

Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis

R. Scott Wright, M.D., Kausik K. Ray, M.D., Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., David G. Kallend, MBBS, Mark Jaros, Ph.D., Wolfgang Koenig, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ulf Landmesser, M.D., Gregory G. Schwartz, M.D., Ph.D., Andrew Friedman, Pharm.D, Peter L.J. Wijngaard, Ph.D., Lorena Garcia Conde, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.

J Am Coll Cardiol 2021;77(9):1182–1193.

Die gepoolte Analyse der drei zulassungsrelevanten, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien ORION-9, -10 und -11[‡] analysierte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der small interfering Ribonukleinsäure (siRNA) Inclisiran. Untersucht wurden die Effekte des Wirkstoffs in ORION-9 bei Patient*innen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und in ORION-10 bei Patient*innen mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD). In ORION-11 wurden sowohl Patient*innen mit ASCVD als auch mit ASCVD-Risikoäquivalenten (Typ-2-Diabetes, familiäre Hypercholesterinämie oder 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von $\geq 20\%$ gemäß Framingham Risk Score oder eines äquivalenten Risikoscores) eingeschlossen. Erhöhte Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Werte trotz maximal tolerierter Dosen LDL-C-senkender Therapien (z. B. ein Statin und/oder Ezetimib) gehörten in allen drei Studien zu den Einschlusskriterien: ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/L) für ASCVD-Patient*innen bzw. ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) bei HeFH sowie Patient*innen mit ASCVD-Risikoäquivalenten.

Studiendesign und Teilnehmer*innen

Die Patient*innen wurden in allen drei Studien 1:1 auf zwei Studienarme randomisiert und erhielten verblindet entweder 284 mg Inclisiran (= 300 mg Inclisiran-Natrium) oder Placebo als 1,5 ml subkutane Injektion zusätzlich zur bestehenden cholesterinsenkenden Therapie (z. B. ein Statin und/oder Ezetimib). Den Studienteilnehmer*innen wurden insgesamt vier Injektionen verabreicht. Nach der ersten Gabe (Tag 1) erhielten sie die nachfolgenden Injektionen an Tag 90 (Monat 3), 270 (Monat 9) und 450 (Monat 15). Darüber hinaus erfolgten an Tag 30 (Monat 1), 150 (Monat 5), 330 (Monat 11) und 510 (Monat 17) Verlaufskontrollen sowie Laboruntersuchungen und an Tag 540 (Monat 18) eine Abschlussuntersuchung.

Die gepoolte Analyse umfasste 3.660 Teilnehmer*innen. Insgesamt schlossen 93,5 % der Patient*innen die Studien über die komplette Dauer von 540 Tagen (18 Monaten) ab. Dabei lag der Ausgangs-LDL-C-Wert in der siRNA-Gruppe im Mittel bei $111,9 \pm 44,9$ mg/dL gegenüber einem Ausgangswert von $110,8 \pm 43,6$ mg/dL in der Placebo-Gruppe.

Die Baseline-Charakteristika der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar hinsichtlich demografischer sowie klinischer Merkmale und wiesen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede auf:

[‡] Raal F et al. Inclisiran for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1520–1530; Ray KK et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1507–1519.

Charakteristika	Inclisiran (n = 1.833)	Placebo (n = 1.827)
Alter (Jahre) [°]	64,1 ± 9,98	63,9 ± 9,87
Männl. Geschlecht n (%)	1.226 (66,9)	1.244 (68,1)
ASCVD n (%)	1.552 (84,7)	1.555 (85,1)
ASCVD-Risikoäquivalente n (%) [#]	281 (15,3)	272 (14,9)
Statine n (%)	1.686 (92,0)	1.675 (91,7)
Statine mit hoher Intensität n (%)	1.356 (74,0)	1.345 (73,6)
Ezetimib n (%)	251 (13,7)	270 (14,8)
LDL-C (mg/dL) [°]	111,9 ± 44,9	110,8 ± 43,6
PCSK9 (µg/L) [°]	396,3 ± 146,1	389,3 ± 129,3

PCSK9 = Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9; [°] Plus/Minus-Werte geben Standardabweichungen an;
[#] Die verbleibenden Patient*innen sind diejenigen mit Diabetes mellitus. Hier sind nicht die Studienteilnehmer*innen mit HeFH enthalten.

Ko-primäre Endpunkte

- Placebokorrigierte prozentuale Veränderung des LDL-C gegenüber dem Ausgangswert an Tag 510 (Monat 17)
- Placebo- und zeitkorrigierte prozentuale Veränderung des LDL-C gegenüber dem Ausgangswert zwischen Tag 90 (Monat 3) und Tag 540 (Monat 18)

Die placebokorrigierte Senkung des LDL-C-Spiegels betrug an Tag 510 (Monat 17) im Mittel 50,7 % (95 %-KI: 48,4 %, 52,9 %; p < 0,0001) zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statin-Therapie und ggf. weiteren lipidsenkenden Medikamenten. Die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 (Monat 3) und Tag 540 (Monat 18) lag bei 50,5 % (95 %-KI: 48,9 %, 52,1 %; p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo. 67,9 % der Inclisiran-Patient*innen erreichten an Tag 510 (Monat 17) einen LDL-C-Wert < 70 mg/dL und 51,8 % einen LDL-C-Wert < 50 mg/dL. Eine Reduktion des LDL-C-Wertes ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert erzielten bis zu diesem Zeitpunkt 61,5 % der Patient*innen unter der siRNA.

Sekundäre Endpunkte

Die folgende Tabelle zeigt die Effekte des Wirkstoffs versus Placebo im Hinblick auf die wichtigsten sekundären Endpunkte der gepoolten Analyse:

Sekundäre Endpunkte	Inclisiran (n = 1.833)	Placebo (n = 1.822)	Unterschied
Absolute LDL-C-Veränderung [°]	-51,8 mg/dL	3,3 mg/dL	-55,1 mg/dL (p < 0,0001)
Zeitkorrigierte absolute LDL-C-Veränderung [#]	---	---	-52,7 mg/dL (p < 0,0001)
Prozentuale PCSK9-Veränderung [°]	-65,0 %	15,9 %	-80,9 % (p < 0,001)
Gesamtcholesterin [°]	-29,5 %	3,0 %	-32,4 % (p < 0,001)
Non-HDL-Cholesterin [°]	-42,6 %	3,7 %	-46,3 % (p < 0,001)
Apolipoprotein B [°]	-40,0 %	1,7 %	-41,7 % (p < 0,001)

HDL = High-Density-Lipoprotein; [°] an Tag 510 (Monat 17); [#] zwischen Tag 90 (Monat 3) und Tag 540 (Monat 18)

Die LDL-C-Reduktion war über die Subgruppen hinweg konsistent, die nach Body-Mass-Index (BMI) und nach Art und Intensität der lipidsenkenden Baseline-Therapie stratifiziert wurden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf und waren mild bis moderat. Die einzigen mit dem Wirkstoff assoziierten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese traten bei 5,0 % der Patient*innen unter dem Wirkstoff bzw. 0,7 % der Patient*innen unter Placebo auf. Alle Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne Folgeschäden ab.

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter der siRNA versus Placebo im Rahmen der gepoolten Analyse gehörten:

Unerwünschtes Ereignis	Inclisiran (n = 1.833)	Placebo (n = 1.822)
Diabetes mellitus ^o n (%)	212 (11,6)	207 (11,4)
Nasopharyngitis n (%)	140 (7,6)	134 (7,4)
Infektionen der oberen Atemwege n (%)	105 (5,7)	103 (5,7)
Hypertonie n (%)	104 (5,7)	104 (5,7)

^o Diabetes mellitus als unerwünschtes Ereignis entspricht einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle gemäß klinischem Protokoll.

Auch hinsichtlich sicherheitsrelevanter Laborparameter wie Leber- und Nierenfunktion, Kreatinkinase-Spiegel sowie Thrombozytenzahl ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 1.430 bzw. 1.409 Patient*innen auf – d. h. bei 78 % der Studienteilnehmer*innen unter Inclisiran und bei 77,3 % derer unter Placebo. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 374 Patient*innen unter der siRNA (20,4 %) und bei 419 Patient*innen unter Placebo (23,0 %) berichtet. Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Medikation führten, traten bei 45 Patient*innen (2,5 %) in der siRNA-Gruppe und bei 35 Patient*innen (1,9 %) in der Placebo-Gruppe auf.

Klinische Implikationen: Fazit der Autor*innen

Die Daten der gepoolten Analyse der drei Phase-III-Studien ORION-9, -10 und -11 zeigen, dass Inclisiran[□] im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten und über sechs Monate anhaltenden Senkung des LDL-C-Spiegels um im Mittel 50,7 % ($p < 0,0001$) an Tag 510 (Monat 17) zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statin-Therapie und ggf. weiteren lipidsenkenden Medikamenten führte.

- Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war überwiegend vergleichbar mit Placebo. Lediglich Reaktionen an der Injektionsstelle (5,0 % vs. 0,7 %) sowie Bronchitis (4,3 % vs. 2,7 %) traten unter dem Wirkstoff häufiger auf als unter Placebo, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und klangen von selbst ab.

[□] Nach einer initialen subkutanen Injektion, einer weiteren Gabe nach drei Monaten und anschließender Applikation in einem sechsmonatigen Behandlungsintervall