

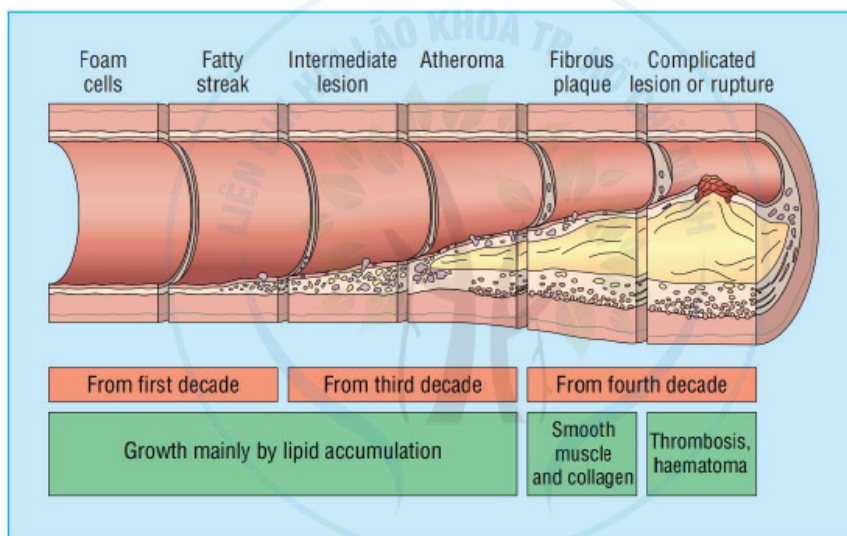
Công nghệ siRNA – Giải pháp mới kiểm soát LDL-C trên bệnh nhân Tim mạch do xơ vữa động mạch

Ts.Bs. Đỗ Văn Chiến
Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

VN2304100314

This presentation is prepared with Novartis support. References will be provided by speaker upon request

Sự Tiến triển của mảng Xơ vữa



Progressive atherosclerosis → Heart damage

Normal CRP, LpPLA₂, and MPO High CRP, LpPLA₂, and MPO High CRP, LpPLA₂, and MPO

VN2304100314

* BMJ 2003;326:1027-1030

Lợi ích của việc điều trị hạ Lipid máu sớm

LDL-C reduction can be predicted

The amount of LDL-C reduction for a given class of Lipid Lowering Therapy¹

Monotherapy is usually not adequate

Statin monotherapy, even high-intensity statin monotherapy, is not be sufficient to achieve guideline-recommended LDL-C goals in most patients²

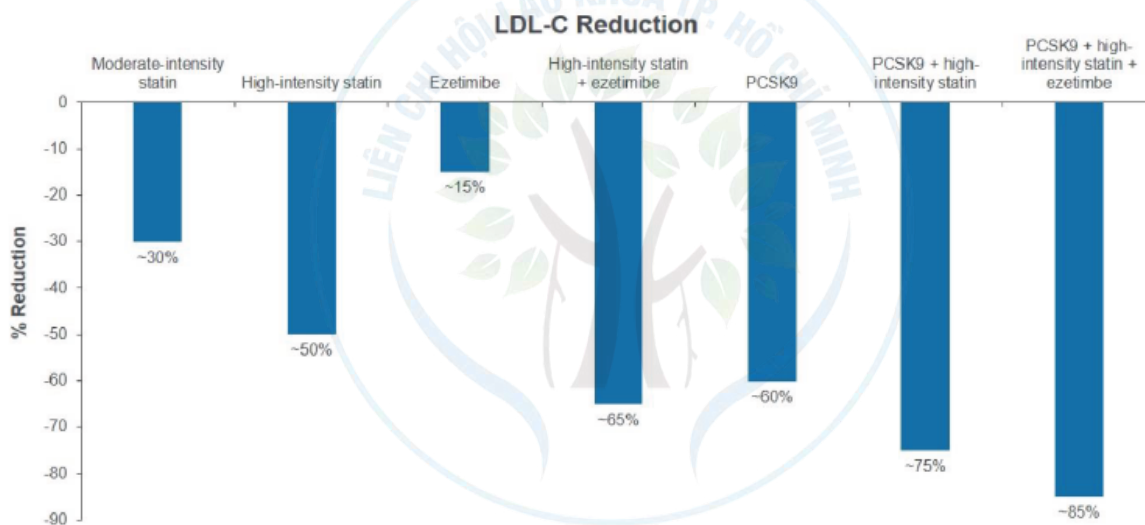
Combination therapy is better than monotherapy

Statin monotherapy, even high-intensity statin monotherapy, is not be sufficient to achieve guideline-recommended LDL-C goals in most patients³

VN2304100314

1. Mach F, et al Eur Heart J. 2020; 41:111-188;
2. Ray KK, et al. Eur Heart J. 2022; 43: 830-833;
3. Katzmann JL, et al Clin Res Cardiol. 2022; 111:243-252

Mức giảm nồng độ LDL-C trên các điều trị hạ lipid máu khác nhau



PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.
Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41:111-188.

VN2304100314

Mục tiêu điều trị LDL-C 2019 ESC/EAS Guidelines

	Low CV Risk	Moderate CV Risk	High CV Risk	Very High CV Risk
LDL-C goal, mmol/L (mg/dL)*	< 3.0 (116)	< 2.6 (100)	< 1.8 (70)	< 1.4 (55)
Criteria	<ul style="list-style-type: none"> SCORE < 1% 	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 1% and < 5% Young patients (T1D < 35 y; T2D < 50 y) with DM duration < 10 y without other risk factors 	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 5% and < 10% Markedly elevated single risk factors; in particular: TC of > 8 mmol/L (310 mg/dL), LDL-C of > 4.9 mmol/L (190 mg/dL), or BP of ≥ 180/110 mm Hg FH without other major risk factors Moderate CKD (eGFR, 30-59 mL/min) DM without target organ damage, with DM duration ≥ 10 y or other additional risk factor 	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD (clinical/imaging) SCORE ≥ 10% FH with ASCVD or with another major risk factor Severe CKD (eGFR, < 30 mL/min) DM and target organ damage: ≥ 3 major risk factors; or early onset of T1D of long duration (> 20 y)

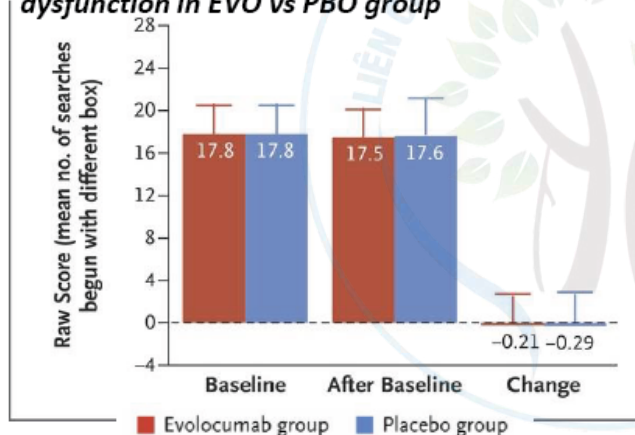
*With ≥ 50% reduction from baseline.

BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus; EAS, European Atherosclerosis Society; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESC, European Society of Cardiology; FH, familial hypercholesterolemia; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; T1D, type 1 diabetes; TC, total cholesterol.
Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41:111-188.

Nghiên cứu EBBINGHAUS: Nguy cơ Rối loạn chức năng nhận thức khi LDL-C rất thấp

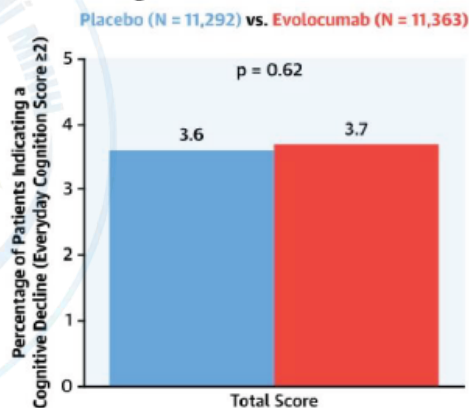
Spatial Working Memory Strategy Index of Executive Function¹:

No significant difference in cognitive dysfunction in EVO vs PBO group



Patient-Reported Cognition²:

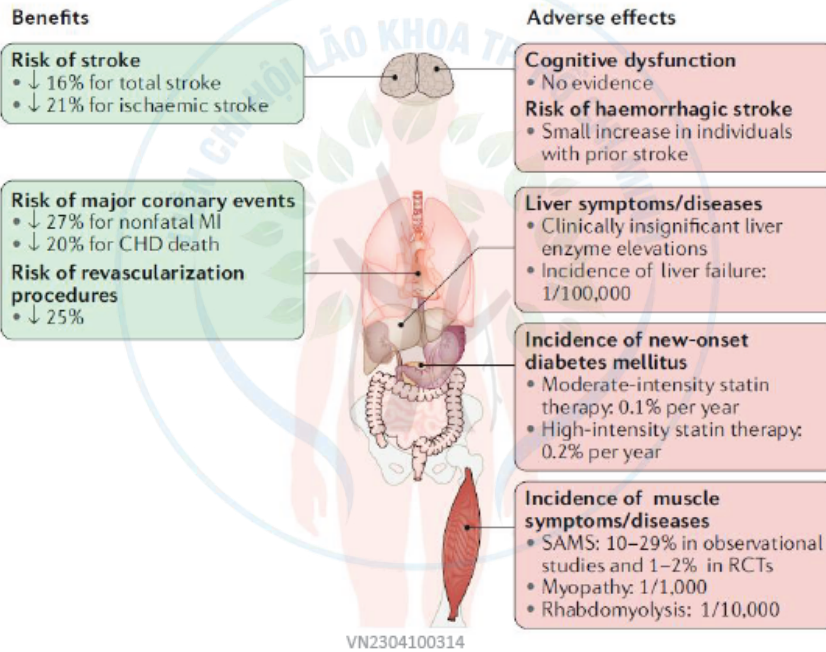
No significant impact even in patients with LDL-C < 20 mg/dL



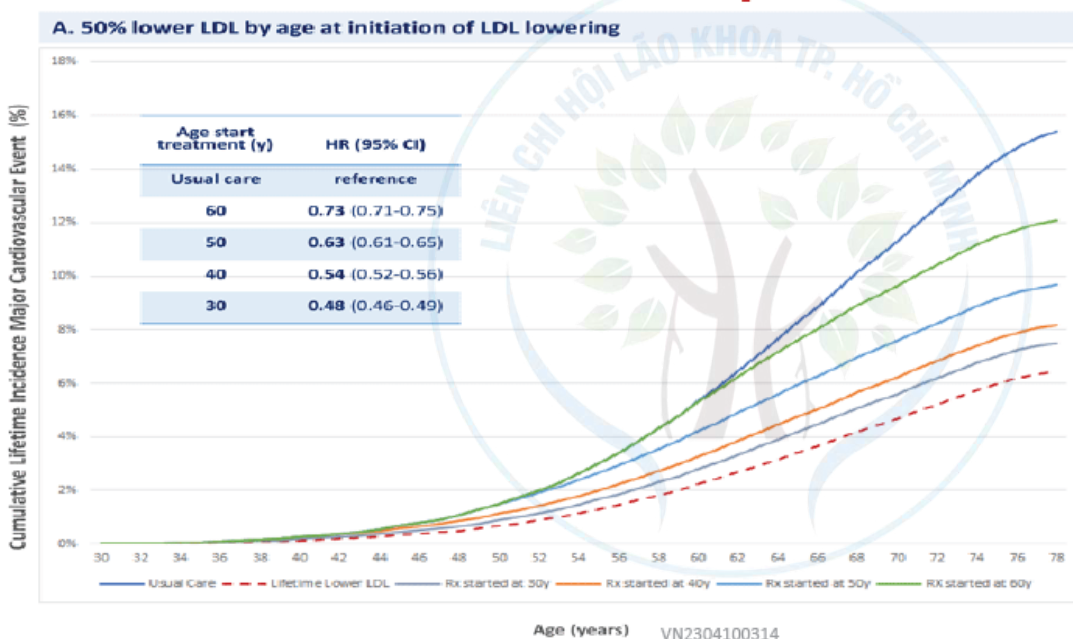
1. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2017;377:633-643.
2. Bencer B, et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2283-2293

VN2304100314

Lợi ích lâm sàng và tác dụng phụ tiềm ẩn của statin

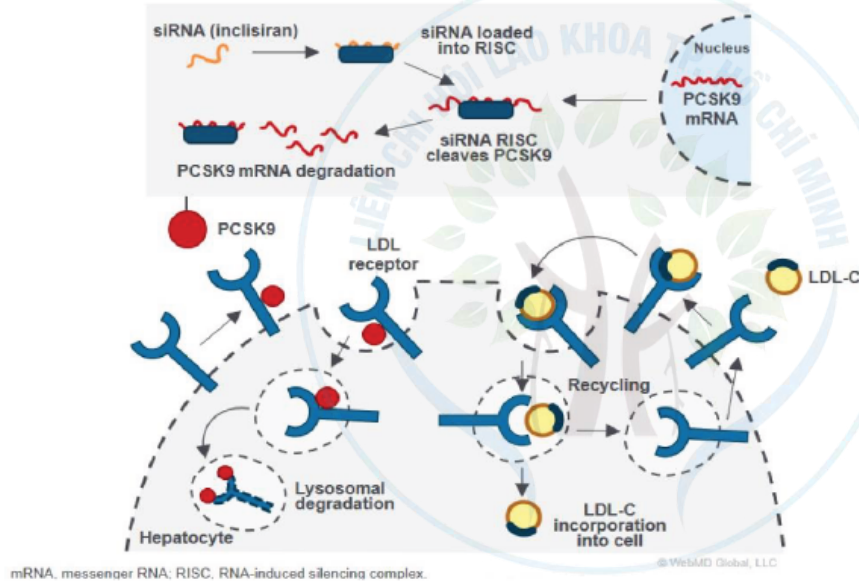


Can thiệp sớm ngăn ngừa hầu hết các biến cố Tim mạch



Earlier start of LLT results in lower MACE incidence

Công nghệ siRNA và sự giảm Protein PCSK9



- Inclisiran is a short-chain, synthetic siRNA that prevents PCSK9 protein production^{1,2}
- Specifically binds to the mRNA precursor for PCSK9 protein, which then undergoes degradation
- Reduces both intra- and extracellular PCSK9 protein levels

1. Kosmas CE, et al. *Diseases*. 2018;6:63
2. Krzysztof D, et al. *J Clin Lipidol*. 2020;14:16-27

VN2304100314

Inclisiran là gì?

Inclisiran

- RNA can thiệp nhỏ (siRNA) tổng hợp, liên hợp với triantennary GalNAc carbohydrate^{1,2}
- Sử dụng cơ chế can thiệp RNA tự nhiên để ngăn chặn sự dịch mã của PCSK9 bằng cách giáng hóa PCSK9 mRNA²

1. Witttrup J and Lieberman J. *Nat Rev Genet*. 2015;16:543-552; 2. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(4), 4019; <https://doi.org/10.3390/ijms24044019>

VN2304100314

Phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng “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. Ray 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 ¹	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">ĐTĐ tít 2Nguy cơ 10 năm $\geq 20\%$
LDL-C ≥ 100 mg/dL	LDL-C ≥ 70 mg/dL	Tăng lipid máu gia đình di truyền ¹
		LDL-C ≥ 70 mg/dL / ≥ 100 mg/dL khi có nguy cơ tương đương

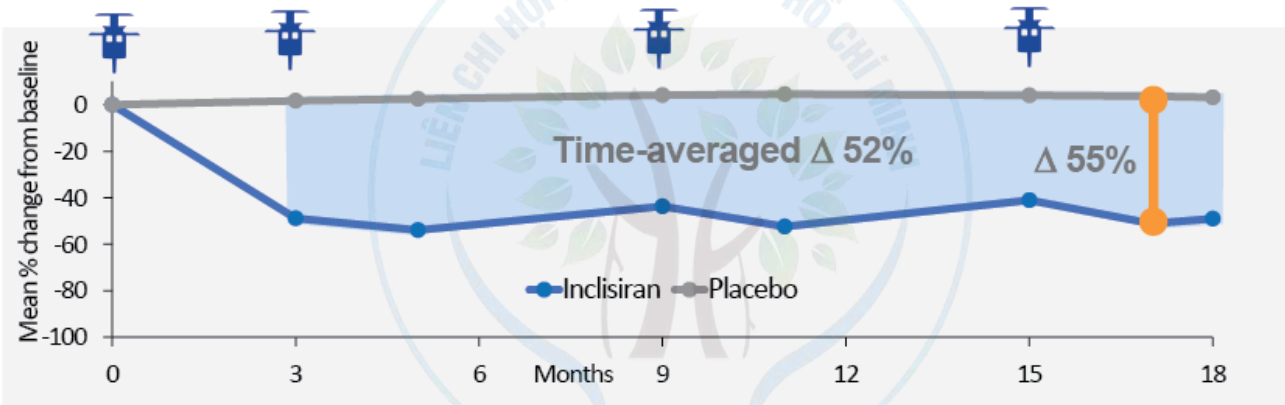
1. Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30; 2. Ray KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.

12

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 ¹ các giá trị nhập vào ²	N=1827	N=1833	
PCSK9	Mean % +14.8	-83% -68.2	<0.0001
Cholesterol toàn phần	Mean % +2.9	-32% -29.5	<0.0001
Non HDL-C	Mean % +3.6	-46% -42.8	<0.0001
ApoB	Mean % +1.7	-42% -40.2	<0.0001
Lp (a) (day 540)	Median % +0.7	-20% -19.5	<0.0001 ³

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 ¹ – AEs trong ≥5% BN ²	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%)

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.



European Heart Journal (2021) 42, 3227–3337
European Society of Cardiology doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

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.

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

Content current as of:
12/22/2021

Regulated Product(s)
Drugs

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 – 22nd 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>
VN2304100314

Hiệu quả và độ an toàn bền vững trong khoảng thời gian sau 18 tháng?

Hiệu quả và an toàn khi chuyển đổi từ Evolocumab-> inclisiran ?

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

Kausik K Ray, Roel P T Troquay, Frank L J Visseren, Lawrence A Leiter, R Scott Wright, Sheikh Vikarunnessa, Zsolt Talloczy, Xiao Zang, Pierre Maheux, Anastasia Lesogor, Ulf Landmesser

VN2304100314

NGHIÊN CỨU ORION-3:
ORION-3 (NCT03060577) is the **open-label, multicenter, long-term extension study** of the phase 2 ORION-1 study conducted across 52 study locations in five countries

Population

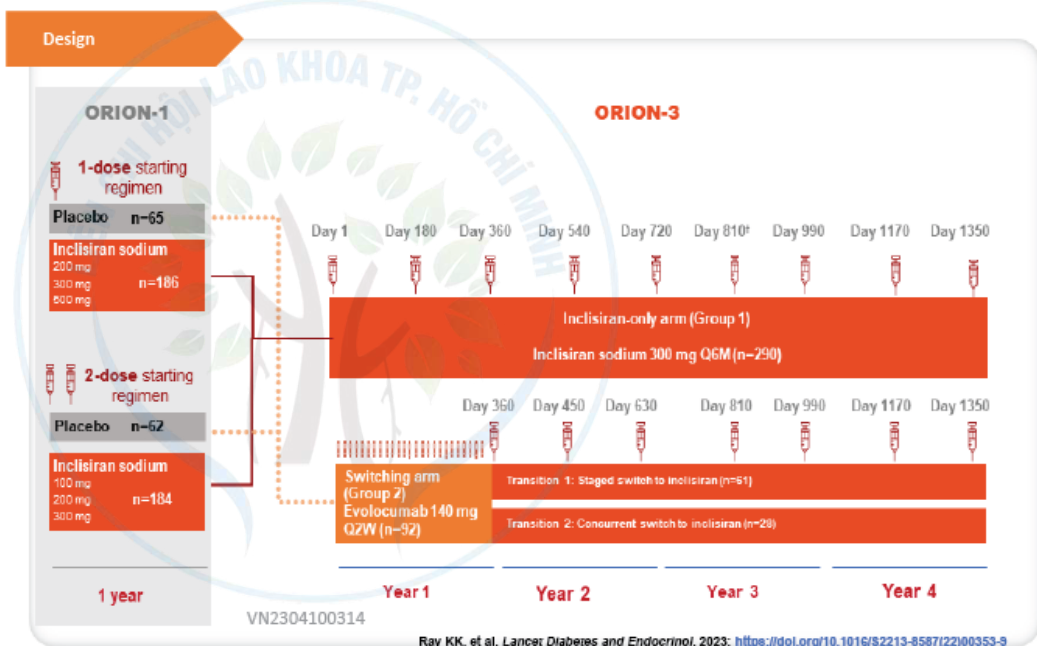
Inclusion:

- ≥18 years of age
- Had completed the pre-defined, year-long observation period of ORION-1
- Prevalent ASCVD (& LDL-C ≥ 70mg/dL) or ASCVD risk equivalent (high-risk primary prevention*) (& LDL-C ≥ 100mg/dL) despite maximally tolerated statin or other LLT, or statin intolerance

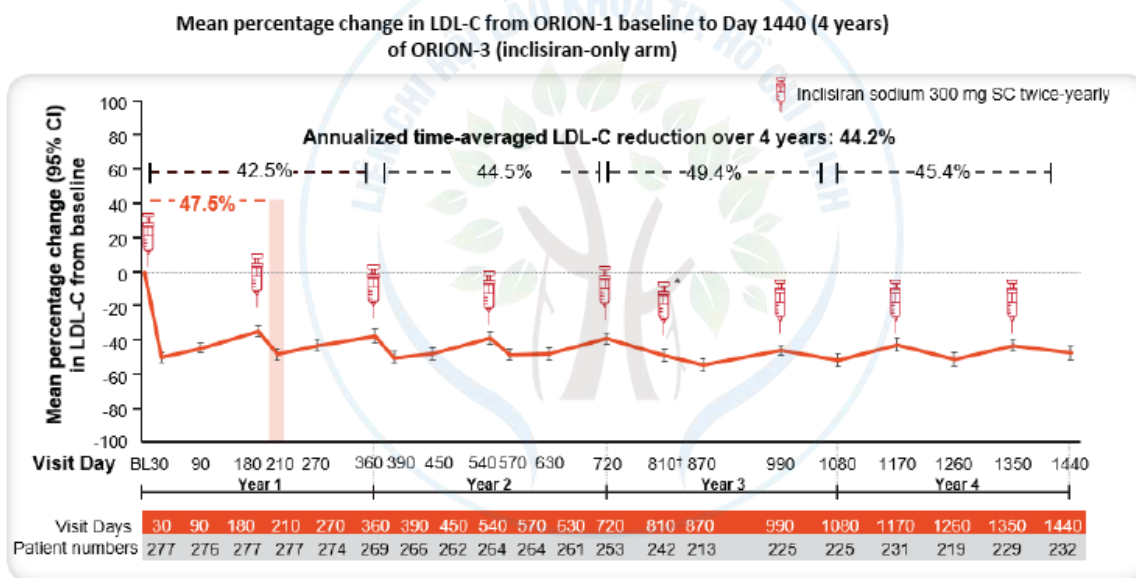
Exclusion:

- Patients with any uncontrolled or serious medical or surgical condition
- Previous or current treatment with an anti-PCSK9 mAbs
- Pregnant or lactating women

Design



Trong nhánh chỉ sử dụng Inclisiran, LDL-C giảm tới 47,5% tại ngày 210 và duy trì nhất quán suốt 4 năm

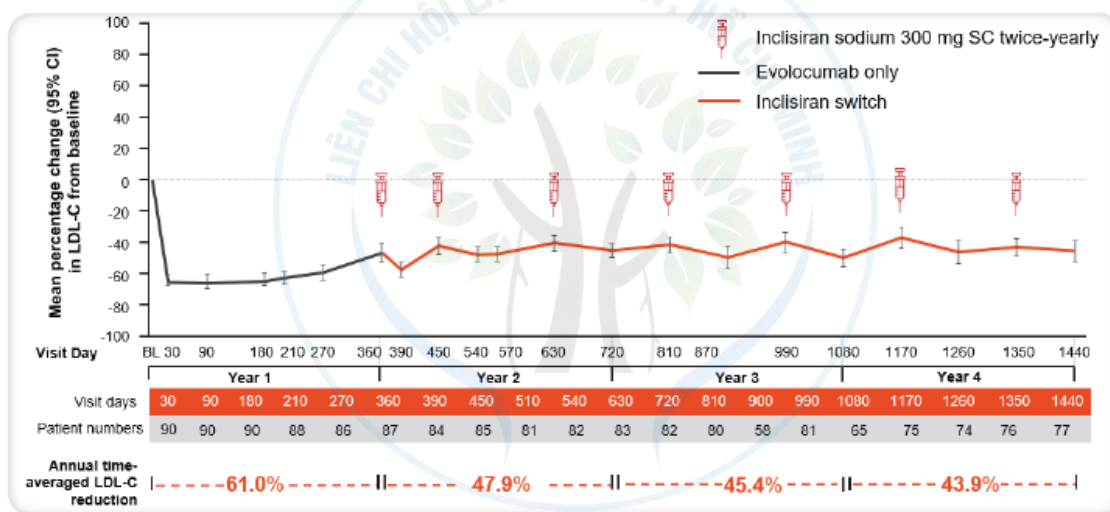


VN2304100314

Ray KK, et al. *Lancet Diabetes and Endocrinol.* 2023; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9)

Bệnh nhân được chuyển đổi sang Inclisiran cũng thành công giảm được mức LDL-C xuống 45,3% trong trung bình 3 năm

Mean percentage change in LDL-C from ORION-3 baseline to Day 1440 (4 years) of ORION-3 (switching arm)



VN2304100314

Ray KK, et al. *Lancet Diabetes and Endocrinol.* 2023; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9)

Kết quả an toàn trong thời gian dài của ORION-3 nhất quán với hồ sơ dung nạp, an toàn của inclisiran trong nghiên cứu ORION-9, ORION-10 và ORION-11^{1,2}

Safety summary



TEAEs were mild-to-moderate in severity and self-limited. TESAEs related to study drug occurred 28% in inclisiran-only arm and 25% in switching arm. The most frequently reported TEAEs ($\geq 10\%$ of patients) considered related to study drug were **general disorders** and **administration-site conditions**.



The incidence of serious TEAEs (TESAEs) was 37% in the inclisiran-only arm and 34% in the switching arm. TESAEs related to the study drug (as reported by the investigator) occurred in three patients (1%) in the inclisiran-only arm and in one patient (1%) in the switching arm*



A total of **eight deaths** were reported (seven in the inclisiran-only arm); **none were attributed to treatment with inclisiran**[†]

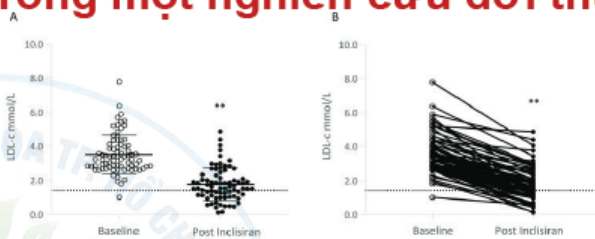
VN2304100314

1. Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–1530; 2. Ray KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–1519.

Hiệu quả điều trị của Inclisiran trong một nghiên cứu đời thực

80 bệnh nhân (30 FH, 50 non-FH)
nhận một liều inclisiran duy nhất
Từ 1/12/2021 → 1/9/2022

	FH (n=30)	Non-FH (n=50)	Total (n=80)
Age (yr)	54.0 (SD)	54.0 (SD)	54.0 (SD)
Male	17 (56.7%)	28 (56.0%)	45 (56.2%)
Female	13 (43.3%)	22 (44.0%)	35 (43.8%)
Age, sex (yr, n/age)	61.7 (9.1), 13/43	61.3 (9.1), 15/35	61.5 (9.1), 28/78
LDL-C (mmol/L)	4.7 (1.3)	4.7 (1.3)	4.7 (1.3)
TC (mmol/L)	2.9 (0.7)	2.9 (0.7)	2.9 (0.7)
HDL-C (mmol/L)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)
Triglyceride (mmol/L)	1.8 (0.8)	1.8 (0.8)	1.8 (0.8)
LDL-C (mmol/L)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)
LDL-C (mmol/L)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)
LDL-C (mmol/L)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)



Sau 2 tháng:

- LDL-C: $3,5 \pm 1,1$ mmol/L → $1,8 \pm 1,0$ mmol/L ($\downarrow 48,6\%$; $p < 0,0001$)
- Cholesterol TP: $5,7 \pm 1,3$ mmol/L → $3,8 \pm 1,1$ mmol/L ($\downarrow 33,3\%$; $p < 0,0001$).
- HDL-C trung bình: tăng 7,7% lên $1,4 \pm 0,4$ mmol/L ($p = 0,02$)
- Triglyceride trung bình: giảm 31,3% xuống $1,1$ mmol/L ($p = 0,001$).
- Các biến cố bất lợi (phản ứng tại chỗ tiêm, mệt mỏi và nhức đầu) đã được ghi nhận ở ba bệnh nhân và tất cả đều tự khỏi sau thời gian theo dõi.

	FH (n=30)	Non-FH (n=50)	Total (n=80)
Age (yr)	54.0 (SD)	54.0 (SD)	54.0 (SD)
Male	17 (56.7%)	28 (56.0%)	45 (56.2%)
Female	13 (43.3%)	22 (44.0%)	35 (43.8%)
Age, sex (yr, n/age)	61.7 (9.1), 13/43	61.3 (9.1), 15/35	61.5 (9.1), 28/78
LDL-C (mmol/L)	4.7 (1.3)	4.7 (1.3)	4.7 (1.3)
TC (mmol/L)	2.9 (0.7)	2.9 (0.7)	2.9 (0.7)
HDL-C (mmol/L)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)
Triglyceride (mmol/L)	1.8 (0.8)	1.8 (0.8)	1.8 (0.8)
LDL-C (mmol/L)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)
LDL-C (mmol/L)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)
LDL-C (mmol/L)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)	1.8 (0.5)

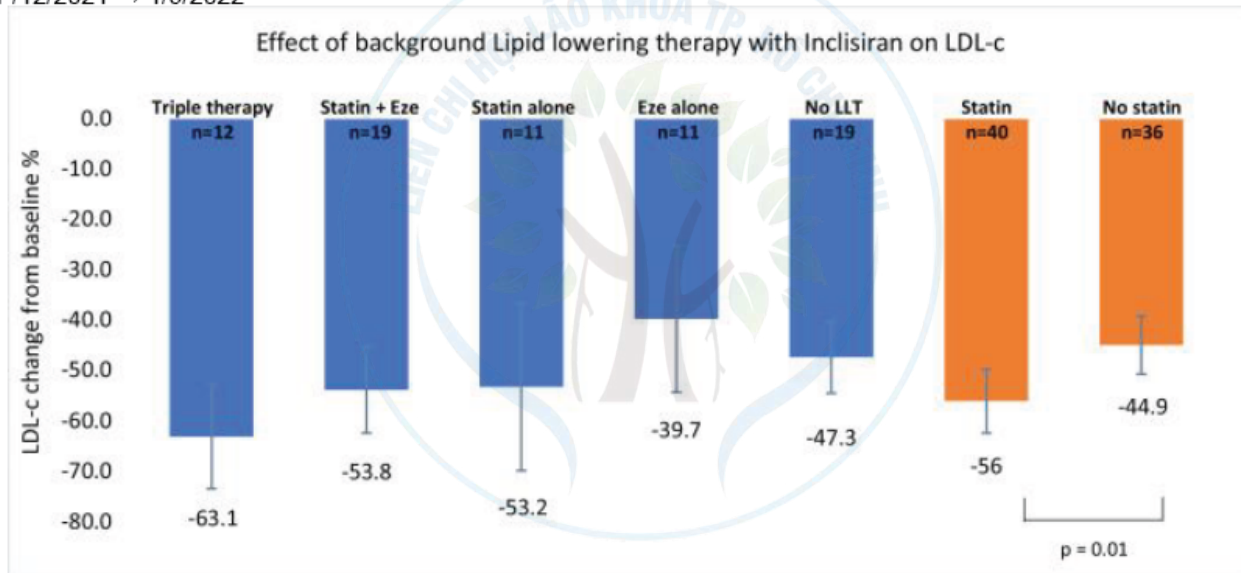
Open Heart 2022;9:e002184. doi:10.1136/openhrt-2022-002184

Hiệu quả điều trị của Inclisiran trong một nghiên cứu đời thực

80 bệnh nhân (30 FH, 50 non-FH)

nhận một liều inclisiran duy nhất

Từ 1/12/2021 → 1/9/2022



VN2304100314

Open Heart 2022;9:e002184. doi:10.1136/openhrt-2022-002184



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 44, 129–138
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH

Epidemiology and prevention

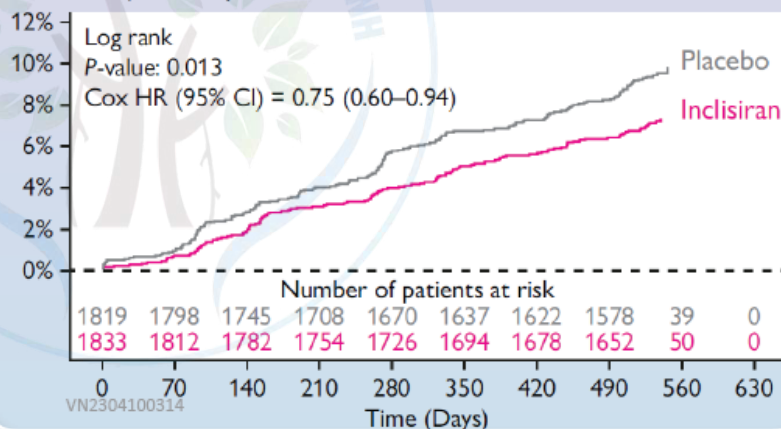
Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials

Kausik K. Ray^{1*}, Frederick J. Raal², David G. Kallenc³, Wolfgang Koenig^{6,7}, Lawrence A. Leiter⁸, Ulf Landn⁹, Gregory G. Schwartz¹⁰, David Lawrence¹¹, Andrew Lorena Garcia Conde¹¹, and R. Scott Wright¹³, for the Phase III investigators

Among 3655 patients over 18 months, 303 (8.3%) experienced MACE, including 74 (2.0%) fatal and non-fatal MIs, and 28 (0.8%) fatal and non-fatal strokes. Inclisiran significantly reduced composite MACE [OR (95% CI): 0.74 (0.58–0.94)], but not fatal and non-fatal MIs [OR (95% CI): 0.80 (0.50–1.27)] or fatal and non-fatal stroke [OR (95% CI): 0.86 (0.41–1.81)]

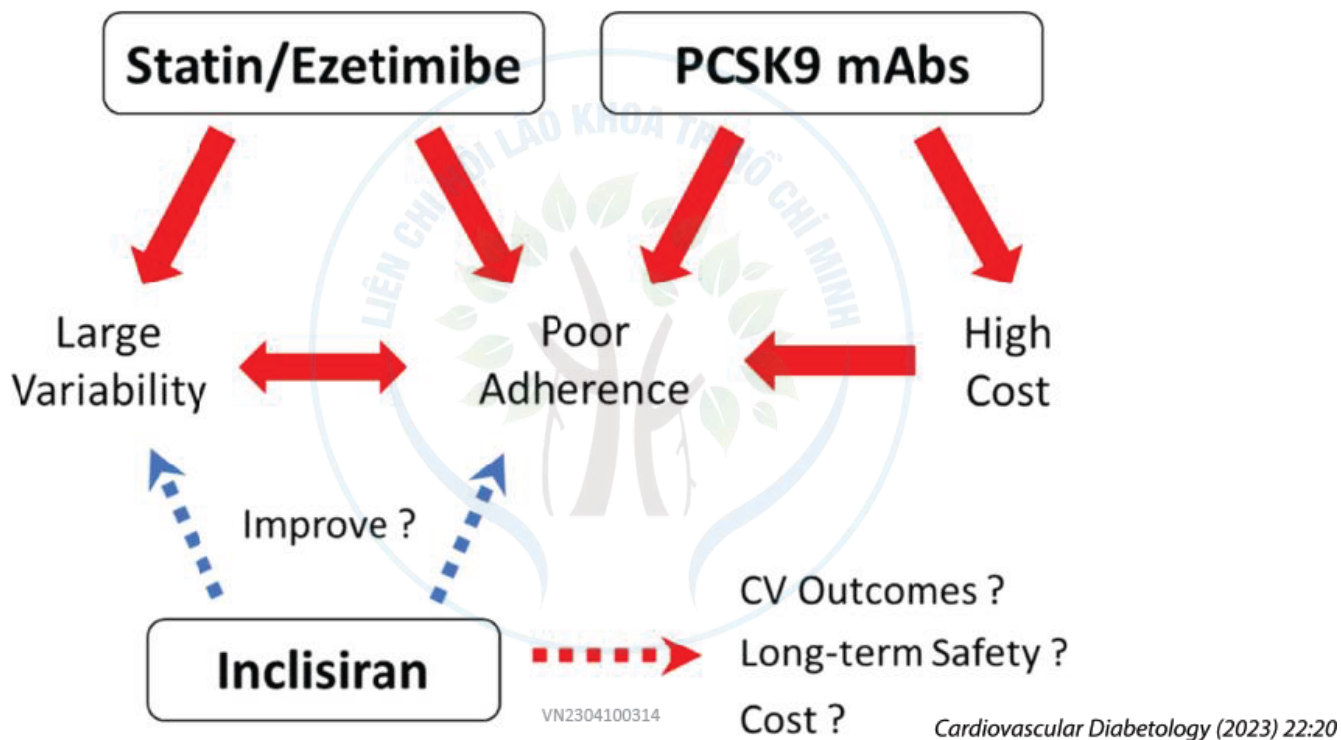
Kaplan-Meier curves showing the cumulative event rate for MACE

Cumulative probability % of MACE collected as AEs



VN2304100314

INCLISIRAN: Tiềm năng và thách thức



KẾT LUẬN

INCLISIRAN dùng 2 lần/năm là một phương pháp hiệu quả, thuận tiện, dung nạp tốt để điều trị bệnh nhân vẫn còn rối loạn lipid máu mặc dù đã dùng đến liều STATIN tối đa có thể dung nạp

Trong thời gian nghiên cứu kéo dài 4 năm, inclisiran đã làm giảm ổn định nồng độ LDL-C xuống ~ **50%** (so với ngưỡng cơ sở từ ORION-1. Tổng phơi nhiễm, 1209.6 bệnh nhân-năm)

Những bệnh nhân chuyển từ evolocumab sang inclisiran đã giảm được LDL-C trung bình trong 3 năm là **45,3%** (so với ngưỡng cơ sở từ ORION-3) mà không có các biến cố có ý nghĩa liên quan đến tính an toàn

ORION-3 chứng minh inclisiran điều trị 2 lần/năm giúp giảm LDL-C an toàn, hiệu quả và nhất quán, được duy trì đến **4 năm**

VN2304100314