

4^{to} CONGRESO AMAREVA

2025

27 y 28 de febrero

Auditorio Caja de Música
del Palacio de Cibeles



AMAREVA

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE RIESGO Y ENFERMEDAD VASCULAR

Inhibición del PCSK9: *from bench to bedside.*

Dr. Raimundo Andrés Cañas.

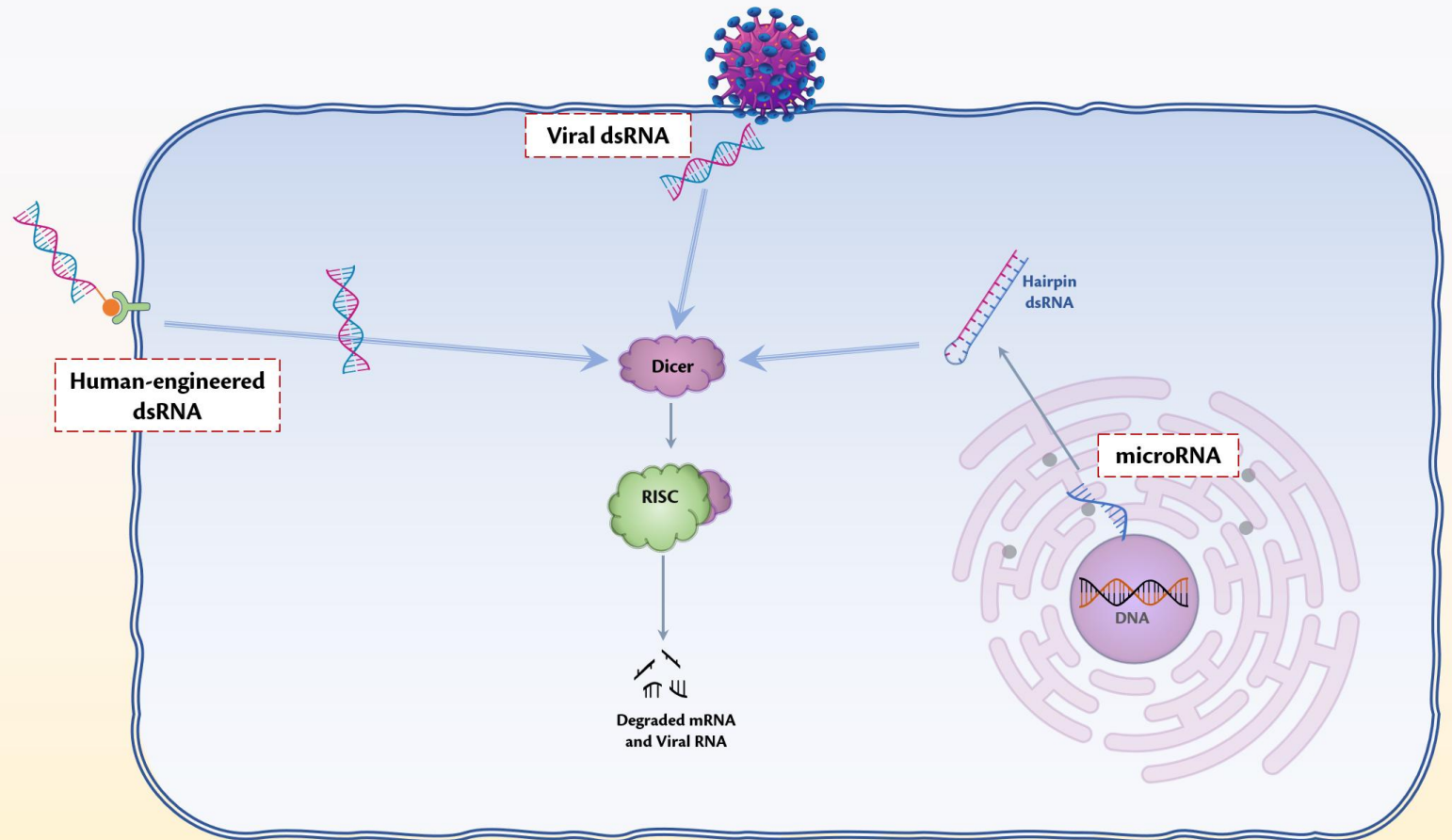
Responsable Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz,
Madrid.



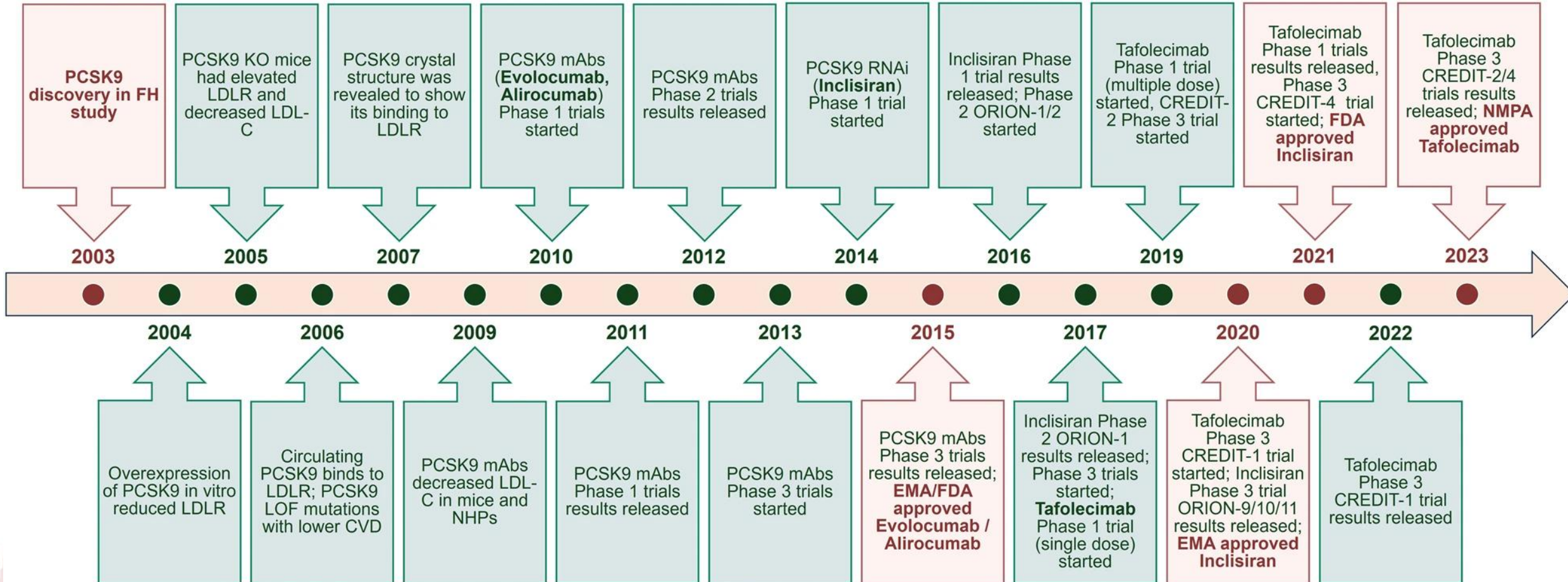
El sistema ARN de interferencia cumple varias funciones en nuestro organismo, entre las que destacan las siguientes dos funciones naturales:

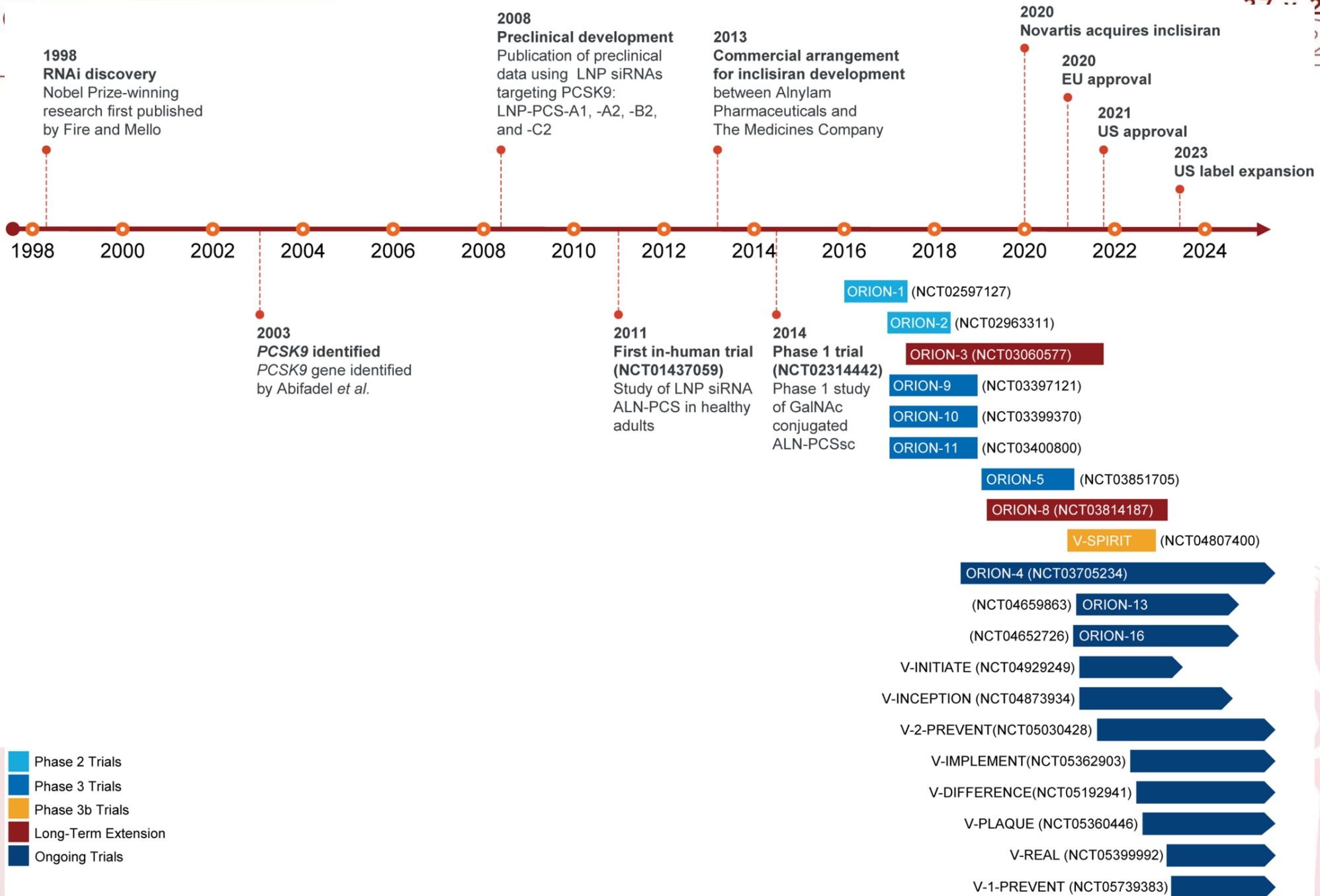
*Defensa contra los virus de ARN: Cuando un virus de ARN nos infecta, el virus introduce su genoma, a menudo en forma de ARN bicatenario. El ARN de interferencia degrada el ARN viral, deteniendo la producción de nuevas partículas virales.

*Regulación de la expresión génica: para reducir la producción de proteínas específicas. A través de la síntesis de un microARN que una vez en el citoplasma, pueden formar estructuras de dsRNA que se dirigen y neutralizan ARNm específicos.



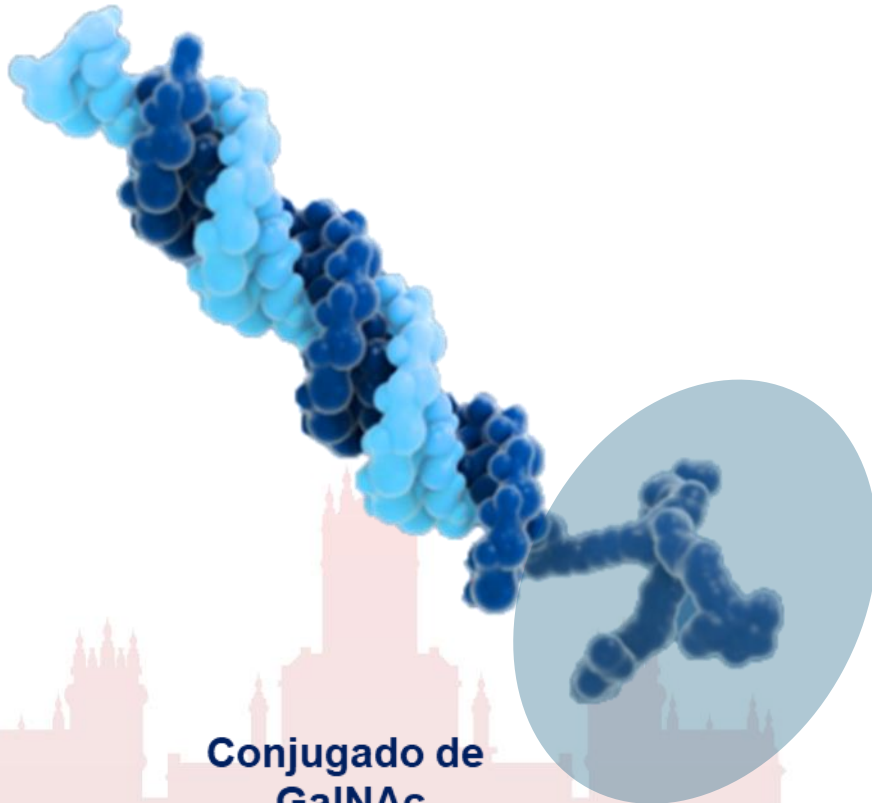
Hepterson Sydney / De Meerzeer





Inclisirán

ARNip de doble cadena^{1,2}



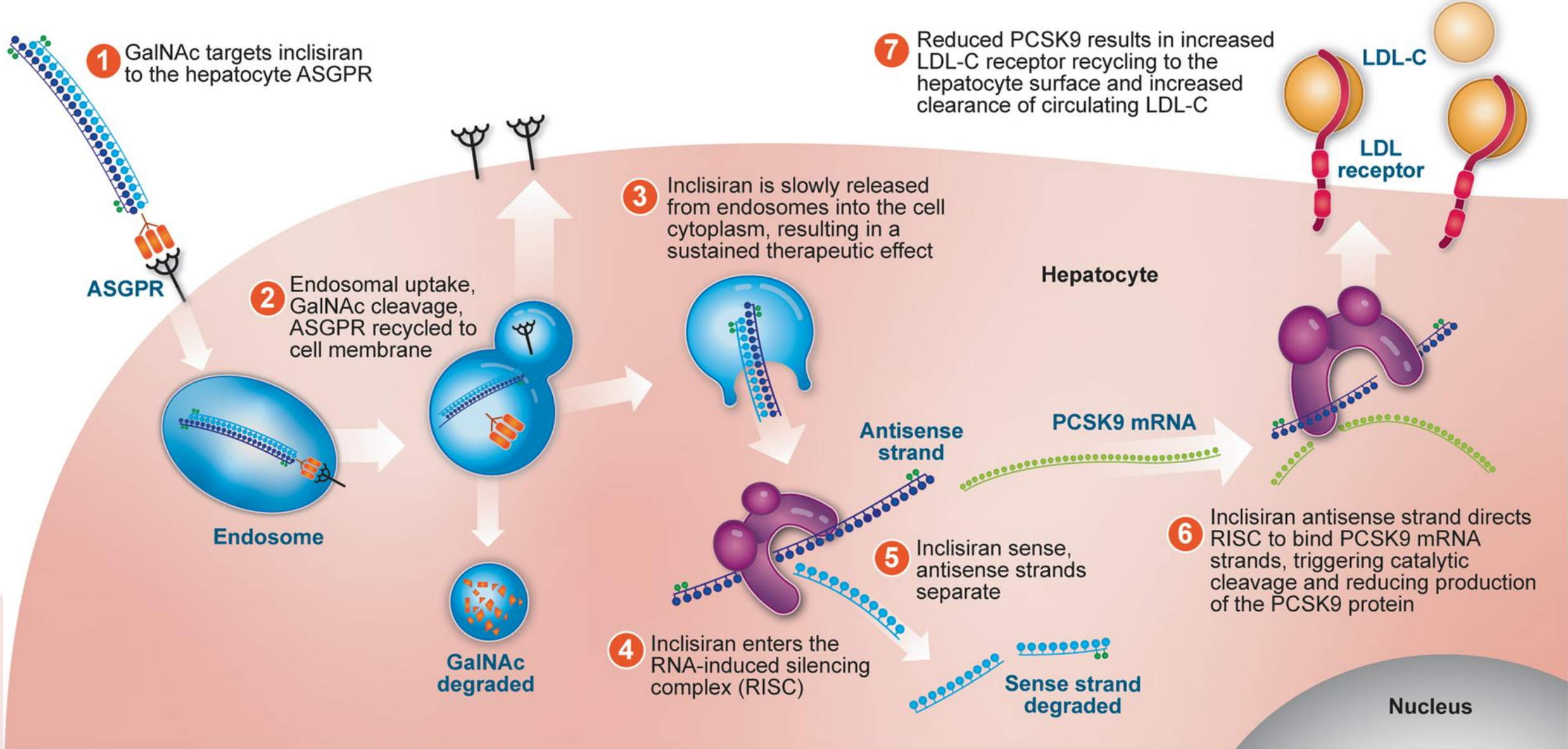
Conjugado de
GalNAc

Inclisirán actúa específicamente en el hepatocito

- Simula el proceso de **interferencia del ARN** del organismo, que está limitado al **citoplasma del hepatocito**^{1,2}
- Conjugado con **GalNAc** para ser captado de **forma específica** por los hepatocitos, donde es internalizado mediante endocitosis¹⁻³
- **Alta afinidad** por su diana⁴

ARNip, ARN de interferencia pequeño; **c-LDL**, colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; **GalNAc**, N-acetilgalactosamina

1. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7; 2. Fitzgerald K, et al. N Engl J Med. 2017;376:41-51; 3. Springer AD, et al. Nucleic Acid Ther. 2018;28:109-118; 4. Ray KK, et al. [complemento del protocolo]. N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.



Pooled Data ORION-9, -10, -11

CENTRAL ILLUSTRATION: Inclisiran With Summary About Safety and Efficacy

Efficacy Favors Inclisiran



- Mean proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 % change from baseline ↓80.9% at Day 510



- Mean LDL-C% change from baseline ↓50.7% at Day 510



- LDL-C level ↓55.1 mg/dL at Day 510

Pooled Data ORION-9, -10, -11

Twice a year dosing

Similar Safety to Placebo



- In this safety analysis: 3,655 patients with approximately 2,653 person years of exposure to inclisiran



- Similar safety profile between inclisiran and placebo



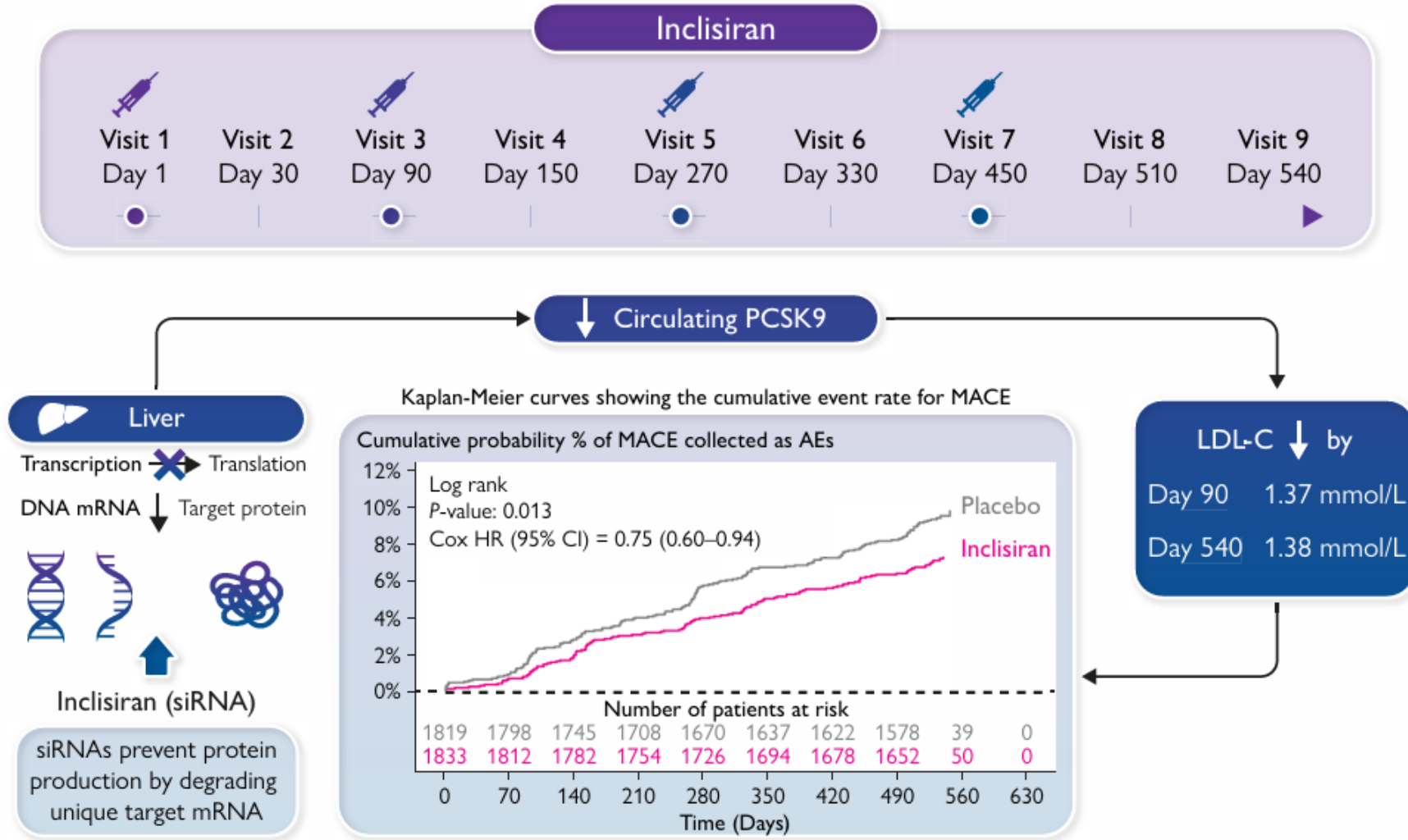
- Modest excess of self-limited mild-to-moderate TEAE at the injection site and bronchitis



- No difference between groups in liver, muscle, or hematological parameters

Wright, R.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182-93.

Pooled ORION-9, ORION-10 and ORION-11 trials.



European Heart Journal (2023) 44, 129–138

Inclisiran significantly reduced composite MACE [OR (95% CI): 0.75 (0.60–0.94)], 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)].

Pooled Data ORION-9, -10, -11

TABLE 2 Demographic and Clinical Characteristics of Study Participants at Baseline (ITT)

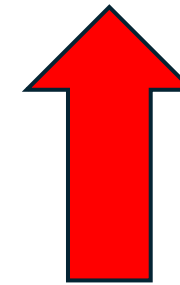
	Inclisiran (n = 1,833)	Placebo (n = 1,827)
Age, yrs	64.1 ± 9.98	63.9 ± 9.87
Male	1,226 (66.9)	1,244 (68.1)
White race*	1,670 (91.1)	1,708 (93.5)
Concomitant lipid modifying therapy		
Statin	1,686 (92.0)	1,675 (91.7)
High-intensity statin	1,356 (74.0)	1,345 (73.6)
Ezetimibe	251 (13.7)	270 (14.8)
Cardiovascular risk factors		
ASCVD	1,552 (84.7)	1,555 (85.1)
ASCVD risk equivalent†	281 (15.3)	272 (14.9)
Risk score >20% for 10-yr risk of CV event	54 (19.2)	60 (22.1)
Congestive heart failure	213 (11.6)	227 (12.4)
Smoker (current)	311 (17.0)	271 (14.8)
Hypertension	1,456 (79.4)	1,463 (80.1)
Diabetes	687 (37.5)	631 (34.5)
Familial hypercholesterolemia	340 (19.3)	352 (20.2)
Lipid measures, mg/dl		
LDL cholesterol	111.9 ± 44.9	110.8 ± 43.6
Total cholesterol	190.1 ± 50.7	188.6 ± 49.3
Non-HDL cholesterol	141.5 ± 49.3	140.5 ± 48.1
HDL cholesterol	48.6 ± 15.0	48.0 ± 14.1
Apolipoprotein B	99.3 ± 29.4	98.7 ± 28.4
Lipid measures		
Lipoprotein(a), nmol/l	50.0 (18-185)	46.5 (19-185)
Triglycerides, mg/dl	130 (93-179)	130 (96-183)
PCSK9, µg/l	396.3 ± 146.1	389.3 ± 129.3

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). *As reported by the participant. †The remaining number of participants are those with diabetes mellitus. This number does not include participants with HeFH.

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular disease; HDL = high-density lipoprotein; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; ITT = intention-to-treat; LDL = low-density lipoprotein; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin-kexin type 9.

Concomitant lipid modifying therapy

Statin	1,686 (92.0)	1,675 (91.7)
High-intensity statin	1,356 (74.0)	1,345 (73.6)
Ezetimibe	251 (13.7)	270 (14.8)





Journal of the American College of Cardiology
Volume 85, Issue 5, 11 February 2025, Pages 536-540



Brief Report

Real-World Efficacy and Safety of Inclisiran: A Single-Country, Multicenter, Observational Study (CHOLINET Registry)

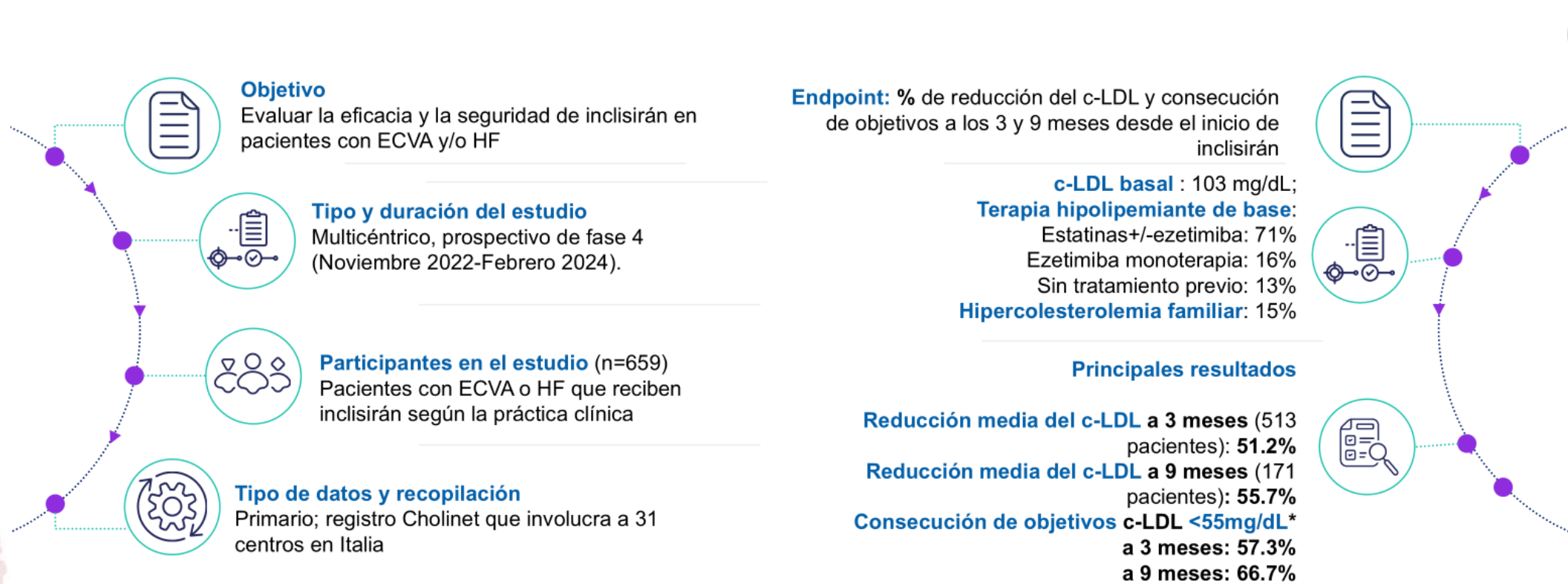
Paola Gargiulo MD^a, Federica Marzano PhD^a, Mario Crisci MD^b, Rossella Marcucci MD^c,
Dario Bruzzese PhD^d, Alessandro Maloberti MD^{e,f}, Filippo Maria Sarullo MD^g,
Gennaro Galasso MD^h, Ciro Indolfi MDⁱ, Giuseppe Musumeci MD^j, Antonella Corleto MD^k,
Paolo Calabrò MD^{l,m}, Stefano Carugo MD^{n,o}, Gavino Casu MD^p, Amedeo Picciolo MD^q,
Marco Matteo Ciccone MD^r, Claudio Bilato MD^s, Alberto Polimeni MD^{t,u},
Francesco Giallauria MD^v, Angelo Catalano MD^w...Pasquale Perrone Filardi MD^a ✉

Eficacia, seguridad y uso de Inclisiran en la práctica en el mundo real: perspectivas del registro Cholinet

Gargiulo P. et al. *JACC* (2024)



Registro Cholinet: eficacia y seguridad de inclisiran en práctica clínica real



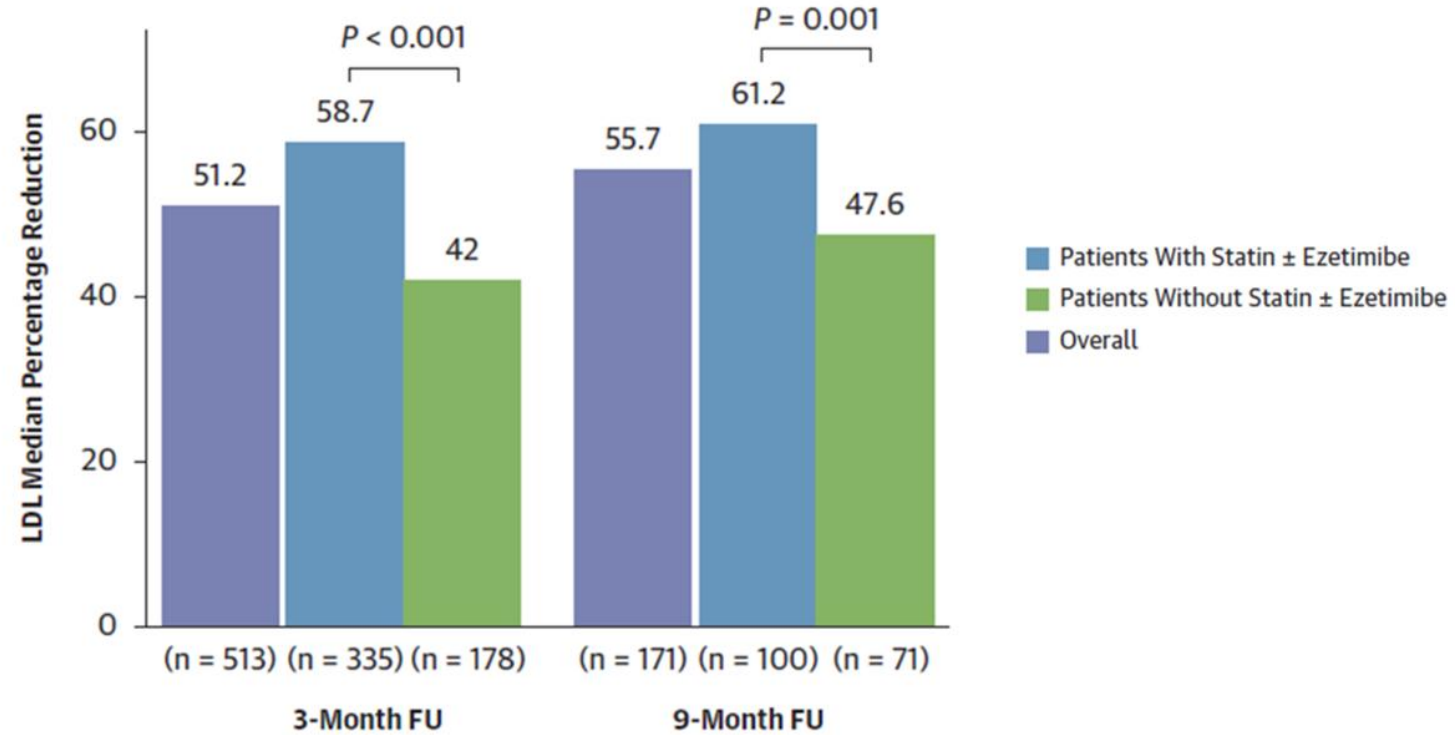
Gargiulo P. et al. Real-World Efficacy and Safety of Inclisiran (CHOLINET registry). *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(5):536-540.

*En pacientes de muy alto riesgo

c-LDL: lipoproteínas-colesterol de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar;



Registro Cholinet: Reducción del 61,2% del c-LDL con inclisiran a los 9 meses en pacientes con tratamiento previo de estatinas



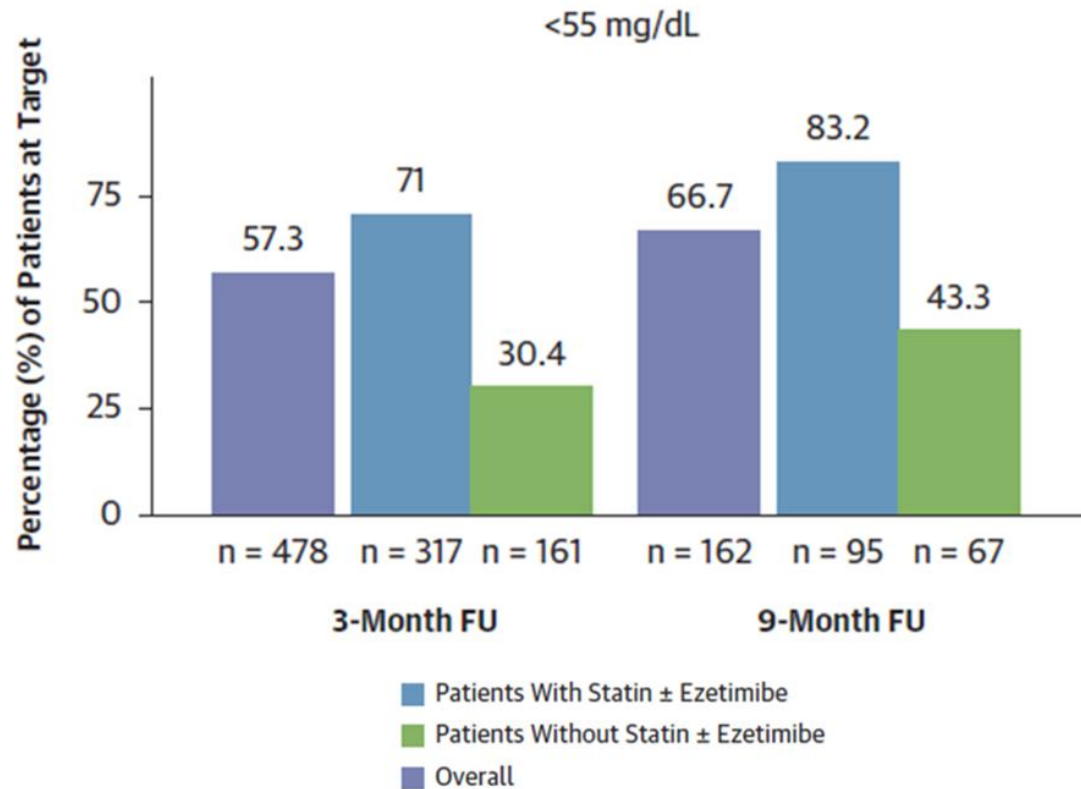
La reducción del c-LDL se observó ya a los 3 meses (58,7% en pacientes con tratamiento previo de estatinas)

Gargiulo P. et al. Real-World Efficacy and Safety of Inclisiran (CHOLINET registry). *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(5):536-540.
 c-LDL: lipoproteínas-colesterol de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar;



Registro Cholinet: Consecución de objetivos c-LDL <55mg/dL del 83,2% con inclisiran a los 9 meses en pacientes con tratamiento previo de estatinas

Consecución de objetivos c-LDL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular



- De los pacientes previamente tratados con estatinas, **el 71% alcanzaron objetivos de c-LDL <55mg/dL a los tres meses**
- No se reportaron eventos adversos mayores

Gargiulo P. et al. Real-World Efficacy and Safety of Inclisiran (CHOLINET registry). *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(5):536-540.
 c-LDL: lipoproteínas-colesterol de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar;



**Efectos del PCSK9
mas allá de la
modulación del
metabolismo
lipoproteico.**

