

Nuevos análisis de Novartis sobre la terapia en investigación inclisirán demuestran una reducción efectiva y sostenida del c-LDL a los 17 meses, con independencia de la edad y del género

Nov 16, 2020

- Los análisis de datos combinados de los estudios de Fase III, ORION-9, -10 y -11, mostraron que inclisirán proporcionó una reducción sostenida del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en aproximadamente un 51% de pacientes adultos tanto hombres como mujeres y en tres categorías de edad^{1,2}
- Se observó una reducción sostenida del c-LDL, independientemente de las diferencias de edad o género^{1,2} con dos dosis de inclisirán al año, tras una primera dosis de inicio y posteriormente otra a los tres meses. El régimen general de administración de dosis del ensayo fue en los meses 1, 3 y, posteriormente, cada 6 meses hasta el mes 17
- El c-LDL es el factor de riesgo más fácilmente modificable para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), sin embargo, a pesar del uso generalizado de estatinas, el 80% de los pacientes de alto riesgo no alcanzan los objetivos de c-LDL recomendados por las guías^{4,5}
- Inclisirán recibió recientemente la opinión positiva del CHMP y la recomendación para la autorización de comercialización en Europa y está siendo revisada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU.

Basilea, 13 de noviembre de 2020 — Novartis ha anunciado hoy los resultados de dos análisis *post-hoc* combinados de los ensayos ORION-9, -10 y -11 de Fase III, que evalúan el impacto de la edad y el género en la eficacia y seguridad de inclisirán, potencialmente la primera terapia en investigación ARNip de su clase para el tratamiento de la hiperlipidemia en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe).

Los datos mostraron que, a los 17 meses, inclisirán fue bien tolerado y proporcionó una reducción efectiva y sostenida del colesterol (c-LDL) en combinación con otras terapias para reducir los lípidos independientemente de la edad y el género de los pacientes^{1,2}. Durante los ensayos, se administró inclisirán en los meses 1, 3 y posteriormente cada 6 meses hasta el mes 17. Los resultados se han presentado en las sesiones científicas virtuales de la American Heart Association 2020.

"El colesterol LDL alto y otros factores de riesgo de la ECVA, así como la posibilidad de efectos secundarios del tratamientos pueden aumentar con la edad y diferir según el género", ha señalado Kausik Ray, MD, investigador principal del ensayo ORION-11, profesor de salud pública en el Imperial College London y cardiólogo consultor de honor del Imperial College NHS Trust. "Estos datos son importantes ya que muestran que inclisirán, como ARNip, tiene el potencial de proporcionar eficacia y tolerabilidad consistentes a pesar de los desafíos de tratamiento que plantean la edad y el género para reducir el colesterol, con dos dosis al año tras una primera al inicio en el día 1 y otra en el mes 3".

En el análisis *post-hoc* de los resultados combinados de los ensayos ORION de Fase III en más de 3.600

pacientes, el tratamiento con inclisirán produjo reducciones similares de c-LDL de aproximadamente el 51% desde el momento basal tanto en mujeres como en hombres (50,6% frente a 50,6%, respectivamente) en comparación con el placebo¹. Los resultados de un segundo análisis combinado mostraron que los pacientes tratados con inclisirán en tres categorías de edad lograron reducciones similares de c-LDL de aproximadamente el 51% (-51,3% en <65 años; -49,9% en ≥65 años a <75 años; -51,0% en ≥75 años)². En ambos análisis, inclisirán fue bien tolerado^{1,2}.

“Tanto desde una perspectiva de edad como de género, los análisis de inclisirán continúan mostrando consistencia con una reducción efectiva y sostenida del c-LDL durante el intervalo de administración”, ha comentado Soergel, MD, Director Global de Desarrollo en el área de Cardiovascular, Renal y Metabolismo de Novartis. “A medida que avanzamos en nuestro camino para reimaginar el tratamiento de la ECVA, estos datos refuerzan el potencial de inclisirán como el primer tratamiento ARNip de su clase para transformar el manejo del c-LDL, con dos dosis al año, tras una primera dosis de inicio y otra dosis a los tres meses, y un perfil de tolerabilidad positivo”.

El viernes 16 de octubre de 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos adoptó una opinión positiva y recomendó la autorización de comercialización de inclisirán. Novartis prevé una decisión reglamentaria final en Europa para diciembre de 2020 y actualmente está siendo revisada por la FDA de EE.UU.

Acerca de los análisis combinados *post-hoc* de los ensayos ORION-9, -10 y -11 de Fase III: edad y género

Los análisis combinados incluyen datos de los ensayos ORION-9, -10 y -11 de inclisirán, estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, de 18 meses que evalúan inclisirán en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ORION-9), ECVA (ORION-10) y ECVA o riesgo equivalente de ECVA (ORION-11) en tratamiento con estatinas que requirieron una reducción adicional de c-LDL. Los objetivos primarios para estos estudios fueron el cambio porcentual en las reducciones del c-LDL a los 17 meses y el cambio porcentual ajustado en el tiempo en la reducción del c-LDL de 3 a 18 meses. Los objetivos primarios se alcanzaron en los tres estudios⁶⁻⁸.

Los análisis combinados evaluaron la eficacia de inclisirán para reducir el c-LDL, así como la seguridad y la tolerabilidad, en todos los rangos de edad y por género^{1,2}.

Impacto de la edad en la eficacia de inclisirán comparado con el placebo (<65 años; ≥65 años a <75 años; ≥75 años)²:

- El cambio porcentual entre inclisirán y placebo en la reducción del c-LDL a los 17 meses fue similar en todas las edades: -51,3% (<65 años), -49,9% (de ≥65 años a <75 años), -51,0% (≥75 años).
- El cambio porcentual ajustado en el tiempo en la reducción del c-LDL entre inclisirán y placebo a los 18 meses fue similar en todas las edades: -49,6% (<65 años), -51,5% (de ≥65 años a <75 años), -50,8% (≥75 años).

Impacto del género en la eficacia de inclisirán comparado con el placebo¹:

- El cambio porcentual entre inclisirán y placebo en la reducción del c-LDL a los 17 meses fue consistente en mujeres y hombres en el -50% y -56%, respectivamente.
- El cambio porcentual ajustado en el tiempo en las reducciones del c-LDL entre inclisirán y placebo a los 18 meses fue similar en todas las edades.

En ambos análisis, se mostró que inclisirán se tolera bien independientemente de la edad o el género. Las reacciones en la zona de la inyección fueron más frecuentes en mujeres que en hombres y en la población de <65 años que en pacientes mayores, todas las reacciones en la zona de la inyección fueron transitorias y leves o moderadas en términos de gravedad.

Acerca de los estudios ORION de Fase III para la reducción del c-LDL

ORION-9 fue un estudio pivotal de Fase III, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 300 mg de inclisirán sódico, equivalente a 284 mg de inclisirán, administrado por vía subcutánea por un profesional sanitario en una dosis inicial⁶. Inclisirán fue administrado nuevamente a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses en 482 participantes con evidencia clínica o genética de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) elevado, a pesar de una dosis máxima tolerada de terapias hipolipemiantes (por ejemplo, con estatina o ezetimiba). En los objetivos primarios de ORION 9, inclisirán proporcionó un cambio porcentual medio ajustado según placebo en las reducciones de c-LDL del 48% ($P < 0,0001$) a los 17 meses y demostró un cambio porcentual ajustado en el tiempo en las reducciones del c-LDL del 44% ($P < 0,0001$) de 3 a 18 meses. El estudio internacional se realizó en 46 centros de ocho países⁵.

ORION-10 fue un estudio pivotal de Fase III, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 300 mg de inclisirán sódico, equivalente a 284 mg de inclisirán, administrado por vía subcutánea por un profesional sanitario a una dosis inicial⁷. Inclisirán se administró nuevamente a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses en 1.561 participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y colesterol-LDL elevado, a pesar de la dosis máxima tolerada de terapias reductoras de los niveles de c-LDL (por ejemplo, con estatina y/o ezetimiba). Para los objetivos primarios de ORION 10, inclisirán proporcionó un cambio porcentual medio ajustado según placebo en las reducciones de c-LDL del 52% ($P < 0,0001$) a los 17 meses y demostró un cambio porcentual ajustado en el tiempo en las reducciones de c-LDL del 54% ($P < 0,0001$) de 3 a 18 meses. El estudio se realizó en 145 centros en los Estados Unidos^{6,7}.

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 inclisirán sódico, equivalente a 284 mg de inclisirán, administrado por vía subcutánea por un profesional sanitario a una dosis inicial⁷. Inclisirán se administró nuevamente a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses en 1.617 participantes con ECVA y c-LDL elevado, a pesar de la dosis máxima tolerada de terapia con estatinas (con o sin ezetimiba). Para los objetivos primarios de ORION 11, inclisirán proporcionó un cambio ajustado según placebo en las reducciones de c-LDL del 50% ($p < 0,0001$) a los 17 meses y demostró reducciones de c-LDL ajustadas en el tiempo del 49% ($p < 0,0001$) de 3 a 18 meses. El estudio internacional se realizó en 70 centros de siete países^{6,7}.

Acerca de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)

La aterosclerosis consiste en la acumulación de lípidos a lo largo del tiempo, principalmente colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en el revestimiento interno de las arterias. La rotura inesperada de la placa aterosclerótica puede provocar un evento cardiovascular aterosclerótico, como un infarto o un ictus^{8,9}. La ECVA representa más del 85% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares¹⁰. La ECVA es la principal causa de muerte en la Unión Europea y su carga en los Estados Unidos es mayor que la de cualquier otra enfermedad crónica^{11,12}. El equivalente de riesgo de ECVA corresponde a enfermedades que confieren un riesgo similar de un evento de ASCVD (por ejemplo, diabetes, HFHe)^{6,13}.

Acerca de inclisirán

De aprobarse, inclisirán (KJX839) sería el primer y único tratamiento en utilizar el mecanismo de acción de un ARN de interferencia pequeño (ARNip) para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), lo que podría ayudar a mejorar los resultados de los pacientes con ECVA, una forma mortal de enfermedad cardiovascular^{5,6,14}. Con dos dosis al año y una reducción del c-LDL efectiva y sostenida, inclisirán actúa como complemento de las estatinas. Inclisirán funciona de manera diferente a otras terapias al prevenir la producción de la proteína diana en el hígado, aumentar la captación hepática de c-LDL y eliminarlo del torrente sanguíneo¹⁴. Inclisirán se administra en una dosis inicial, otra a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. En tres ensayos clínicos, los pacientes tratados con inclisirán mantuvieron la reducción del c-LDL durante cada intervalo de dosificación de 6 meses^{5,6}. Administrado en la consulta mediante inyección subcutánea, se integraría perfectamente en la atención médica rutinaria de un paciente^{5,6}.

No se han identificado problemas importantes de seguridad o tolerabilidad con la administración a largo plazo de inclisirán. En los ensayos de Fase III, se notificó que inclisirán fue bien tolerado con un perfil de seguridad similar a placebo^{5,6}. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas ($\geq 3\%$ de los pacientes tratados con inclisiran y que se producen con más frecuencia que placebo) fueron reacción en la zona de la inyección, artralgia, infección del tracto urinario, diarrea, bronquitis, dolor en las extremidades y disnea. Los acontecimientos adversos en la zona de la inyección fueron generalmente leves y ninguno grave o persistente^{5,6}.

Novartis ha adquirido los derechos globales para desarrollar, fabricar y comercializar inclisirán bajo un acuerdo de licencia y colaboración con Alnylam Pharmaceuticals, que es líder en terapias ARNi.

Acerca de Novartis en el área de Cardiovascular, Renal y Metabolismo

Cambiar 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 al corazón, los riñones y el sistema metabólico. Además del tratamiento esencial Entresto[®] (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 cerca de 800 millones de personas a nivel global y nos esforzamos en encontrar innovadoras vías para expandir el acceso a nuestros tratamientos. Más de 110.000 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

Para cuestiones sobre la web, por favor contacte con media.relations@novartis.com

Referencias

1. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of inclisiran according to sex: a pooled analysis of phase III studies (ORION 9, 10 And 11). ePoster presentation (P2253) at: AHA Scientific Sessions; November 2020.
2. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of inclisiran according to age: a pooled analysis of Phase III studies (ORION 9, 10 And 11). ePoster presentation (P2250) at: AHA Scientific Sessions; November 2020.
3. Rodgers, JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):19.
4. Ference B, Graham I, Tokgozoglul, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1141-1156.
5. Wong ND, Young D, Zhao Y, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1109-1118.
6. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
7. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa191238
8. Clinicaltrials.gov. ORION -9, -10, -11. Accessed October 21st, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800>.
9. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol.* 2018;14(6):433–442.
10. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Last accessed: October 2020].
11. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke Statistics–2012 update. *Circulation.* 2012;125(1):e2–e220.
12. Kim H, Kim S, Han S, et al. Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1112.
13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–3421.
14. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol.* 2018;14(6):433–442.

Source URL: <https://www.novartis.com/es-es/news/nuevos-analisis-de-novartis-sobre-la-terapia-en-investigacion-inclisiran-demuestran-una-reduccion-efectiva-y-sostenida-del-c-ldl-los-17-meses-con-independencia-de-la-edad-y-del-genero>

List of links present in page

- <https://www.novartis.com/es-es/es-es/news/nuevos-analisis-de-novartis-sobre-la-terapia-en-investigacion-inclisiran-demuestran-una-reduccion-efectiva-y-sostenida-del-c-ldl-los-17-meses-con-independencia-de-la-edad-y-del-genero>
- <https://www.novartis.com/>
- <https://www.novartis.com/news/media-library>
- <mailto:media.relations@novartis.com>

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370>
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800>
- [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))