL JÄHRLICHE* INJEKTION MIT INCLISIRAN

Wirksamkeitsprofil

- Durchschnittliche PCSK9-%-Änderung vom Ausgangswert ↓**80,9% an Tag 510.**
- Durchschnittliche LDL-C-%-Änderung vom Ausgangswert ↓**50,7% an Tag 510.**
- LDL-C-Spiegel ↓**1,4 mmol/L (55,1 mg/dL) an Tag 510.**

Sicherheitsprofil

- Ähnliches Sicherheitsprofil von Inclisiran und Placebo.**
- Leichte bis moderate behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle und Bronchitis.
- Kein Unterschied zwischen Inclisiran und Placebo bei Leber-, Muskel- oder hämatologischen Parametern.

Inclisiran, **zweimal jährlich*** in Kombination mit einer maximal verträglichen Statintherapie verabreicht,

✓ ist eine **wirksame Behandlung zur Senkung des LDL-C** bei Erwachsenen mit HeFH, ASCVD oder erhöhtem CV-Risiko.#

✓ hat ein **vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit** mit Placebo.

* Ab der 2. Injektion.

** Sicherheitsprofil für insgesamt 3655 Patienten, mit einer Exposition von ca. 2653 Personenjahren von Inclisiran.

\# Typ-2-Diabetes, FH oder ein 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von ≥ 20%.

LEQVIO®
inclisiran

LEQVIO® Z: Inclisiran und Hilfsstoffe. **I:** Leqvio ist bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie [einschliesslich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie] oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer Diät indiziert: • in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien bei Patienten, die eine zusätzliche Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) Senkung benötigen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die statinintolerant sind oder für die Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Leqvio auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht bestimmt. **D:** 284 mg als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und dann alle 6 Monate. Für Behandlungsumstellungen oder spezielle Dosierungsanweisungen siehe www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **VM:** Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. Da Inclisiran überwiegend renal eliminiert wird, sollte für mindestens 72 Stunden nach der Verabreichung von Leqvio keine Hämodialyse durchgeführt werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Leqvio bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht. **IA:** Inclisiran ist kein Substrat von üblichen Arzneistofftransportern, und, obwohl keine in vitro Studien durchgeführt wurden, wird nicht erwartet, dass es ein Substrat von Cytochrom P450 ist. Inclisiran ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder üblichen Arzneistofftransportern (einschliesslich OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OCT3, OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp). Daher ist nicht zu erwarten, dass Leqvio klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln verursacht. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin oder anderen Statinen erwartet. **UW:** *Häufig:* Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle. Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch **P:** 284 mg/1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze. Abgabekategorie: [B]. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. *Stand der Information: Juni 2021 V01.* Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation/Patienteninformation Leqvio auf www.swissmedicinfo.ch.

NO55038/09.2021

NOVARTIS

Novartis Pharma Schweiz AG
Postfach, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11, www.novartispharma.ch

ORION-9[2]

QR-Code scannen und Erklärvideo zur Studienzusammenfassung herunterladen

ORION-10/11[3]

QR-Code scannen und Erklärvideo zur Studienzusammenfassung herunterladen

Referenzen

1. Wright, R.S., et al., Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol,* 2021. 77(9): p. 1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058. **2.** Raal, F.J., et al., Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med,* 2020. 382(16): p. 1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. **3.** Ray, K.K., et al., Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med,* 2020. 382(16): p. 1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. **4.** Ference, B.A., et al., Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J,* 2017. 38(32): p. 2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. **5.** https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statuesqueness/gesundheit/gesundheitszustand.assetdetail.11227248.html, Daten aus 2017, letzter Zugriff am 04.01.2021. **6.** Santos, R.D., et al., Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol,* 2016. 4(10): p. 850-861. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9. **7.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent, C., et al., Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet,* 2010. 376(9753): p. 1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. **8.** Luirink, I.K., et al., 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med,* 2019. 17;381(16): p. 1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa1816454. **9.** Koskinas, K.C., et al., Eligibility for PCSK9 inhibitors based on the 2019 ESC/EAS and 2018 ACC/AHA guidelines. *Eur J Prev Cardiol,* 2021. 28(1), p. 59-65. doi:10.1177/2047487320940102. **10.** Ray, K.K., et al., EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol,* 2020. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.

Apo-B: Apolipoprotein B; **ASCVD:** Atherosclerotic cardiovascular disease; **CV:** Cardiovascular (kardiovaskulär); **FH:** Familiäre Hypercholesterinämie; **HDL-C:** High Density Lipoprotein Cholesterin; **HeFH:** Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; **HI:** Herzinsuffizienz; **HKE:** Herz-Kreislauf-Erkrankung; **HoFH:** Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; **KHK:** Koronare Herzkrankheit; **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin; **LDL:** Low Densitiy Lipoprotein; **LVEF:** Left ventricle ejection fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); **mAk:** Monoklonaler Antikörper; **MACE:** Major adverse cardiovascular events; **NYHA:** New York Heart Association; **pAVK:** Periphere arterielle Verschlusskrankheit; **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9; **s.c.:** Subcutaneous (subkutan); **SUE:** Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; **TC:** Total cholesterol (Gesamtcholesterin); **TG:** Triglyceride; **UE:** Unerwünschte Ereignisse