



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CÁU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG

Thông tin thuốc



LEQVIO[®]

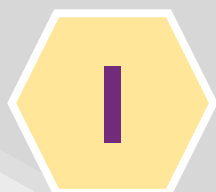
(inclisiran) injection
284 mg/1.5 mL

Inclisiran



**HƯỚNG ĐI MỚI CHO
BỆNH CHUYỂN HÓA**

Mục lục



TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL



INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA



TỔNG KẾT

I

TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

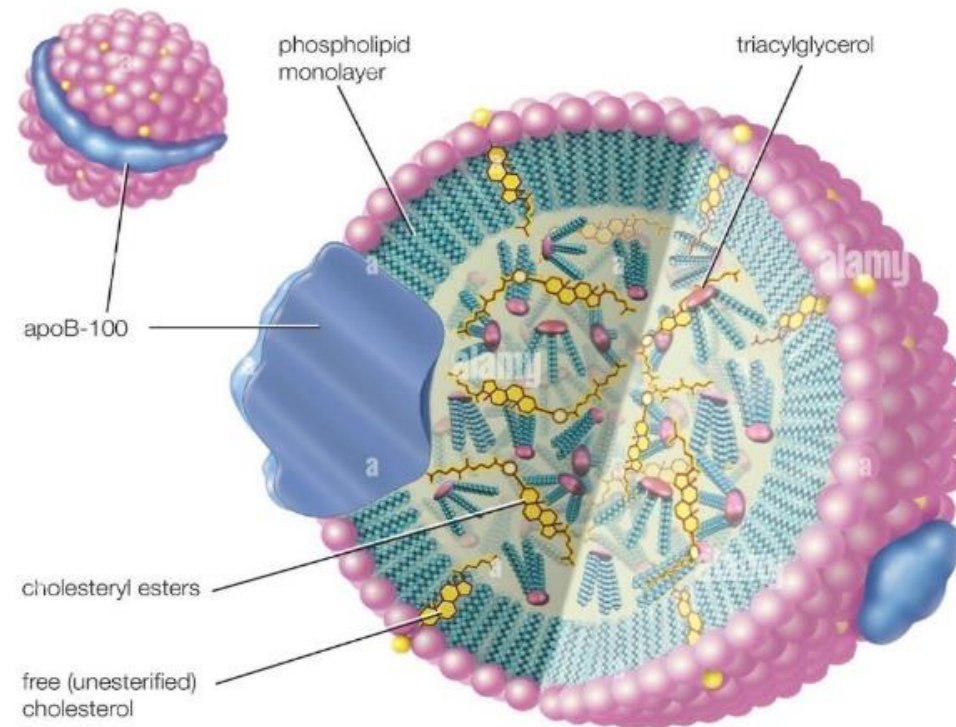
1. LDL -Cholesterol
2. Dịch tễ
3. Nguyên nhân
4. Biến chứng
5. Điều trị
6. Phòng ngừa

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

1. LDL -Cholesterol

Định nghĩa

LDL -Cholesterol, hay lipoprotein cholesterol tỉ trọng thấp, là chất béo lưu thông trong máu, di chuyển cholesterol quanh cơ thể đến nơi cần thiết để sửa chữa tế bào và lắng đọng bên trong thành động mạch.



Lipoprotein	Tỷ trọng (g/mL)	Kích thước (nm)	Lipid chính	Apoprotein chính
Chylomicrons	< 0.930	75 - 1200	Triglycerides	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Chylomicrons remnants	0.930 - 1.006	30 – 80	Triglycerides Cholesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0.930 - 1.006	30 – 80	Triglycerides	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1.006 - 1.019	25 – 35	Triglycerides Cholesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1.019 - 1.063	18 – 25	Cholesterol	Apo B-100
HDL	1.063 - 1.210	5 – 12	Cholesterol Phospholipids	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1.055 - 1.085	~ 30	Cholesterol	Apo B-100, Apo (a)

- LDL chuyên chở phần lớn lượng cholesterol trong tuần hoàn.
- Sự phong phú của các hạt LDL nhỏ, đậm đặc được thấy có liên quan đến tăng triglycerid máu, mức HDL thấp, béo phì, đái tháo đường type 2, các tình trạng nhiễm trùng và viêm nhiễm.

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

1. LDL -Cholesterol

- ❖ Các hạt LDL nhỏ, đậm đặc được coi là có khả năng gây xơ vữa hơn so với các hạt LDL lớn vì một số lý do:

Có ái lực giảm đối với thụ thể LDL
 → **Thời gian lưu giữ kéo dài trong tuần hoàn.**

Dễ dàng xâm nhập vào thành động mạch hơn và liên kết chặt chẽ hơn với các proteoglycan trong động mạch
 → **Bị mắc kẹt trong thành động mạch.**

Dễ bị oxy hóa hơn
 → **Dễ bị hấp thu bởi các đại thực bào.**

- ❖ **Mức LDL-C:**

Đánh giá nguy cơ	Nồng độ
Tối ưu	< 100 mg/dL
Gần tối ưu	100 – 129 mg/dL
Cao giới hạn	130 – 159 mg/dL
Cao	160 – 189 mg/dL
Rất cao	> 190 mg/dL

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

2. Dịch tễ

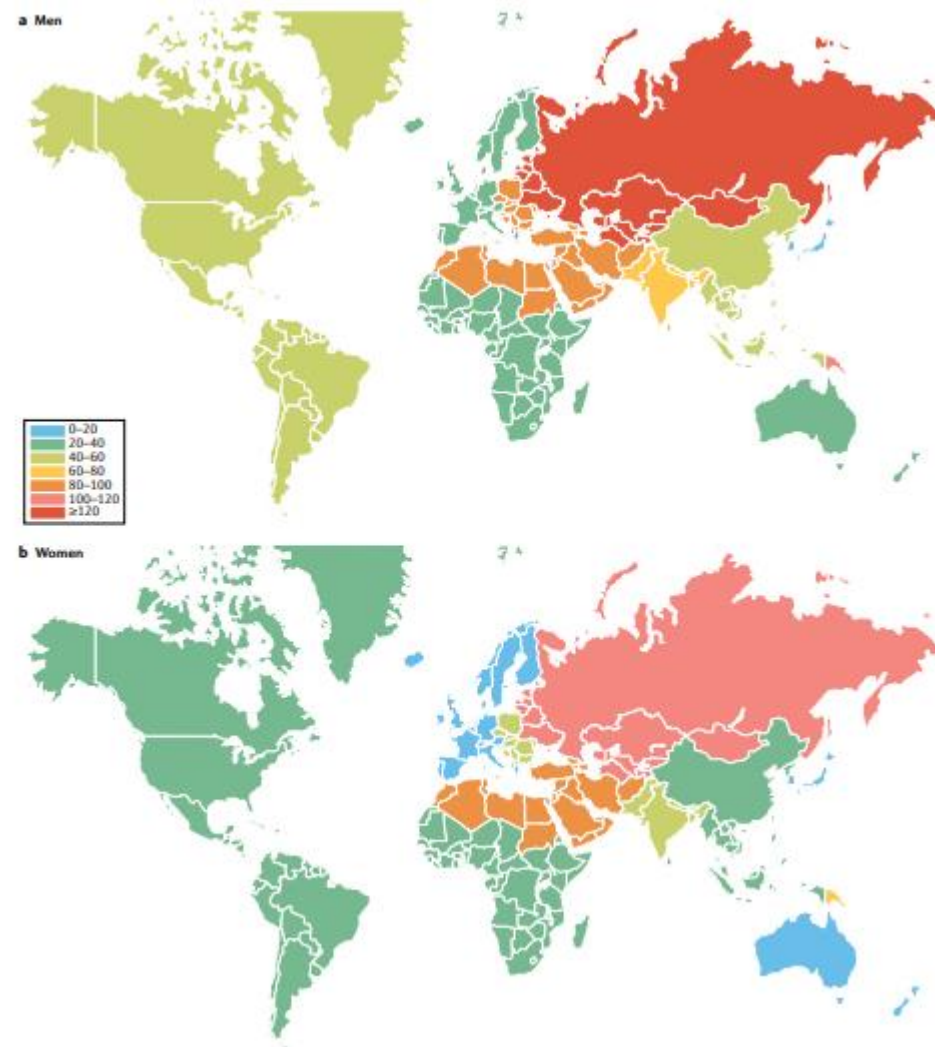
❖ Toàn cầu, 2019:

- IHD đã gây ra 8,54 triệu ca tử vong (**3,78** triệu ca do nồng độ LDL -Cholesterol huyết tương cao).
- Đột quỵ do thiếu máu cục bộ gây ra 2,73 triệu ca tử vong (**0,61** triệu ca do nồng độ LDL -Cholesterol huyết tương cao).

IHD (Ischemic Heart Disease): Bệnh tim thiếu máu cục bộ

❖ Việt Nam, 2020: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên 1910 người trưởng thành ở tỉnh Thái Bình, Việt Nam.

- Tỷ lệ rối loạn mỡ máu là 56,1% (**24,7%** do LDL -Cholesterol huyết tương cao).



Tỉ lệ tử vong toàn cầu từ IHD do rối loạn lipid máu (2019)

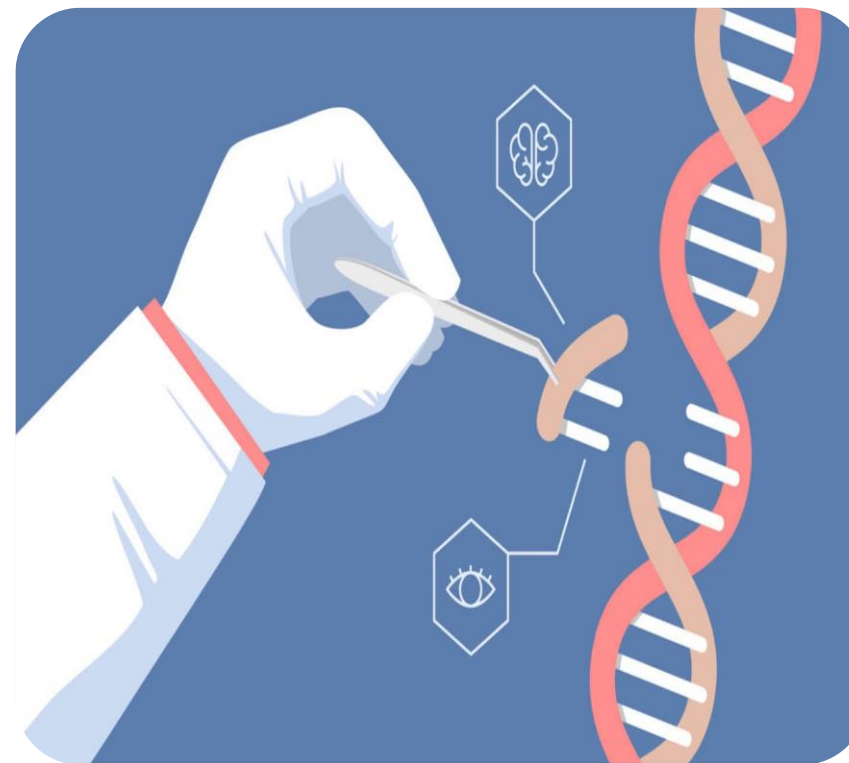
1. Pham Thi Dung, Nguyen Trong Hung, Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nat Rev Cardiol. 2021 Oct;18(10):689-700
2. Do Van Vuong, Pham Ngoc Khai, Pham Thi Kieu Chinh, Phan Huong Duong, Ninh Thi Nhung. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors among Adults in Rural Vietnam. SRP. 2020

3. Nguyên nhân

Di truyền

- Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH).
- Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH).

- Cha mẹ truyền bệnh **FH (Familial Hypercholesterolemia)** cho con do đột biến gen ở một trong ba gen có thể xảy ra.
- Một gen chứa các hướng dẫn để sản xuất **thụ thể LDL (LDLR)**, giúp loại bỏ LDL-C.
- Những người bị FH có một sự thay đổi trong gen này khiến họ **không thể sản xuất LDLR**.
- **LDL-C tích tụ trong máu và lắng đọng trong mạch máu.**
- Những thay đổi trong **gen APOB** và **PCSK9** cũng là nguyên nhân làm tăng mức LDL-C.



I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

3. Nguyên nhân

Thói quen sinh hoạt không lành mạnh

- Chế độ ăn nhiều chất béo chuyển hóa hoặc chất béo không bão hòa
- Thiếu hoạt động thể chất
- Hút thuốc
- Căng thẳng
- Uống quá nhiều rượu

Bệnh lý

- Bệnh thận mãn tính
- Bệnh đái tháo đường
- Nhiễm HIV
- Suy giáp
- Bệnh ban đỏ
- Thừa cân và béo phì
- Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS)
- Chứng ngưng thở lúc ngủ

Thuốc

- Thuốc điều trị loạn nhịp tim
- Thuốc chẹn beta
- Thuốc hóa trị
- Thuốc lợi tiểu
- Thuốc ức chế miễn dịch
- Retinoids
- Steroid

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

4. Biến chứng

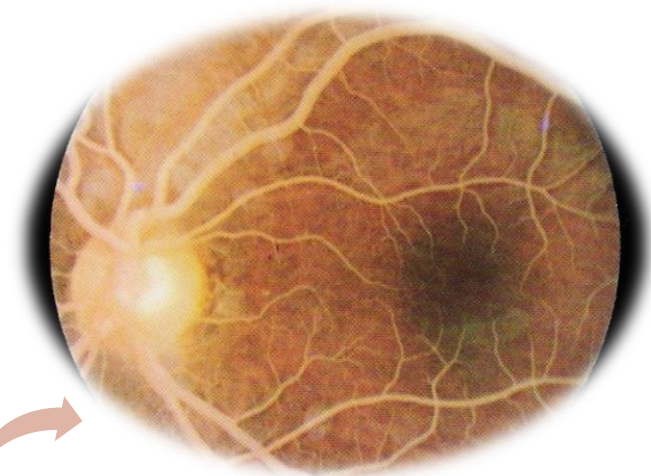
Ngoại biên

- Cung giác mạc.
- Ban vàng ở mi mắt.
- U vàng ở gân khuỷu tay, đầu gối, bàn tay, gót chân, màng xương.



Biến chứng

- Nhiễm lipid võng mạc (lipemia retinalis)
- Gan nhiễm mỡ
- Viêm tụy cấp.



Nội tạng

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

4. Biến chứng

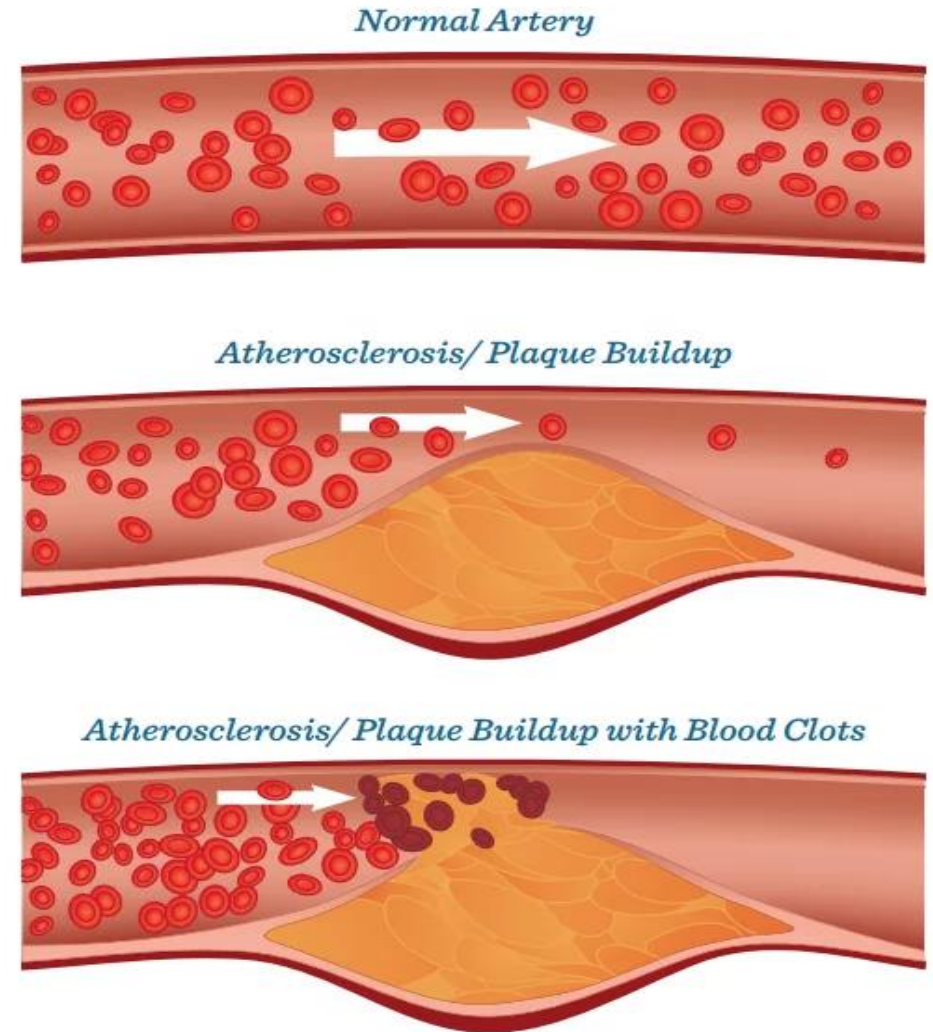
Xơ vữa động mạch

Xơ vữa động mạch

Bệnh viêm mãn tính ảnh hưởng đến thành động mạch và được đặc trưng bởi sự tích tụ dần dần của lipid trong không gian dưới nội mô.

Tổn thương động mạch có khẩu kính trung bình và lớn:

- ❖ Động mạch vành → nhồi máu cơ tim.
- ❖ Mạch máu não → tai biến mạch máu não.
- ❖ Động mạch hai chi dưới → viêm tắc thiếu máu hoại tử bàn chân.



I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

5. Điều trị

Thay đổi lối sống sinh hoạt



NÊN

- ✓ Chọn thực phẩm ít chất béo bão hòa, chất béo chuyển hóa, natri (muối) và đường bổ sung.
- ✓ Ăn thực phẩm giàu chất xơ tự nhiên.
- ✓ Duy trì cân nặng khỏe mạnh.
- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên.



KHÔNG NÊN

- ✗ Lựa chọn thực phẩm giàu chất béo bão hòa.
- ✗ Hút thuốc lá.
- ✗ Uống rượu bia.

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

5. Điều trị

Thuốc

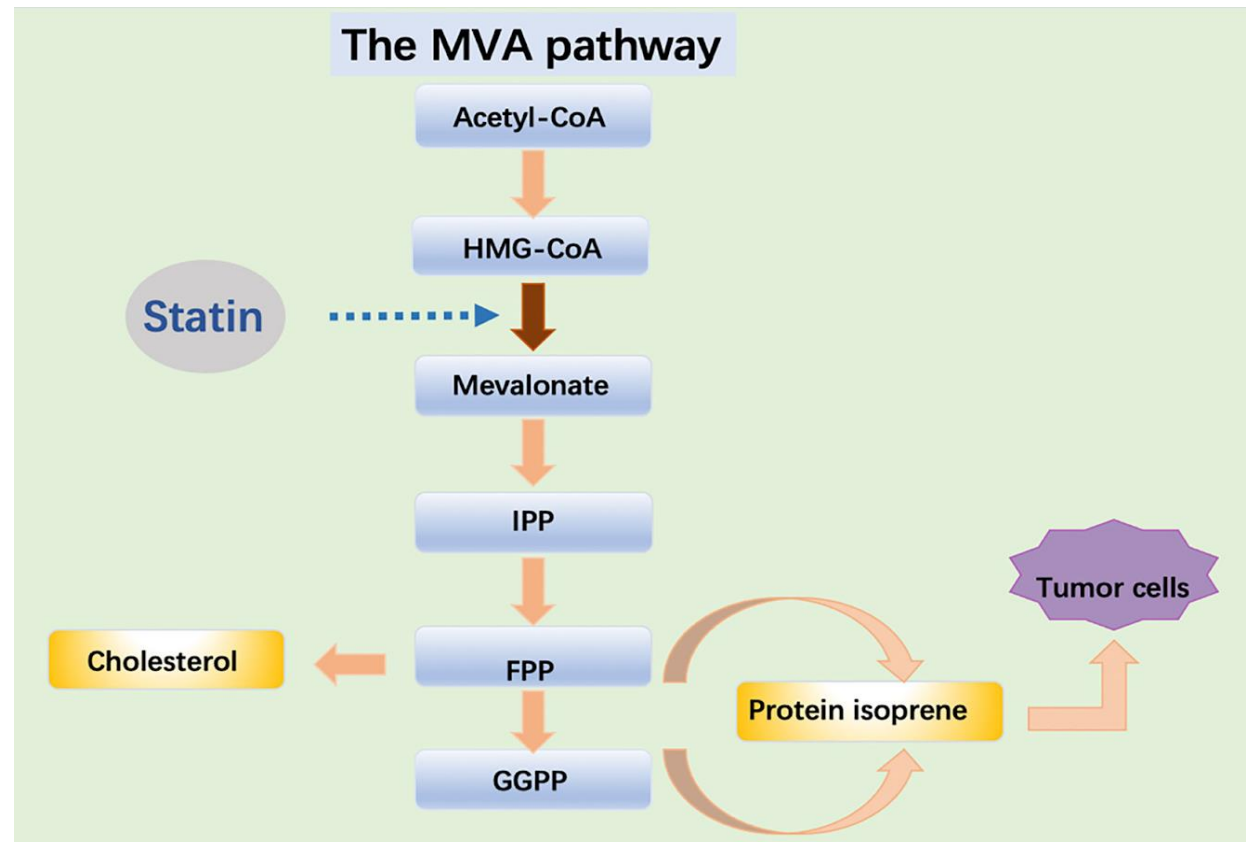
Statin

Ức chế enzym HMG-coA
 → Tăng tổng hợp thụ thể LDL-C
 → Tăng thu giữ LDL-C tại gan
 → **Giảm LDL-C**

- **Atorvastatin:** 10-20 mg/ngày
- **Rosuvastatin:** 10-20 mg/ngày
- **Simvastatin:** 10-20 mg/ngày
- **Lovastatin:** 20-40 mg/ngày
- **Fluvastatin:** 20-40 mg/ngày
- **Pravastatin:** 20-40 mg/ngày

HMG-CoA: Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase

Cơ chế



I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

5. Điều trị

Thuốc

Ezetimibe

Ức chế hấp thụ cholesterol tại ruột
→ **Giảm LDL-C**

10 mg/ngày

Resin (Bile acid sequestrants)

Trao đổi ion Cl⁻ với acid mật
→ Tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol
→ Tăng bài tiết mật và cholesterol ở gan
→ Giảm tổng hợp thụ thể LDL-C
→ **Tăng thải LDL-C**

- **Cholestyramin:** 4 - 8 g/ngày
- **Colestipol :** 5 -10 g/ngày
- **Colesevelam:** 3,75 g/ngày

Acid Nicotinic (Niacin, vitamin PP)

- ✓ Giảm TG do ức chế phân hủy từ tổ chức mỡ
- ✓ Giảm tổng hợp TG ở gan
- ✓ Ức chế tổng hợp và ester hóa acid béo tại gan
- ✓ Tăng thoái biến apo B
- ✓ **Giảm LDL-C**

100 mg/dL
250 mg/dL
500 mg/dL

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

5. Điều trị

Thuốc

PCSK9i

- Các kháng thể với PCSK9 cản trở sự gắn kết của nó với LDLR.
- LDLR cao hơn và LDL-C thấp hơn.
- Có ít PCSK9 tự do hơn trong huyết tương để liên kết với LDLR.
- Tỷ lệ tái chế LDLR cao hơn đối với bề mặt tế bào gan.
- Gan loại bỏ nhiều LDL-C hơn khỏi tuần hoàn.
- **Giảm LDL-C**

Evolocumab

Tiêm dưới da 140 mg/2 tuần

Alirocumab

75 mg/2 tuần

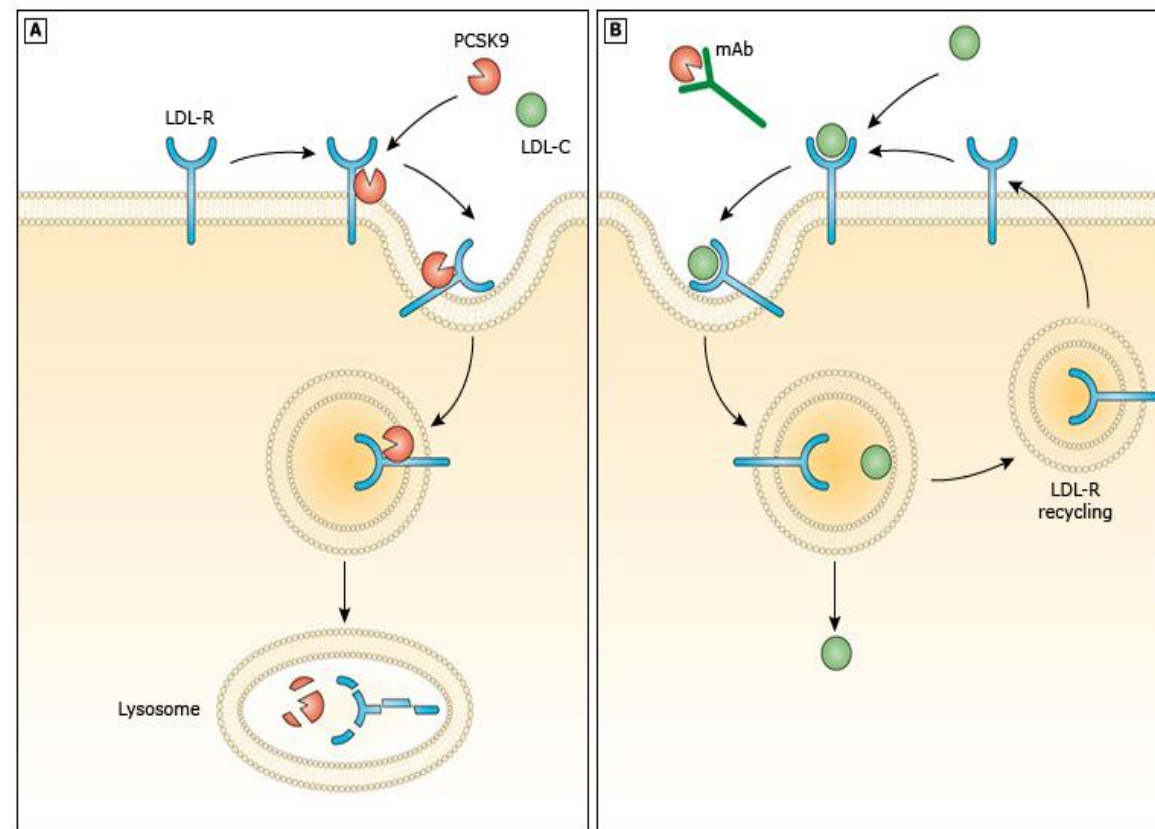
Tăng lipid máu gia đình

Tiêm dưới da 420 mg/tháng

150 mg/2 tuần

Liều 420 mg/2 tuần (nếu sau 12 tháng không có ý nghĩa lâm sàng)

Cơ chế



LDLR (LDL receptor): thụ thể LDL

PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

5. Điều trị

Phác đồ điều trị tăng LDL -Cholesterol

Bước 1

✓ Phân tầng nguy cơ tim mạch: rất cao, cao, trung bình, thấp

Bước 2

✓ Xác định mức LDL-C mục tiêu theo phân tầng nguy cơ

Bước 3

✓ Chọn loại Statin với liều thích hợp để đạt mức LDL-C mục tiêu

Bước 4

✓ Kê đơn, chỉnh liều Statin để đạt mức LDL-C mục tiêu

Bước 5

✓ Theo dõi hiệu quả và tác dụng không mong muốn của Statin

Bước 6

✓ Thực hiện các biện pháp điều chỉnh lối sống và chọn lựa các thực phẩm có ảnh hưởng tốt đến LDL-C

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

5. Điều trị

Phác đồ điều trị tăng LDL -Cholesterol

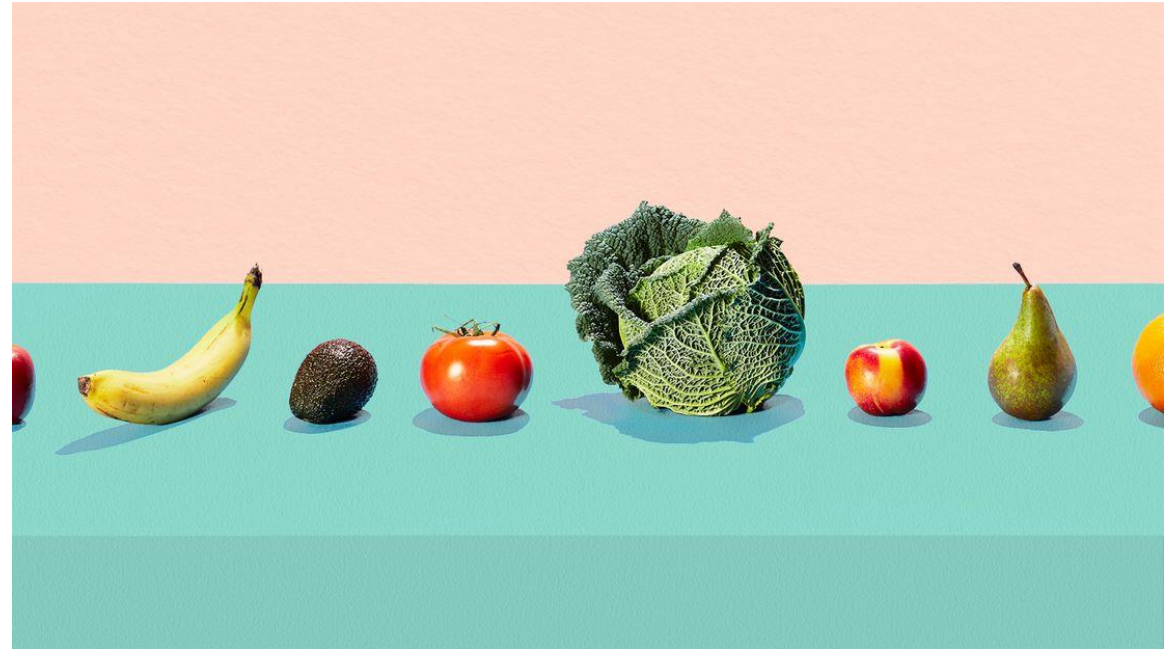
Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ đối chứng
Kê đơn Statin liều cao nhất được khuyến cáo mà bệnh nhân có thể dung nạp để đạt được mục tiêu điều trị.	I. Phải dùng	A. Số liệu từ nhiều thực nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên hoặc phân tích gộp.
Nếu không đạt được mục tiêu điều trị thì phối hợp Statin với thuốc ức chế hấp thu Cholesterol (Ezetimibe), nhất là trong chứng bệnh cảnh CKD hoặc sau hội chứng mạch vành cấp.	I. Phải dùng	B. Số liệu từ 1 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên hoặc nhiều nghiên cứu lớn không ngẫu nhiên.
Thuốc ức chế hấp thu Cholesterol cũng được xem xét trong trường hợp không dung nạp Statin.	IIb. Có thể dùng	C. Đồng thuận ý kiến của các chuyên gia hoặc từ nghiên cứu nhỏ, hồi cứu, sơ bộ.

CKD (Chronic Kidney Disease): Bệnh thận mạn tính

I TỔNG QUAN VỀ TĂNG LDL -CHOLESTEROL

6. Phòng ngừa

- Chế độ tiết thực hợp lý.
- Tăng cường vận động, tập luyện thể lực.
- Xét nghiệm lipid máu định kỳ (đái tháo đường, béo phì...).
- Khi phát hiện có rối loạn lipid máu nên điều trị sớm.





INCLISIRAN – “HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA”

1. Lịch sử phát triển
2. Cơ chế
3. Thông tin thuốc
4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng
5. Vì sao nói Inclisiran là “Hướng đi mới cho bệnh chuyển hóa”?

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

1. Lịch sử phát triển

Inclisiran lần đầu tiên được phát triển bởi Anylam Pharmaceuticals, Inc.

Novartis mua lại TMC, cùng với các quyền toàn cầu để phát triển, sản xuất và tiếp thị Leqvio, theo giấy phép và thỏa thuận hợp tác với Anylam.

Ủy ban Châu Âu (EC) cấp phép tiếp thị.

FDA chấp thuận để điều trị cho người lớn bị tăng LDL-C đang dùng chế độ statin dung nạp tối đa.

2013

10/2020

08/2021



01/2020

12/2020

12/2021

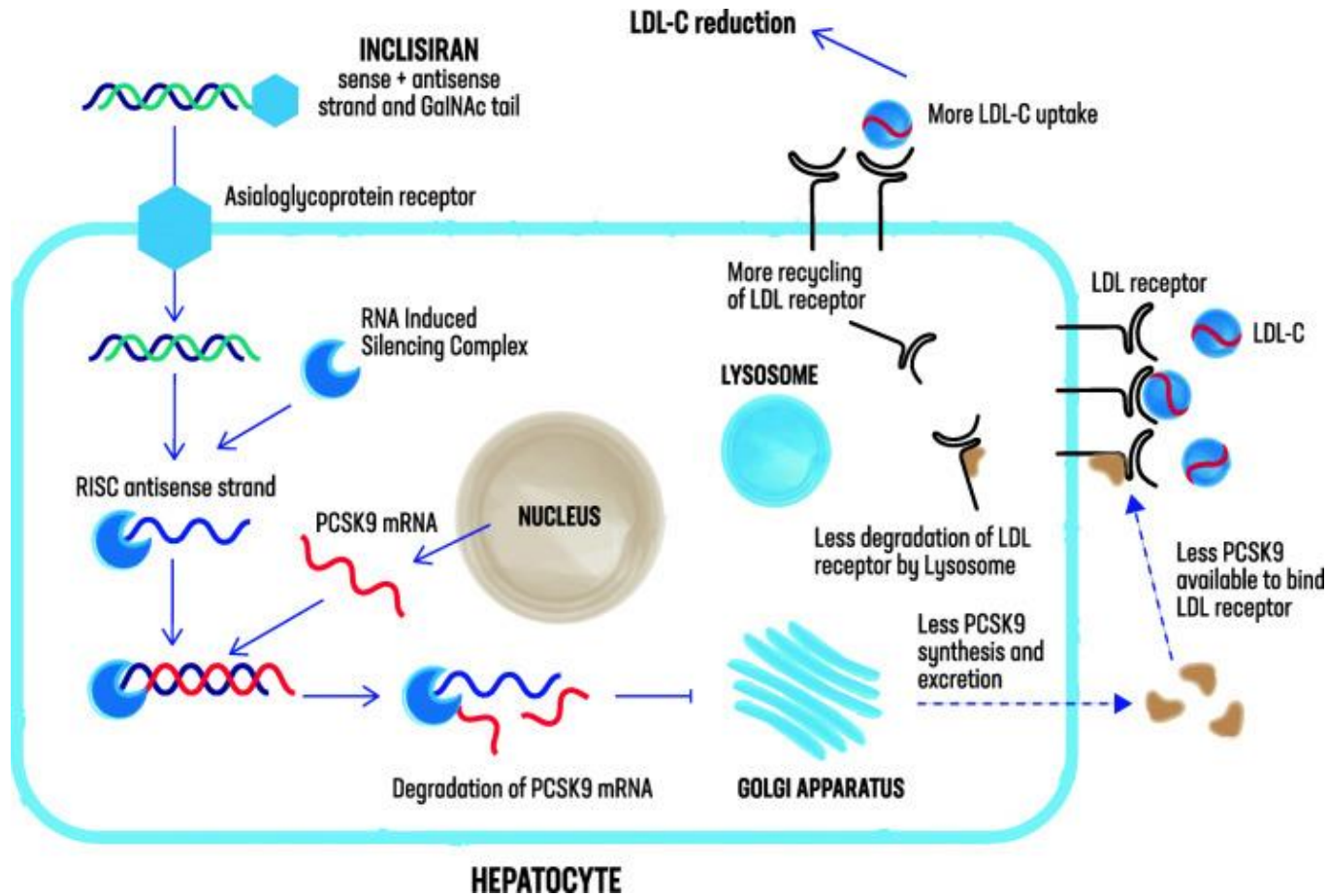
Anylam hợp tác với The Medicines Company (TMC) để thúc đẩy các thử nghiệm lâm sàng và hỗ trợ thương mại hóa thuốc.

CHMP đưa ra ý kiến tích cực về Leqvio để điều trị cho người lớn bị tăng cholesterol máu hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp.

Novartis ký thỏa thuận thương mại với NHS để những bệnh nhân đủ điều kiện trên khắp nước Anh có thể tiếp cận Leqvio.

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

2. Cơ chế



- **ASGPR:** thụ thể asialoglycoprotein
- **PCSK9:** proprotein convertase subtilisin-kexin loại 9
- **RISC (RNA Induced Silencing complex):** phức hợp yên lặng cảm ứng RNA

(A) Tổng quan đơn giản về cơ chế hoạt động của Inclisiran

Inclisiran được chuyển đến tế bào gan thông qua ASGPR.

Chuỗi antisense của nó sau đó liên kết với RISC.

Sự kết hợp của RISC và giá đỡ antisense sau đó liên kết PCSK9 mRNA, dẫn đến **suy giảm PCSK9 mRNA và ít tổng hợp protein PCSK9 hơn.**

*Chức năng của PCSK9 là điều khiển thụ thể LDL (LDLR) để lysosome phân hủy.

Do có ít protein PCSK9 hơn nên càng nhiều LDLR có thể được tái chế đến màng gan để hấp thu LDL-C.

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA



3. Thông tin thuốc

Chỉ định



Hỗ trợ điều trị cho người trưởng thành bị:

- Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH),
- Bệnh tim mạch do xơ vữa (ASCVD),
- Những người cần giảm thêm cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C).



THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Thuốc được thải trừ qua thận, do đó không nên thực hiện chạy thận nhân tạo ít nhất 72 giờ sau liều inclisiran.

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA



3. Thông tin thuốc

Thành phần

- **Muối natri inclisiran** (300 mg inclisiran natri trong 1,5 mL dung dịch nước tương đương với 284 mg inclisiran)
- Nước pha tiêm
- Natri hydroxit
- Axit photphoric đậm đặc

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm 284 mg/1,5 mL (189 mg/mL) inclisiran dưới dạng dung dịch trong suốt và không màu đến vàng nhạt trong một ống tiêm nạp sẵn liều duy nhất.



II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA



3. Thông tin thuốc



Liều dùng

Liều khuyến cáo: 284 mg.

Nhắc lại sau 3 tháng và sau đó mỗi 6 tháng.

Đường dùng

Tiêm dưới da vùng bụng, cánh tay trên hoặc đùi.

Quên liều

★ <3 tháng kể từ ngày tiêm thông thường:

Dùng liều đó càng sớm càng tốt và tiếp tục theo lịch ban đầu.

★ > 3 tháng:

Bỏ qua liều đã quên, bắt đầu lại với lịch mới: liều ban đầu, lặp lại sau 3 tháng và sau đó mỗi sau 6 tháng.

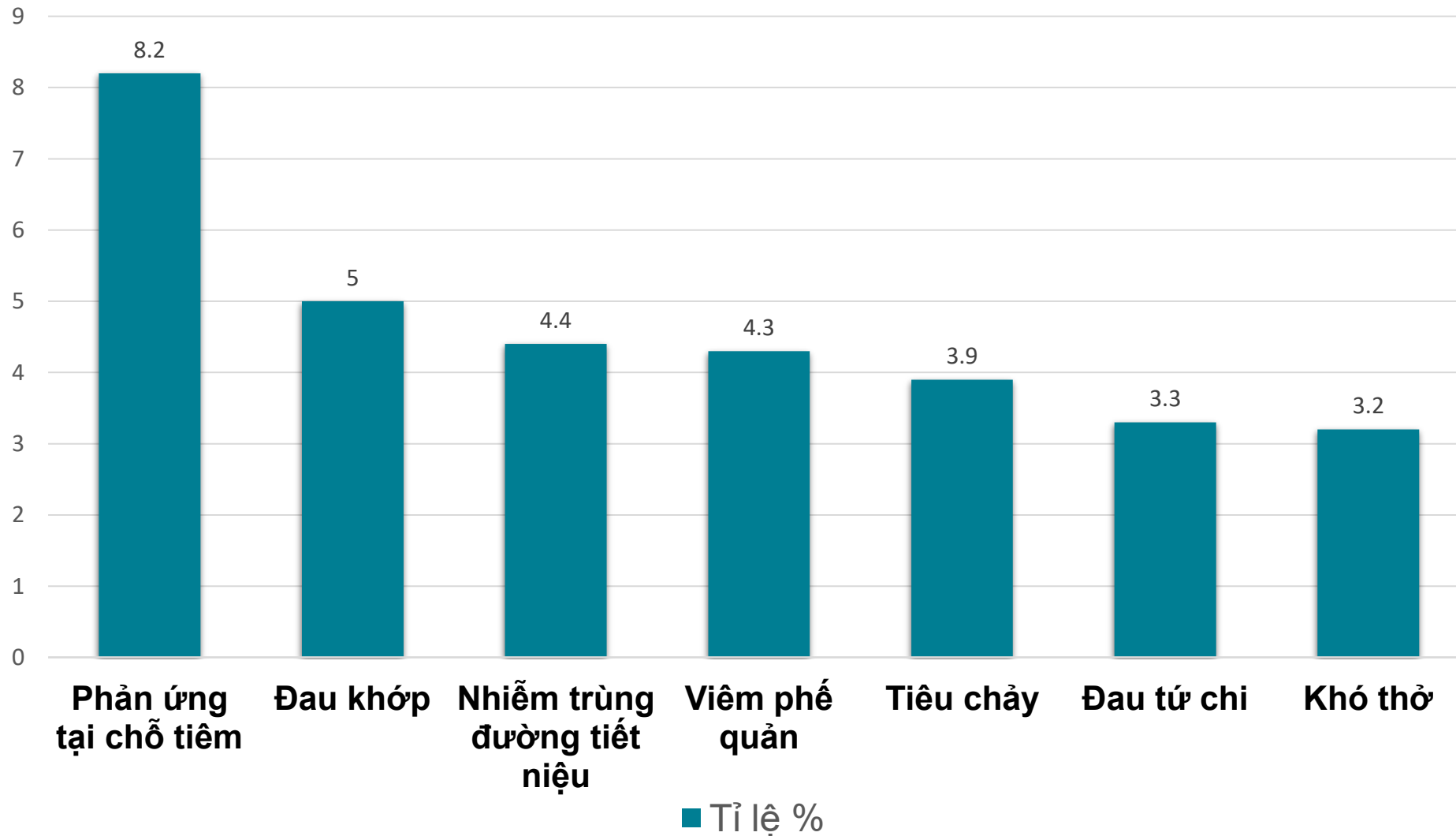
II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

3. Thông tin thuốc

ADR



Tỷ lệ các ADR thường gặp



II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

3. Thông tin thuốc

Lưu ý trên một số đối tượng đặc biệt

Phụ nữ có thai

- Tránh tiếp xúc với inclisiran trong tử cung vì có thể gây hại cho thai nhi.
- Ngừng inclisiran ngay khi phát hiện có thai.



Phụ nữ cho con bú

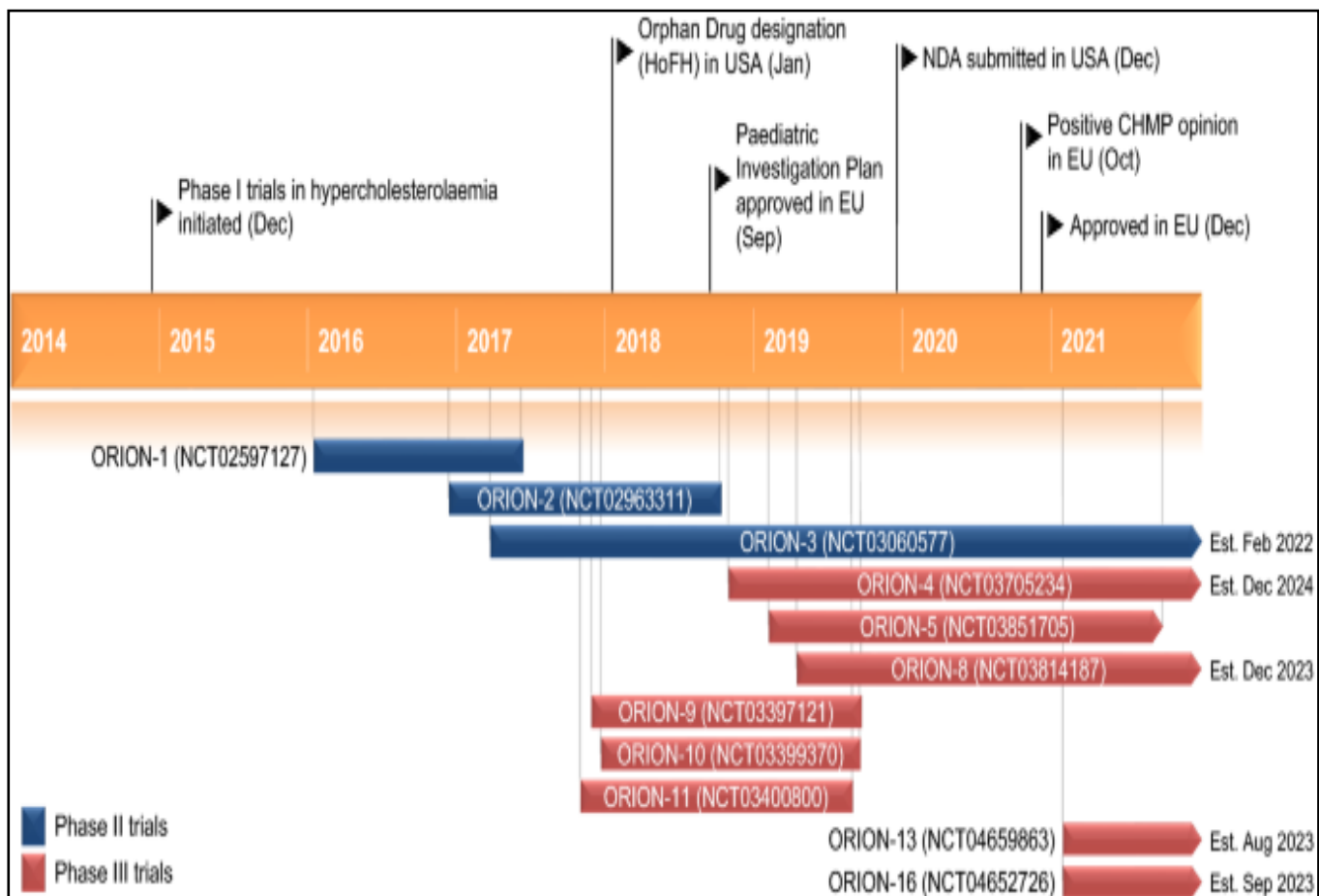


Inclisiran được **hấp thu qua đường tiêu hóa kém**, nếu có trong sữa mẹ thì không có khả năng ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ sơ sinh.



Theo nhà sản xuất, phụ nữ cho con bú trong khi điều trị nên cân nhắc **nguy cơ phơi nhiễm** ở trẻ sơ sinh, lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ sơ sinh và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng

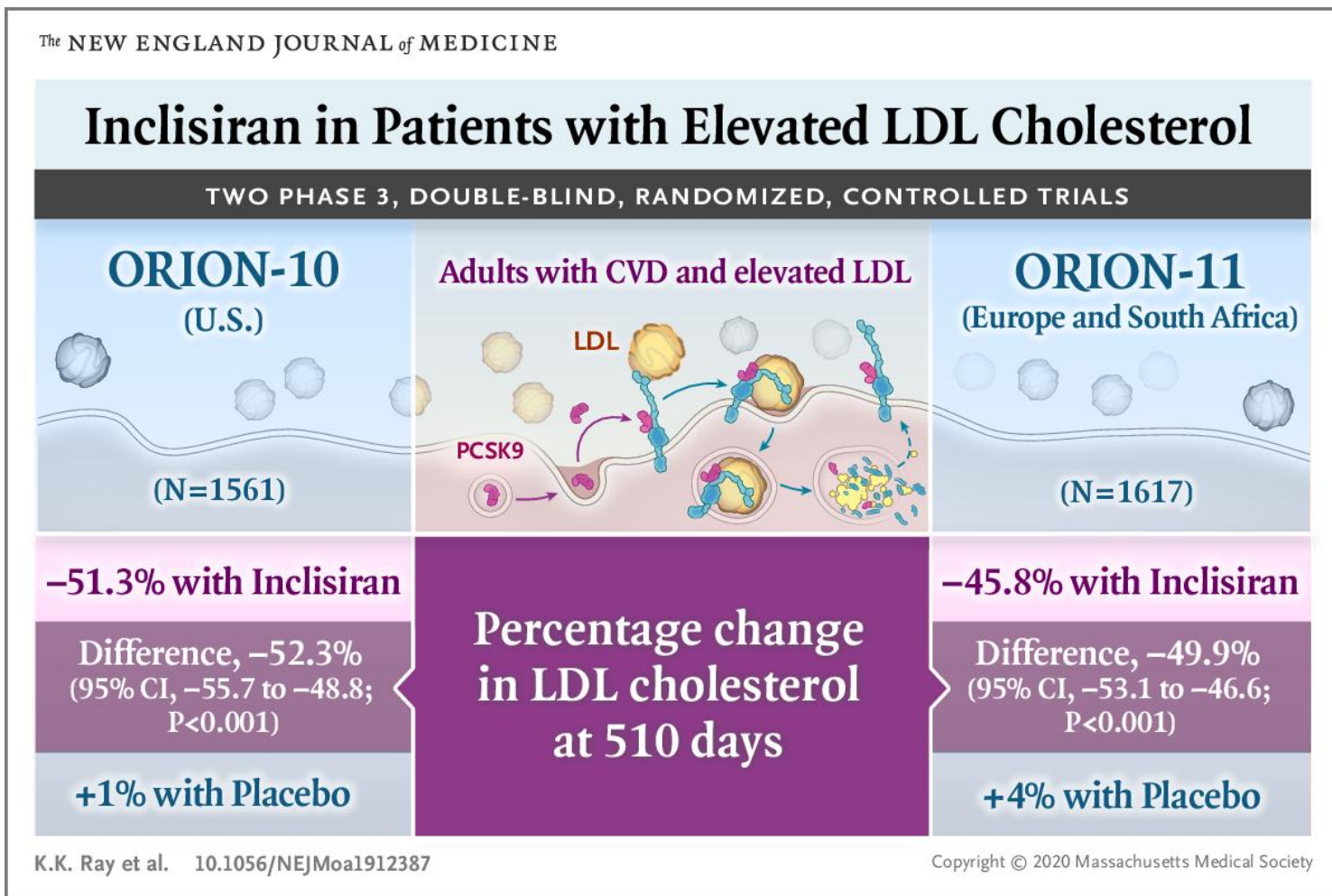


Key clinical trials of inclisiran

Drug(s)	Indication	Phase	Status	Location(s)	Identifier
Inclisiran, PL	Adolescents with HeFH and elevated LDL-C	III	Not yet recruiting	Multinational	ORION-16; NCT04652726
Inclisiran, PL	Adolescents with HoFH and elevated LDL-C	III	Not yet recruiting	Multinational	ORION-13; NCT04659863
Inclisiran, PL	ASCVD or ASCVD risk equivalents and elevated LDL-C	III	Completed	Multinational	ORION-11; NCT03400800; MDCCO-PCS-17-08
Inclisiran, PL	ASCVD and elevated LDL-C	III	Completed	USA	ORION-10; NCT03399370; MDCCO-PCS-17-04
Inclisiran, PL	HeFH and elevated LDL-C	III	Completed	Multinational	ORION-9; NCT03397121; MDCCO-PCS-17-03
Inclisiran	ASCVD, ASCVD risk equivalents, HeFH or HoFH and elevated LDL-C	III	Active, not recruiting	Multinational	ORION-8; NCT03814187; MDCCO-PCS-17-05
Inclisiran, PL	HoFH and elevated LDL-C	III	Active, not recruiting	Multinational	ORION-5; NCT03851705; MDCCO-PCS-17-02
Inclisiran, PL	ASCVD	III	Recruiting	United Kingdom	ORION-4; NCT03705234
Inclisiran, PL	High cardiovascular risk and elevated LDL-C	II	Not yet recruiting	Japan	NCT04666298
Inclisiran, evolocumab	ASCVD or ASCVD risk equivalents and elevated LDL-C	II	Active, not recruiting	Multinational	ORION-3; NCT03060577; MDCCO-PCS-16-01
Inclisiran, SOC	HoFH and elevated LDL-C	II	Completed	Multinational	ORION-2; NCT02963311; MDCCO-PCS-16-02
Inclisiran, placebo	ASCVD or ASCVD risk equivalents and elevated LDL-C	II	Completed	Multinational	ORION-1; NCT02597127; MDCCO-PCS-15-01

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng



Chỉ tiêu đánh giá của 2 thử nghiệm ORION-10 và ORION-11

Tiêu chí đánh giá chính

% Thay đổi LDL -C so với ban đầu ở ngày 510.

% Thay đổi LDL -C so với ban đầu được điều chỉnh theo thời gian từ ngày 90 đến ngày 540.

Tiêu chí đánh giá phụ

Sự thay đổi tuyệt đối về nồng độ LDL -C ở ngày 510.

% Thay đổi PCSK9 so với ban đầu ở ngày 510.

4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng

Bảng đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng ban đầu của bệnh nhân của 2 thử nghiệm cho thấy:

- Tỷ lệ bệnh nhân điều trị statin liều ổn định:
 - 89,2% trong ORION-10.
 - 94,7% trong ORION-11.
- Sử dụng ezetimibe đơn độc hoặc kết hợp với statin chiếm tỉ lệ thấp:
 - 9,9% trong ORION-10.
 - 7,1% trong ORION-11.
- Mức LDL-C trung bình lúc ban đầu:
 - $104,7 \pm 38,3$ mg/dL trong ORION-10.
 - $105,5 \pm 39,1$ mg/dL trong ORION-11.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	ORION-10 Trial		ORION-11 Trial	
	Inclisiran (N=781)	Placebo (N=780)	Inclisiran (N=810)	Placebo (N=807)
Age — yr	66.4±8.9	65.7±8.9	64.8±8.3	64.8±8.7
Male sex — no. (%)	535 (68.5)	548 (70.3)	579 (71.5)	581 (72.0)
White race — no. (%)†	653 (83.6)	685 (87.8)	791 (97.7)	796 (98.6)
Cardiovascular risk factors — no. (%)				
ASCVD	781 (100)	780 (100)	712 (87.9)	702 (87.0)
ASCVD risk equivalent‡	0	0	98 (12.1)	105 (13.0)
Current smoker§	123 (15.7)	111 (14.2)	160 (19.8)	132 (16.4)
Hypertension§	714 (91.4)	701 (89.9)	640 (79.0)	661 (81.9)
Diabetes§	371 (47.5)	331 (42.4)	296 (36.5)	272 (33.7)
Heterozygous familial hypercholesterolemia§	8 (1.0)	12 (1.5)	14 (1.7)	14 (1.7)
Concomitant lipid-modifying therapy — no. (%)				
Statin	701 (89.8)	692 (88.7)	766 (94.6)	766 (94.9)
High-intensity statin	525 (67.2)	537 (68.8)	640 (79.0)	631 (78.2)
Ezetimibe	80 (10.2)	74 (9.5)	52 (6.3)	62 (7.7)
Lipid measures — mg/dl				
LDL cholesterol	104.5±39.6	104.8±37.0	107.2±41.8	103.7±36.4
Total cholesterol	180.6±46.1	180.6±43.6	187.3±48.2	183.3±42.8
Non-HDL cholesterol	134.0±44.5	134.7±43.5	137.6±46.9	133.9±41.0
HDL cholesterol	46.6±14.3	45.9±14.4	49.7±15.5	49.3±13.8
Apolipoprotein B	94.1±25.6	94.6±25.1	97.1±28.0	95.1±5.2
Lipoprotein(a) — nmol/liter				
Median	57	56	42	35
IQR	18–181	20–189	18–178	18–181
Triglycerides — mg/dl				
Median	127	129	135	135
IQR	92–181	96–182	99–181	102–185
PCSK9 — µg/liter	422.1±176.9	414.9±145.7	355±98.9	353±97.4

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

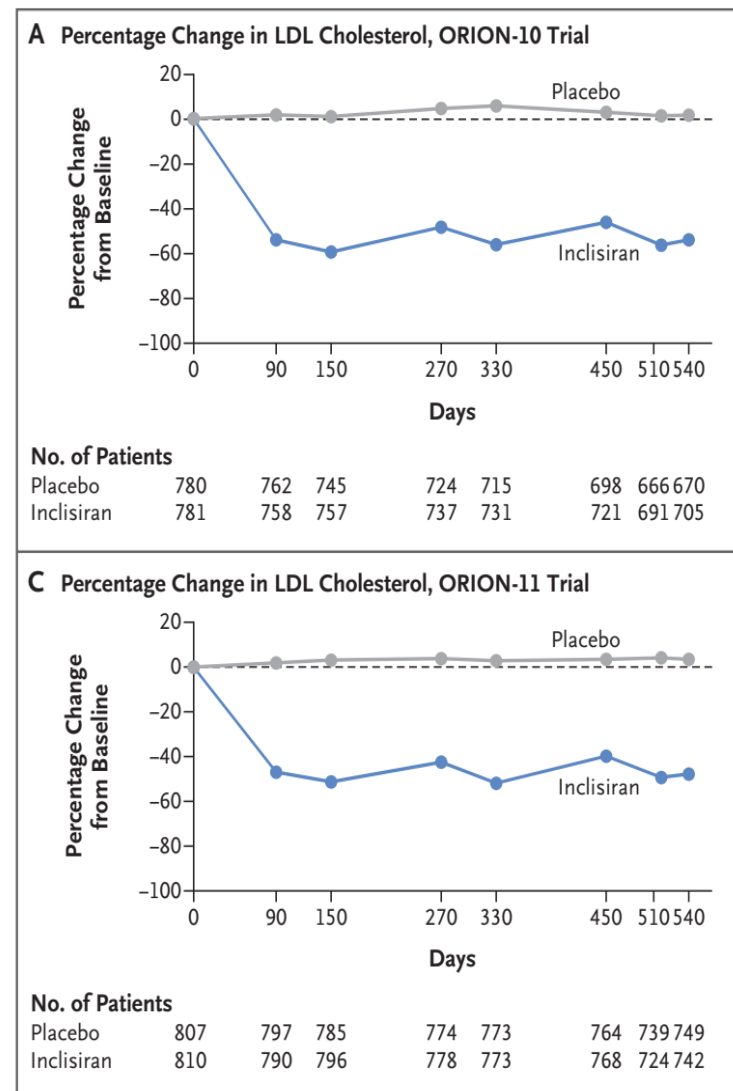
4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng

4.1. Tính hiệu quả

Thử nghiệm ORION-10 (Hình A)	Nhóm Inclisiran	Nhóm giả dược
% Thay đổi LDL-C so với ban đầu ở ngày 510	- 51.3%	+ 1.0%
% Thay đổi LDL-C so với ban đầu được điều chỉnh theo thời gian từ ngày 90 đến ngày 540	- 51.3%	+ 2.5%

Thử nghiệm ORION-11 (Hình C)	Nhóm Inclisiran	Nhóm giả dược
% Thay đổi LDL-C so với ban đầu ở ngày 510	- 45.8%	+ 4.0%
% Thay đổi LDL-C so với ban đầu được điều chỉnh theo thời gian từ ngày 90 đến ngày 540	- 45.8%	+ 3.4%

Chỉ tiêu đánh giá chính



II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

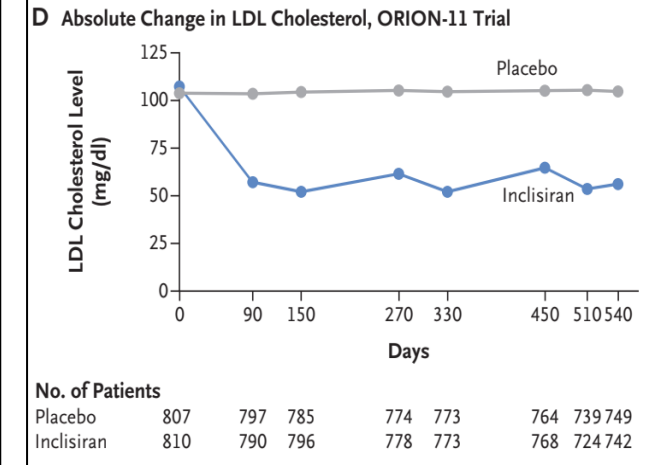
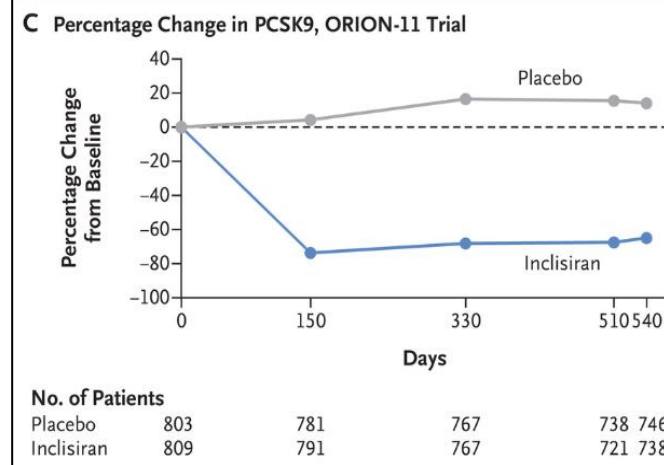
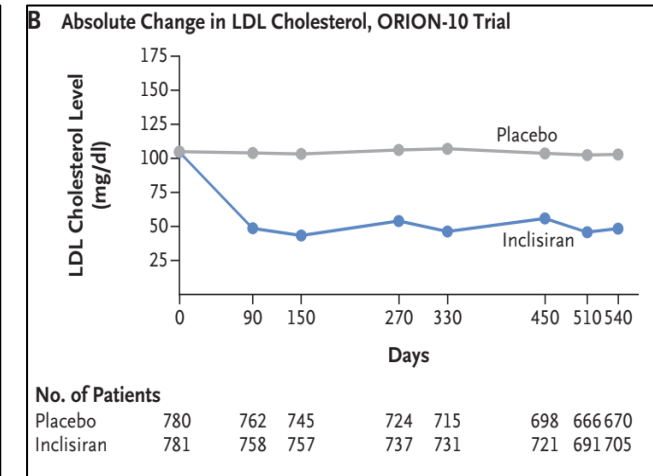
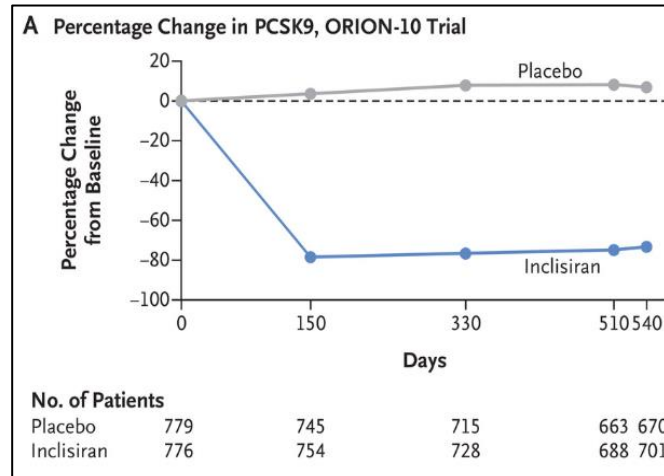
4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng

4.1. Tính hiệu quả

Chỉ tiêu đánh giá phụ

Thử nghiệm ORION-10	Nhóm Inclisiran	Nhóm giả dược
% Thay đổi PCSK9 so với ban đầu ở ngày 510 (Hình A)	- 69.8%	+ 13,5%
Sự thay đổi tuyệt đối về nồng độ LDL-C ở ngày 510 (Hình B)	- 56.2 mg/dL	- 2.1 mg/dL

Thử nghiệm ORION-11	Nhóm Inclisiran	Nhóm giả dược
% Thay đổi PCSK9 so với ban đầu ở ngày 510 (Hình C)	- 63.3%	+ 15,6%
Sự thay đổi tuyệt đối về nồng độ LDL-C ở ngày 510 (Hình D)	- 50.9 mg/dL	+ 1.0 mg/dL



4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng

4.2. Tính an toàn

Các biến cố bất lợi (AE) và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng chính trong 2 thử nghiệm

➤ Tỷ lệ các AE:

- **73,5%** bệnh nhân dùng Inclisiran và 74,8% dùng giả dược trong ORION-10.
- **82,7%** bệnh nhân dùng Inclisiran và 81,5% dùng giả dược trong ORION-11.
- Phần lớn các AE là **nhẹ hoặc trung bình**.

➤ Các AE tại chỗ tiêm:

- Xảy ra **thường xuyên hơn ở Inclisiran so với giả dược** trong cả 2 thử nghiệm.
- Phần lớn là **nhẹ**, không có trường hợp nào nghiêm trọng hoặc dai dẳng.

➤ Kháng thể kháng thuốc:

- Lần lượt là **2,0% và 2,5%** bệnh nhân dùng Inclisiran trong ORION-10 và ORION-11..
- **Hiệu giá thấp**, thường **thoáng qua** và không liên quan đến những thay đổi trong bất kỳ biến số được lý hoặc lâm sàng nào
- Không có kháng thể kháng thuốc tăng cường điều trị.

Table 2. Adverse Events and Key Safety Laboratory Findings.^a

Variable	ORION-10 Trial			ORION-11 Trial		
	Inclisiran (N = 781)	Placebo (N = 778)	Risk Ratio (95% CI)	Inclisiran (N = 811)	Placebo (N = 804)	Risk Ratio (95% CI)
	no. of patients (%)			no. of patients (%)		
Adverse events						
≥1 Adverse event	574 (73.5)	582 (74.8)	1.0 (0.9–1.0)	671 (82.7)	655 (81.5)	1.0 (0.9–1.1)
≥1 Event leading to discontinuation of inclisiran or placebo	19 (2.4)	17 (2.2)	1.1 (0.6–2.1)	23 (2.8)	18 (2.2)	1.3 (0.7–2.3)
Serious adverse events						
≥1 Serious adverse event	175 (22.4)	205 (26.3)	0.9 (0.7–1.0)	181 (22.3)	181 (22.5)	1.0 (0.8–1.2)
Death	12 (1.5)	11 (1.4)	1.1 (0.5–2.4)	14 (1.7)	15 (1.9)	0.9 (0.4–1.9)
Death from cardiovascular causes	7 (0.9)	5 (0.6)	1.4 (0.4–4.4)	9 (1.1)	10 (1.2)	0.9 (0.4–2.2)
Cancer-related death	1 (0.1)	3 (0.4)	0.3 (0.0–3.2)	3 (0.4)	3 (0.4)	1.0 (0.2–4.9)
New, worsening, or recurrent cancer	26 (3.3)	26 (3.3)	1.0 (0.6–1.7)	16 (2.0)	20 (2.5)	0.8 (0.1–1.5)
Other cardiovascular adverse events						
Prespecified exploratory cardiovascular endpoint†	58 (7.4)	79 (10.2)	0.7 (0.5–1.0)	63 (7.8)	83 (10.3)	0.8 (0.6–1.0)
Fatal or nonfatal myocardial infarction	20 (2.6)	18 (2.3)	1.1 (0.6–2.1)	10 (1.2)	22 (2.7)	0.5 (0.2–0.9)
Fatal or nonfatal stroke	11 (1.4)	7 (0.9)	1.6 (0.6–4.0)	2 (0.2)	8 (1.0)	0.2 (0.1–1.2)
Injection-site adverse events‡						
Any reaction	20 (2.6)	7 (0.9)	2.9 (1.2–6.7)	38 (4.7)	4 (0.5)	9.4 (3.4–26.3)
Mild	13 (1.7)	7 (0.9)	1.9 (0.7–4.6)	23 (2.8)	3 (0.4)	7.6 (2.3–25.2)
Moderate	7 (0.9)	0	—	15 (1.8)	1 (0.1)	14.9 (2.0–112.3)
Severe	0	0	—	0	0	—
Persistent	0	0	—	0	0	—
Frequent adverse events§						
Diabetes mellitus	120 (15.4)	108 (13.9)	1.1 (0.9–1.4)	88 (10.9)	94 (11.7)	0.9 (0.7–1.2)
Nasopharyngitis	—	—	—	91 (11.2)	90 (11.2)	1.0 (0.8–1.3)
Bronchitis	46 (5.9)	30 (3.9)	1.5 (1.0–2.4)	—	—	—
Dyspnea	39 (5.0)	33 (4.2)	1.2 (0.7–1.9)	—	—	—
Hypertension	42 (5.4)	42 (5.4)	1.0 (0.7–1.5)	53 (6.5)	54 (6.7)	1.0 (0.7–1.4)
Upper respiratory tract infection	39 (5.0)	33 (4.2)	1.2 (0.7–1.9)	52 (6.4)	49 (6.1)	1.1 (0.7–1.5)
Arthralgia	—	—	—	47 (5.8)	32 (4.0)	1.5 (0.9–2.3)
Osteoarthritis	—	—	—	32 (3.9)	40 (5.0)	0.8 (0.5–1.2)
Back pain	39 (5.0)	39 (5.0)	1.0 (0.6–1.5)	—	—	—
Laboratory results						
Liver function						
Alanine aminotransferase >3× ULN	2 (0.3)	2 (0.3)	1.0 (0.1–7.1)	4 (0.5)	4 (0.5)	1.0 (0.2–4.0)
Aspartate aminotransferase >3× ULN	4 (0.5)	5 (0.6)	0.8 (0.2–3.0)	2 (0.2)	4 (0.5)	0.5 (0.1–2.7)
Alkaline phosphatase >3× ULN	5 (0.6)	3 (0.4)	1.7(0.4–6.9)	1 (0.1)	2 (0.2)	0.5 (0.0–5.5)
Bilirubin >2× ULN	4 (0.5)	3 (0.4)	1.3 (0.3–5.9)	6 (0.7)	8 (1.0)	0.7 (0.3–2.1)
Kidney function: creatinine >2 mg/dl	30 (3.8)	30 (3.9)	1.0 (0.6–1.6)	5 (0.6)	11 (1.4)	0.5 (0.2–1.3)
Muscle: creatine kinase >5× ULN	10 (1.3)	8 (1.0)	1.2 (0.5–3.1)	10 (1.2)	9 (1.1)	1.1 (0.5–2.7)
Hematology: platelet count <75×10 ⁹ /liter	1 (0.1)	0	—	0	1 (0.1)	—

4. Kết quả thử nghiệm lâm sàng

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

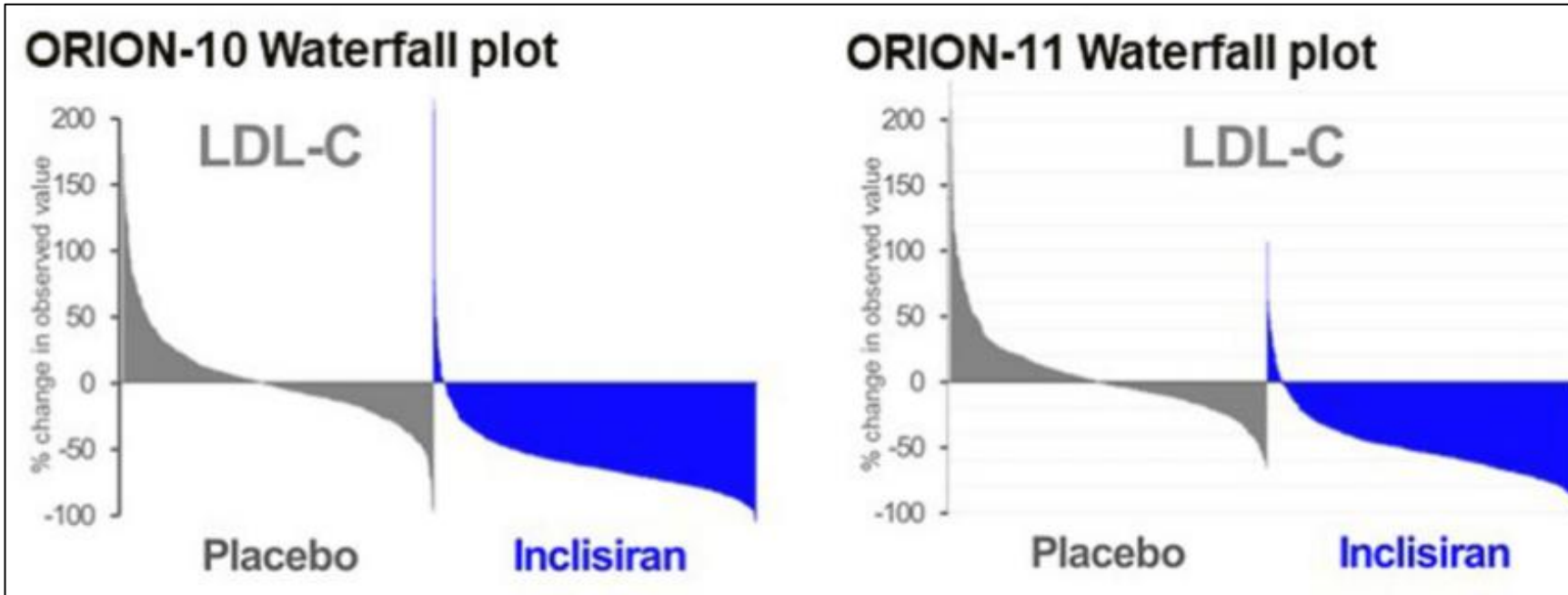
Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., R. Scott Wright, M.D., David Kallend, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Frederick J. Raal, Ph.D., Jenna A. Bisch, B.A., Tara Richardson, B.A., Mark Jaros, Ph.D., Peter L.J. Wijngaard, Ph.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
for the ORION-10 and ORION-11 Investigators*

Kết luận:

- Với Inclisiran tiêm dưới da mỗi 6 tháng thì nồng độ **LDL-C giảm khoảng 50%**.
- Có nhiều tác dụng không mong muốn tại chỗ tiêm do Inclisiran hơn so với giả dược (ORION-10 và ORION-11 ClinicalTrials.gov, NCT03399370 và NCT03400800).

5. Vì sao nói Inclisiran là “hướng đi mới cho bệnh chuyển hóa”?



Biểu đồ thác nước cho các thử nghiệm ORION-10 và ORION-11

- Cho thấy sự thay đổi về LDL-C giữa đường cơ sở và ngày 510 đối với mỗi bệnh nhân.
- Bệnh nhân được sắp xếp thứ tự từ bệnh nhân có LDL-C tăng cao nhất đến bệnh nhân có LDL-C giảm cao nhất.

LDL-C ở nhóm Inclisiran giảm rõ rệt so với nhóm giả dược

5. Vì sao nói Inclisiran là “Hướng đi mới cho bệnh chuyển hóa”?

Ngày 12/12/2021 - Novartis công bố sự chấp thuận của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đối với Leqvio® (Inclisiran).

Liệu pháp can thiệp RNA nhỏ (siRNA) làm giảm cholesterol đầu tiên và duy nhất, liên quan đến sự suy giảm của PCSK9 mRNA và ít tổng hợp protein PCSK9 hơn.

siRNA (small interfering RNA)



Giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (cholesterol xấu) với **hai liều một năm**, sau liều ban đầu và một liều sau ba tháng.

II INCLISIRAN – HƯỚNG ĐI MỚI CHO BỆNH CHUYỂN HÓA

5. Vì sao nói Inclisiran là “Hướng đi mới cho bệnh chuyển hóa”?

Ưu điểm

- Giảm biểu hiện của PCSK9 mRNA bằng liệu pháp can thiệp RNA (siRNA).
- Giảm thoái hóa của các thụ thể LDL.
- Tăng hấp thu của các hạt LDL trong tế bào gan.

➔ Giảm nồng độ LDL-C trong huyết tương

- Giảm đáng kể nồng độ LDL-C, **khoảng 50%** so với giả dược.
- Trong điều trị ổn định, Inclisiran chỉ được tiêm dưới da 3 - 6 tháng một lần, **đảm bảo tuân thủ** cải thiện so với các thuốc uống hàng ngày trong thời gian ngắn và có thể trong thời gian dài.

5. Vì sao nói Inclisiran là “Hướng đi mới cho bệnh chuyển hóa”?

Nhược điểm



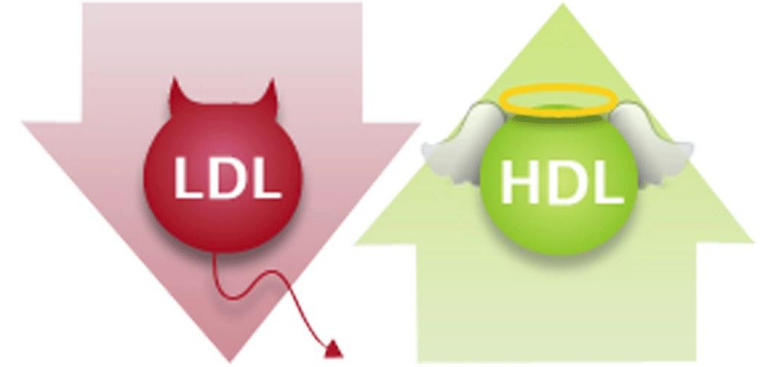
- ADR có thể được nhận thấy trong tương lai sau vài năm điều trị vì hoạt động của inclisiran vẫn **tồn tại trong 6 tháng**.
- Inclisiran được sử dụng cùng với thuốc uống, vì vậy trên thực tế, ít nhất ban đầu inclisiran sẽ được sử dụng cùng với thuốc uống chứ không phải là phương pháp điều trị thay thế.
- Chi phí khoảng **\$3,432** cho lượng cung cấp 1,5mL dung dịch tiêm dưới da Leqvio (284mg/1,5mL) tùy thuộc vào hiệu thuốc.

III
Tổng kết



III TỔNG KẾT

- LDL -Cholesterol là chất béo lưu thông trong máu, di chuyển cholesterol quanh cơ thể đến nơi cần thiết để sửa chữa tế bào và lắng đọng bên trong thành động mạch.
- Tăng cholesterol máu gia đình là một trong những nguyên nhân làm tăng LDL -Cholesterol.
- Biến chứng nguy hiểm của tăng LDL -Cholesterol là xơ vữa động mạch.



- Inclisiran sử dụng cơ chế: Can thiệp RNA, điều khiển quá trình phân hủy xúc tác của mRNA đối với PCSK9.
- Là liệu pháp can thiệp RNA nhỏ (siRNA) đầu tiên và duy nhất.
- Inclisiran có thể làm giảm đáng kể nồng độ LDL -Cholesterol khoảng 50% so với giả dược.
- Hỗ trợ điều trị cho người lớn bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) hoặc bệnh tim mạch do xơ vữa (ASCVD).
- Liều dùng: 284 mg, tiêm dưới da.

THANK YOU

