

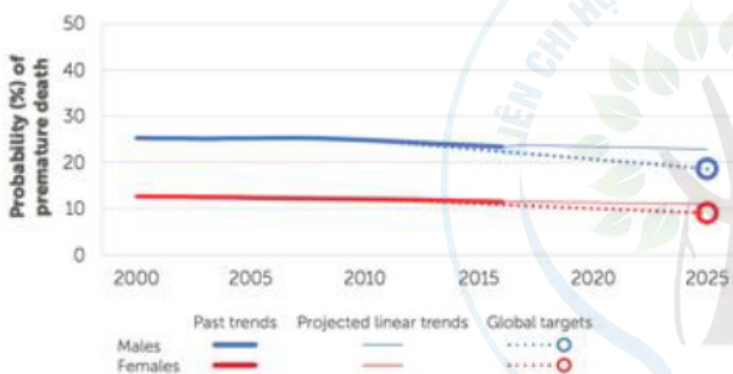
## Những xu hướng mới trong kiểm soát LDL-C

GS TS Trương Quang Bình  
ĐHYD TP HCM

### VIET NAM

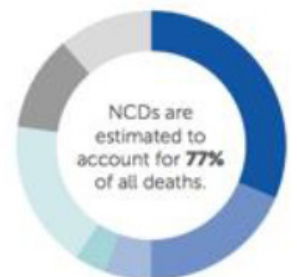
2016 TOTAL POPULATION: 94 569 000  
2016 TOTAL DEATHS: 549 000

#### RISK OF PREMATURE DEATH DUE TO NCDs (%)\*



#### PROPORTIONAL MORTALITY\*

- ▶ 31% Cardiovascular diseases
- ▶ 19% Cancers
- ▶ 6% Chronic respiratory diseases
- ▶ 4% Diabetes
- ▶ 18% Other NCDs
- ▶ 11% Communicable, maternal, perinatal and nutritional conditions
- ▶ 11% Injuries



**Cardiovascular Death of VN = 178/100.000 người**

## Tại sao phải điều chỉnh lipid máu ?

### Factors Contributing to Death Worldwide

- **10 global risk factors account for more than one third of deaths worldwide**
- **Risk factors causing premature deaths include:**
  - **high cholesterol - 4.4 million deaths (7.9% of total)**  
**- 40.4 million DALYs\* (2.8% of total)**
  - **tobacco - about 4.9 million deaths**
  - **elevated blood pressure - 7.1 million deaths**

\*DALY; disability-adjusted life years

The World Health Report 2002.

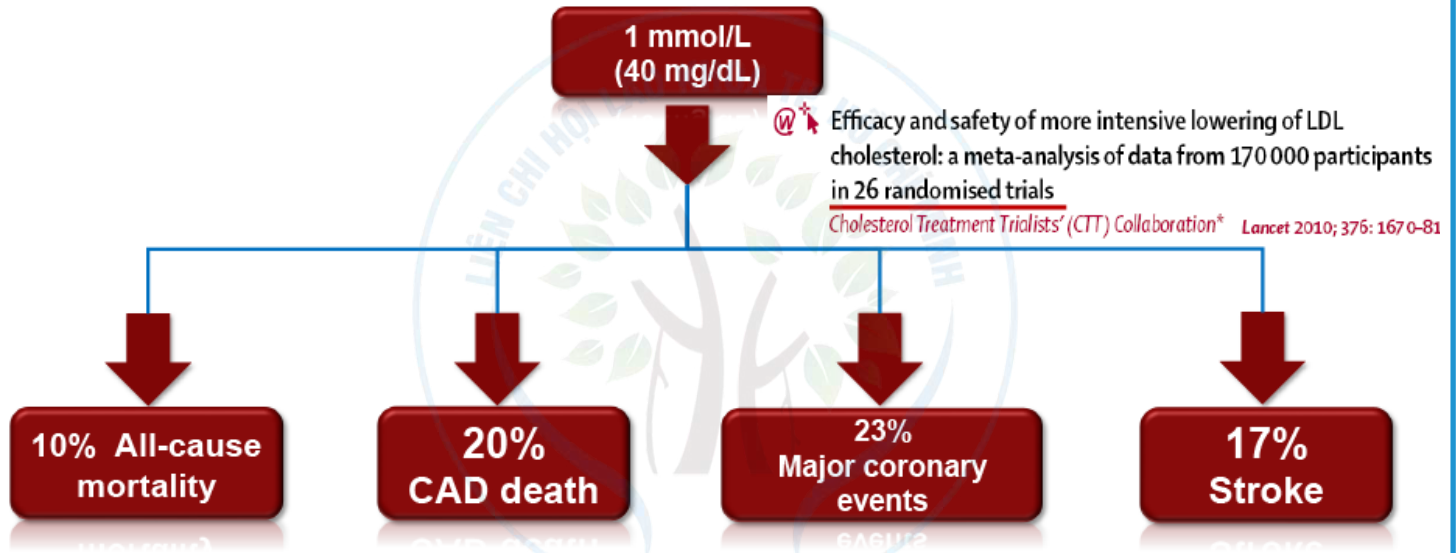
## Cholesterol and atherosclerosis

- LDL-C is strongly associated with an increased risk of atherosclerosis and CVD events

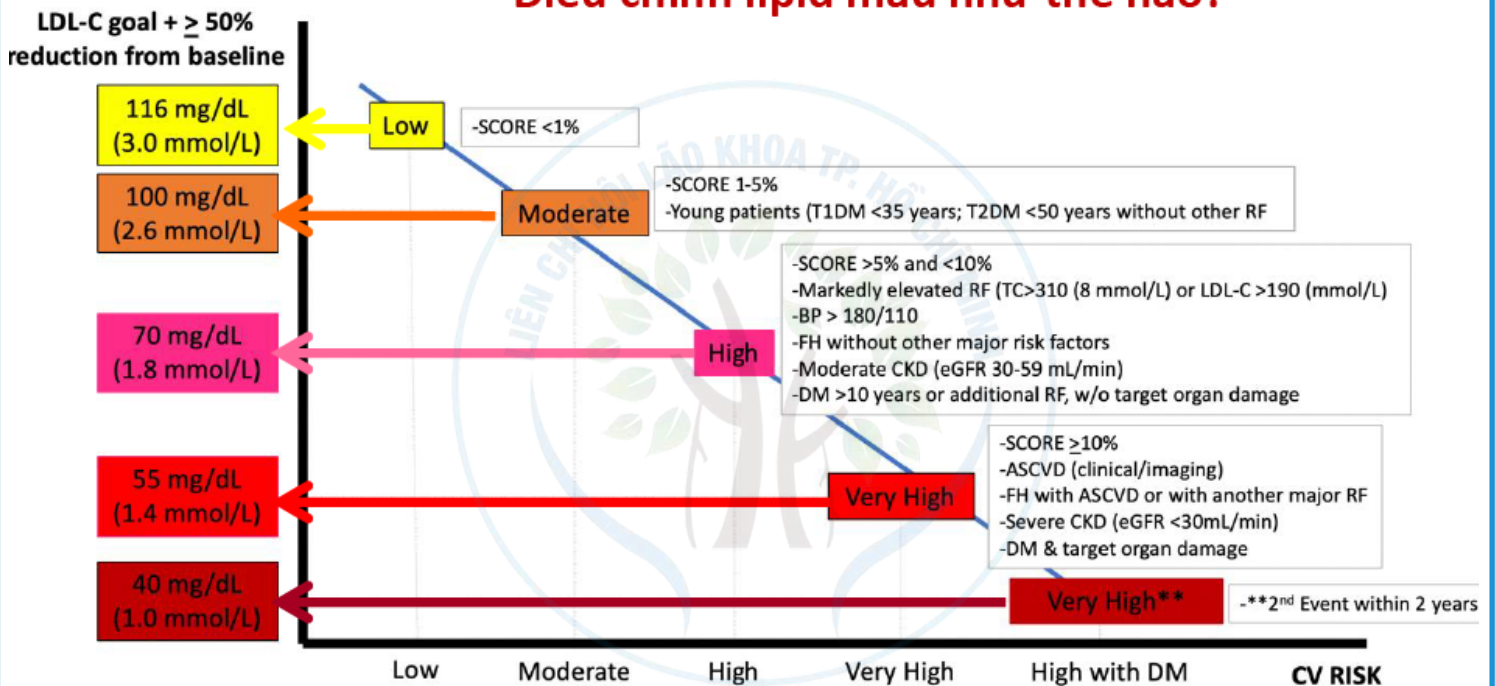
**1% decrease in  
LDL-C reduces CHD  
risk by 1%<sup>1</sup>**

1.Grundy SM *et al. Circulation.* 2004; 110: 227–39. 2.Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JD *et al. Circulation* 1989; 79: 8-15.  
3.Boden W. *American Journal of Cardiology* 2000; 86 (suppl): 19L-22L. 4.Manninen V, Elo O, Frick MH *et al. JAMA* 1988; 260:641-651.  
5.Rubins HB, Robins S, Collins D *et al. N Engl J Med* 1999; 341:410-418

## LDL-C và statin

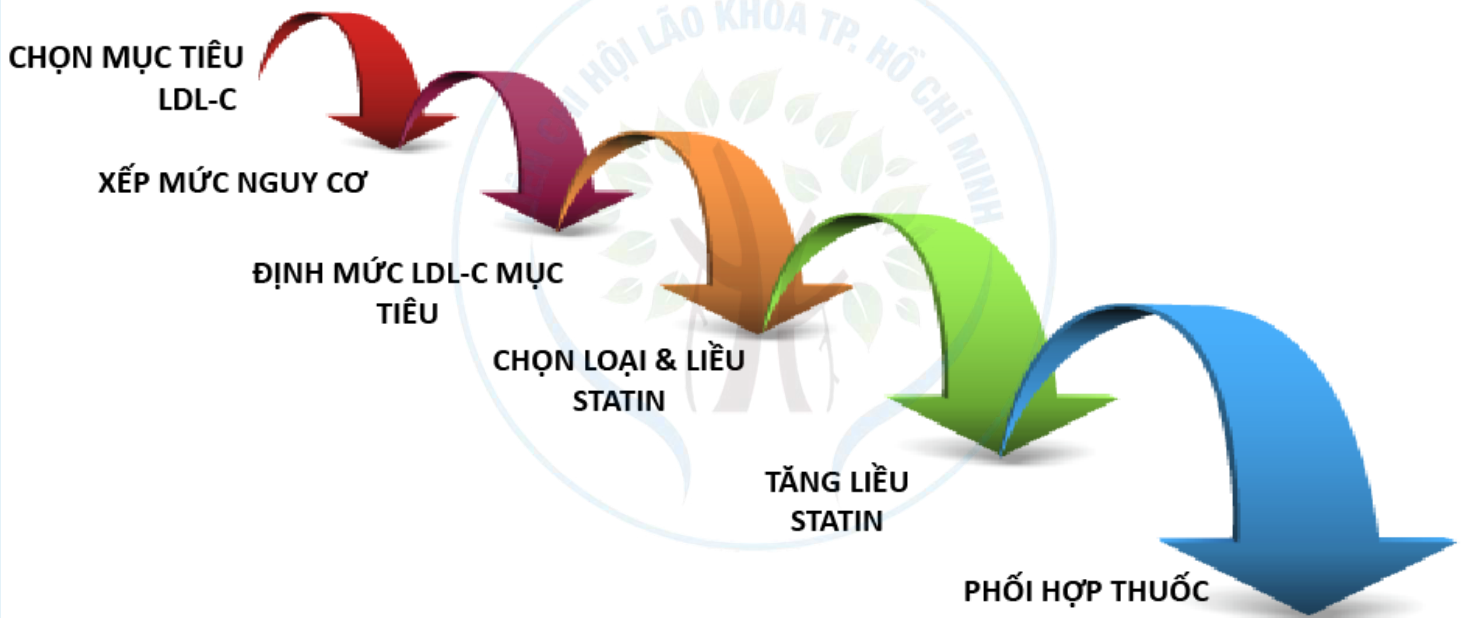


## Điều chỉnh lipid máu như thế nào?



\*Adapted from slideset available on [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines) which is from 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk

## CÁC BƯỚC ĐIỀU TRỊ RLLM



## Kết quả LDL-C mục tiêu đạt được

# LDL-Cholesterol

2008/2009 vs 2013/2014



### Patients achieving LDL <1.8 mmol/L (70 mg%)

	4 months	12 months	41 months
Lipid goal attainment, % n=267	36.7	23.4	14.5
	<b>DYSIS n=8,220</b>	<b>DYSIS II<sub>CAD</sub> n=4,000</b>	<b>p-value</b>
<b>LDL &lt;70 mg/dl</b>	<b>20.1 %</b>	<b>28.2 %</b>	<b>&lt;0.01</b>
LDL <100 mg/dl	53.9 %	70.0 %	<0.01
LDL <115 mg/dl	68.6 %	83.2 %	<0.01

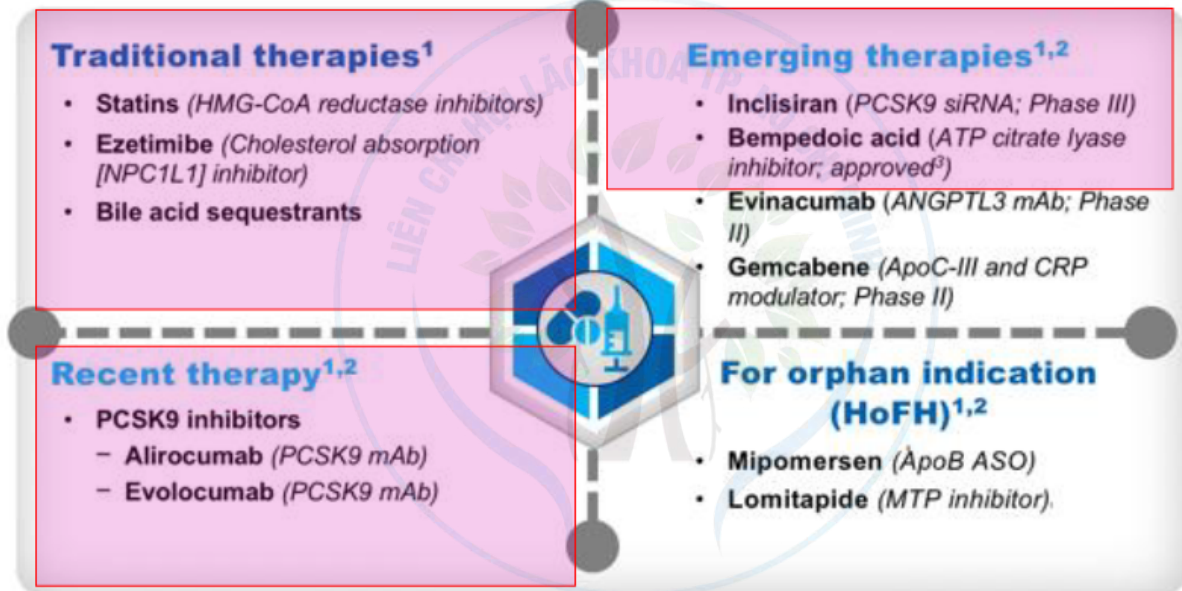
Gitt AK, Lautsch D, Horack M, et al., ESC 2016, Rome

Chin CW, et al. *Clin Med Insights Cardiol.* 2013;7:51-57.



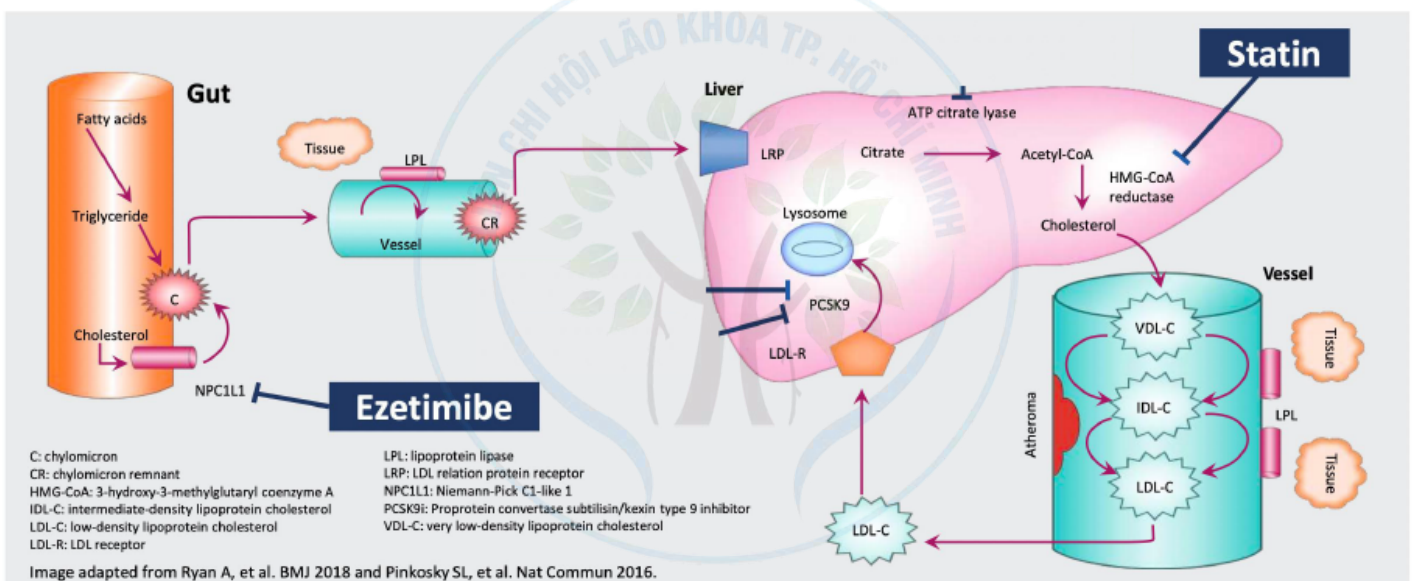
# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

**Available lipid-lowering treatments are limited, a series of novel therapies is under development**



1. Hegele RA and Tsimikas S. *Circ Res.* 2019;124:386-404; 2. Takata K and Nicolls SJ. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19:113-31; 3. [GloboNewsWire.com/news-release/2020](https://www.globenewswire.com/news-release/2020) (Accessed on Nov 2020)

## Numerous targets have been explored to lower LDL-C



# 1 The CLEAR Outcomes Trial

Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen

Steven E. Nissen MD MACC  
On behalf of the CLEAR investigators

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

S.E. Nissen, A.M. Lincoff, D. Brennan, K.K. Ray, D. Mason, J.J.P. Kastelein, P.D. Thompson, P. Libby, L. Cho, J. Plutzky, H.E. Bays, P.M. Moriarty, V. Menon, D.E. Grobbee, M.J. Louie, C.-F. Chen, N. Li, L.A. Bloedon, P. Robinson, M. Horner, W.J. Sasiela, J. McCluskey, D. Davey, P. Fajardo-Campos, P. Petrovic, J. Fedacko, W. Zmuda, Y. Lukyanov, and S.J. Nicholls, for the CLEAR Outcomes Investigators\*

ABSTRACT

**BACKGROUND**

Bempedoic acid, an ATP citrate lyase inhibitor, reduces low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and is associated with a low incidence of muscle-related adverse events; its effects on cardiovascular outcomes remain uncertain.



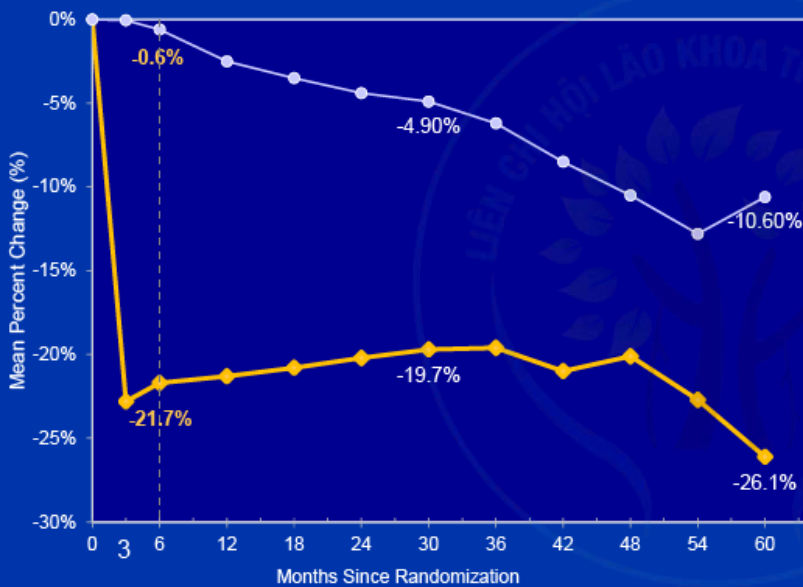
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



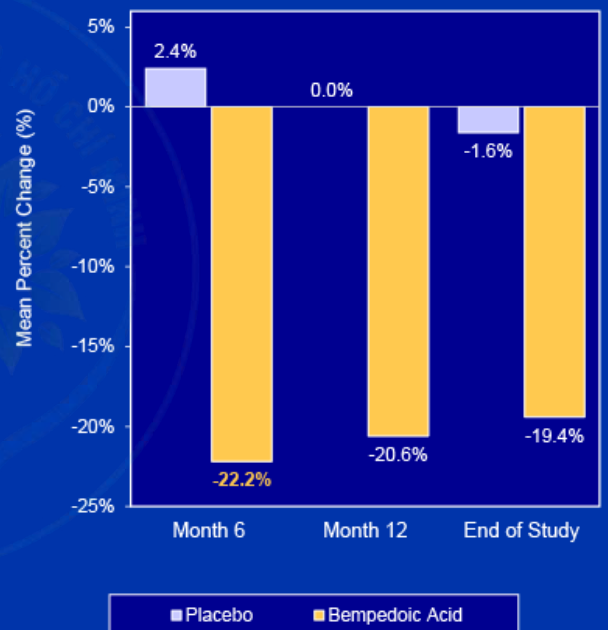
WORLD HEART FEDERATION

## Effect of Trial Regimens on LDL-C and hsCRP

Percent Change in LDL-C over Time

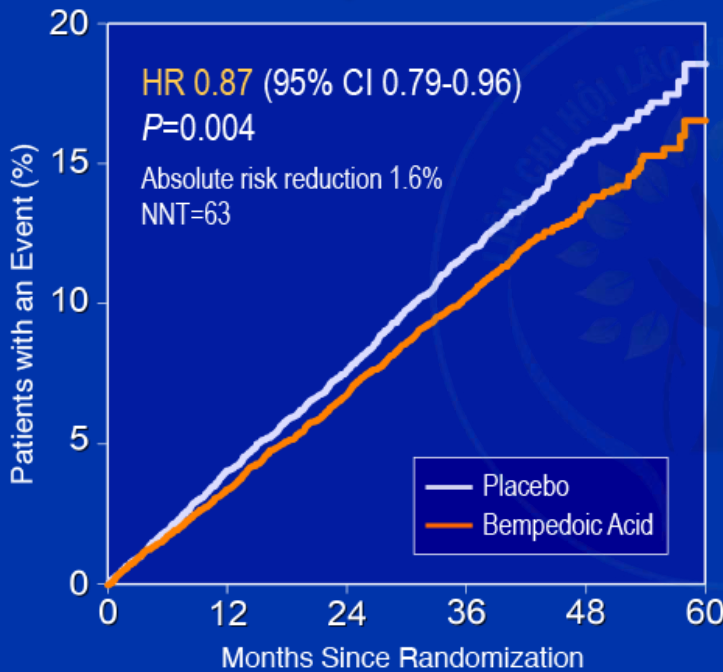


Percent Change in hsCRP

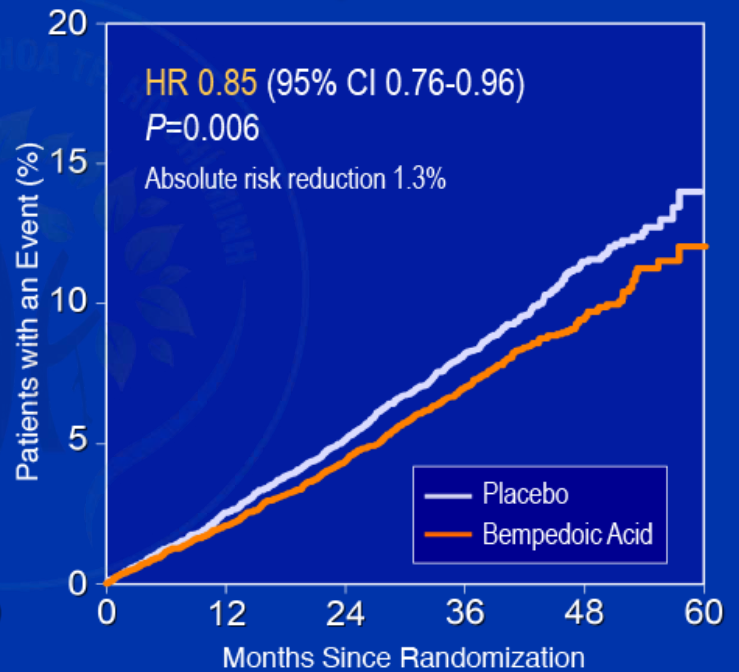


## Primary and First Key Secondary Cardiovascular End Points

### 4-component MACE

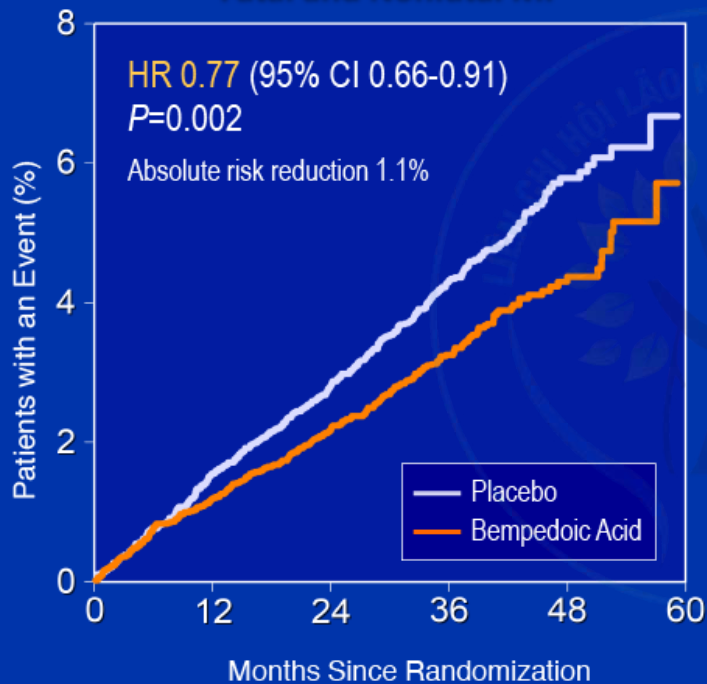


### 3-component MACE

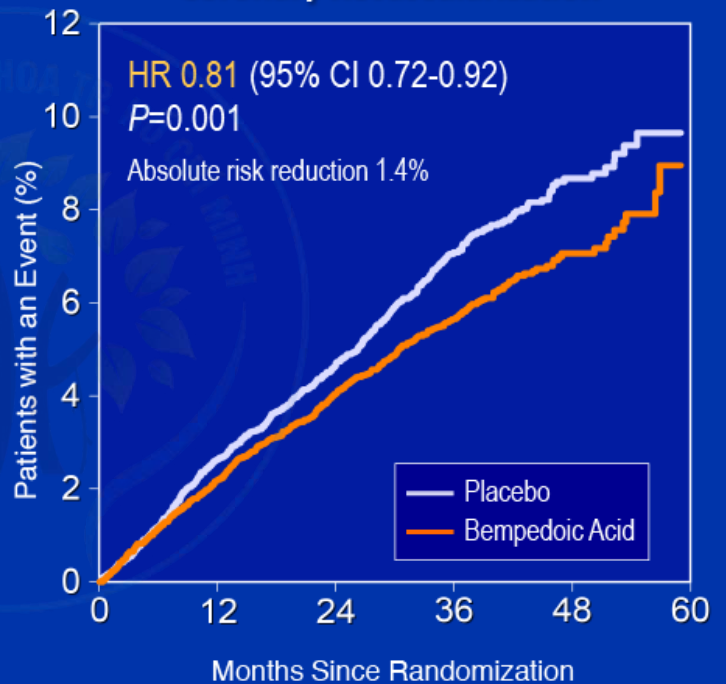


## Key Secondary End Point: MI and Coronary Revascularization

### Fatal and Nonfatal MI

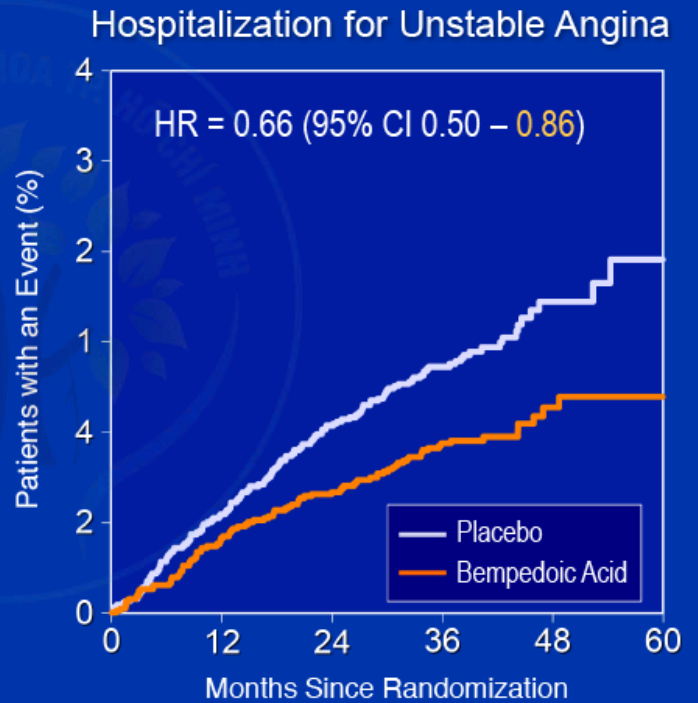
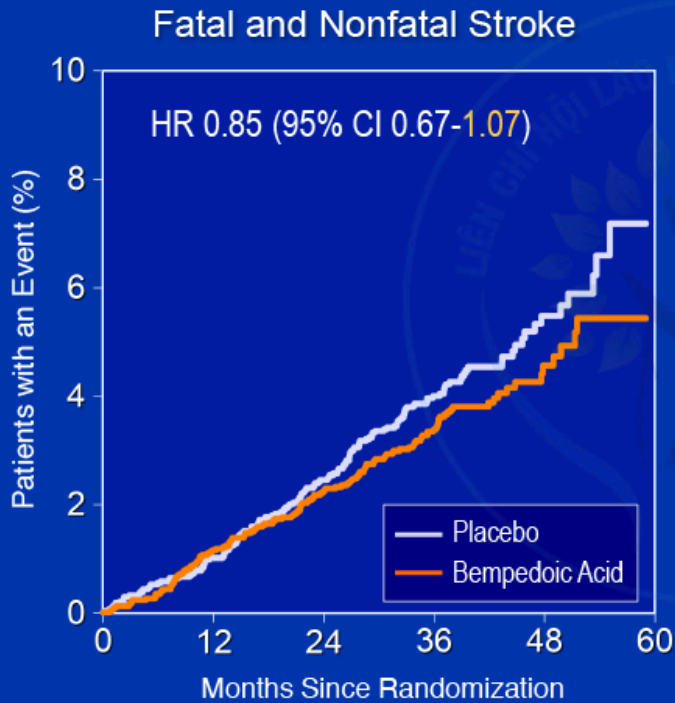


### Coronary Revascularization

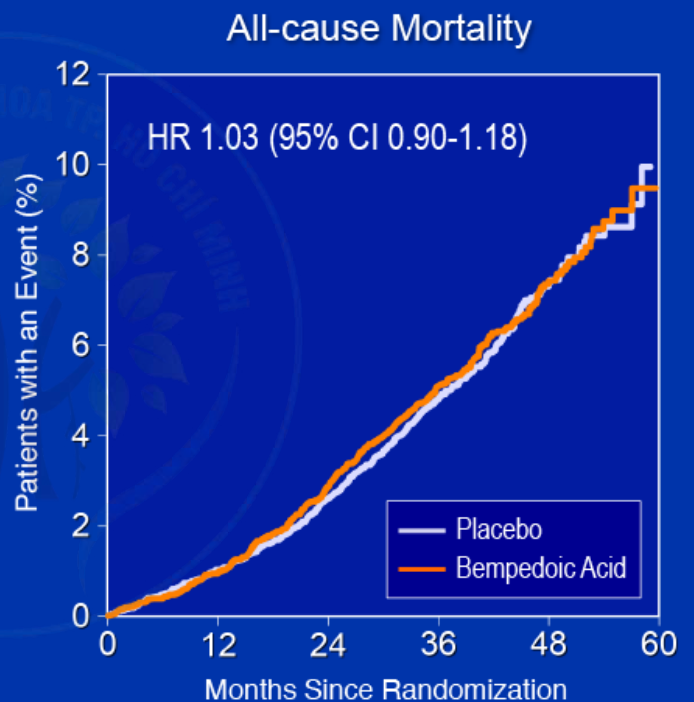
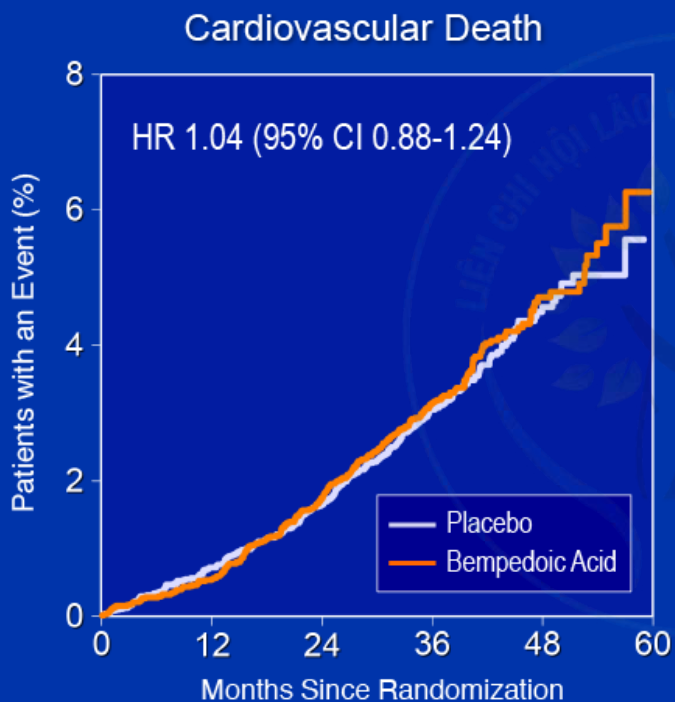




## Effect on Stroke and Hospitalization for Unstable Angina



## Effects of Trial Regimens on Mortality End Points





## Investigator-Reported Adverse Effects

Characteristic	Bempedoic Acid N=7001	Placebo N=6964
Serious Treatment Emergent Adverse event	25.2%	24.9%
Adverse event leading to drug discontinuation	10.8%	10.4%
Any muscle disorder	15.0%	15.4%
New onset diabetes	16.1%	17.1%
Elevated hepatic enzymes	4.5%	3.0%
Prespecified renal events	11.5%	8.6%
Gout	3.1%	2.1%
Cholelithiasis	2.2%	1.2%
Adjudicated tendon rupture	1.2%	0.9%

## 2] Efficacy and Safety of the Oral PCSK9 Inhibitor, MK-0616, a Macrocyclic Peptide, in the Treatment of Hypercholesterolemia: DAVID-PCSK9 A Phase 2b Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial

**Speaker: Christie M. Ballantyne, MD<sup>1</sup>**

*on behalf of Puja Banka, MD<sup>2</sup>; Gustavo Mendez, MD<sup>3</sup>; Raymundo Garcia, MD<sup>4</sup>; Julio Rosenstock, MD<sup>5</sup>; Anthony Rodgers, MS<sup>2</sup>; Geraldine Mendizabal, MD<sup>2</sup>; Yale Mitchel, MD<sup>2</sup>; Alberico L. Catapano, MDhc, PhD<sup>6,7</sup>*

<sup>1</sup>Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; <sup>2</sup>Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; <sup>3</sup>Hospital Angeles Xalapa, Xalapa, Veracruz, México; <sup>4</sup>Unidad Biomedica Avanzada Monterrey, Monterrey, Nuevo León, Mexico; <sup>5</sup>Velocity Clinical Research at Medical City, Dallas, TX, USA; <sup>6</sup>University of Milan; <sup>7</sup>IRCCS Multimedica, Milan, Italy

Speaker Twitter Handle: @CBallantyneMD

**ACC.23**  
TOGETHER WITH  
**WCC**



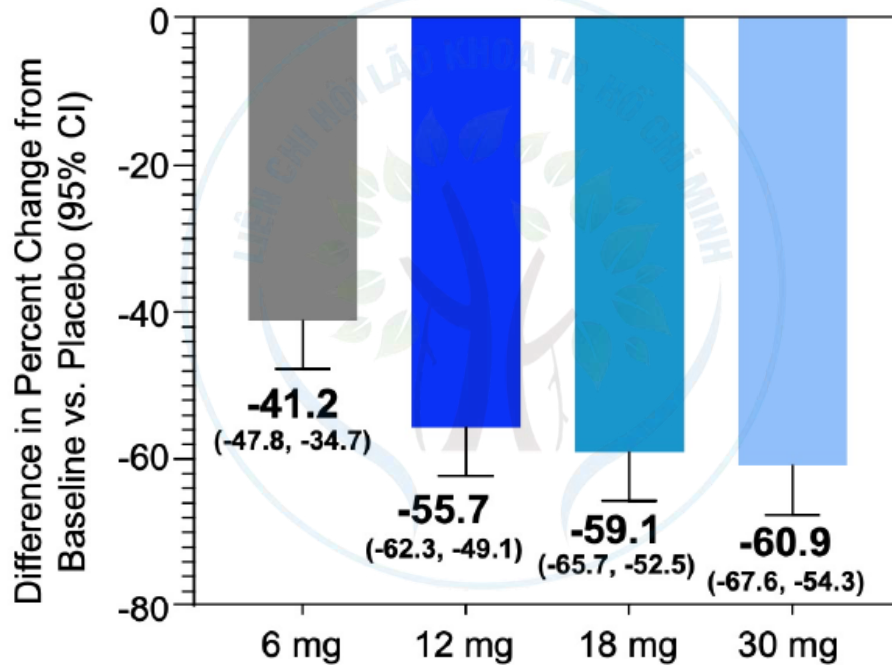
AMERICAN  
COLLEGE OF  
CARDIOLOGY



WORLD  
HEART  
FEDERATION

# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

## Hiệu quả sau 8 tuần



## Results – Safety and Tolerability Over 16 Weeks

	MK-0616				Placebo (n=75)
	6 mg (n=77)	12 mg (n=76)	18 mg (n=76)	30 mg (n=76)	
<b>n (%) of participants with:</b>					
≥1 AE	34 (44.2)	30 (39.5)	33 (43.4)	32 (42.1)	33 (44.0)
Discontinued Intervention due to an AE	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)
Serious AEs	1 (1.3)	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)
Moderate or severe AEs	10 (13.0)	9 (11.8)	10 (13.2)	12 (15.8)	11 (14.7)
Study intervention-related AEs*	6 (7.8)	11 (14.5)	11 (14.5)	8 (10.5)	8 (10.7)
Deaths**	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = Adverse Event

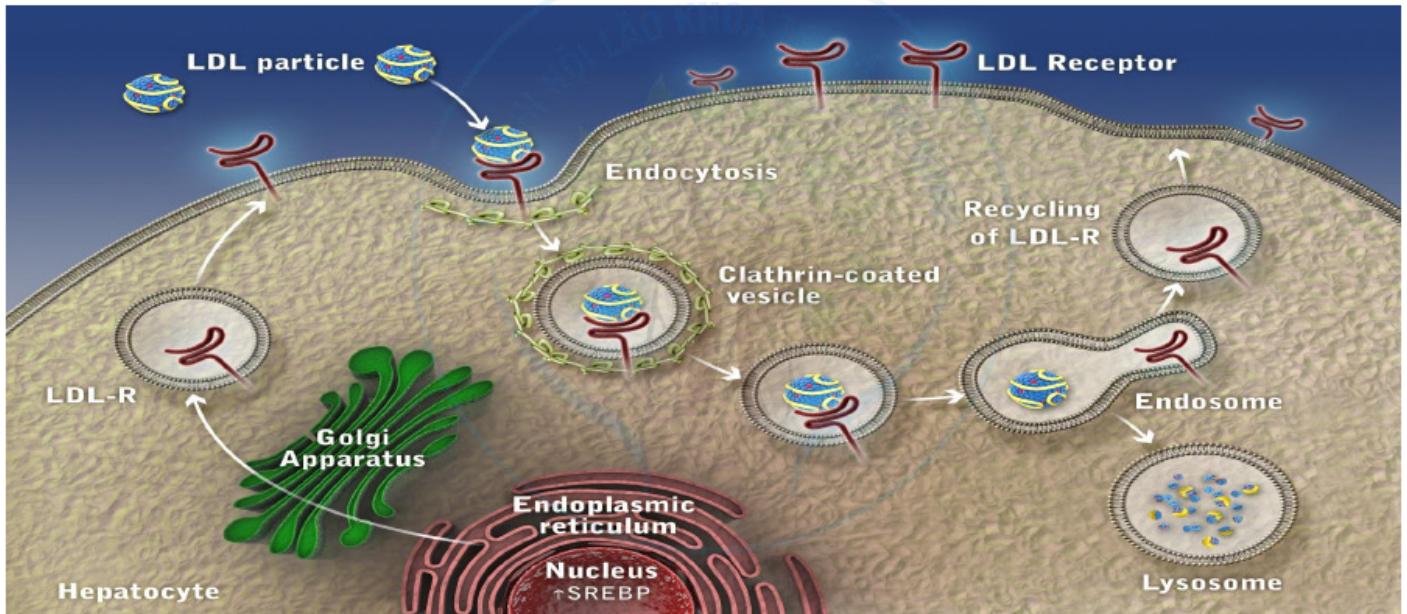
\* Deemed by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to study intervention

\*\* There was one death that was the result of a traffic accident



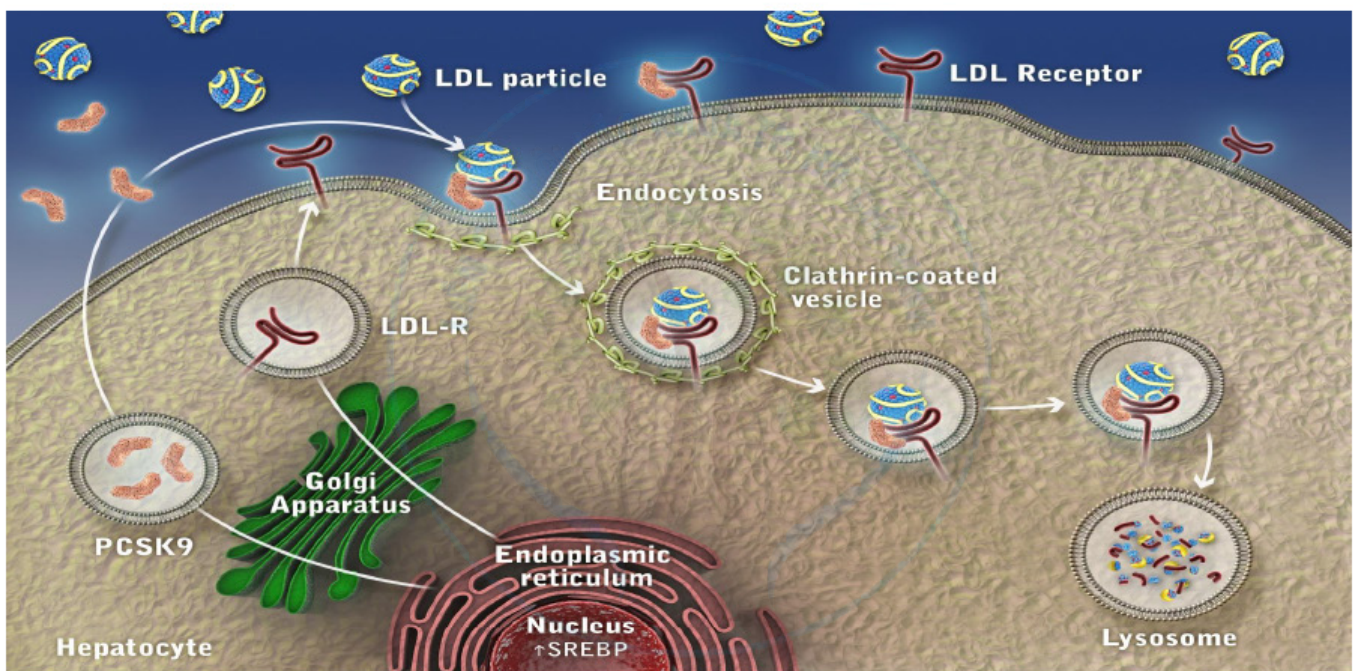
3

## LDL receptor



21

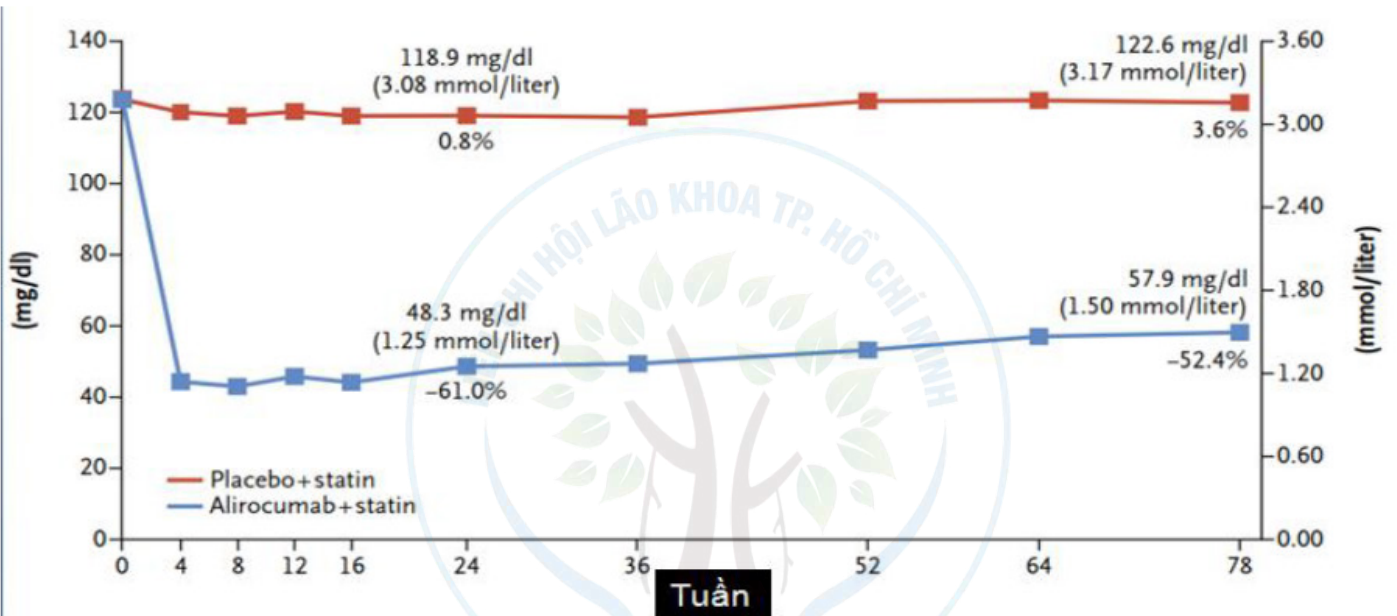
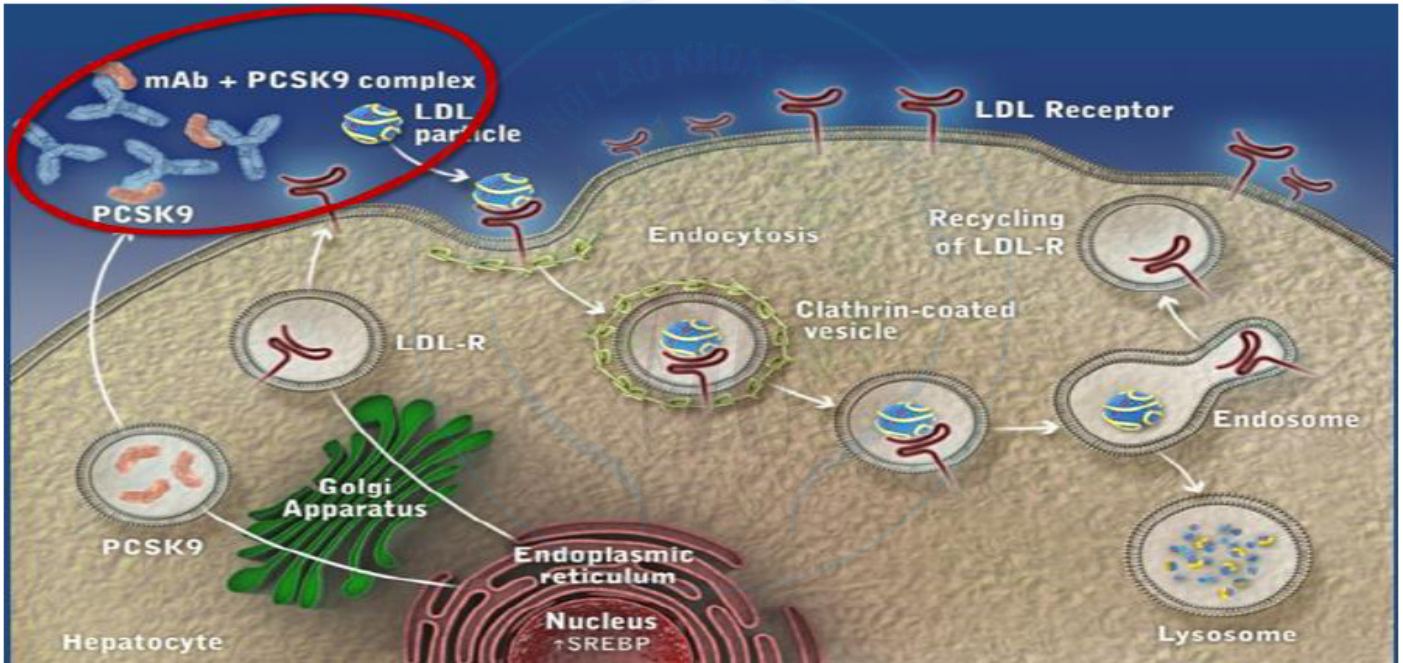
## PCSK9



22



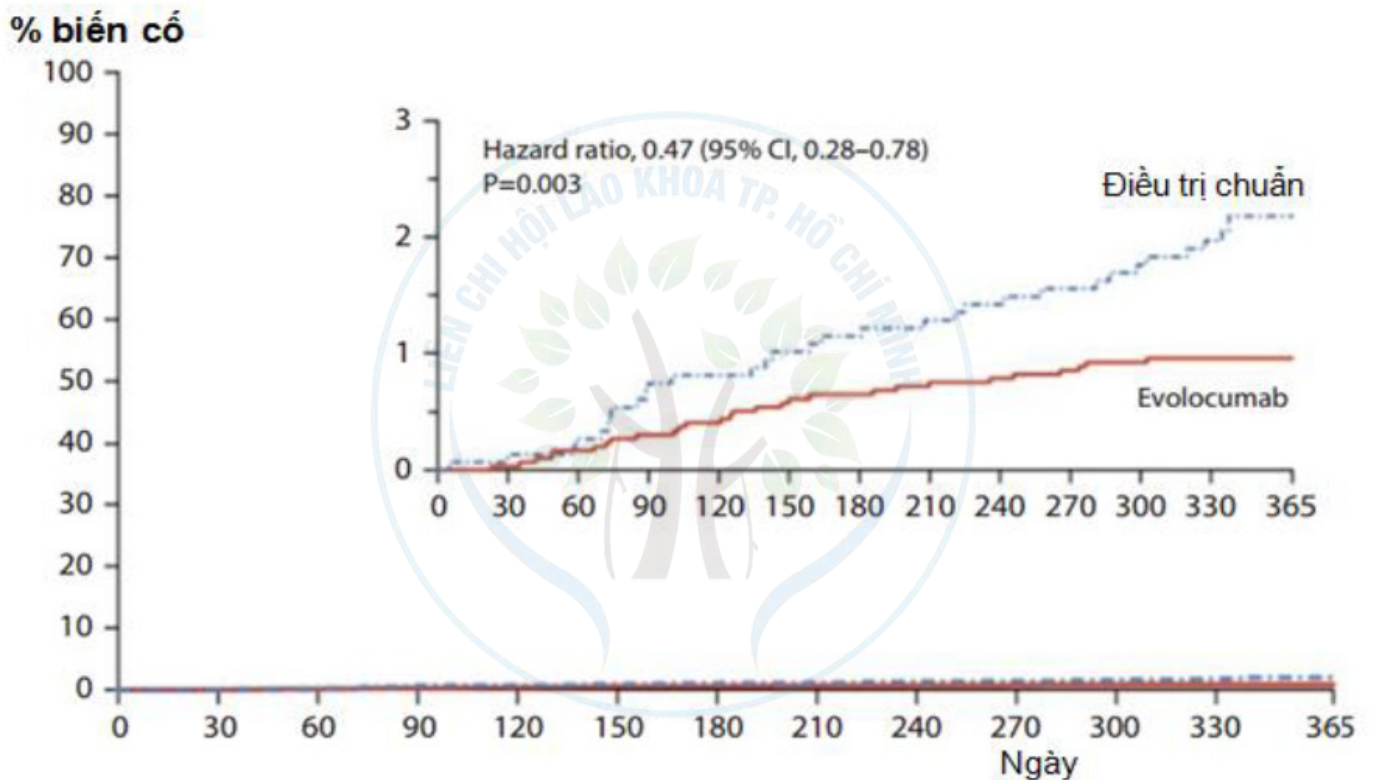
## PCSK9 inhibitor



Trên nền tảng của Statin



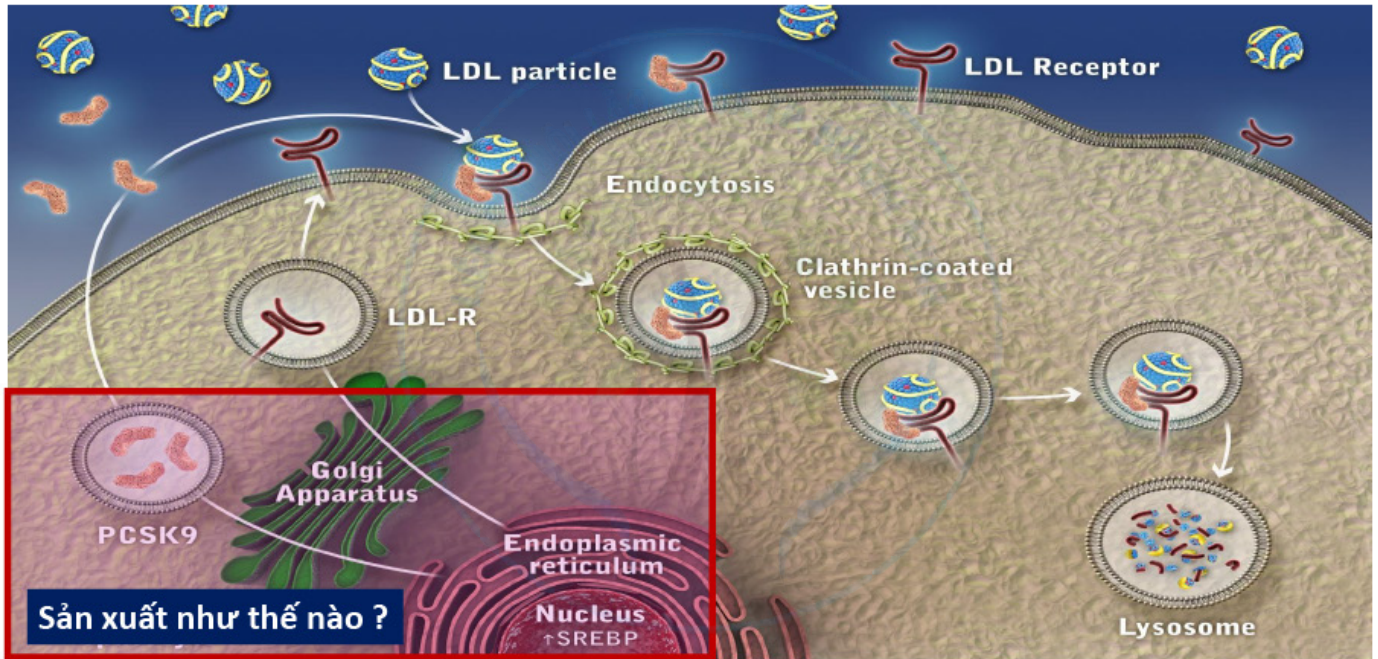
**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023  
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH**



**Ức chế PCSK9 sản có bằng kháng thể đơn dòng  
→ KQ tốt → Đã có KC sử dụng**

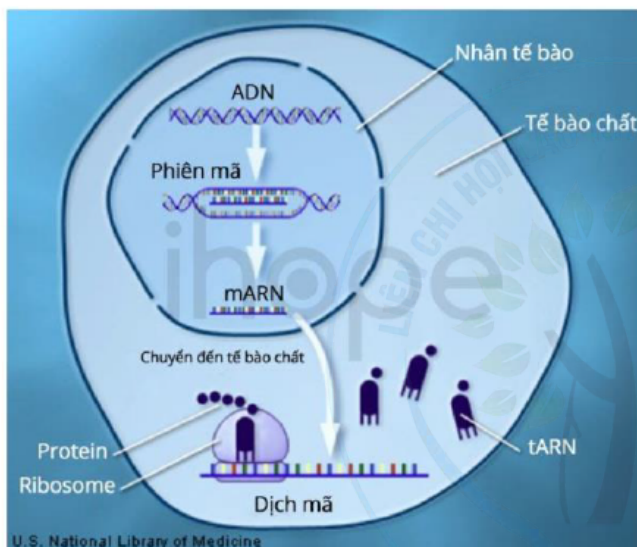
**Có thể làm giảm sự tạo ra PCSK9 hay không ?**

## Sản xuất PCSK9



27

## Quá trình sản xuất protein



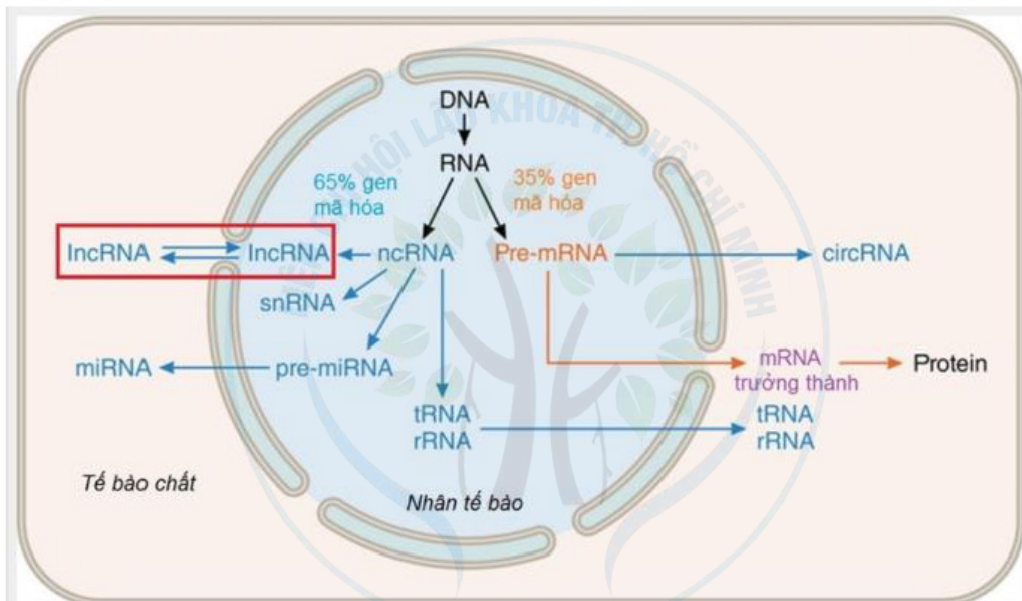
Ảnh: Quá trình sản xuất protein  
Nguồn: U.S. National Library of Medicine

Hành trình từ gen đến protein gồm hai bước chính: **phiên mã** và **dịch mã**.

- **Phiên mã**: chuyển thông tin từ ADN ra mARN
- **Dịch mã (đọc mã)**: Ribosome đọc mã của mARN để tạo ra acid amin

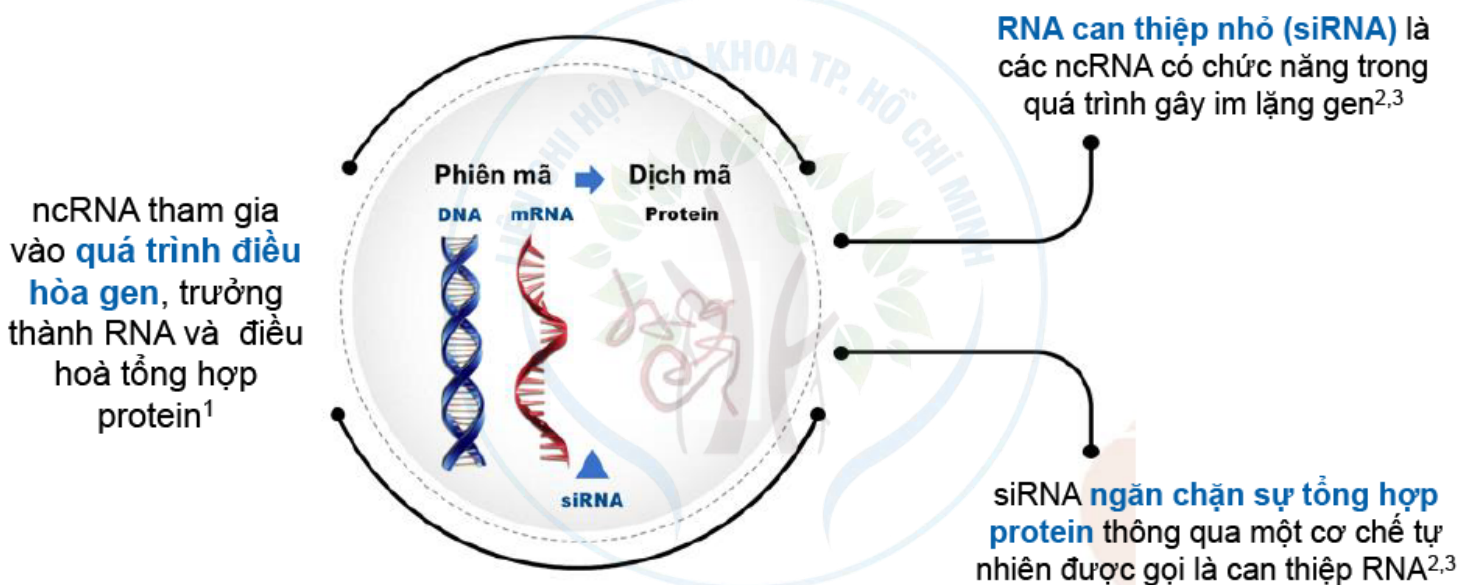
mARN = ARN thông tin (mang thông tin từ AND ra khỏi nhân tế bào)

## Non-coding RNA



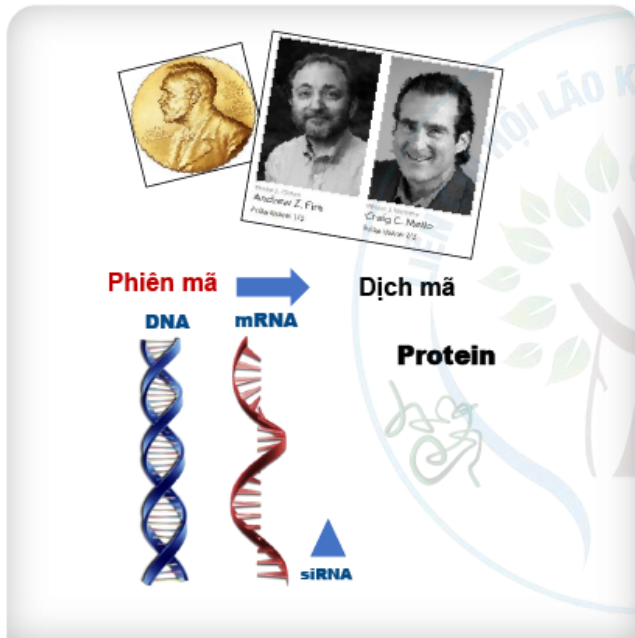
Hình 1: Sự tham gia của các RNAs không mã hóa trong việc truyền thông tin di truyền. Các RNAs không mã hóa như IncRNA, miRNA, tRNA, rRNA, circRNA... hoạt động cả trong nhân tế bào và tế bào chất.

## Gene tổng hợp Protein Non-coding RNA (ncRNA)





## Liệu pháp RNA nhỏ tổng hợp



Năm 2006, Andrew Fire và Craig Mello được trao giải Nobel Sinh lý Y học vì phát hiện RNAi, khởi đầu cho kỷ nguyên điều trị dựa vào RNA (thuốc đặc trị)<sup>1</sup>

Liệu pháp RNA khai thác con đường sinh học tự nhiên của RNAi để điều chỉnh biểu hiện của các gen cụ thể<sup>2</sup>

Tiến bộ trong liệu pháp RNA tập trung vào việc làm im lặng gen bằng cách sử dụng ncRNA ngăn tổng hợp, bao gồm siRNA, để điều chỉnh và / hoặc im lặng các gen mục tiêu<sup>2,3</sup>

SiRNA tổng hợp nhắm mục tiêu là một chuỗi nucleotide mRNA cụ thể và về mặt lý thuyết có thể nhắm bất kỳ gen nào quan tâm<sup>2</sup>

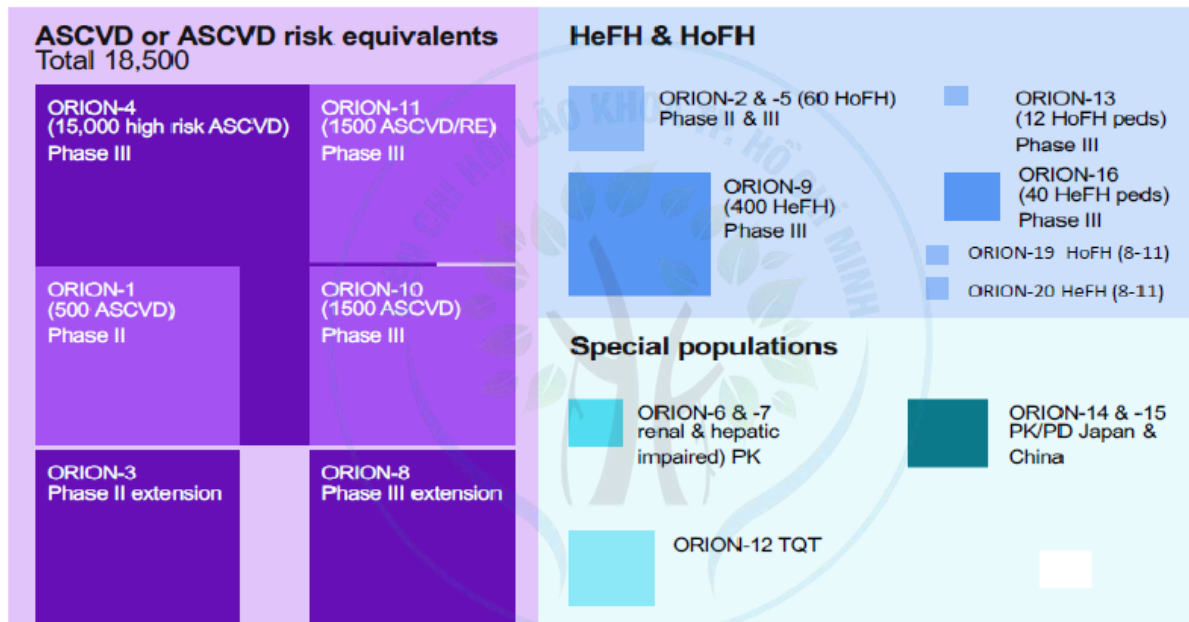
## Inclisiran là gì? RNA can thiệp nhỏ

### Inclisiran

- RNA can thiệp nhỏ (siRNA) tổng hợp, liên hợp với triantennary GalNAc carbohydrate<sup>1,2</sup>
- Sử dụng cơ chế can thiệp RNA tự nhiên để ngăn chặn sự dịch mã của PCSK9 bằng cách giáng hóa PCSK9 mRNA<sup>2</sup>



## Tổng quan chương trình phát triển lâm sàng ORION



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; 4. Rand TA, et al. *Cell.* 2005;123:621-629

## Phân tích gộp các RCT “ORION pha III”

- Đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của inclisiran 284 mg\* so với placebo trong một phân tích gộp số liệu của tất cả các TNLS pha III

\*Inclisiran 284 mg tương đương với Inclisiran natri 300 mg.

1. Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520-30; 2. Rav KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-19

## Phân tích gộp ORION pha III: tiêu chí đầu vào

### Tiêu chí nhận vào từng NC cụ thể

ORION-9	ORION-10	ORION-11
Tăng lipid máu gia đình di truyền <sup>1</sup>	Bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (bệnh mạch vành, mạch não và mạch ngoại biên)	Bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (bệnh mạch vành, mạch não và mạch ngoại biên)
Ổn định với chế độ ăn ít mỡ		Nguy cơ tương đương bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch <ul style="list-style-type: none"> <li>• ĐTD tít 2</li> <li>• Nguy cơ 10 năm <math>\geq 20\%</math></li> </ul>
LDL-C $\geq 100$ mg/dL	LDL-C $\geq 70$ mg/dL	Tăng lipid máu gia đình di truyền <sup>1</sup>
		LDL-C $\geq 70$ mg/dL / $\geq 100$ mg/dL khi có nguy cơ tương đương

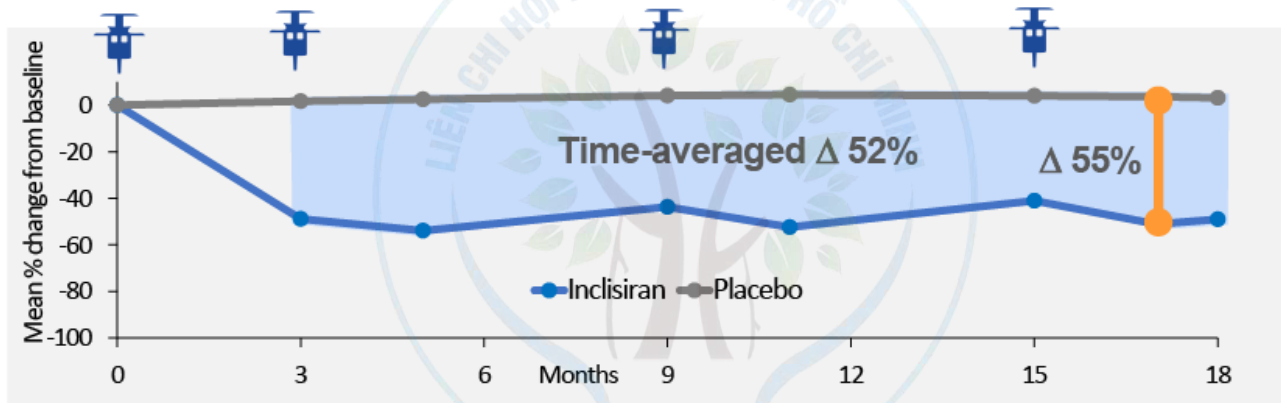
1. Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30; 2. Ray KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.

35

## Phân tích gộp ORION pha III: hiệu quả

### Hiệu quả mạnh và bền vững trong 18 tháng

- Phần trăm thay đổi LDL-C theo thời gian – giá trị quan sát thấy ở BN ITT



giá trị P cho giả dược - inclisiran so sánh tại mỗi thời điểm  $< 0,0001$

1. Tất cả các khoảng tin cậy 95% nhỏ hơn  $\pm 2\%$  và do đó không hiển thị bên ngoài điểm dữ liệu

Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30; 2. Ray KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.

## Phân tích gộp ORION pha III: hiệu quả

### Ảnh hưởng đến các thông số lipid khác

% thay đổi từ mức cơ bản đến ngày 510		Giả dược		Inclisiran	Giá trị P
Dân số ITT <sup>1</sup>	các giá trị nhập vào <sup>2</sup>	N=1827		N=1833	
PCSK9	Mean %	+ 14.8	<b>-83%</b>	- 68.2	<0.0001
Cholesterol toàn phần	Mean %	+ 2.9	<b>-32%</b>	- 29.5	<0.0001
Non HDL-C	Mean %	+ 3.6	<b>-46%</b>	- 42.8	<0.0001
ApoB	Mean %	+ 1.7	<b>-42%</b>	- 40.2	<0.0001
Lp (a) (day 540)	Median %	+ 0.7	<b>-20%</b>	- 19.5	<0.0001 <sup>3</sup>

1. Tất cả các BN ngẫu nhiên 2: Chỉ định sử dụng một mô hình hỗn hợp cho các biện pháp lặp đi lặp lại 3: Xét nghiệm không tham số; không được chỉ định

Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30; 2. Ray KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.

## Phân tích gộp ORION pha III: An toàn

### Hồ sơ biến cố bất lợi tương tự như giả dược

Điều trị biến cố bất lợi khẩn cấp (TEAE)	Placebo		Inclisiran	
Dân số an toàn <sup>1</sup> – AEs trong ≥5% BN <sup>2</sup>	N = 1822		N = 1833	
BN với ít nhất 1 TEAE	1409	(77.3%)	1430	(78.0%)
Biến cố bất lợi do ĐTĐ	207	(11.4%)	212	(11.6%)
Viêm mũi họng	134	(7.4%)	140	(7.6%)
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	103	(5.7%)	105	(5.7%)
Tăng HA	104	(5.7%)	104	(5.7%)
Đau khớp	72	(4.0%)	91	(5.0%)
TEAE chỗ tiêm định nghĩa theo protocol	12	(0.7%)	91	(5.0%)

## FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults

### 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Content current as of:  
12/22/2021

Regulated Product(s)  
Drugs

4.6.3.1.2. Drugs for treatment of dyslipidaemias. The currently available lipid-lowering drugs include inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (statins), fibrates, bile acid sequestrants, selective cholesterol absorption inhibitors (e.g. ezetimibe), and—more recently—PCSK9 inhibitors. Bempedoic acid, an oral cholesterol synthesis inhibitor, has recently been approved in several countries. Usage is mainly intended in combination with ezetimibe in patients with statin intolerance. ASCVD outcome trials are not expected before the end of 2022. Additionally, inclisiran, a new small interfering ribonucleic acid, has shown to reduce LDL-C by 50–55% when applied subcutaneously twice a year. These results were obtained either on top of statin or without other lipid-lowering therapies, and with almost no side-effects. Inclisiran has been approved in several European countries.

#### Action

FDA has approved Leqvio (inclisiran) injection as a treatment to be used along with diet and maximally tolerated statin therapy for adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) who require additional lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Leqvio works to reduce circulating levels of LDL-C, commonly known as “bad cholesterol.”

Leqvio is approved at a 284 mg dose administered as an initial under-the skin injection, a second dose at three months, and continued treatment once every six months after that point.

FDA approved – 22<sup>nd</sup> December 2021

European Heart Journal (2021) 00, 1–111. doi: 10.1093/eurheartj/ehab-484  
<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>

## Kết luận

- Giảm LDL-C bằng statin: giảm biến cố, tử vong do bệnh TMXV
- LDL-C mục tiêu ngày càng nghiêm ngặt, khó đạt
- Một số ít BN không dung nạp statin
- Điều trị thường dùng (Statin, Ezetimibe) là không đủ cho thực hành
- Bempedoic acid hiệu quả và an toàn cho BN không dung nạp statin
- Triển vọng lớn cho PCSK9i dạng uống
- INCLISIRAN:
  - Ức chế tạo ra PCSK9
  - Hiệu quả giảm LDL-C và các thành tố gây XVĐM là tuyệt vời, hầu như không TD phụ, và thuốc đã được FDA, EMA phê duyệt sử dụng
  - Chờ đợi kết quả về kết cục lâm sàng



**Cảm ơn quý vị đã lắng nghe**