



24 mayo 2024

I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega
de Cardiología

Hotel Intelier Airén
Alcázar de San Juan



INCLISIRAN

Una nueva estrategia terapéutica. Primeras experiencias

Dr. Sergio Abán Alique

Cardiología HVL Cuenca



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

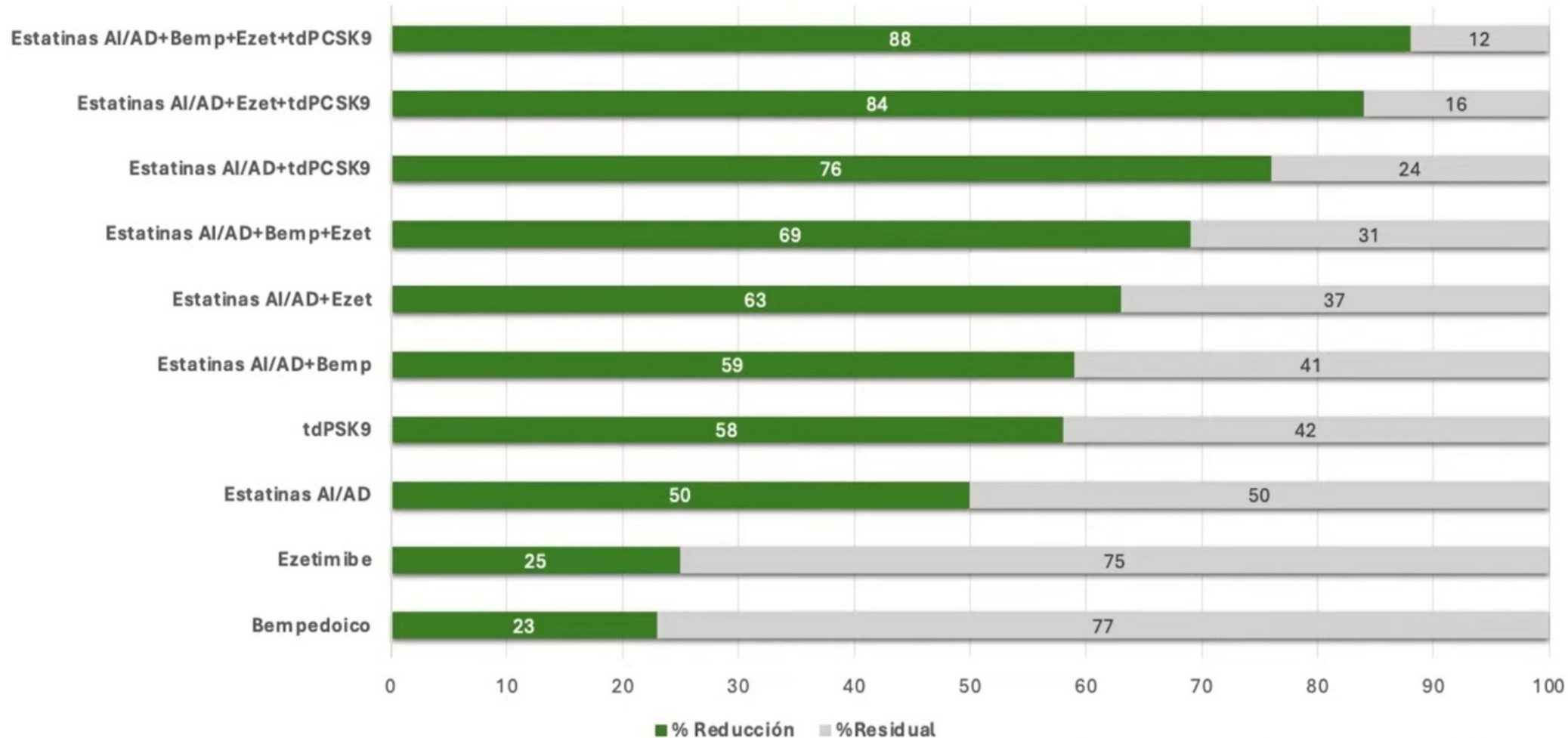
de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024

Alcázar de San Juan



Reducción de LDL en %





I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

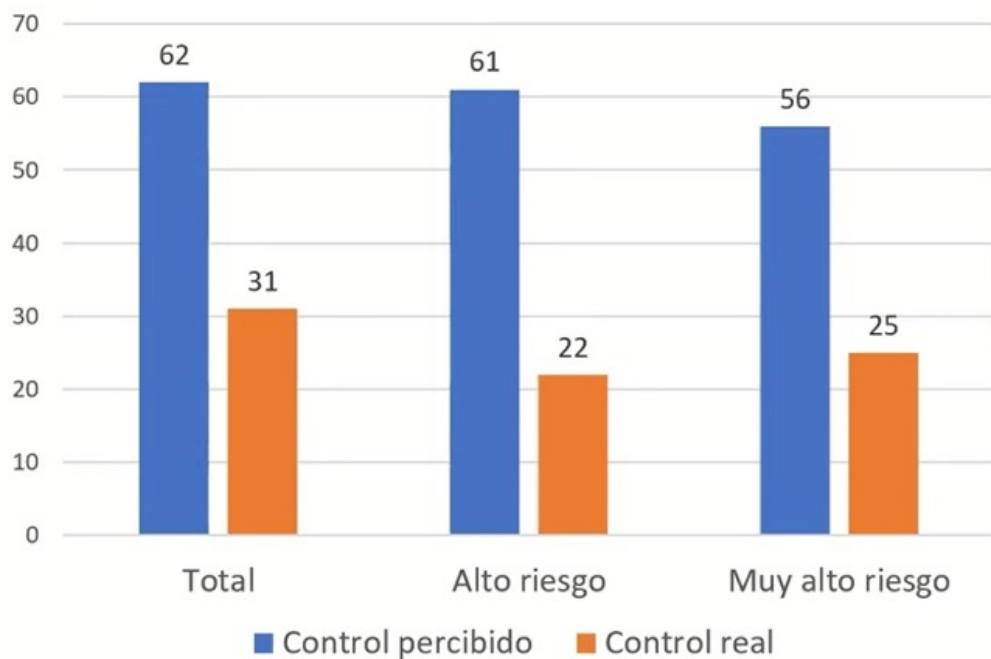
de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan

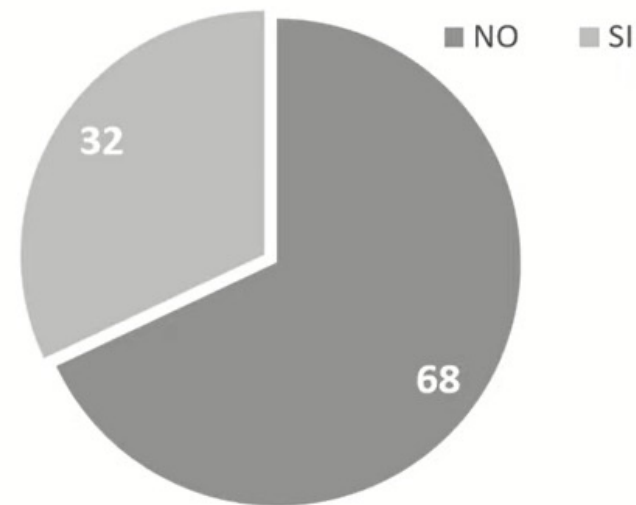


Observatorio Español de Dislipemias: 4010 Pacientes

Proporción de pacientes en objetivos



Porcentaje de pacientes en los que se modifica
el tratamiento





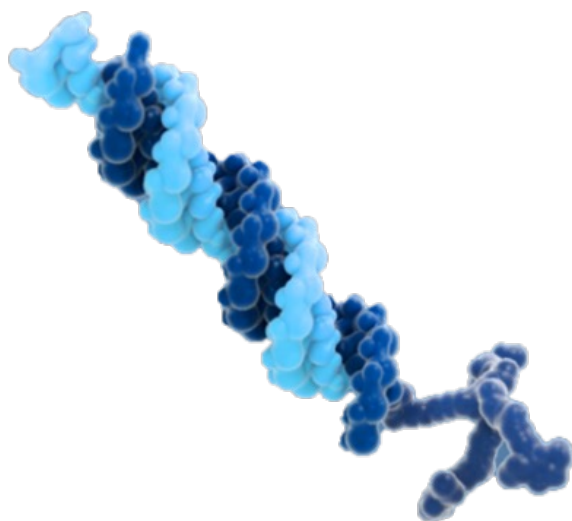
I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

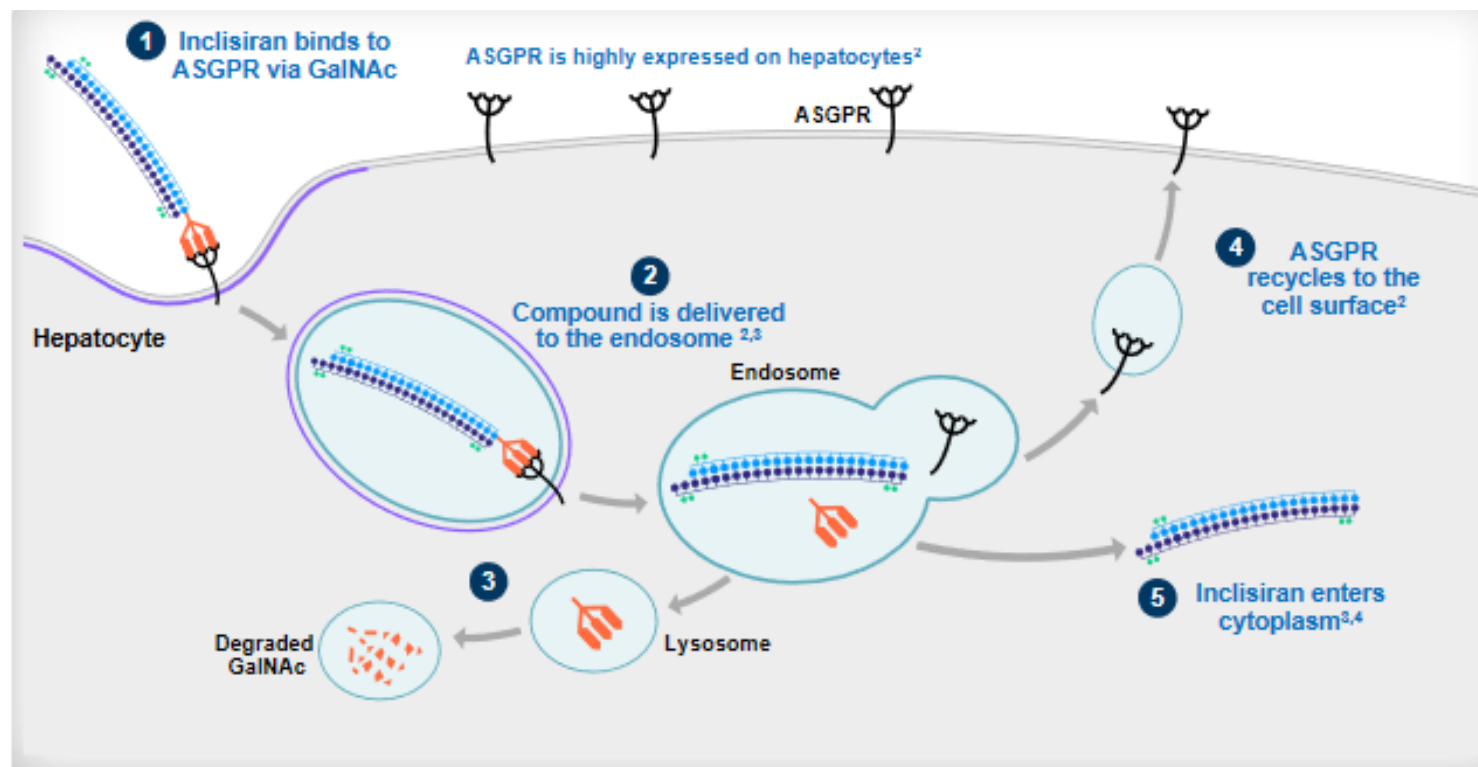
24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



Inclisirán: ARN de interferencia pequeño (ARNip) reductor del c-LDL



Inclisirán
ARNip de doble cadena^{1,2}



ARNip, ARN de interferencia pequeño; c-LDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; GalNAc, N-acetilgalactosamina

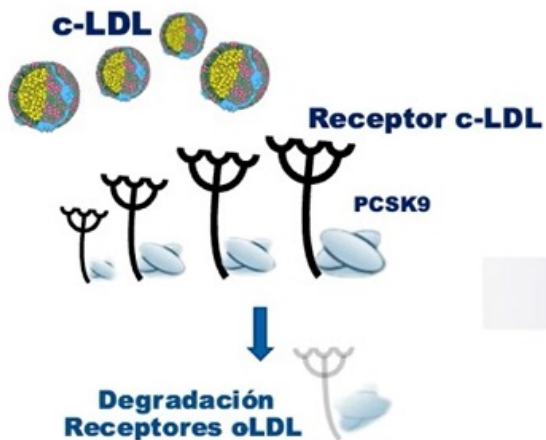
1. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7; 2. Fitzgerald K, et al. N Engl J Med. 2017;376:41-51; 3. Springer AD, et al. Nucleic Acid Ther. 2018;28:109-118; 4. Ray KK, et al. [complemento del protocolo]. N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.



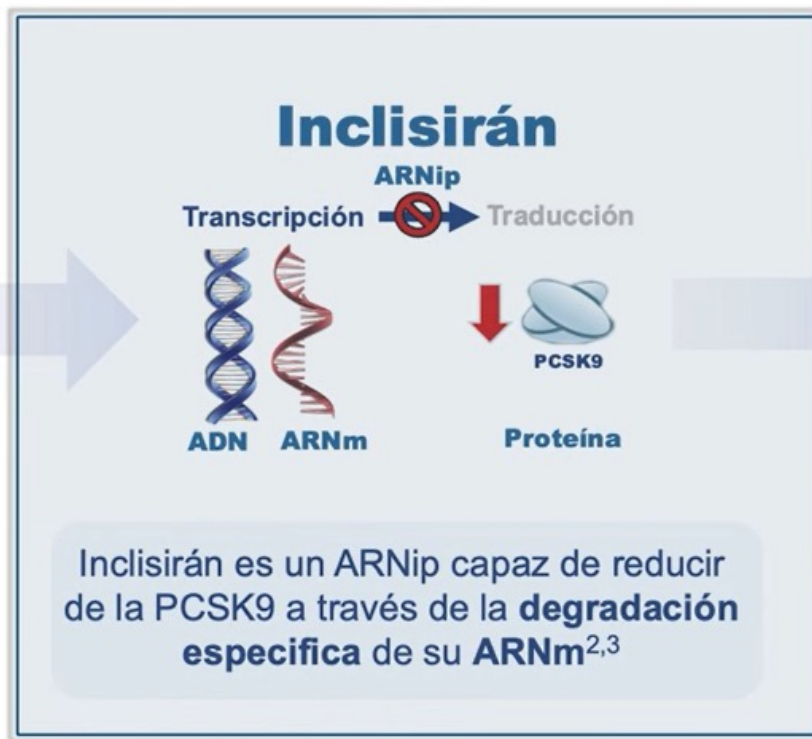
I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

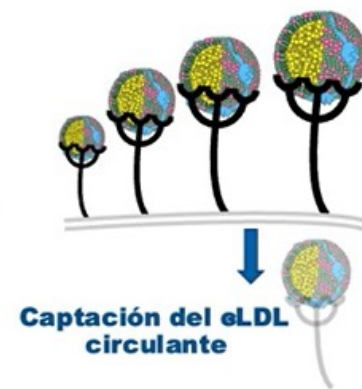
24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



PCSK9 disminuye la densidad de **receptores c-LDL** en la membrana celular¹



Inclisiran es un ARNip capaz de reducir de la PCSK9 a través de la **degradación específica** de su **ARNm**^{2,3}



La reducción de PCSK9 induce una **mayor captación de c-LDL** circulante en sangre^{1,2}



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

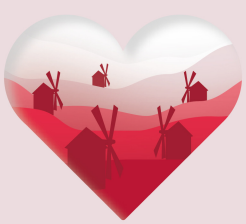
24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



El programa de desarrollo clínico ORION y VICTORION incluye 27 estudios y más de 47.000 pacientes desde el 2014¹



1. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=inclisiran&Search=Apply&age_v=&gndr=&type=&rslt=



Ensayos ORION-9, 10, 11

Los estudios pivotaes incluyen >3500 pacientes a lo largo de 18 meses^{2,3}

ORION-9

- HF heterocigota*
- C-LDL ≥ 100 mg/dL
- Estable en una dieta baja en grasas

ORION-10

- ECVA (EVP, ECV, EAC)
- C-LDL ≥ 70 mg/dL

ORION-11

- ECVA (EVP, ECV, EAC)
- Riesgo equivalentes de 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 de ECVA

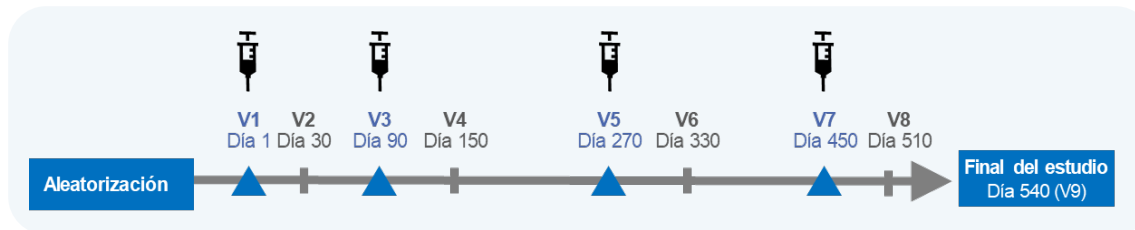
Aleatorizado 1:1 incluirán sodio 300 mg vs placebo – con dosis máxima tolerada de estatinas

Objetivos co-primarios

- Porcentaje de cambio en C-LDL desde basal hasta el día 510
- Porcentaje de cambio ajustado por tiempo desde basal y el promedio entre los días 90 y 540.

Objetivos secundarios

- Cambio absoluto medio en C-LDL desde basal hasta el día 510
- Cambio absoluto ajustado por tiempo en C-LDL desde basal y el promedio entre los días 90 y 540
- Cambios porcentuales en los niveles de PCSK9, CT, Apo-B y, no HDL-C al día 510
- Perfil de seguridad y tolerabilidad de incluirán (acontecimientos adversos, signos vitales, valores clínicos de laboratorio, ECG..)



* Diagnóstico por pruebas genéticas y/o historia documentada de C-LDL no controlado de >190 mg/dL, e historia familiar de HF, colesterol elevado o enfermedad cardíaca temprana que pueda indicar HF. # evaluado por la puntuación de riesgo de Framingham. \$ definida utilizando los criterios clínicos estándar utilizados en la región. C-LDL, colesterol lipoproteína baja en densidad; CV, cardiovascular; DT2, diabetes tipo 2; EAC, enfermedad de las arterias coronarias; ECV, enfermedad cerebrovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EVP, enfermedad vascular periférica; HF, hipercolesterolemia familiar.



Análisis agrupado de ensayos ORION-9, 10, 11

Características basales

El análisis agrupado incluyó a **3660 participantes** de ORION-9 (n = 482), ORION-10 (n = 1 561) y ORION-11 (n = 1 617).

Características basales de la población agrupada **bien equilibradas** entre los grupos de inclisirán y placebo, sin observarse diferencias clínicamente notables.

El **94,3%** de los pacientes en el grupo inclisirán y el **92,8%** en el grupo placebo **completaron el estudio**.

En general, **el 93,5%** de los participantes completaron su estudio con un **seguimiento completo**.

*Según lo informado por el participante. † El número restante de participantes son aquellos con diabetes mellitus. Este número no incluye a los participantes con HF He. ‡ Evaluado por la puntuación de riesgo de Framingham. CV, cardiovascular; DE, desviación estándar; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HDL, lipoproteína de alta densidad; HF He, hipercolesterolemia familiar heterocigota; LDL, lipoproteína de baja densidad; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9.

Población por intención de tratar	Inclisirán n=1 833	Placebo n=1 827
Edad, años	64,1 ± 9,98	63,9 ± 9,87
Hombres	1 226 (66,9)	1 244 (68,1)
Personas blancas*	1 670 (91,1)	1 708 (93,5)
Terapia hipolipemiente concomitante		
Estatinas	1 686 (92,0)	1 675 (91,7)
Estatinas de alta intensidad	1 356 (74,0)	1 345 (73,6)
Ezetimiba	251 (13,7)	270 (14,8)
Factores de riesgo cardiovascular		
ECVA	1 552 (84,7)	1 555 (85,1)
Riesgo equivalente de ECVA†	281 (15,3)	272 (14,9)
Riesgo de evento CV ≥20% a 10 años ‡	54 (19,2)	60 (22,1)
Insuficiencia cardíaca congestiva	213 (11,6)	227 (12,4)
Fumador (actualmente)	311 (17,0)	271 (14,8)
Hipertensión	1 456 (79,4)	1 463 (80,1)
Diabetes	687 (37,5)	631 (34,5)
Hipercolesterolemia familiar	340 (19,3)	352 (20,2)
Colesterol, mg/dL		
LDL	111,9 ± 44,9	110,8 ± 43,6
Total	190,1 ± 50,7	188,6 ± 49,3
No-HDL	141,5 ± 49,3	140,5 ± 48,1
HDL	48,6 ± 15,0	48,0 ± 14,1
Medidas lipídicas		
Apolipoproteína B, mg/dL	99,3 ± 29,4	98,7 ± 28,4
Lipoproteína (a), nmol/L	50,0 (18–185)	46,5 (19–185)
Triglicéridos, mg/dL	130 (93–179)	130 (96–183)
PCSK9, µg/L	396,3 ± 146,1	389,3 ± 129,3

Los valores son la media ± DE, n (%), o la mediana (rango intercuartílico)



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

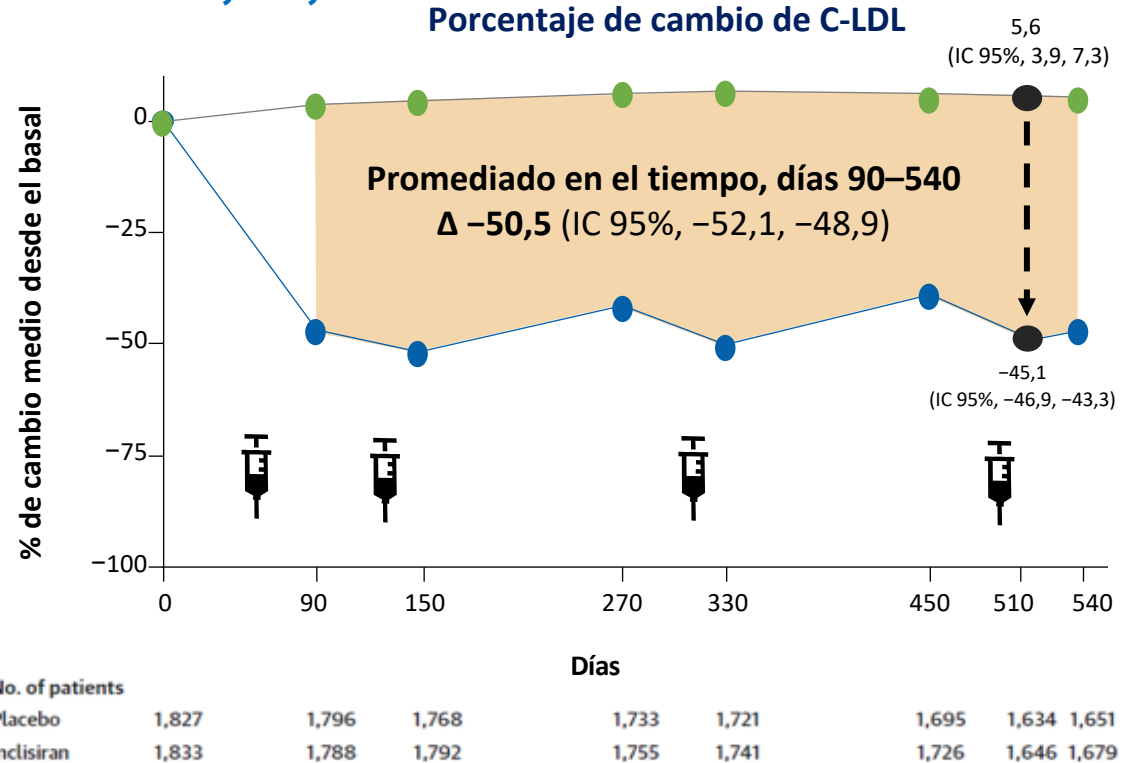
de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



Inclisiran logró una reducción sostenida de los niveles de c-LDL¹ Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-9, 10, 11¹

Cambio % en c-LDL ajustado en el tiempo entre el inicio y el promedio de los días 90 y 540 fue de **-50,5%** (IC 95%: 52,1% a 48,9%; p <0,0001) con inclisiran respecto a placebo.



En el estudio **ORION-10** con población **ECVA**, los niveles de **c-LDL** se redujeron un **52%** en el mes 17 de tratamiento y un **54%** respecto el basal entre el mes 3 y el 18 de tratamiento ajustado por el tiempo.

1. Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2021 Mar 9;77(9):1182-1193



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

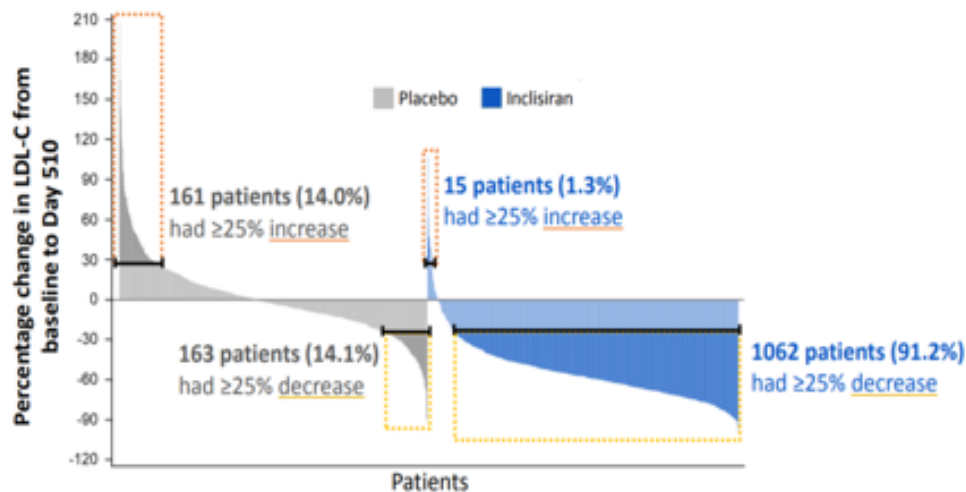
24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



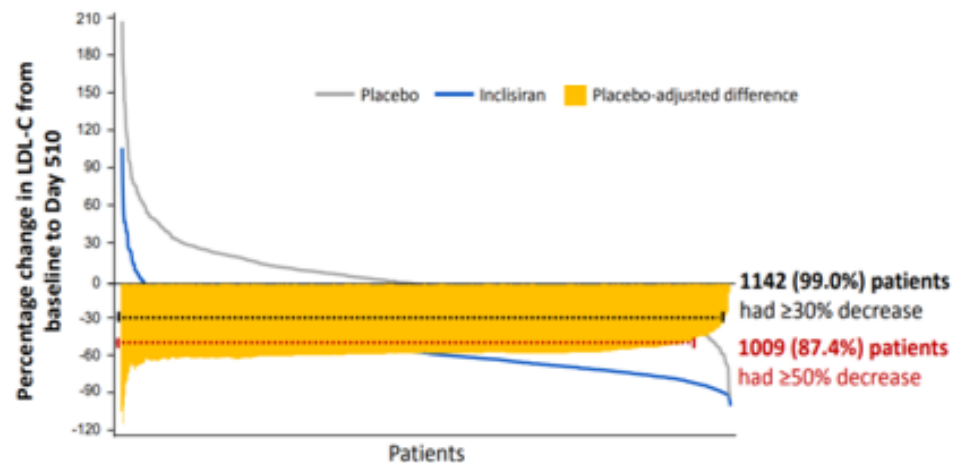
Inclisirán tiene eficacia con baja variabilidad interindividual

Análisis agrupado de ensayos fase III: ORION-10, 11¹

Gráfico de cascada de los porcentajes individuales de cambio de c-LDL desde basal hasta el día 510



Análisis ajustado por placebo del cambio porcentual ordenado por rango en c-LDL desde el inicio hasta el día 510



Se observó una **baja variabilidad interindividual** en el grupo de inclisirán, en el que un **91,2%** de los pacientes redujeron el **c-LDL ≥25% respecto al basal** y **87,4%** tuvieron una reducción de más del **≥50%** ajustado con placebo

E 52301127368



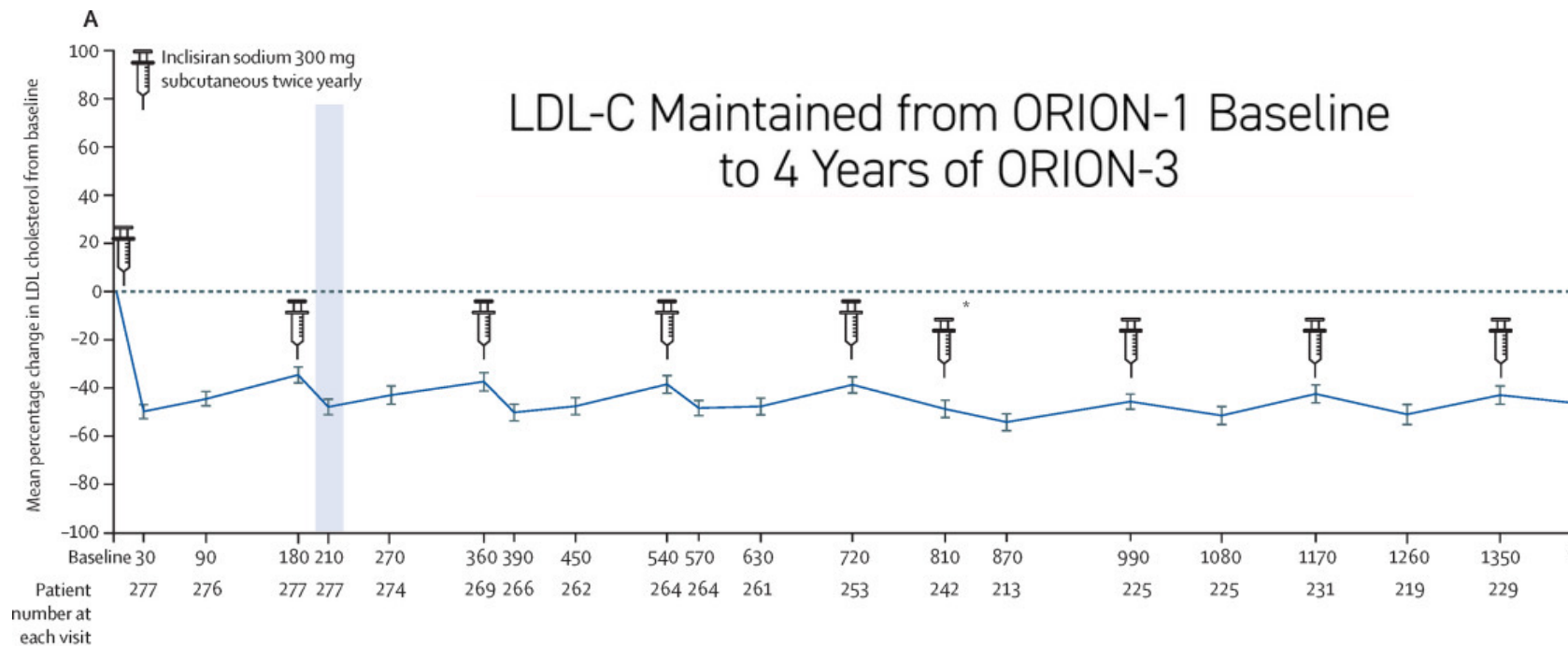
I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



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





I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



Inclisirán: perfil de seguridad similar a placebo

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

- 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.

TEAE, eventos adversos relacionados con el tratamiento; LSN, límite superior del normal



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



ORION-4 y VICTORION 2 Prevent reclutarán ~30,000 pacientes para proporcionar datos de eventos CV

ORION-4: Estudio de Fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con ECVA¹



- Llevado a cabo en **EEUU y Reino Unido**, fecha estimada de finalización: **2026**
- Pacientes con ECVA, **Edad \geq 55 años** (n~15,000)
- **Objetivo primario: 4P-MACE** (muerte por enfermedad coronaria, IM, ictus isquémico fatal o no fatal, revascularización coronaria urgente)

VICTORION-2P: Estudio de Fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con ECVA²



- Llevado a cabo en **50 países** (América, Asia, Europa, Oceanía y Sudáfrica), fecha estimada de finalización: **2027**
- Pacientes con ECVA, **Edad \geq 40 años** (n~15,000)
- **Objetivo primario: 3P-MACE** (muerte por enfermedad cardiovascular, IM no fatal, ictus isquémico no fatal)



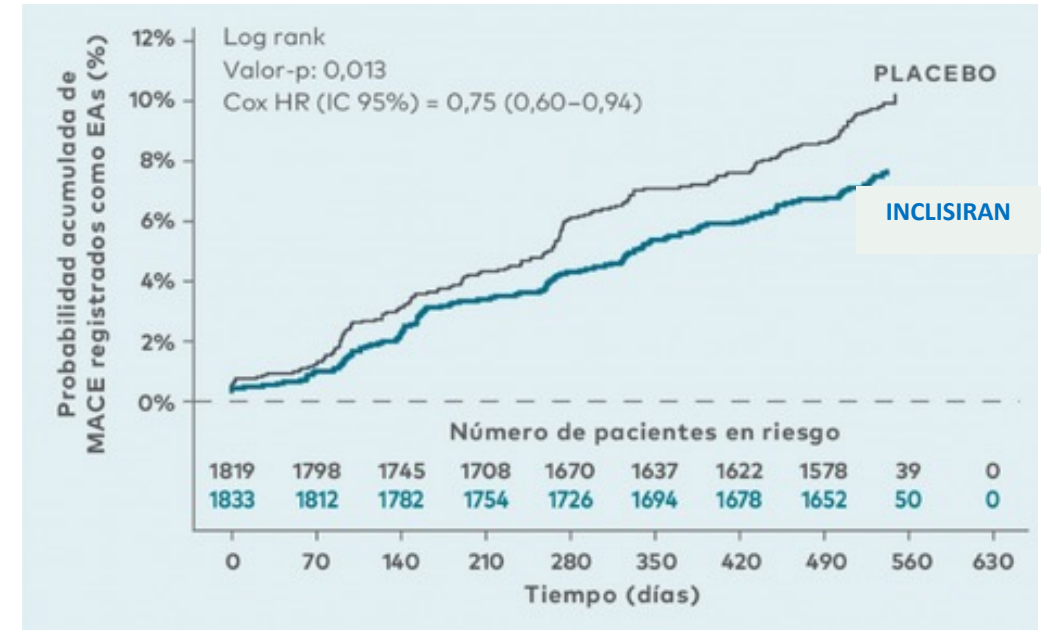
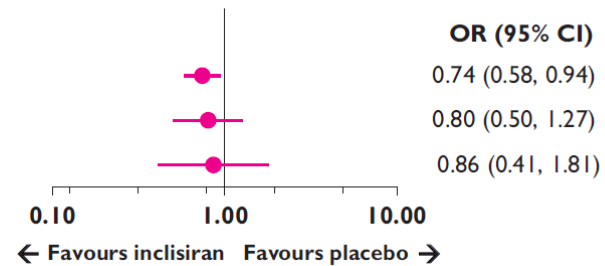
Inclisiran redujo significativamente la probabilidad de MACE

Análisis agrupado de ensayos ORION 9, 10 y 11

Análisis combinado de los ensayos pivótales de fase III ORION durante 18 meses con inclisiran:
El análisis utilizó como eventos CVs los EAs reportados durante los ensayos pivotaes *

Eventos cardiovasculares en los ensayos pivotaes

Treatment	Inclisiran*	Placebo†	OR (95% CI)
MACE	131 (7.1%)	172 (9.4%)	0.74 (0.58, 0.94)
Fatal and non-fatal MI	33 (1.8%)	41 (2.3%)	0.80 (0.50, 1.27)
Fatal and non-fatal stroke	13 (0.7%)	15 (0.8%)	0.86 (0.41, 1.81)



El MACE, variable exploratoria pre-especificada, incluye muerte CV no adjudicada, infarto fatal y no fatal e ictus fatal y no fatal.
Los EAs se identificaron utilizando nomenclatura estándar de MedDRA

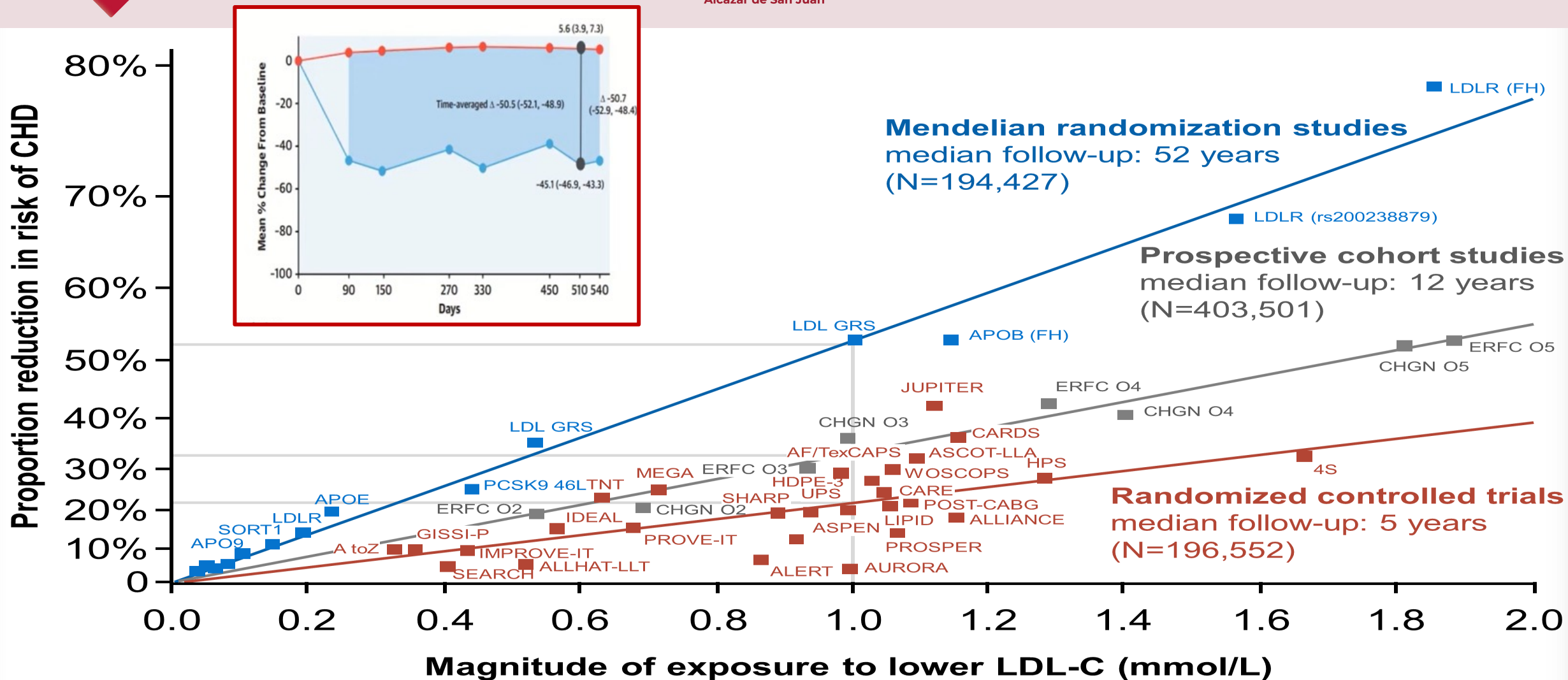
Inclisiran reduce en un **26%** la probabilidad de **MACE** en comparación con el placebo



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan





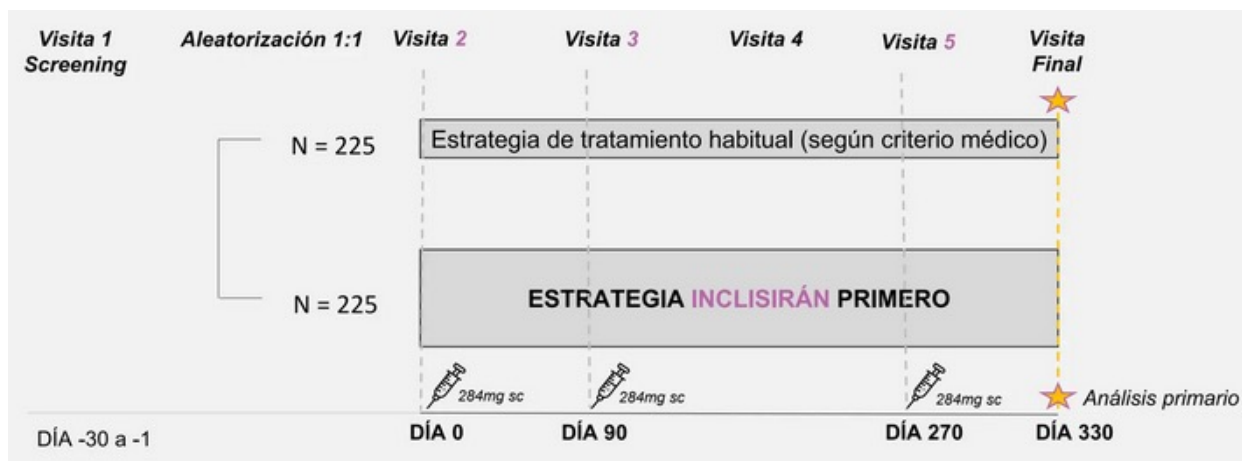
I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



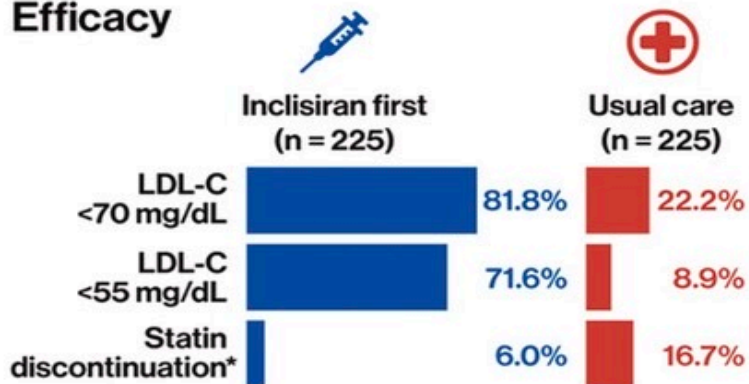
VICTORION-INITIATE: An “Inclisiran First” Strategy vs Usual Care in Patients With ASCVD



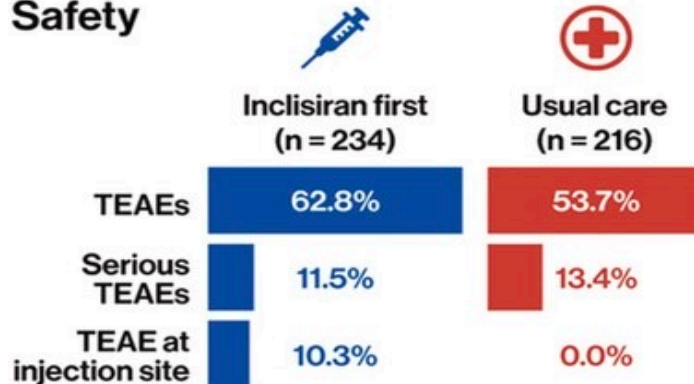
A los 330 días, el porcentaje de cambio (media) de cLDL respecto el basal fue de **-60.0% (-64.7,-55.2)** en el grupo **inclisiran primero** y de **-7.0%** (-12.0, -1.9) en el grupo estrategia habitual ($p < 0.001$).



Efficacy



Safety



CONCLUSIONS

Implementing inclisiran earlier in the treatment pathway via the inclisiran first strategy:

- Significantly reduced LDL-C vs usual care without new safety concerns
- Significantly increased LDL-C goal attainment vs usual care
- Did not lead to statin discontinuation

*Inclisiran first, n = 166; usual care, n = 168



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan

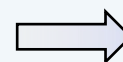


La dosis recomendada es de **284 mg de inclisirán** en una única inyección subcutánea administrada en una dosis inicial, otra a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses



**1,5 ml de solución por jeringa
con protector de aguja**
300 mg de Inclisirán sódico*
Se almacena a temperatura ambiente

Inyección subcutánea por
profesional sanitario



Oportunidad para mejorar el seguimiento del paciente:

- permitiría el control de otros factores de riesgo
- promover mayor adherencia a sus tratamientos²

*equivale a 284 mg de inclisirán



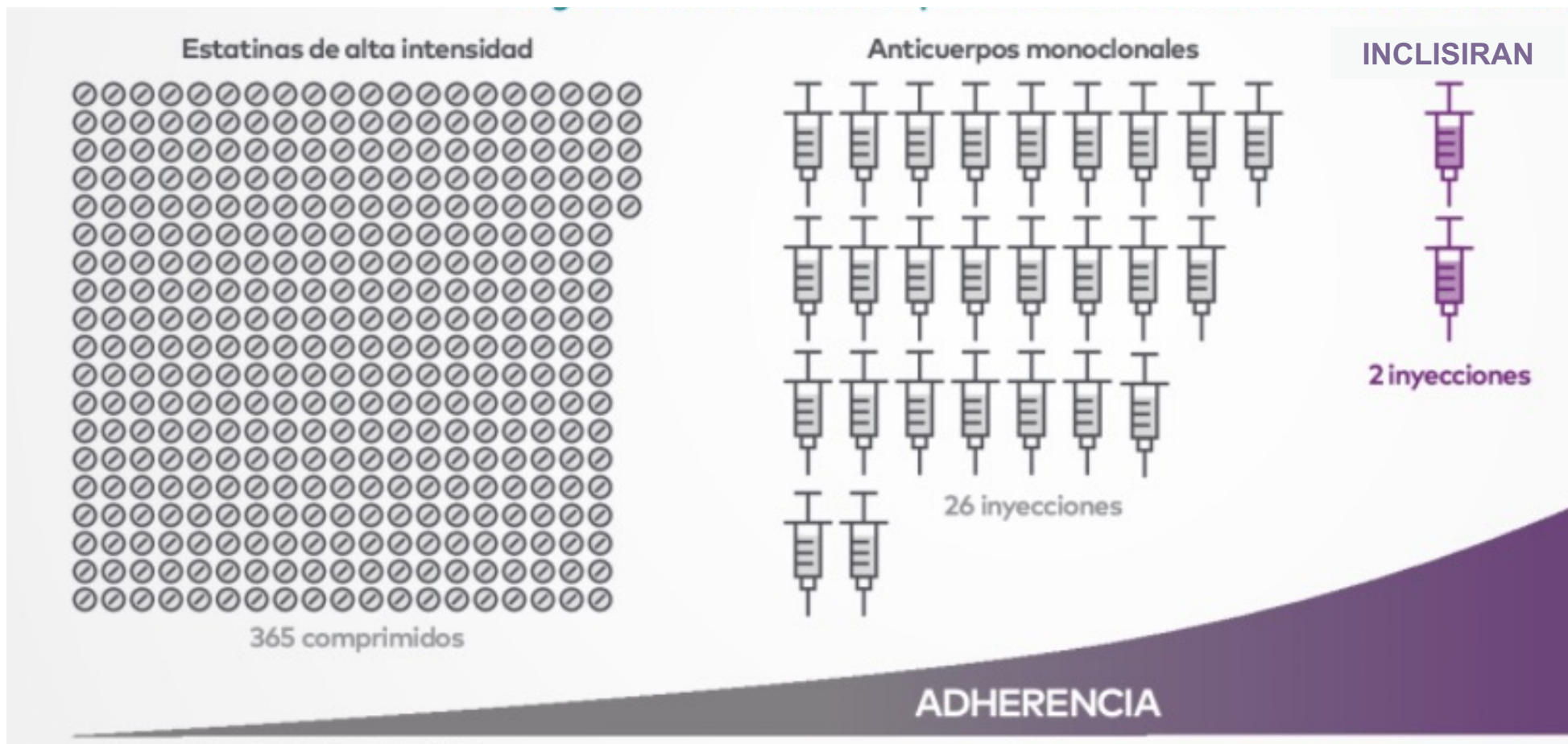
I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



Carga anual de la medicación para alcanzar una reducción del 50% del c-LDL¹





I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024

Alcázar de San Juan



**Enfermedad cardiovascular
establecida no controlados** con
la dosis máxima tolerada de
estatinas
(±ezetimibe)

Paciente candidato con...



**Hipercolesterolemia familiar
heterocigota (HFHe) no
controlados** con la dosis máxima
tolerada de **estatinas**
(±ezetimibe)



**Intolerancia o contraindicación
a las estatinas**

+

c-LDL superior a 100 mg/dL)



Experiencia inicial del tto con Inclisiran en Cardiología HVL Cuenca

1

65 años. ECV. Atorv 80/Ezet 10. LDLc 66mg/dl. Mialgias + CK >300. Cambio a Inclisiran

2

69 años. ECV. Atorv 80/Ezet 10. Mialgias + CK >300. LDLc 151mg/dl. Cambio a Inclisiran

3

55 años. ECV. Mialgias con estatinas. LDLc 115mg/dl (Ezetimibe). Cambio a Inclisiran

4

70 años. ECV. LDLc 104mg/dl con Atorv 80/Ezet 10. Se añade Inclisiran

5

72 años. ECV. LDLc 109mg/dl con Rosu 20/Ezet 10. Se añade Inclisiran

6

76 años. ECV. Mialgias con estatinas. Evolocumab 140/15d. LDLc 50mg/dl. Pide cambio iPCSK9 por Inclisiran



INCLISIRAN

- ✓ Novedoso Mecanismo de Acción.
- ✓ Bajada rápida y mantenida de LDLc.
- ✓ Permite alcanzar objetivos LDLc.
- ✓ Bien tolerado con baja incidencia de efectos secundarios.
- ✓ Adherencia derivada mecanismo de acción y posología.

¡GRACIAS!



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



CardioTV

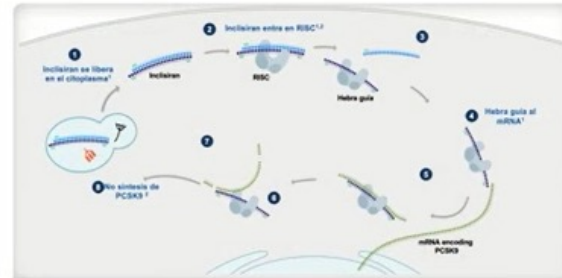
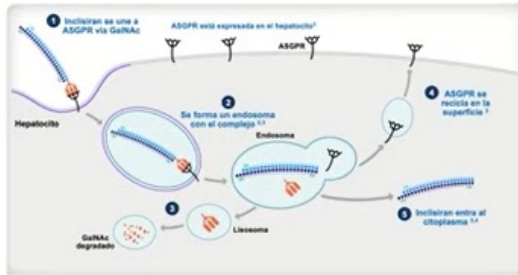
Consideraciones prácticas de inclisirán

#ReaprendiendoDeLípidos



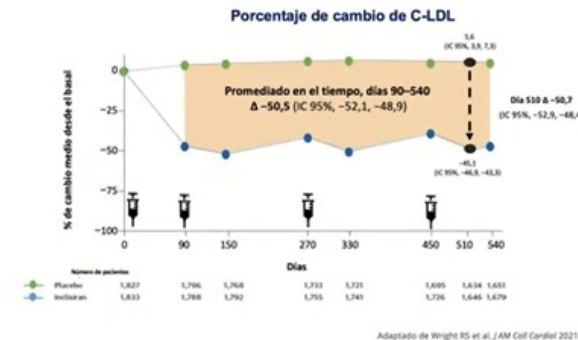
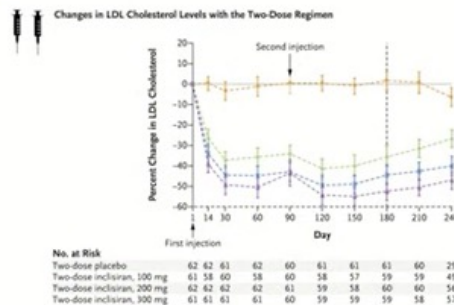
ADHERENCIA

Derivada de su mecanismo de acción y posología



AJADA RÁPIDA DE c-LDL

Reducción de c-LDL precoz (14 días) y sostenida



Kausik K Ray K.K. 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



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



CardioTV

Consideraciones prácticas de incluirán

#ReaprendiendoDeLípidos



CONTROL ADECUADO DE OBJETIVOS



Inter-individual variability in LDL-C reductions with inclisiran – Data from ORION-10 and ORION-11. Presentación oral en el Congreso ESC 2020, Amsterdam, Países Bajos.



y



IRECTO AL HEPATOCITO

(Especificidad y selectividad)

Eliminación



Plasma



- Vida media de ~7,5 h en el plasma
- Concentraciones plasmáticas pico se alcanzan ~4 h después de la administración
- Las concentraciones alcanzaron niveles indetectables a las 48 horas después de la dosificación

Seguridad



- No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal o hepática
- El perfil de seguridad es similar al de placebo

- Se metaboliza principalmente por nucleasas en hepatocito
- No inhibe ni induce al citocromo P450 o de los transportadores de fármacos habituales



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024

Alcázar de San Juan



SOCIEDAD
CASTELLANO-MANCHEGA
DE CARDIOLOGÍA



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

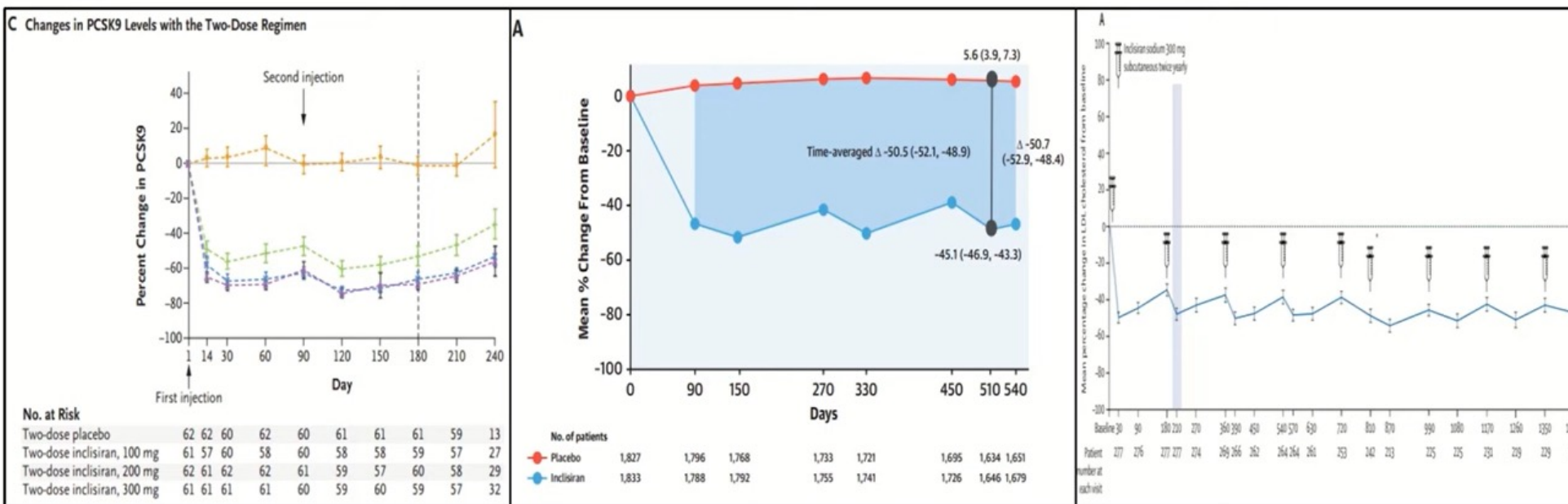
24 mayo 2024

Alcázar de San Juan



SOCIEDAD CASTELLANO-MANCHEGA DE CARDIOLOGÍA

B Reducción del LDL-c Precoz (14 días) y sostenida ajada rápida de LDL-c



Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 13;376(15):1430-40.

Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of Inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Mar;77(9):1182-93.

Ray KK, Troquay RP, Visseren FL, 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023 Feb;11(2):109-19.



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan



SOCIEDAD
CASTELLANO-MANCHEGA
DE CARDIOLOGÍA

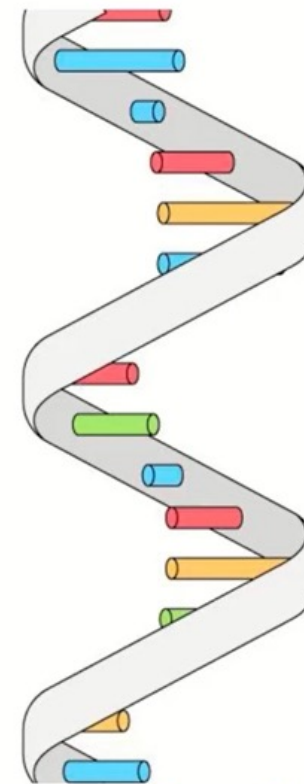
El ABCD de Inclisiran

A DHERENCIA

B AJADA RÁPIDA DE LDL-C

C ONTROL ADECUADO DE OBJETIVOS

D IRECTO AL HEPATOCITO



...y, mas que un tratamiento, una estrategia de
organización asistencial



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024
Alcázar de San Juan

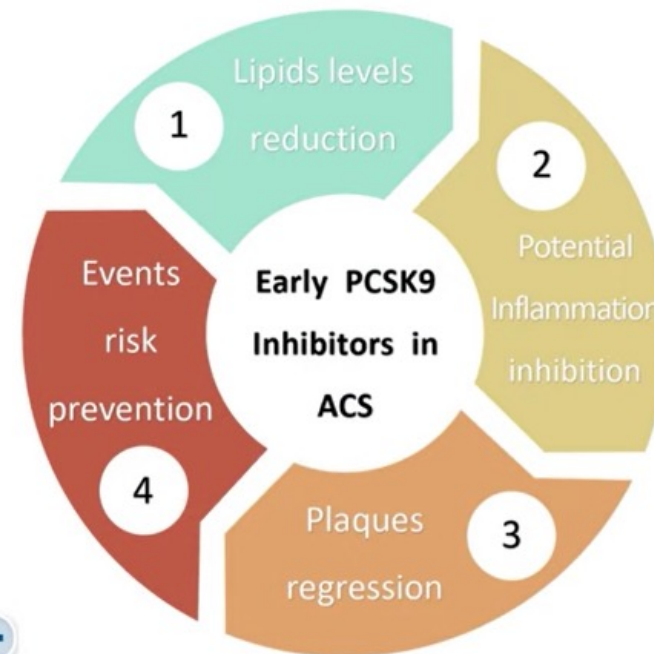
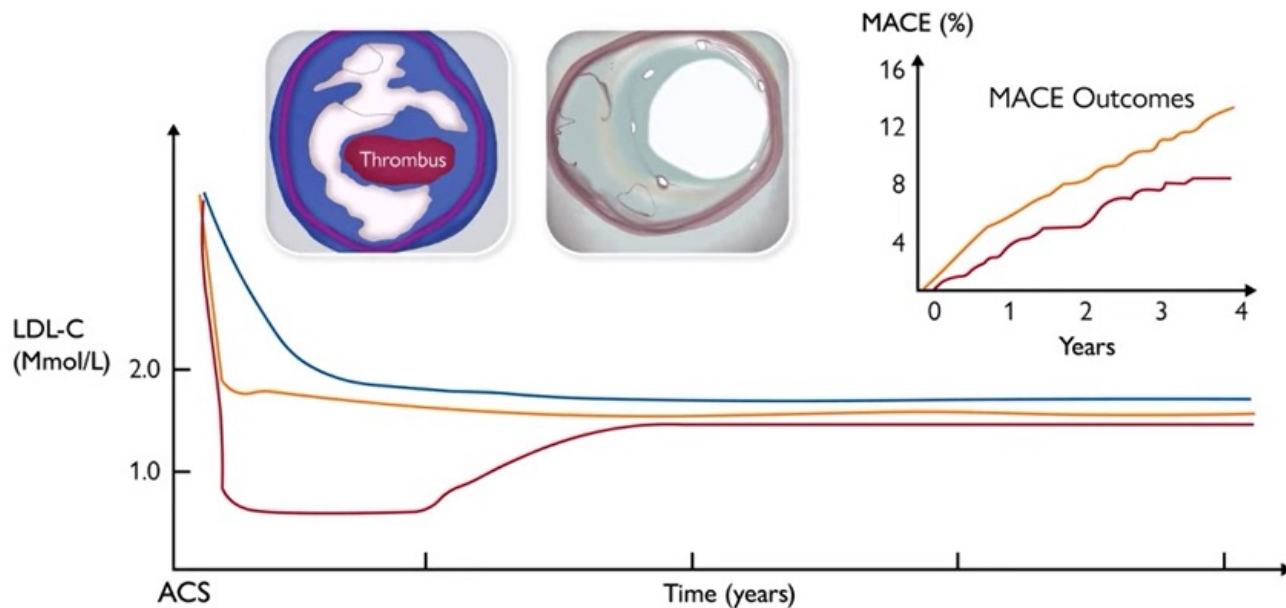


CardioTV

Consideraciones prácticas de inclusión

#ReaprendiendoDeLípidos

Inicio del tratamiento tras el SCA, ¿Por qué?



ESC/AHA/ACC^{2,3}

ACVD/EAPC¹⁵

ODYSSEY¹⁴

1. Genest, J. Transient very low LDL-C levels: a legacy effect for cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 44, 1418–1420 (2023).
2. Chen, H. & Chen, X. PCSK9 inhibitors for acute coronary syndrome: the era of early implementation. *Front. Cardiovasc. Med.* 10, 1138787 (2023).



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega de Cardiología

24 mayo 2024

Alcázar de San Juan



SOCIEDAD
CASTELLANO-MANCHEGA
DE CARDIOLOGÍA



I REUNIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

de la Sociedad Castellano-Manchega
de Cardiología