

# Novartis anuncia la publicación en el NEJM de tres ensayos pivotaes que demuestran eficacia sólida y sostenida de inclisiran, la primera terapia en investigación de ARNip de su clase para reducir el colesterol

Mar 20, 2020

- Inclisiran, un medicamento en investigación, ha demostrado una reducción sólida y duradera del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), con riesgo equivalente de ECVA e hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe)<sup>1,2</sup>
- Inclisiran redujo el c-LDL a los 17 meses en un 52% en pacientes con ECVA (ORION-10), 50% con ECVA y riesgo equivalente de ECVA (ORION-11) y en un 50% en pacientes con HFHe (ORION-9); todos ellos con niveles elevados de C-LDL a pesar de la terapia hipolipemiante máxima tolerada<sup>1,2</sup>:
- El nuevo mecanismo de acción del ARN de interferencia pequeño (ARNip) de inclisiran puede permitir un régimen único de dosificación subcutánea administrado por un profesional sanitario dos veces al año.
- Inclisiran actualmente está siendo evaluado por la Food and Drug Administration de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en adultos con ECVA o HFHe que presentan niveles elevados de c-LDL mientras reciben una terapia hipolipemiante a dosis máximas toleradas.

**Basilea, 18 de marzo de 2020** - La hiperlipemia se refiere a los niveles elevados de lípidos (grasas, colesterol, triglicéridos), como el c-LDL, que se encuentran en la sangre, por trastornos, ya sean genéticos o adquiridos<sup>3</sup>. Se considera que el tiempo transcurrido en una persona que presenta niveles elevados de c-LDL tiene una causa directa con la ECVA, pudiendo provocar un evento cardiovascular como un ataque cardíaco o un ictus<sup>4,5</sup>. El c-LDL es el factor de riesgo más fácilmente modificable para la ECVA<sup>6-11</sup>. Las personas tratadas con hipolipemiantes a menudo no alcanzan los niveles óptimos de c-LDL, lo que los expone a un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad significativamente asociado con esta enfermedad<sup>12,13</sup>. Aproximadamente 40 millones de pacientes en los EE. UU. han sido diagnosticados con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o hipercolesterolemia familiar (HF) y corren el riesgo de padecer un evento cardiovascular<sup>14</sup>.

## ORION 10 y 11

Un artículo notificó los resultados de los estudios ORION-10 y -11 que evalúan el uso de inclisiran añadido a las terapias hipolipemiantes máximas toleradas en pacientes con ECVA (ORION-10) o ECVA y riesgo equivalente de ECVA (ORION-11) hasta 18 meses.

En ORION-10 y -11, a los 17 meses, inclisiran dio lugar a una reducción de c-LDL ajustada según placebo del 52% y 50%, respectivamente y una reducción ajustada por tiempo de 3 a 18 meses de 54% y 49%, respectivamente<sup>1</sup>.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron generalmente similares entre los grupos de inclisiran y placebo.

"Inclisiran y su pauta de dosificación dos veces al año en tres grandes ensayos clínicos, han generado de forma consistente una reducción potente y sostenida del colesterol y en general fue bien tolerada", anunció Kausik Ray, MD, investigador principal de ORION-11, Centro Imperial para la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, Departamento de Atención Primaria y Salud Pública, subdirector de la Unidad de Ensayos Clínicos del Imperial College, Londres. "Estos datos avalan este enfoque innovador para reducir el c-LDL en pacientes que no están logrando los objetivos del tratamiento con el estándar de tratamiento actual".

"El c-LDL elevado es un importante factor de riesgo modificable de eventos cardiovasculares para millones de personas, especialmente aquellas con ECVA", comentó el investigador principal de ORION-10, R. Scott Wright, MD, profesor de medicina, consultor en cardiología en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota "Los datos de ORION-10 muestran que inclisiran provoca reducciones significativas y sostenidas del C-LDL durante un período de seis meses con un perfil de seguridad similar al placebo".

## **ORION 9**

Otro artículo sobre ORION-9 destacó los resultados del tratamiento con inclisiran en HFHe, una enfermedad hereditaria rara que causa niveles elevados de c-LDL y provoca la aparición temprana de la ECVA. En este estudio, inclisiran redujo el c-LDL en un 50%\* a los 17 meses con una reducción ajustada en el tiempo del 45% de 3 a 18 meses, en comparación con el placebo. Hubo una sólida reducción del c-LDL con todos los genotipos de FH<sup>2</sup>.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron similares entre inclisiran y placebo<sup>2</sup>.

"La hipercolesterolemia familiar sigue siendo una enfermedad difícil de tratar, pero la posible inclusión de inclisiran da esperanza a muchos pacientes con HF para ayudar a conseguir y mantener los niveles de c-LDL recomendados por las guías clínicas con dos inyecciones de inclisiran al año", apuntó Frederick Raal, MD, Universidad de Witwatersrand, Departamento de Medicina, Universidad de Witwatersrand Kallend, Sudáfrica.

En los tres ensayos de Fase III, los pacientes recibieron inclisiran o placebo además de la terapia hipolipemiente máxima tolerada. El régimen de dosificación dos veces al año, seguido de dos dosis iniciales, fue administrado por vía subcutánea por un profesional sanitario.

"Hay más de 50 millones de pacientes de prevención secundaria en todo el mundo con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o hipercolesterolemia familiar que con el estándar de tratamiento actual no logran su objetivo deseado de c-LDL y siguen con un adicional de eventos cardiovasculares", afirmó Marcia Kayath, directora médica global y directora médica de la división de Novartis Farmacéutica Global. "Con un régimen único de dosificación subcutánea administrado dos veces al año de inclisiran, estamos reimaginando cómo puede ser de potente y sostenido el control de c-LDL para pacientes y médicos con el potencial de mejorar la adherencia y mantener los niveles bajos de colesterol de los pacientes a largo plazo".

Inclisiran se encuentra actualmente en evaluación por la Food and Drug Administration de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos para uso en adultos con ECVA o HFHe que presentan niveles elevados de c-LDL mientras reciben una terapia hipolipemiente a dosis máxima tolerada. De aprobarse, inclisiran será el primer y único tratamiento para reducir el colesterol en la clase ARNip

\*Porcentaje observado, también se realizó un análisis de los valores imputados de los números omitidos.

## **Acerca de los estudios ORION de Fase III para la reducción del C-LDL**

ORION-9 fue un estudio pivotal de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 300 mg de inclisiran sódico administrado por vía subcutánea en 482 pacientes con evidencia clínica o genética de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) y c-LDL elevado, a pesar de una dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otra terapia de modificación de lípidos, y que precisaban una reducción adicional del c-LDL<sup>2</sup>. Inclisiran se administró en dos dosis iniciales y posteriormente cada 6 meses.

ORION-10 fue un estudio pivotal de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 300 mg de inclisiran sódico administrado por vía subcutánea por un profesional sanitario a una dosis inicial, nuevamente a los 3 meses, y posteriormente cada 6 meses, en 1.561 participantes con ECVA y C-LDL elevado, a pesar de la dosis máxima tolerada de las terapias reductoras de los niveles de c-LDL (p. ej., con estatina o ezetimiba). El estudio se realizó en 145 centros en los Estados Unidos<sup>1</sup>.

ORION-11 fue un estudio pivotal de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 300 mg de inclisiran sódico administrados por vía subcutánea por un profesional sanitario a una dosis inicial, nuevamente a los 3 meses, y posteriormente cada 6 meses a partir de entonces en 1.617 pacientes con ECVA o riesgo equivalente de ECVA y c-LDL elevado a pesar de la dosis máxima tolerada de la terapia con estatinas (con o sin ezetimiba)<sup>6</sup>. El estudio internacional se realizó en 70 centros en siete países<sup>1</sup>.

### **Acerca de inclisiran**

Inclisiran, una terapia en investigación para reducir el colesterol, se añadió a la cartera de productos por la adquisición de Novartis de The Medicines Company. Inclisiran será potencialmente el primer y único medicamento para reducir el c-LDL de la clase ARNip. Está destinado a ser administrado por un profesional sanitario con 2 dosis iniciales y posteriormente cada 6 meses. Su inyección subcutánea dos veces al año puede integrarse perfectamente en la atención médica rutinaria de un paciente. Como ARNip, inclisiran está diseñado para aprovechar el proceso natural del cuerpo para eliminar el c-LDL del torrente sanguíneo. Inclisiran es un ARNip bicatenario, conjugado con GalNAc que permite la absorción dirigida por los hepatocitos. En los hepatocitos, inclisiran silencia la expresión de PCSK9, aumentando la reutilización y la expresión del receptor de c-LDL en la superficie celular del hepatocito, aumentando así la captación de c-LDL por los hepatocitos y disminuyendo los niveles de c-LDL en la circulación. Un estudio de resultados cardiovasculares, ORION-4, está en curso.

En los estudios de Fase III, se notificó que inclisiran fue bien tolerado con un perfil de seguridad similar al placebo. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas ( $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con inclisiran y que se producen con más frecuencia que placebo) son diabetes mellitus, hipertensión, nasofaringitis, artralgia, dolor de espalda, disnea, bronquitis e infección del tracto respiratorio superior. Los acontecimientos adversos en la zona de la inyección fueron más frecuentes con inclisiran que con placebo y fueron generalmente leves y ninguno grave o persistente<sup>1,2</sup>.

Novartis ha adquirido los derechos globales para desarrollar, fabricar y comercializar inclisiran bajo un acuerdo de licencia y colaboración con Alnylam Pharmaceuticals.

### **Acerca de Novartis en el metabolismo cardiovascular y renal**

Modificar la curva de la vida requiere abordar algunas de las mayores preocupaciones de salud pública de la sociedad. Novartis tiene una presencia establecida y en expansión en enfermedades que afectan el corazón, los riñones y el sistema metabólico. Además del tratamiento esencial Entresto<sup>®</sup> (sacubitril/valsartán), Novartis

tiene una creciente cartera de moléculas potencialmente primeras en su clase que abordan enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales.

Este comunicado contiene ciertas informaciones anticipadas sobre el futuro, concernientes al negocio de la Compañía. Hay factores que podrían modificar los resultados actuales.

## Acerca de Novartis

Novartis está reimaginando la medicina con el fin de mejorar y prolongar la vida de las personas. Como compañía líder mundial en desarrollo de medicamentos, utilizamos la innovación basada en la ciencia y las tecnologías digitales para el desarrollo de terapias disruptivas en áreas con necesidades médicas desatendidas. En nuestra misión de descubrir nuevos medicamentos, nos situamos entre las mejores compañías a nivel mundial en términos de inversión en investigación y desarrollo. Los productos de Novartis llegan a más de 750 millones de personas a nivel global y nos esforzamos en encontrar innovadoras vías para expandir el acceso a nuestros tratamientos. Más de 108.000 personas de más de 140 nacionalidades trabajan en Novartis a nivel mundial. Descubre más en <http://www.novartis.com>

Novartis está en Twitter. Síguenos a través de [@NovartisSpain](#)

Para contenido multimedia de Novartis, visite [www.novartis.com/news/media-library](http://www.novartis.com/news/media-library)

Para cuestiones sobre la web, por favor contacte con [media.relations@novartis.com](mailto:media.relations@novartis.com)

- Ray K, Wright R, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol [published online ahead of print March 18, 2020]. *N. Engl. J. Med.*, <https://www.nejm.org/>
- Raal, F, Kallend D, Ray K, et al. Inclisiran for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [published online ahead of print March 18, 2020]. *N. Engl. J. Med.*, <https://www.nejm.org/>
- Society for Vascular Surgery. Hyperlipidemia. Accessed Jan 28, 2019. Available at <https://vascular.org/patient-resources/vascular-conditions/hyperlipidemia>
- Brandts J, Ray KK. LDL-cholesterol lowering strategies and population health – time to move to a cumulative exposure model [published online ahead of print January 20, 2020]. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406>
- Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528.
- Goldstein J, Brown M. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1): 161–172.
- Skålén K, Gustafsson M, Rydberg E, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750-4.
- Tabas I, Williams K, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-1844.
- Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–3490.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–2157.
- Ference B, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano A. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141-56.
- Lansberg P, Lee A, Lee Z, et al, Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside

the pill box. Vasc Health Risk Manag. 2018;14:91-102.

- Cannon C; Khan I, Klimchak A, et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
- Truven claims data. Jan 2013-Dec 2017. CCAE and MDCR datasets combined. Analysis by Vanguard.

---

**Source URL:** <https://www.novartis.com/es-es/news/novartis-anuncia-la-publicacion-en-el-nejm-de-tres-ensayos-pivotales-que-demuestran-eficacia-solida-y-sostenida-de-inclisiran-la-primera-terapia-en-investigacion-de-arnip-de-su-clase-para-reducir-el-colesterol>

#### List of links present in page

- <https://www.novartis.com/es-es/es-es/news/novartis-anuncia-la-publicacion-en-el-nejm-de-tres-ensayos-pivotales-que-demuestran-eficacia-solida-y-sostenida-de-inclisiran-la-primera-terapia-en-investigacion-de-arnip-de-su-clase-para-reducir-el-colesterol>
- <https://www.novartis.com/>
- <https://www.novartis.com/news/media-library>
- <mailto:media.relations@novartis.com>
- <https://www.nejm.org/>
- <https://vascular.org/patients-and-referring-physicians/conditions/hyperlipidemia>
- <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406>