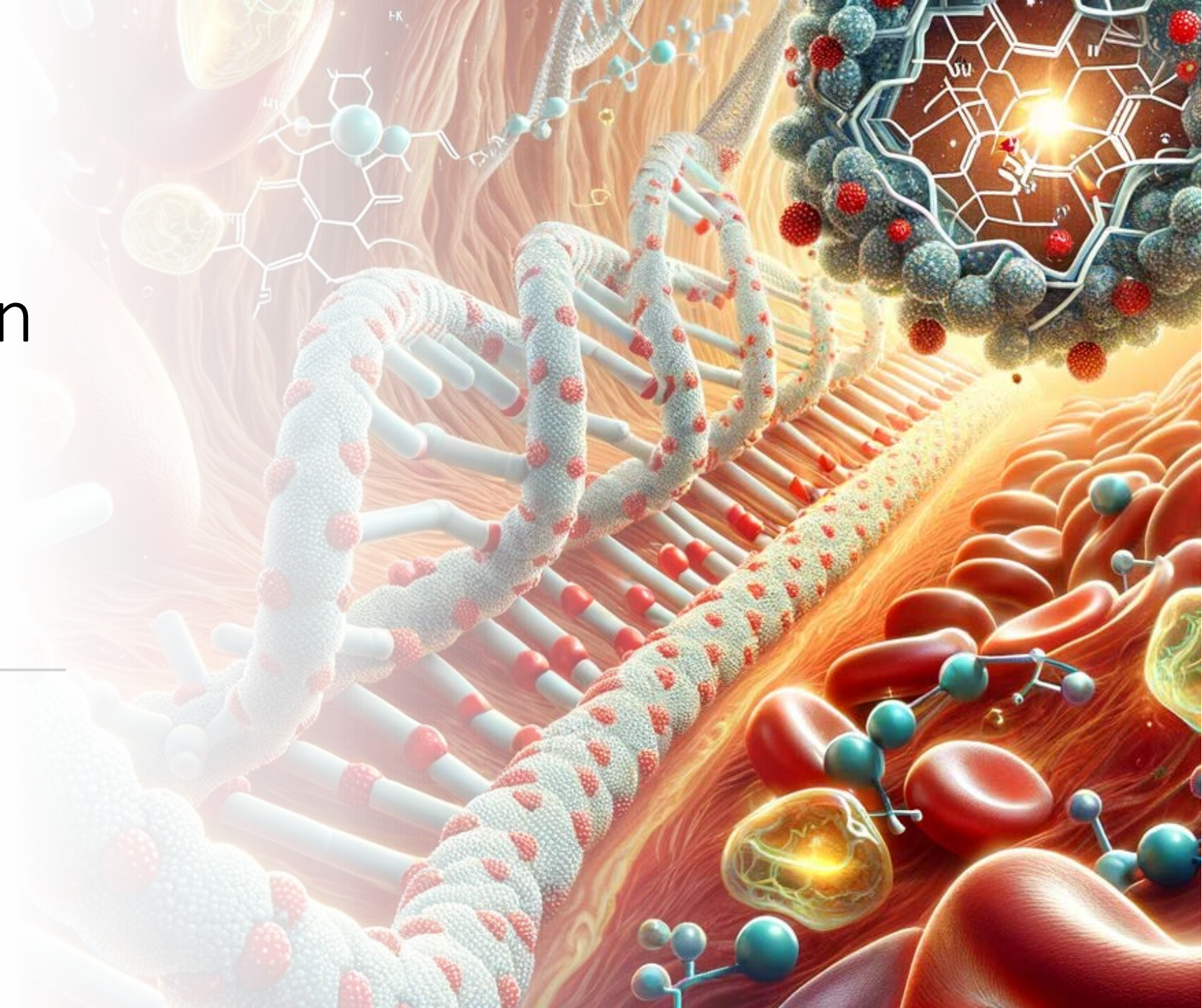


Dislipidemiyanın müalicəsində yeni perspektivlər

Dr. Ülvi Mirzoyev



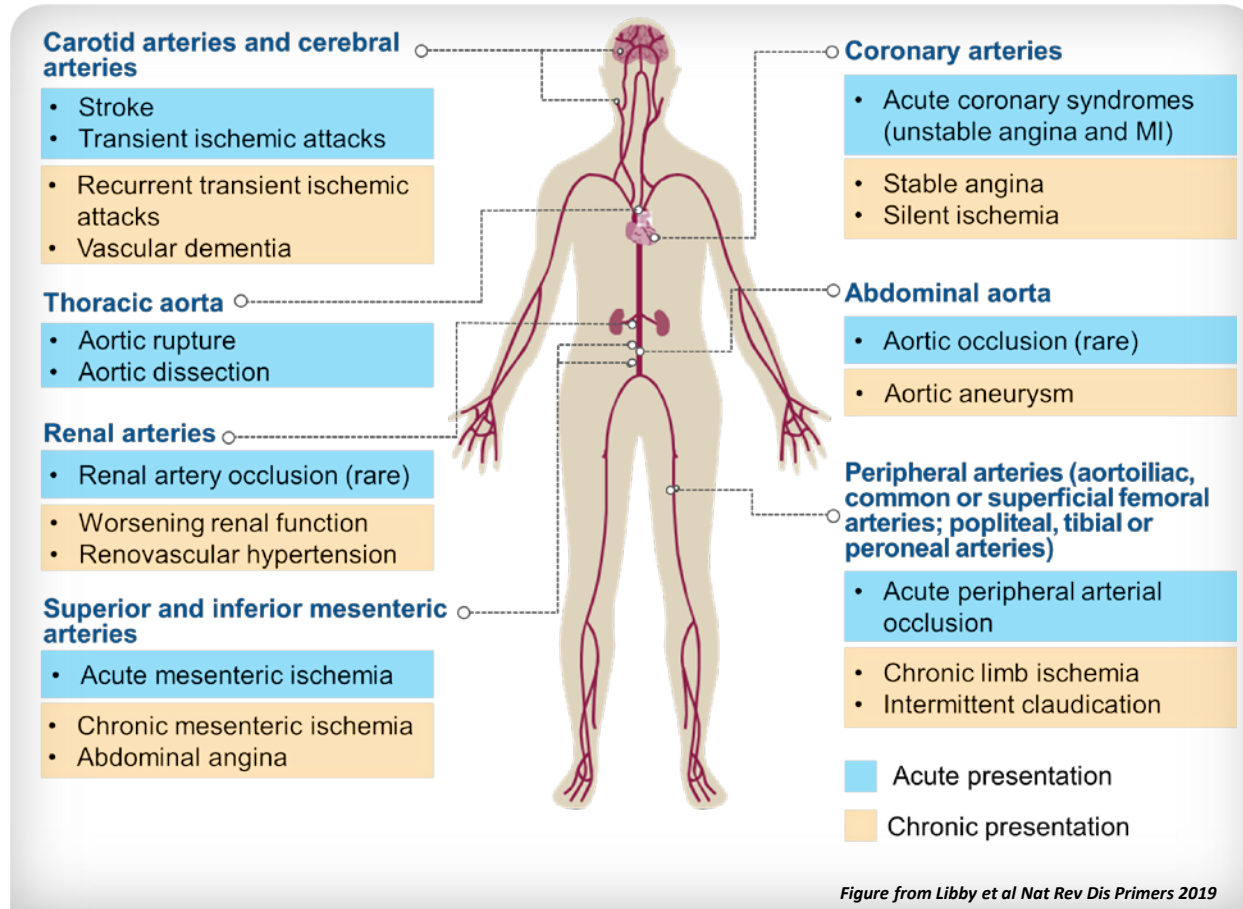
ASÜDX: Tərif

Aterosklerotik ürək-damar xəstəliyi (ASÜDX-ASCVD), kəskin koronar sindromlar, miokard infarktı, stabil və ya qeyri-stabil stenokardiya, koronar və ya digər arterial revaskulyarizasiya, insult, keçici işemik hadisə və ya aterosklerotik mənşəli periferik arterial xəstəlik kimi müəyyən edilir^{1,2}



- **ASÜDX aterosklerozun** əsas kliniki təzahürüdür ³
- **Ateroskleroz** damarların ən daxili təbəqəsində **yağlı və fibroz materialın toplanması** ilə xarakterizə olunan, **aterosklerotik piləklərin** əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunan **xroniki, proqresiv bir xəstəlikdir**^{3,4}

ASÜDX-in klinik təzahürləri kəskin və ya xroniki ola bilər və cəlb olunan damarlardan asılıdır



- Ateroskleroz diffuz, **yavaş inkişaf edən bir xəstəlikdir**
- **Pozulmuş axın** və **aşağı sürüşmə gərginliyinə** məruz qalan arterial sahələr ateroma əmələ gəlməsinə xüsusilə həssasdır.
- Əksər hallarda onilliklər ərzində asimptomatik olaraq qalır. **Simptomlar luminal stenoz** (damarın daralması) və ya **trombotik obstruksiya** qan axını məhdudlaşdırdıqda ortaya çıxır.

Ürək-damar xəstəlikləri dünyada ölümlərin əsas səbəbidir¹⁻³

- Ürək-damar xəstəlikləri (CVD) dünya üzrə bütün ölümlərin təxminən 31%-nə (17,9 milyon) səbəb olur²
 - Avropada bütün ölümlərin 45%-i (3,9 milyon)⁴
 - ABŞ-dakı bütün ölümlərin 23%-i (0,65 milyon)⁵
- ÜDX həm də **erkən ölümlərin aparıcı səbəbidir** və 30-70 yaş arası insanlarda hər il dünyada təxminən 6,2 milyon vaxtından əvvəl ölümə səbəb olur.⁶

ÜDX qlobal miqyasda hər il digər qeyri-infeksiyon xəstəliklərə nisbətən daha çox həyat aparır ⁷



Ürək-Damar Xəstəlikləri
17.9 million



Xərçəng
9.0 million



Respirator xəstəliklər
3.9 million



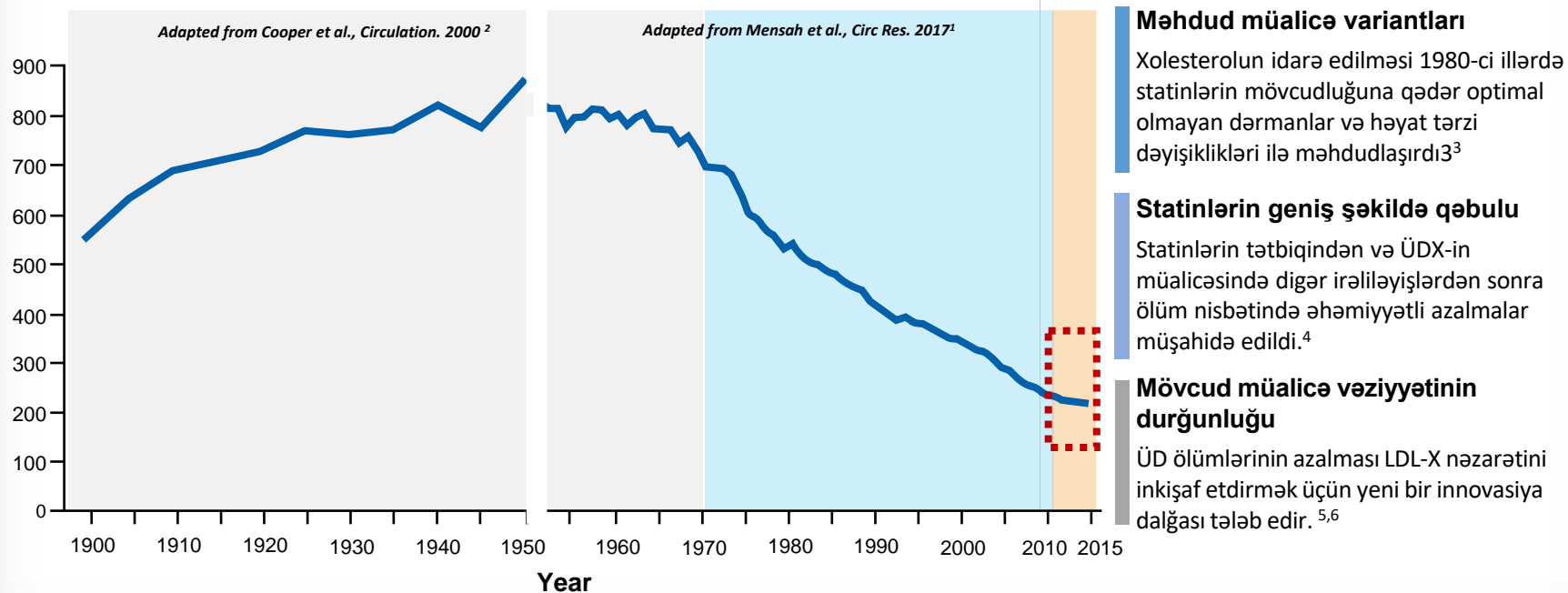
Diabet
1.6 million

İllik ölümlər, qlobal data

1. Roth GA et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25; 2 [WHO Fact cardiovascular-diseases May 2017](#) Accessed July 2020; 3. Foreman KJ et al. Lancet 2018; 392: 2052–90; 4. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 European heart network; 5. Kochanek KD, et al. National Vital Stat Rep. 2019; 68(9); 6. Cao B et al., Lancet Glob Health 2018; 6: e1288–96; 7. [WHO Fact sheet non-communicable diseases Jun 2018](#): Accessed July 2020;

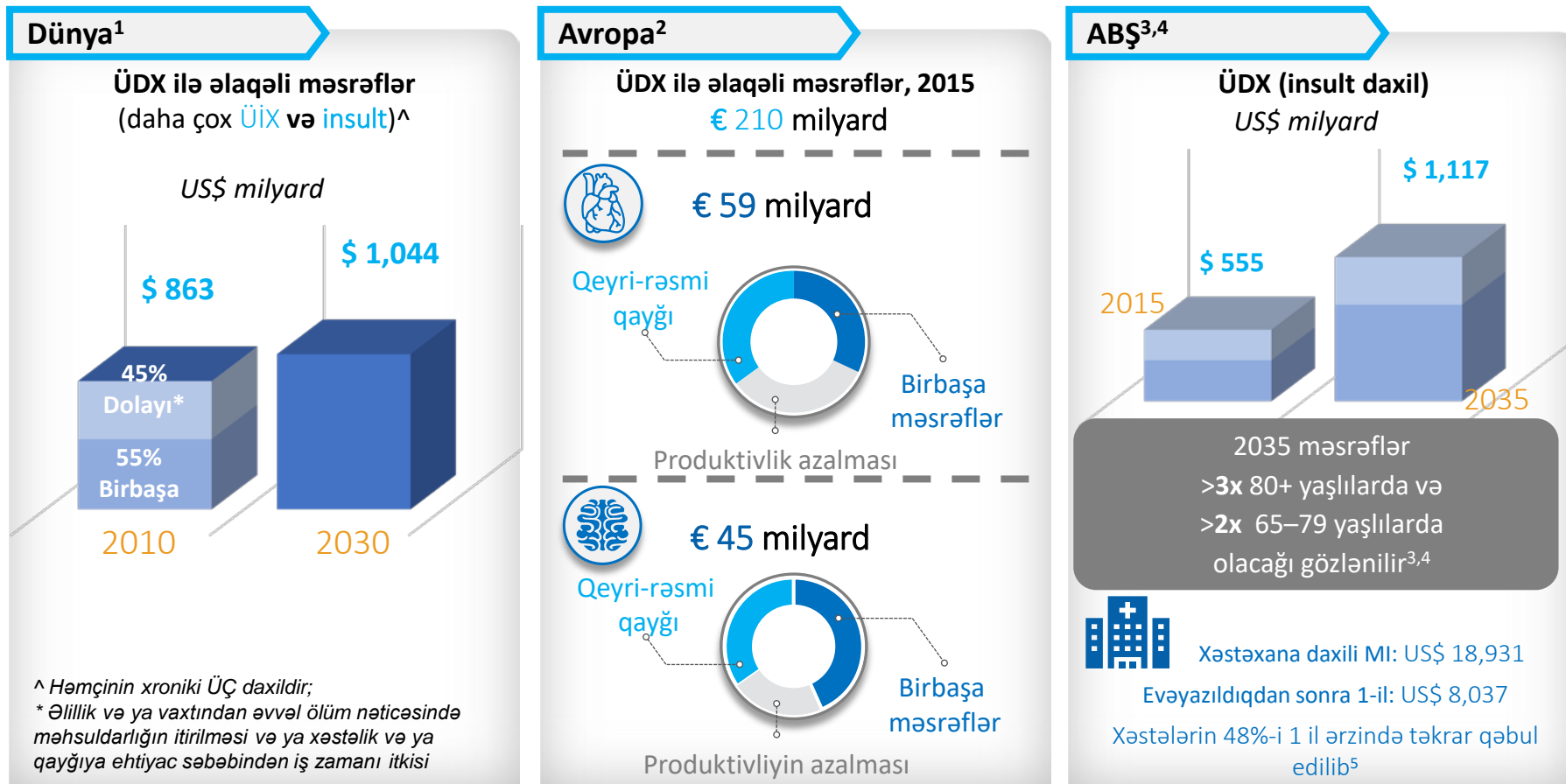
Statinlər bir irəliləyiş olsa da, LDL-X-u azaldan müalicəsində irəliləyişlərin durğunluğu ÜD ölümlərinin azalmasına səbəb oldu.

ABŞ-da ÜD xəstəliyindən ölüm nisbətləri, 100.000 nəfərə^{1,2}



1. Mensah GA et al., Circ Res. 2017;120:366-80; 2. Cooper R, et al. Circulation. 2000;102:3137-47; 3. Endo A. Proc. Jpn. Acad. 2010;Ser. B:86; 4. Toth PP and Banach M. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2019; 15: 23-31.; 5. Roth GA et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25; 6. McClellan M, et al. Circulation. 2019;139(9):e44-54.

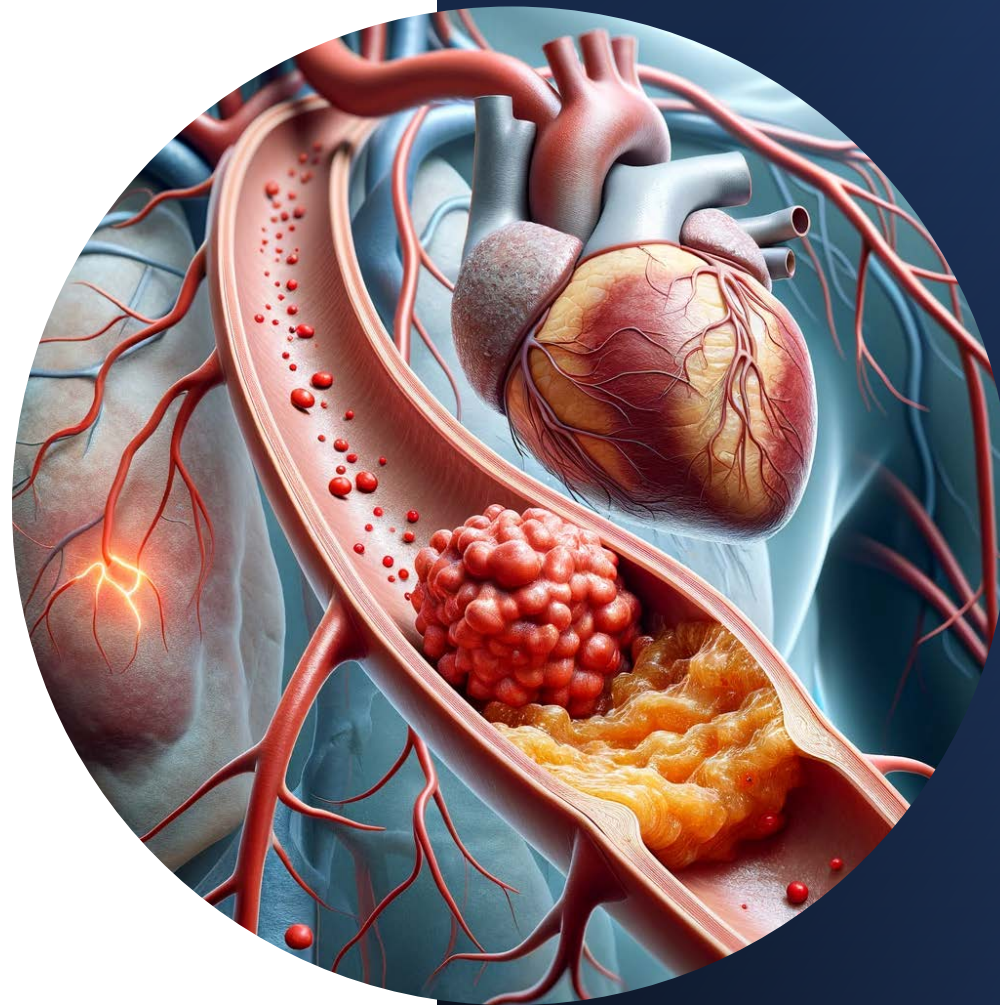
ÜDX-in əhəmiyyətli iqtisadi yükü var



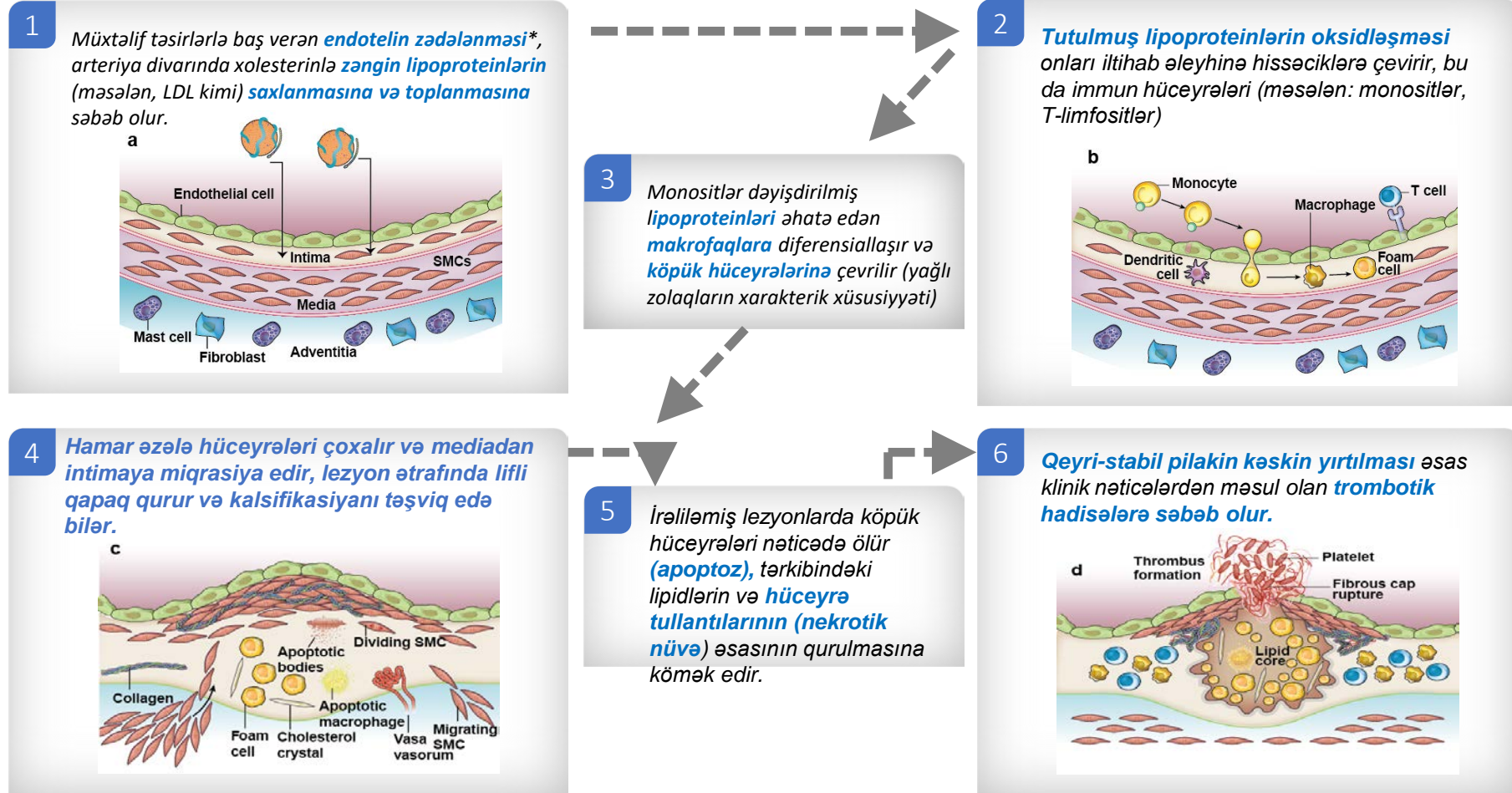
Yüksək LDL-X-in rəhbər tövsiyələrə uyğun hədlərə qədər çatdırılması ÜDX-in idarə edilməsi ilə bağlı xərcləri azaltmağa kömək edə bilər.

1. Bloom DE, et al. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: [World Economic Forum; 2011](#); 2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 European heart network; 3. Benjamin EJ, et al. Circulation. 2019;139:e56-e528; 4. The American Heart Association Office of Federal advocacy. Cardiovascular disease: a costly burden for America. Projections through 2035. ©2017; 5. Cowper PA et al., J Am Heart Assoc. 2019;8:e011322; 6. Danese MD, et al. BMJ Open 2016;6:e011805

ASÜDX: Patofiziologiya

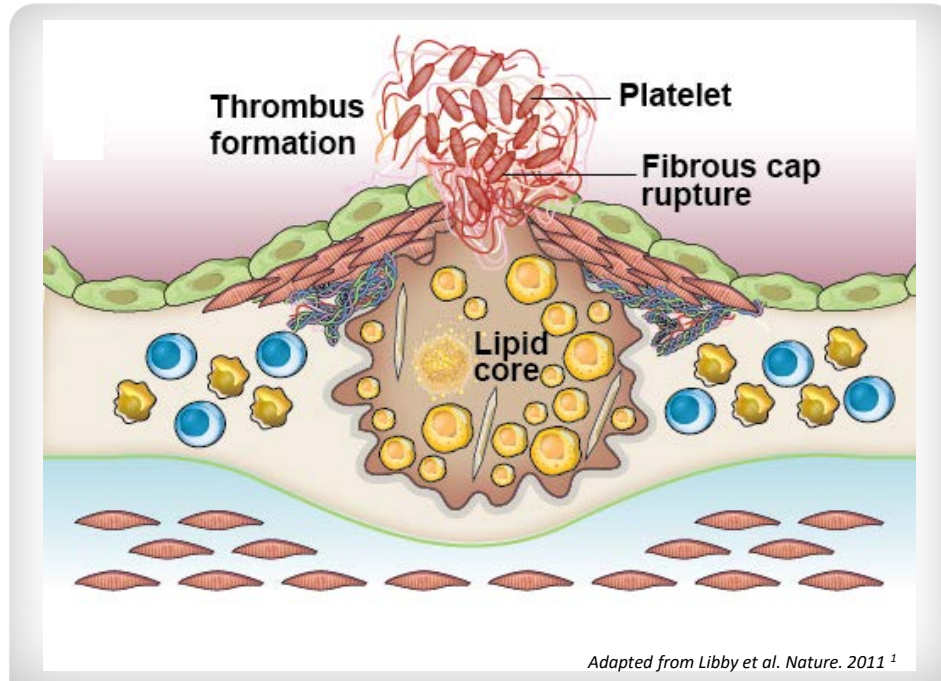


Aterosklerozun molekulyar patofiziologiyası



Adapted from Libby P, et al. Nature. 2011;473(7347):317-25

Piləkin tərkibi piləkin sabitliyini müəyyən edir

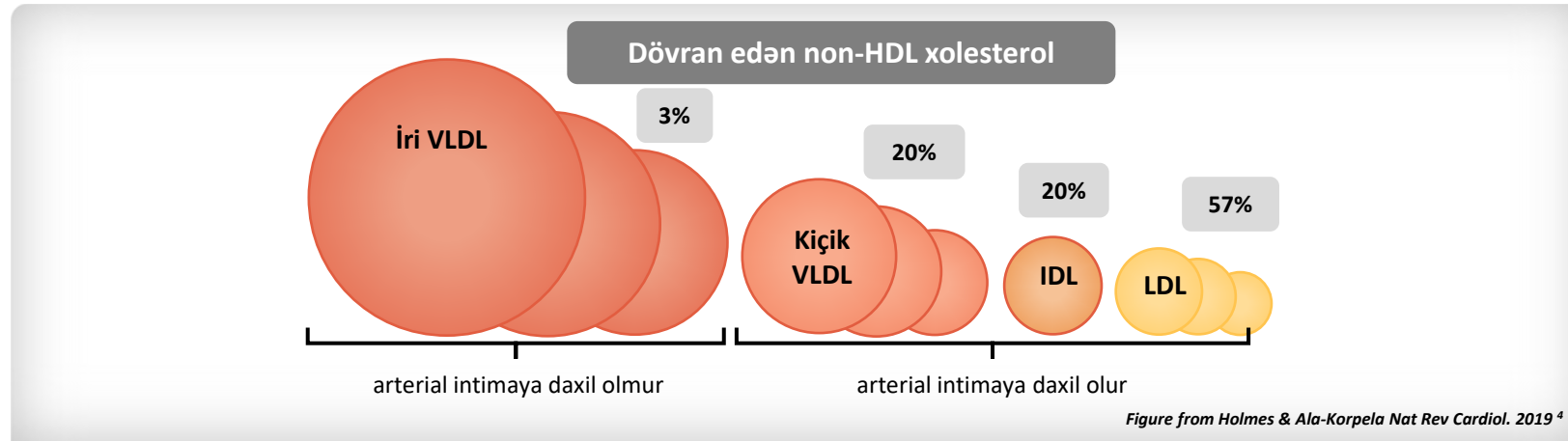


- Güclü lifli qapaq ilə örtülmüş **fibro-lipid lezyonlar stabil piləklər hesab** olunur²
- **Proteolitik fermentin fəaliyyəti nəticəsində** yaranan **fibroz kapsulanın incəlməsi həssas həssas pilək** əmələ gətirir.³
- **Piləkin yırtılması trombogenik matriksin** açılmasına, **trombositlərin aqreqasiyasına və trombun əmələ gəlməsinə** gətirib çıxarır ki, bu da arterial **mənəfi tıxaya və kəskin ÜD hadisəsinə** səbəb ola bilər.³

Piləkin yırtılmasına trombotik reaksiya qismən piləkin tərkib hissələrinin (o cümlədən, lipidlər və toxuma faktorunun) trombogenliyi, yerli hemodinamikası və kəsilmə ilə bağlı trombositlərin aktivləşməsi ilə tənzimlənir.^{3,4}

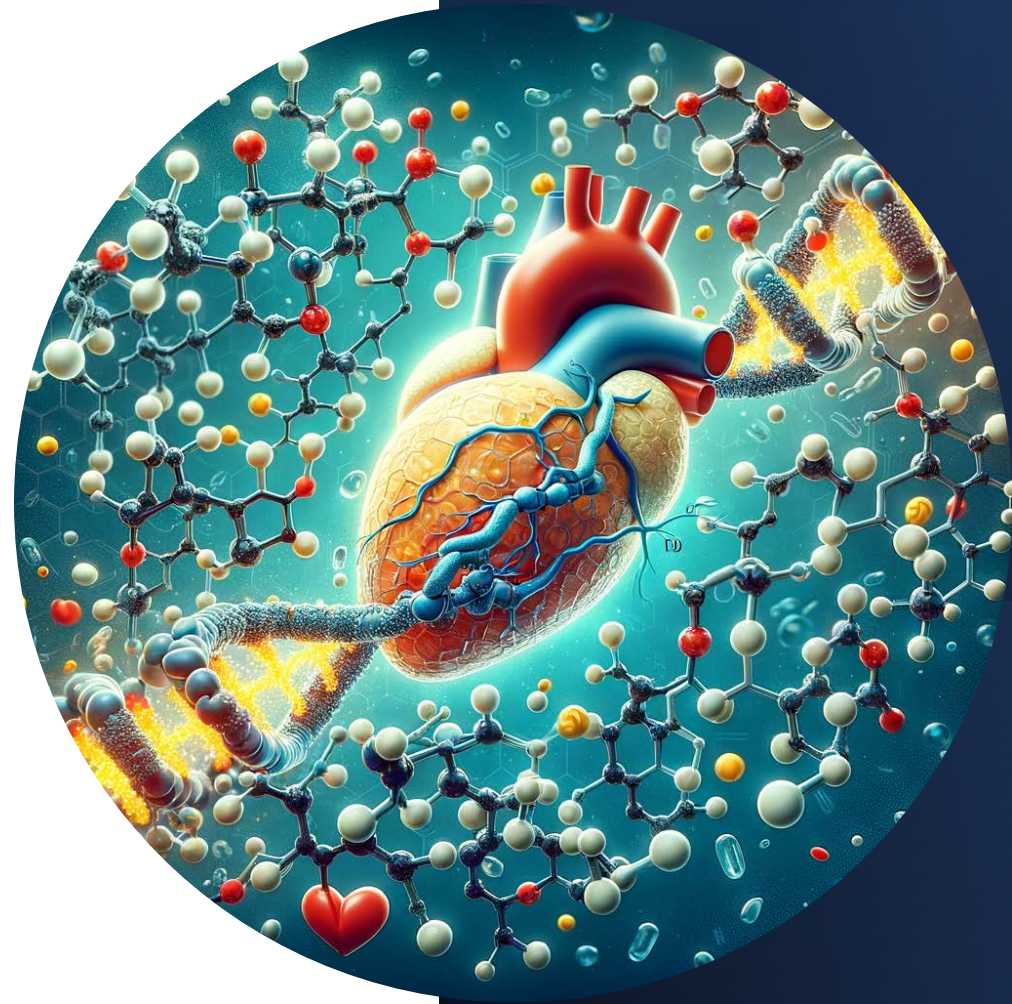
LDL ən çox yayılmış aterogen lipoproteindir

- Plazmadakı lipoproteinlər lipidləri toxumalara nəql edir. Apolipoproteinlər (Apo) hüceyrə reseptorlarının bağlanması üçün liqandlar və ferment aktivatorları və ya inhibitorları kimi fəaliyyət göstərən lipoproteinlərin protein komponentidir.¹
- Diametri 70 nm-ə qədər olan ApoB tərkibli lipoproteinlər [yəni. kiçik VLDL, IDL, LDL və Lp(a)] endoteli keçə bilir və aterogenezi başlamaq üçün arterial divarda saxlanılır.^{1,2}
- Bu aterogen lipoproteinlər arasında ən çox olanı LDL-dir¹⁻³

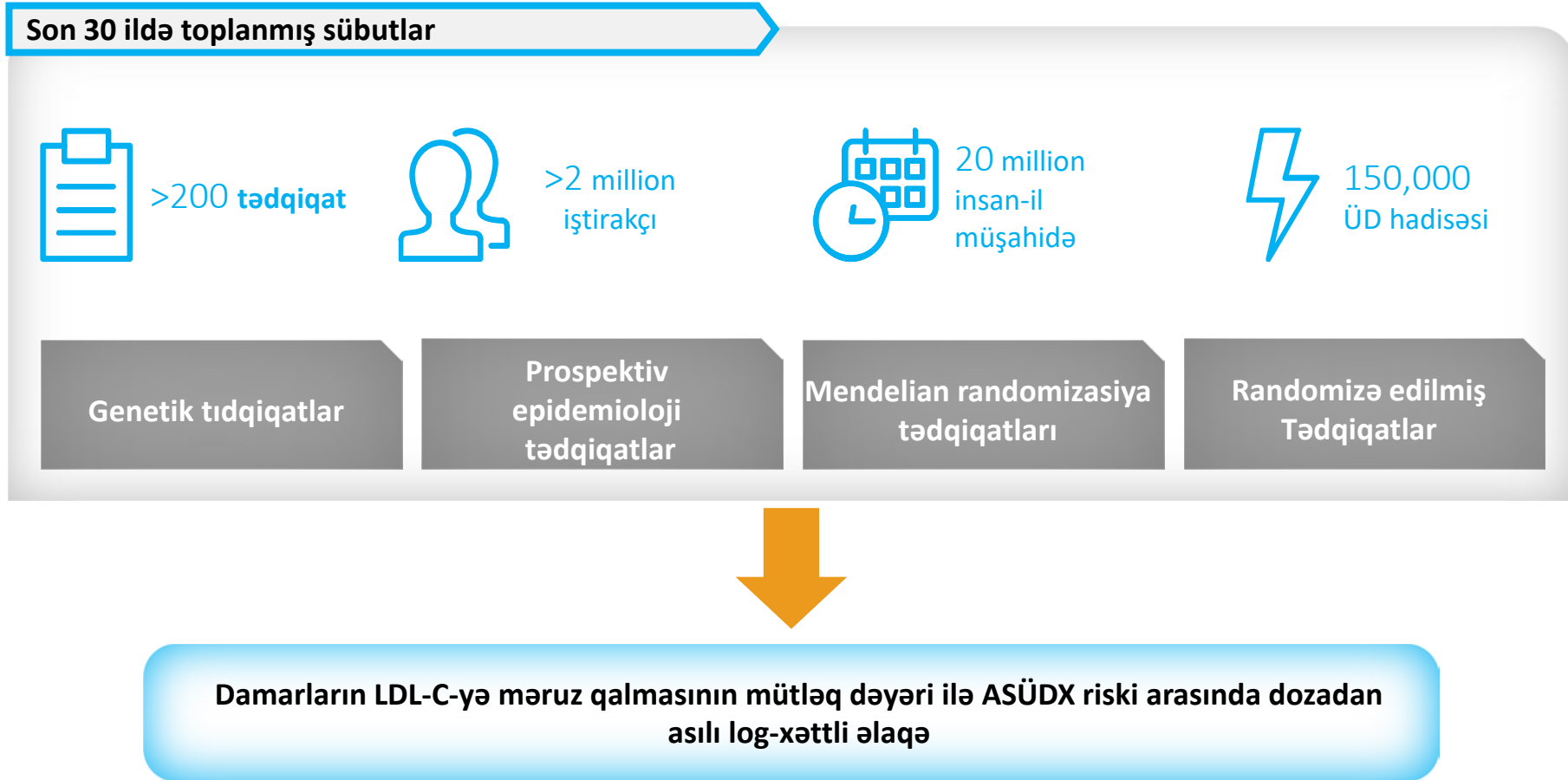


- Plazma LDL-X LDL hissəcikləri tərəfindən daşınan xolesterin kütləsinin ölçüsüdür və dövrən edən LDL-lərin konsentrasiyasının təxminidir.^{1,3}

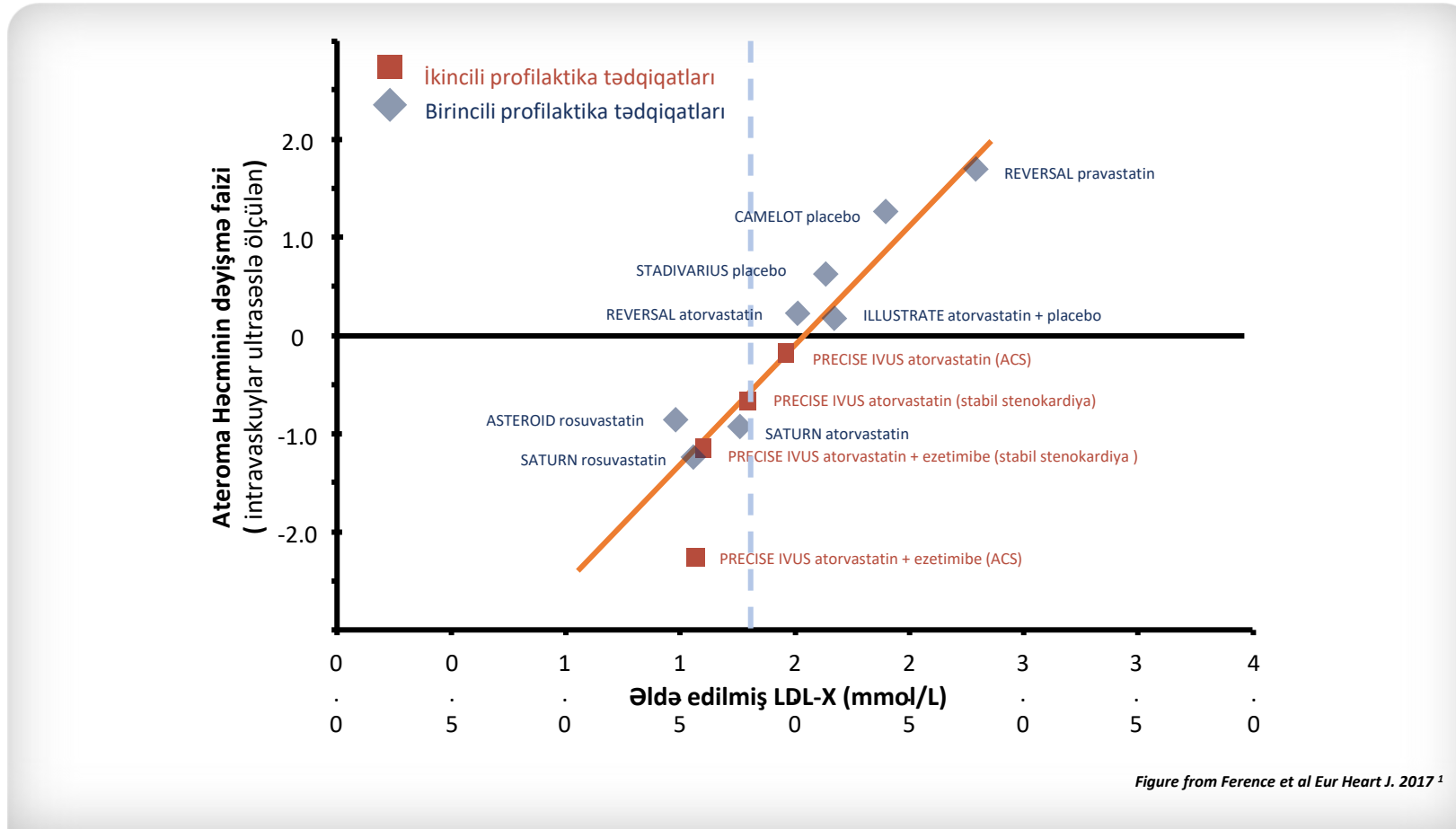
ASL-X (LDL-C) ilə
ASÜDX arasındakı
əlaqə



LDL-X-nə uzunmüddətli məruz qalma ASÜDX riskinin əsas göstəricisidir



Koronar aterosklerotik piləkin həcmnin artması ASL-X səviyyələrini 1,8 mmol/L (70 mq/dL) qədər azaltmaqla əhəmiyyətli dərəcədə azala bilər.^{1,2}



1. Ference BA et al., Eur. Heart J. 2017; 38:2459–72; 2. Fernández-Friera L et al., J Am Coll Cardiol. 2017; 70(24):2979-91

Suboptimal müalicəyə riayət etmə daha çox ASL-X dəyişkənliyi və artan ortalama ASL-X məruz qalması ilə nəticələnir

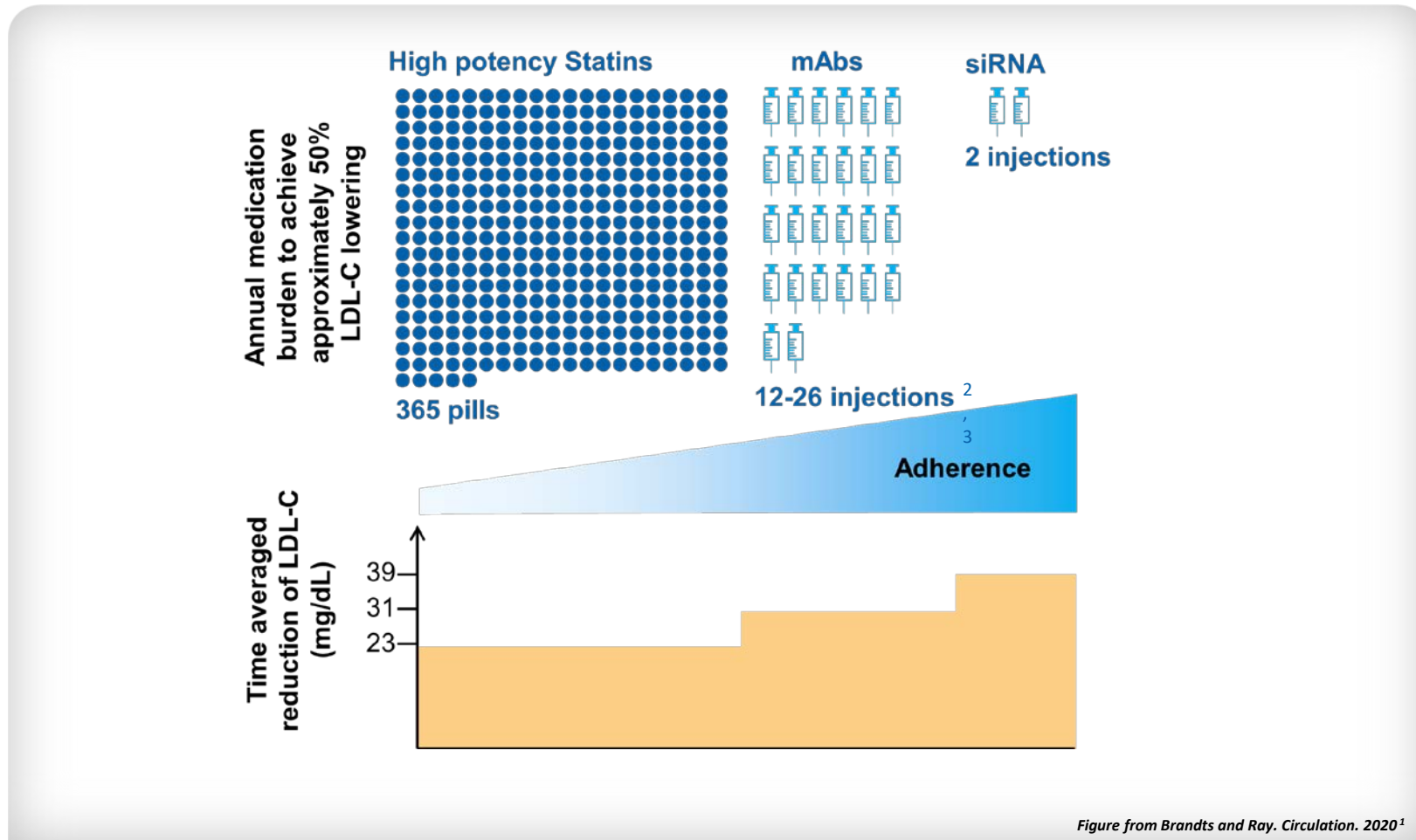
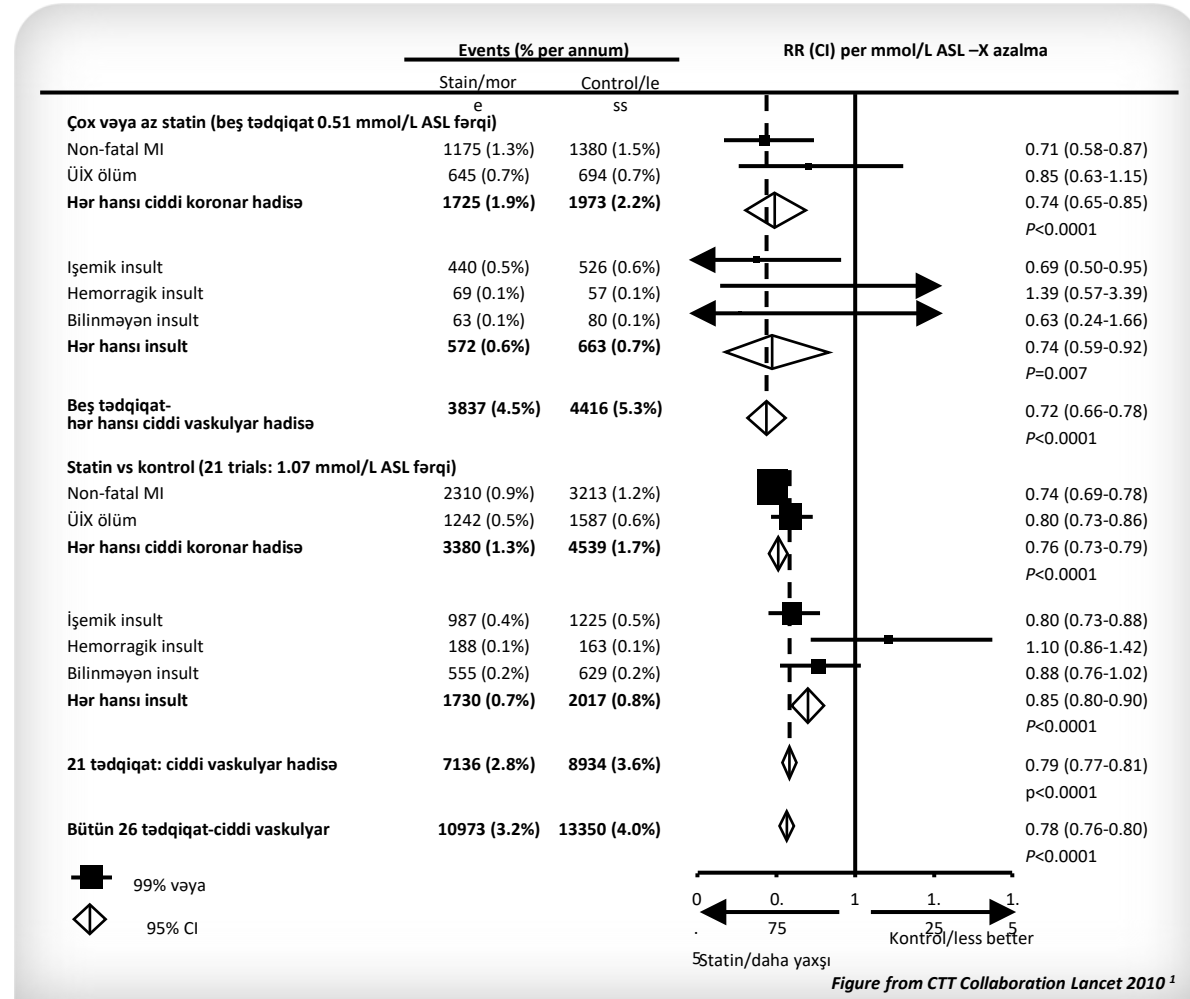


Figure from Brandts and Ray. *Circulation*. 2020¹

1. Brandts J and Ray KK. *Circulation*. 2020;141:873–76; 2. [Prescribing information evolocumab](#) (accessed June 2020); 3. [Prescribing information alirocumab](#) (accessed June 2020).

ASL-X-un aşağı salınması ÜD nəticələrinin yaxşılaşdırılması nöqtei nəzərdən etibarlı surroqatdır

- 26 randomizə edilmiş statin tədqiqatının (N=170,000) **meta-analizi ASL-X-də 1 mmol/l azalmaya** görə ÜD riskinin **22%** (95% CI 20-24%; P <0,0001) əhəmiyyətli dərəcədə azaldığını göstərdi.¹
- 49 tədqiqatın başqa bir meta-analizi (N=312,175), LDL-C-də **1 mmol/L azalma ÜD riskinin** əhəmiyyətli dərəcədə azaldığını göstərdi:²
 - **23%** (95% CI 16–29%; P <0.001) **statinlə** (25 tədqiqat)
 - **25%** (95% CI 14–34%; P=0.002) **qeyri-statin** müdaxilə ilə(pəhriz, öd turçusu sekvestrantları, ileal şunt və ezetimibe; 8 tədqiqat)
 - Qruplar arası P_{interaction} =0.72



1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Lancet. 2010;376:1670-1681;
 2. Silverman MG. et al., JAMA. 2016;316:1289-97.

ASL-X-nin azaldılması pilək həcmının inkişafını ləngidə və/və ya reqressiya edə bilər

Damardaxili ultrasəs (IVUS) tədqiqatları ASL-X-də statinlə əlaqəli azalmalar və ateroskleroz yükü arasında xətti əlaqəni göstərdi.¹

- Statin terapiyasının pilək həcminə təsiri (proqress/reqressiya) **terapiyanın intensivliyindən asılıdır və ASL-X-nin azalmasının miqyası ilə birbaşa bağlıdır.**^{2,3}
- Təxminən 1,8 mmol/L (**70 mq/dL**) ASL-X səviyyəsinə nail olan statin müalicəsi **koronar aterosklerotik pilək həcmının inkişafını dayandırdığı** göstərilmişdir.⁴
- **ASL-X səviyyələrini tövsiyə olunan hədəfdən (60.8 mq/dL) aşağı** salan və **YSL-X-ni artıran** Statin müalicəsi **əhəmiyyətli pilək reqressiyasına səbəb oldu**^{2,3}

Müalicədən sonra əldə edilən ASL-X səviyyələri ilə IVUS müayinəsində ateroskleroz həcmindəki faiz dəyişməsi arasında xətti əlaqə³

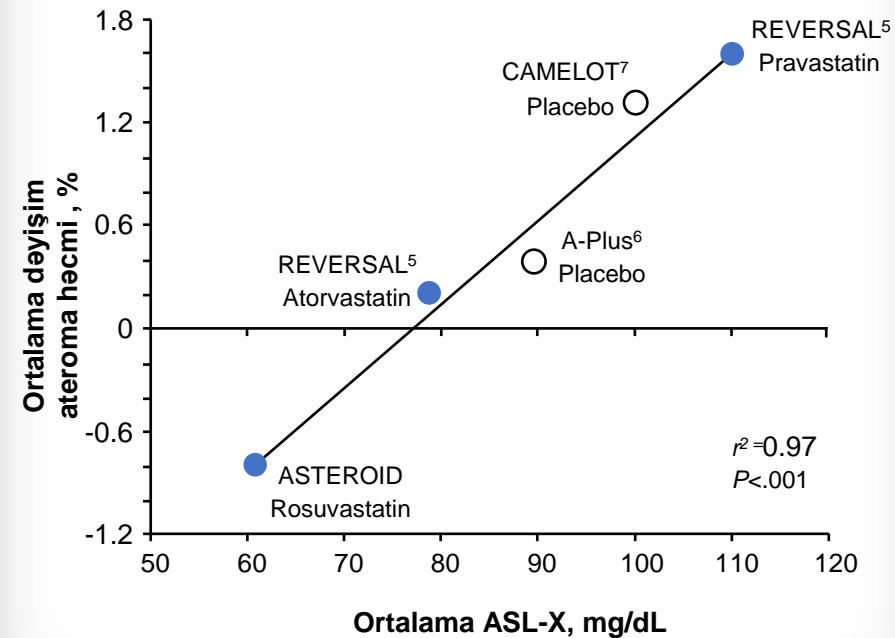


Figure from Nissen et al. JAMA. 2006³

1. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84; 2. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2007;297:499-508; 3. Nissen SE, et al. JAMA. 2006;295:1556-65; 4. Ference BA, et al. Eur Heart J. 2017;38:2459-72; 5. Nissen SE, et al. JAMA. 2004; 291(9):1071-80; 6. Tardif JC, et al. Circulation 2004; 110:3372-77; 7. Nissen SE et al. JAMA. 2004; 292:2217-2226

ASÜDX: Birincili və ikincili profilaktika üçün rəhbər təvsiyələr



ASÜDX keçirməmiş, lakin ASÜDX riski yüksək olan şəxslərdə intensiv risk faktorları modifikasiyası çox vacibdir

Birincili profilaktika

Erkən başlayan ASÜDX risk faktorlarının (məsələn, yüksək xolesterol) qarşısının alınması və ya idarə edilməsi¹

İkincili profilaktika

Yaranmış ASÜDX-in idarə edilməsi və xəstəliyin manifestasiyasının qarşısının alınması və ya gecikdirilməsi²

Doğum

KV hadisə

Ateroskleroz yoxdur

Pilək inkişafı

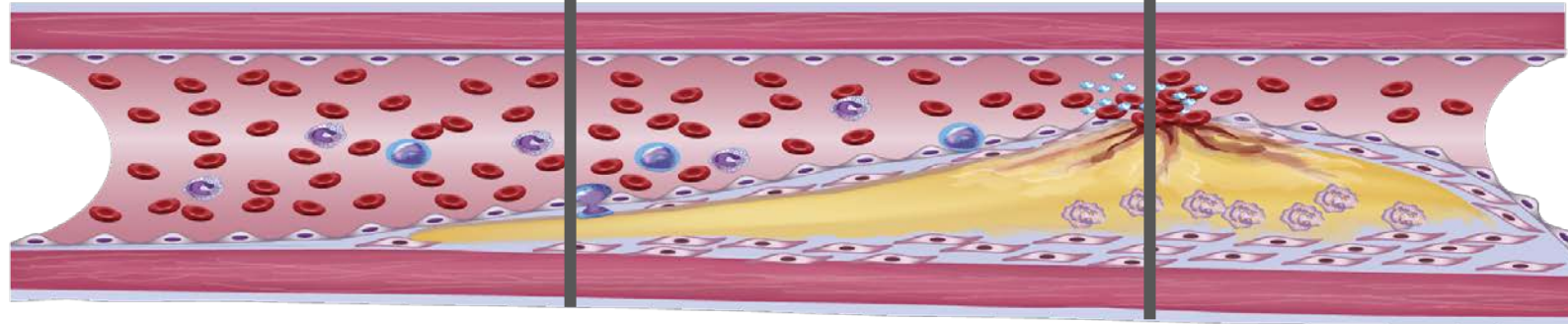


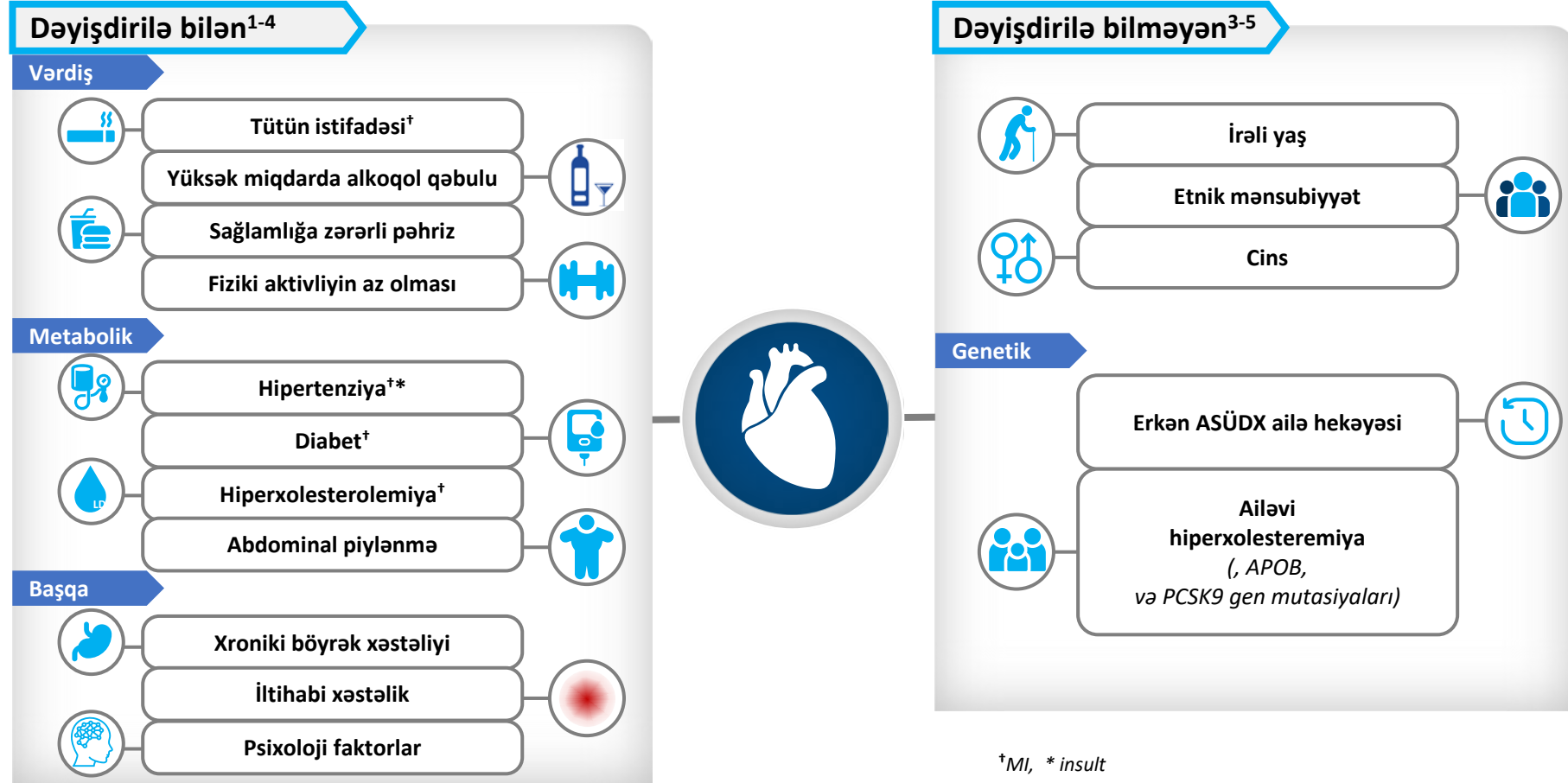
Figure adapted from Ahmadi et al., J Am Coll Cardiol. 2019³

1. Grundy SM, et al J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209;

2. <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/ascvd-secondary.pdf>

(Assessed: Aug 2020); 3. Ahmadi A et al., J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1608–17

ÜDX əksər halları potensial olaraq dəyişdirilə bilən risk faktorları ilə əlaqəlidir



Daha əvvəl MI, işemik insult və ya PAX keçirən xəstələrdə gələcəkdə ÜD hadisəsi yaşama ehtimalı yüksəkdir⁵⁻⁷

ASÜDX riskinin qiymətləndirilməsi və həyat tərzinin dəyişdirilməsinə vurğu birincili profilaktikanın əsası olaraq qalır

Həyat tərzini dəyişiklikləri və komanda yanaşması

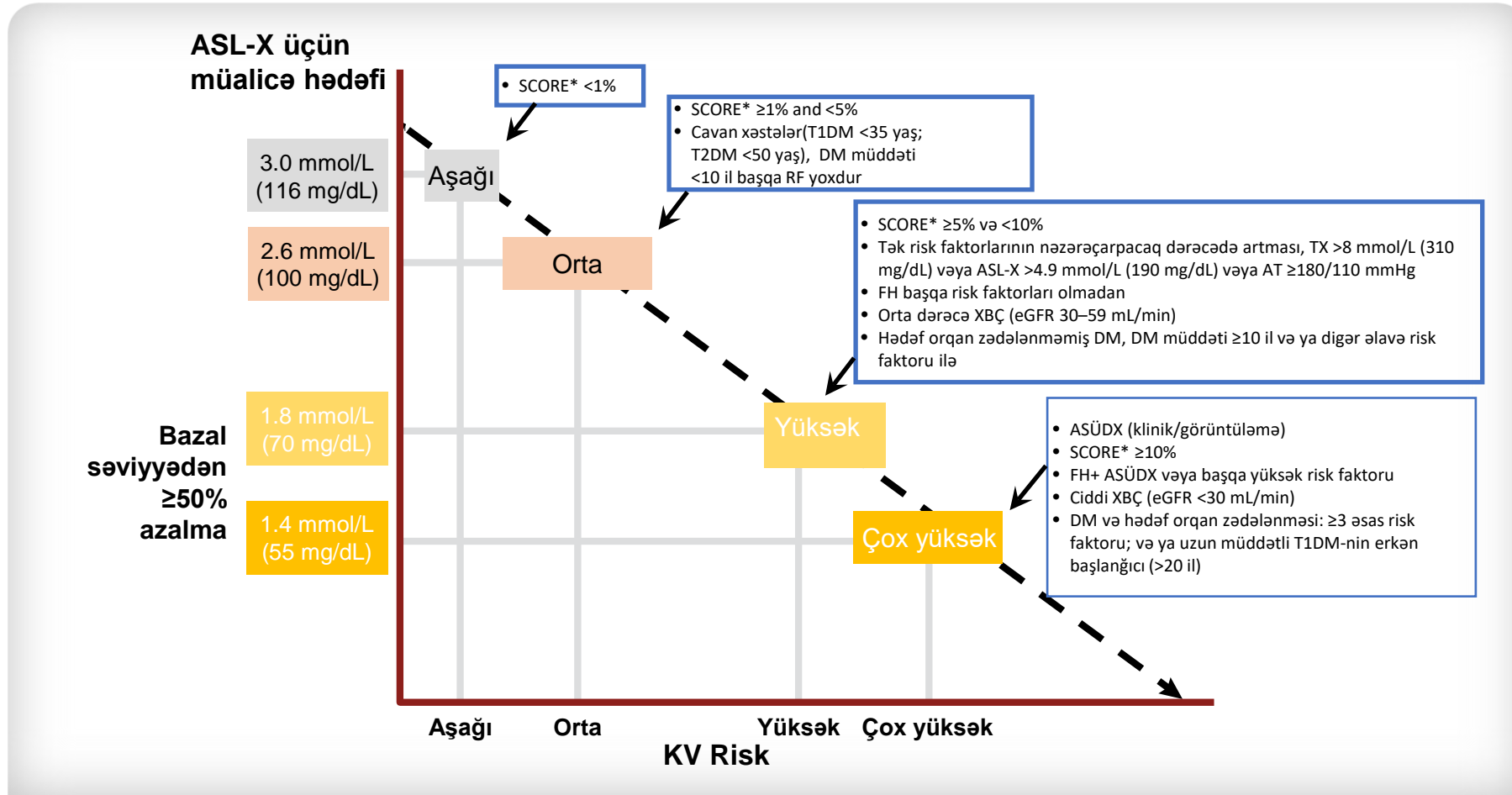


- 2018-ci il AHA/ACC tövsiyəsinə əsasən, **dərman müalicəsi yalnız orta dərəcədə yüksək ASL-X səviyyələri (≥ 160 mg/dL [≥ 4.1 mmol/L]) və çox yüksək ASL-X səviyyələri (≥ 190 mg/dL [$\geq 4,9$ mmol/L])** olan seçilmiş xəstələrdə lazımdır.²

- **Üç əsas yüksək risk kateqoriyası** var :²
 - Şiddətli hiperkolesterolemiyası olan xəstələr (LDL-C səviyyələri ≥ 190 mg/dL [≥ 4.9 mmol/L])
 - Diabeti olan böyüklər
 - 40 ilə 75 yaş arası olan böyüklər

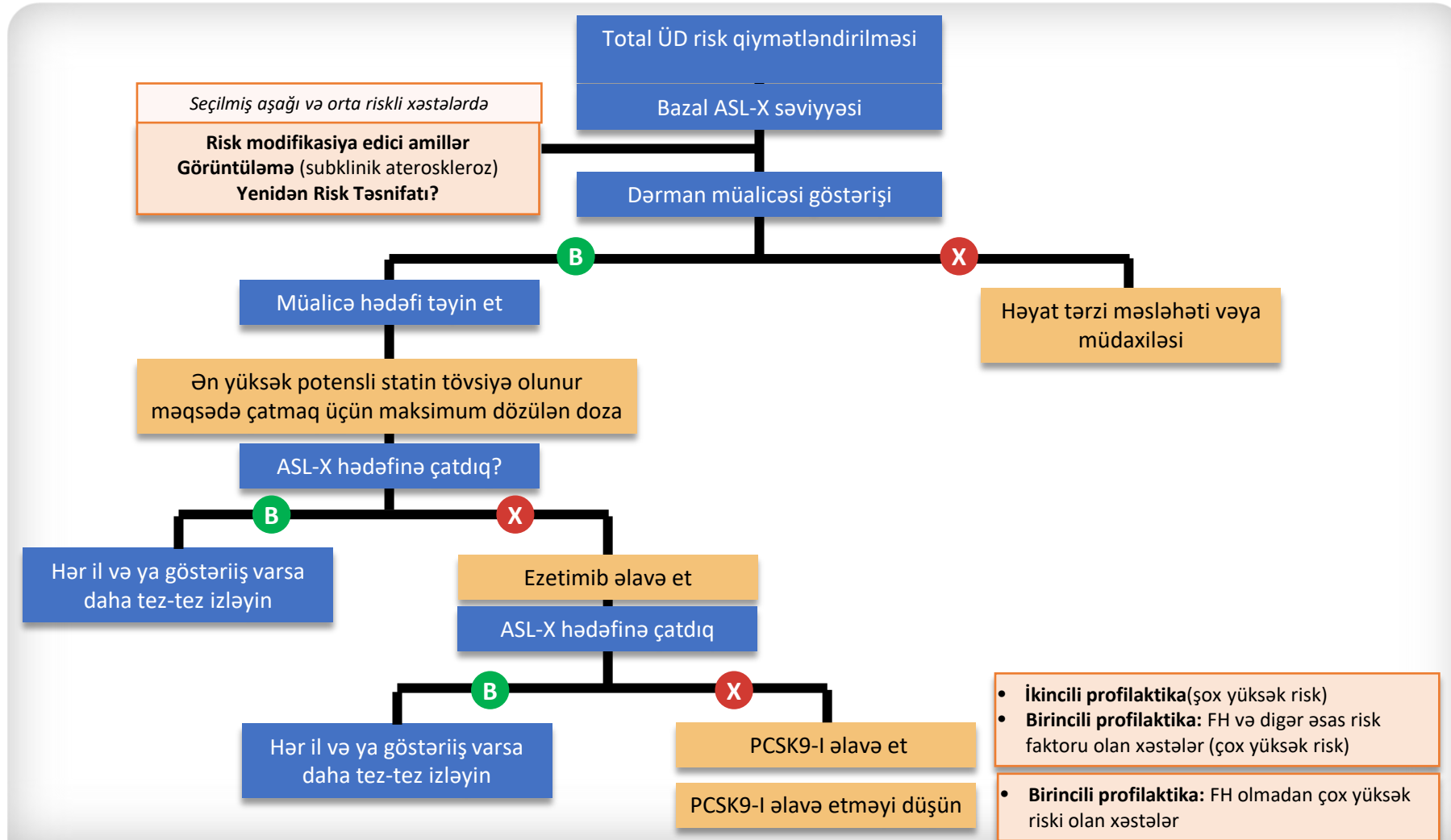
1. Arnett DK et al JACC 2019 ACC.org/GMSPrevention; 2. Grundy SM, et al J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209

Risk kateqoriyalarına görə ASL-X hədəfləri - 2019 ESC/EAS rəhbər tövsiyələri



* Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) for 10-year risk of fatal CVD

2019 ESC/EAS rəhbər tövsiyə: ASL-X azaldılması üçün müalicə alqoritmi

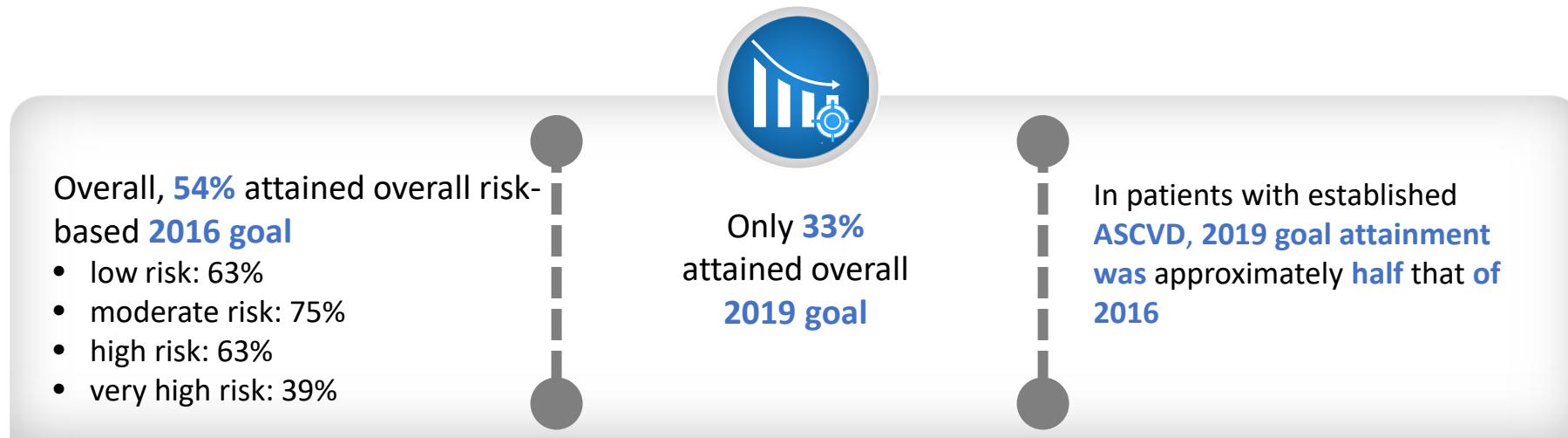


ASÜDX-nin ikincil profilaktikası üçün müalicə tövsiyələri: AHA/ACC və ESC/EAS təlimatları¹

Mövzu	2018 AHA/ACC guidelines ²	2019 ESC/EAS guidelines ³
Çox yüksək risk kateqoriyası	Bir çox ASÜDX hadisəsi və ya 1 major ASÜDX hadisəsi+bir sıra yüksək riskli vəziyyət	Sənədləşdirilmiş ASCVD və digər çox yüksək riskli vəziyyətlər*
ASÜDX üçün birinci sıra müalicə kimi yüksək intensivlikli statin müalicəsi	Kliniki ASÜDX olan ≤75 yaşında olan xəstələrdə ASL-X-də ≥50% azalma əldə etmək üçün yüksək intensivlikli statin terapiyasına başlamaq və ya davam etdirmək lazımdır.	ASCVD və ya digər çox yüksək riskli şərtləri olan xəstələr üçün ASL-X-də 50% azalmaya və mümkünsə, ASL-X-C <55 mg/dL (1,4 mmol/L) nail olmaq üçün yüksək intensivlikli statinlər təyin edilir.
Ən yüksək riskli xəstələrdə maksimum dozlaşdırılan statinlə qeyri-statin terapiyasının əlavə edilməsi	Çox yüksək risk altında olan xəstələr üçün (AHA/ACC meyarları), əgər ASL-X maksimal dozlaşdırılan statinlə ≥70 mq/dL qalır, əvvəlcə ezetimib əlavə etməyi düşünün; ASL-X ≥70 mg/dL (və ya qeyri-YSL-X ≥100 mg/dL) qalır, PCSK9 inhibitorunu əlavə etməyi düşünün.	Çox yüksək risk altında olan xəstələr üçün (ESC/EAS meyarları), əgər ASL-X maksimal dozlaşdırılan statinlərlə ≥1,4 mmol/L (≥55 mq/dL) qalır, əvvəlcə ezetimib əlavə edin; ASL-X ≥1,4 mmol/L (≥55 mq/dL) qalır, PCSK9 inhibitoru ilə kombinasiya tövsiyə olunur.
ASÜDX olan yaşlıların intensiv müalicəsi	75 yaşdan yuxarı ASCVD olan xəstələrdə ASÜDX riskinin azaldılması potensialı, mənfi təsirlər, dərman-dərman qarşılıqlı təsiri, xəstə zəifliyi və xəstə seçimləri qiymətləndirildikdən sonra orta və ya yüksək intensivlikli statin terapiyasına başlamaq məqsədəuyğundur.	65 yaşdan yuxarı ASÜDX olan xəstələrdə statinlərlə müalicə gənc xəstələrdə olduğu kimi tövsiyə olunur.

* Çox yüksək riskə kliniki və ya görüntülemədə birmənalı olaraq sənədləşdirilmiş ASÜDX daxildir. Həmçinin, ağır rəqləşmələri olan DM, ağır XBC, 10 illik ölümcül ÜDX riski ≥10% və FH + ASÜDX və ya digər əsas risk faktoru daxildir.

DA VINCI study demonstrates current gaps in reaching 2016 and 2019 ESC/EAS LDL-C goals

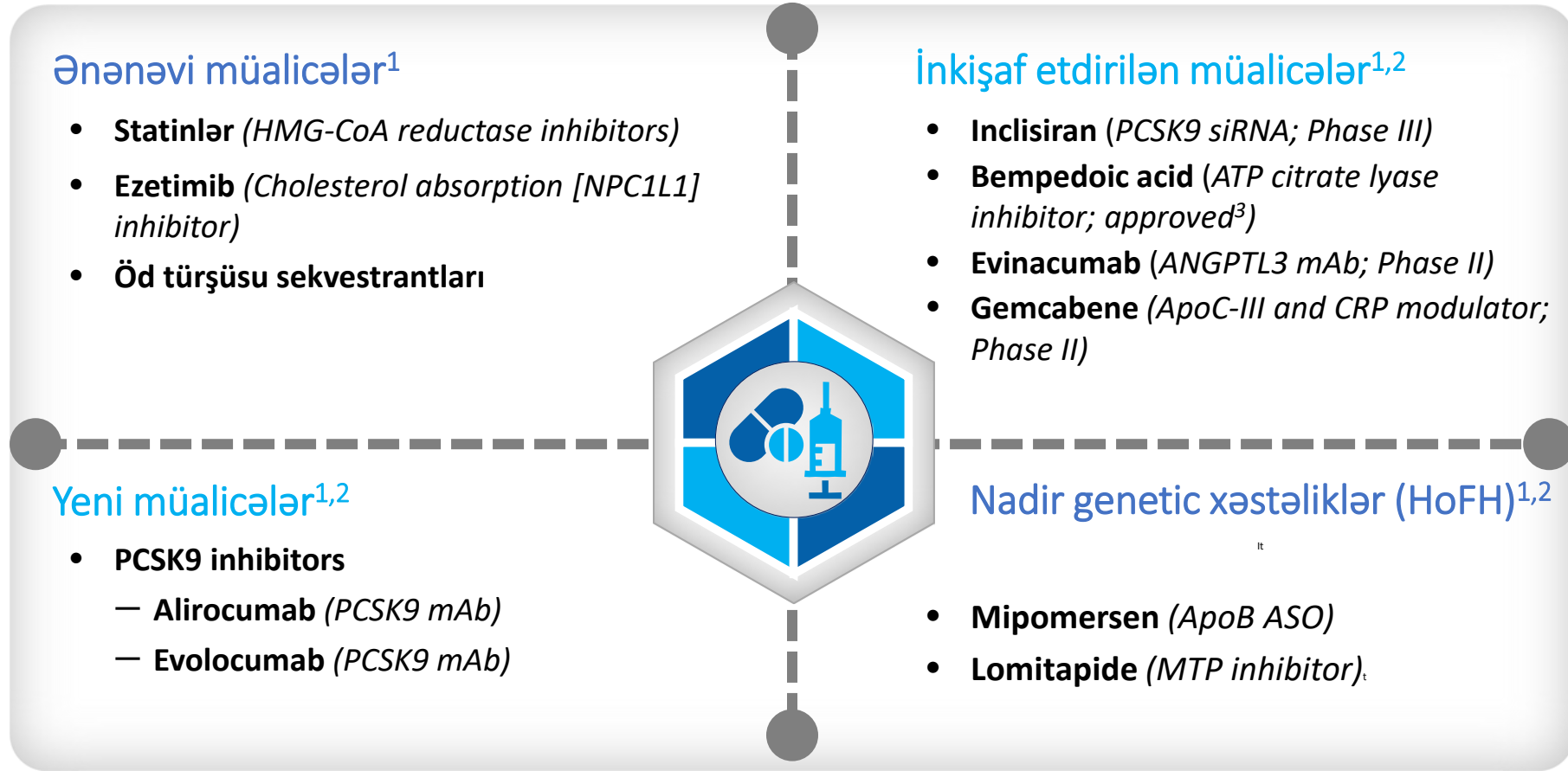


Potential reasons for failure to achieve ESC/EAS guideline recommended LDL-C levels

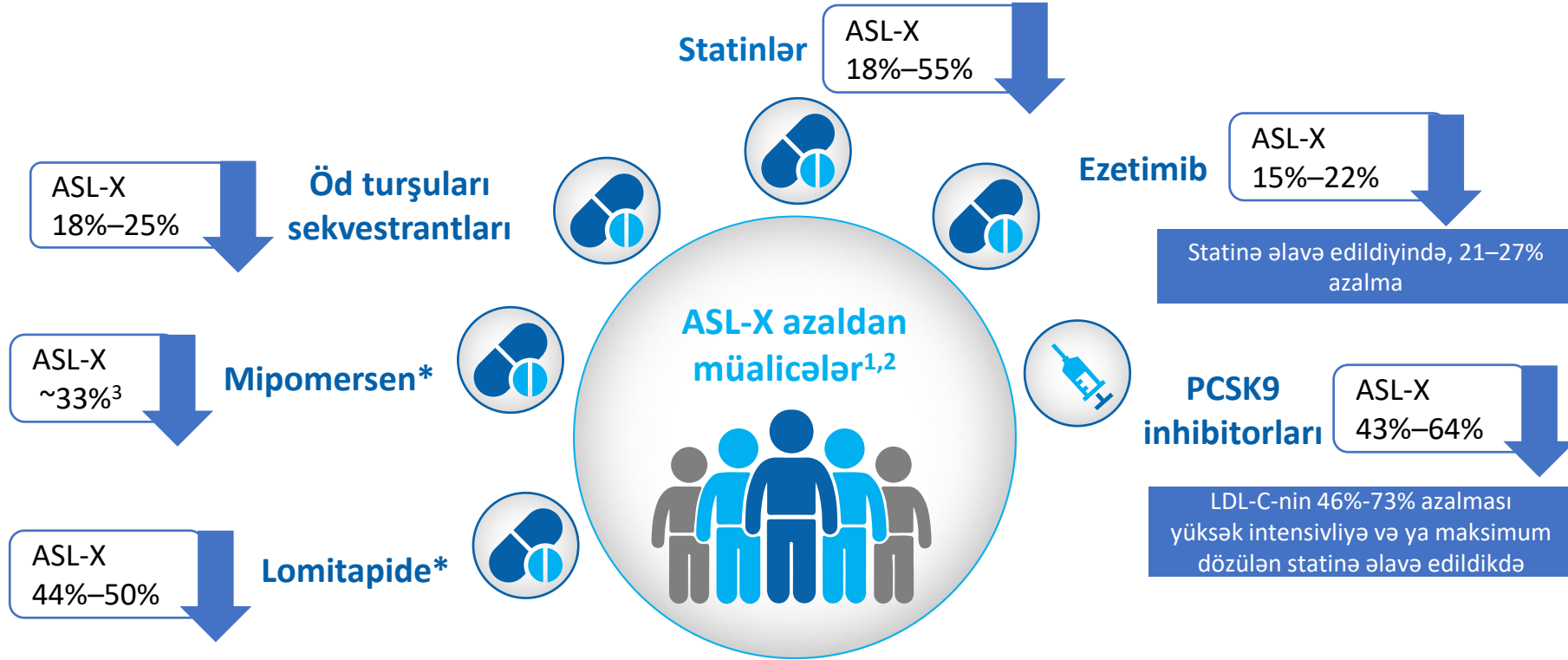
- Lack of HCP familiarity with guidelines
- High cost of medications such as PCSK9 inhibitors
- Patient reluctance to be treated with high-intensity lipid-lowering therapies
- Concern about statin-related adverse events

The authors concluded that “even with optimized statins, greater utilization of non-statin lipid-lowering therapies is likely needed to reduce these gaps for patients at highest risk”

Mövcud lipid azaldıcı müalicələr məhduddur, bir sıra yeni müalicələr inkişaf mərhələsindədir



ASL-X-də faiz azalması müxtəlif təlimatlar tərəfindən tövsiyə olunan lipid azaldıcı müalicələrə görə dəyişir



Statinlər tövsiyələrə əsaslanan temel müalicə olaraq qəbul edilir^{1,2}

* Lomitapid və mipomersen natrium homozigot FH olan xəstələrdə ASL-X səviyyəsini azaltmaq üçün istifadə edilən digər dərmanlardır.

Əsas müalicə üsulu olmasına baxmayaraq, statin tələb edən >50% xəstələr kifayət qədər müalicə olunmur

	Proportion of patients treated (N=5,905) [†]		
	Statin Yoxdur	Təvsiyə olunan intensivlikdən aşağıdır	Uyğun Müalicə
Ümumi	25.3%	32.3%	42.4%
Birincili profilaktika	36.6%	27.3%	36.0%
İkincili profilaktika	16.4%	36.2%	47.3%

Data from the PALM Registry*

[†]N=5,905 statin-eligible primary or secondary prevention patients from 138 PALM (Patient and Provider Assessment of Lipid Management) registry practices.

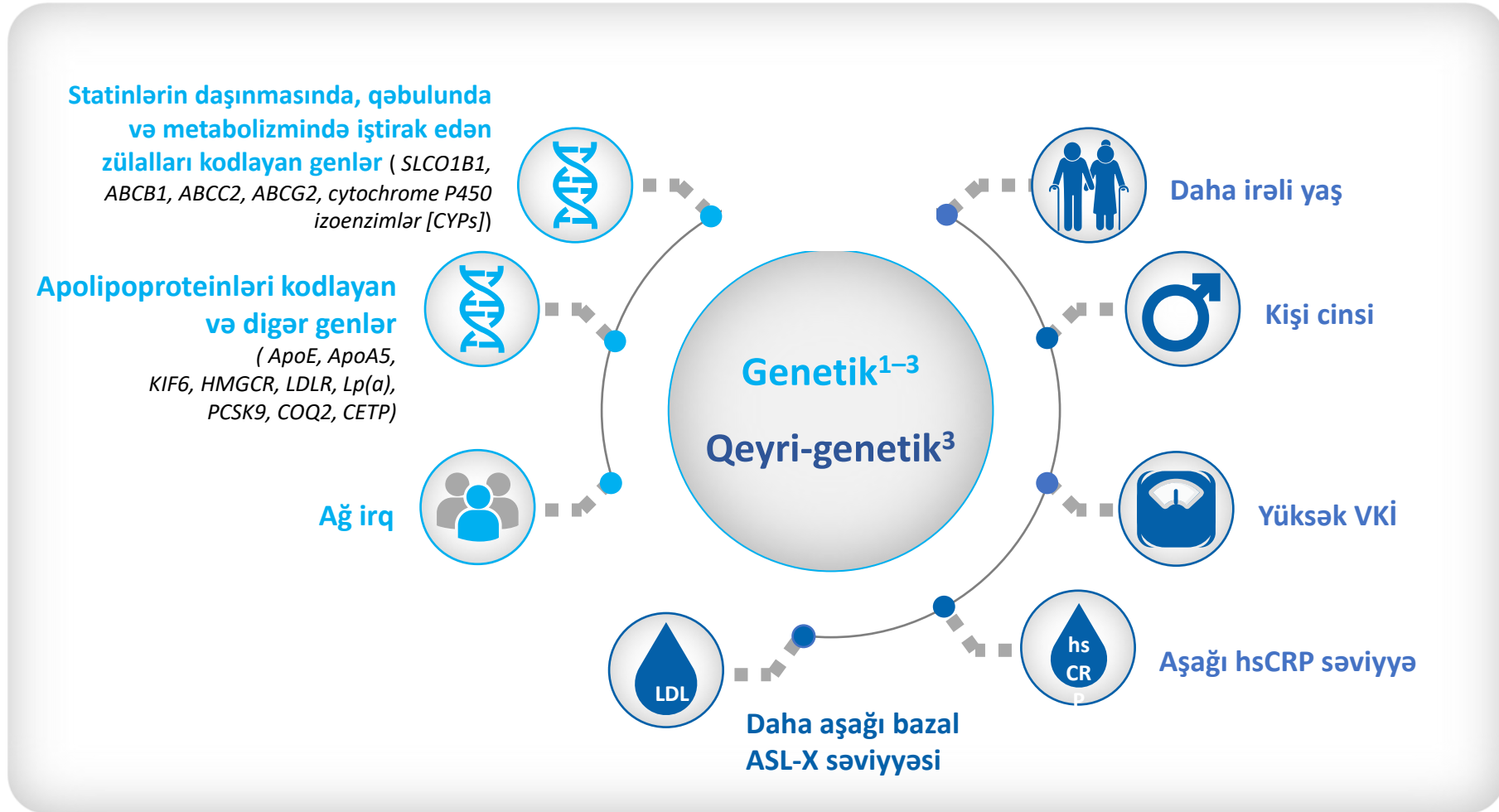
*PALM registry: 7,938 patients from 140 cardiology, primary care, and endocrinology practices in the United States. The population is comprised of adults either on statins, at high risk of ASCVD, or with prior ASCVD.

Statin terapiyası alan xəstələrdə LDL-C-nin effektiv şəkildə aşağı salınmamasına bir çox amillər kömək edir



1. Karlson BW et al Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016;2:212-7; 2. Banach M et al., Int J Cardiol. 2016;225:184-96; 3. Toth PP et al., Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18:157-73; 4. Stroes ES et al., Eur Heart J. 2015;36:1012-22; 5. Colivicchi F et al. Adv Ther. 2016; 33:2049-58; 6. Phillips B et al. Br J Cardiol 2007;14:280-5.

Statin terapiyası üçün LDL-C-nin azaldılmasında fərdlərarası dəyişkənlik bir neçə genetik və qeyri-genetik faktorlarla bağlıdır



1. Guan ZW et al. J Clin Pharm Ther. 2019;44:858–67; 2. Karlson BW et al Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016;2:212-7; 3. Ridker PM et al. Eur Heart J. 2016;37:1373–9

Statin müalicəsi ilə əlaqəli olduğu bildirilən potensial mənfi təsirlər

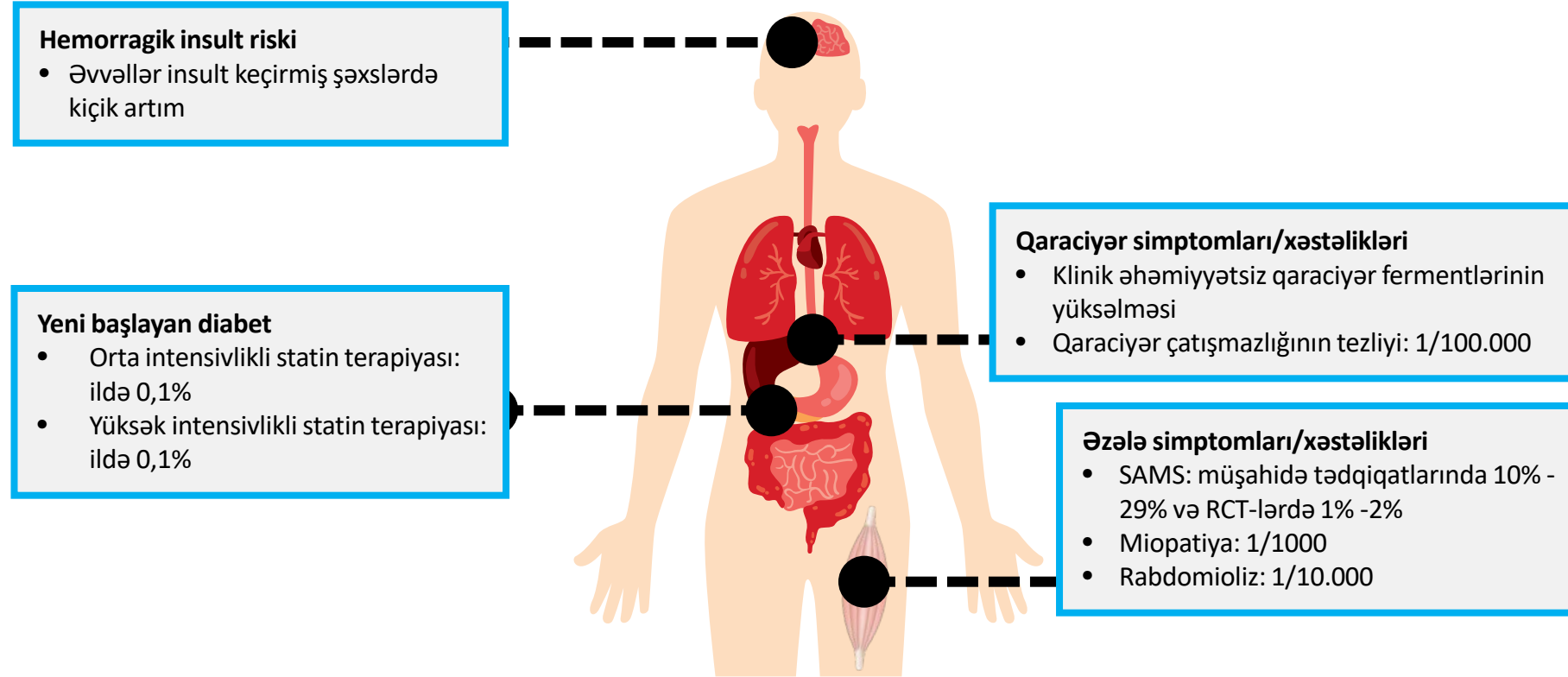
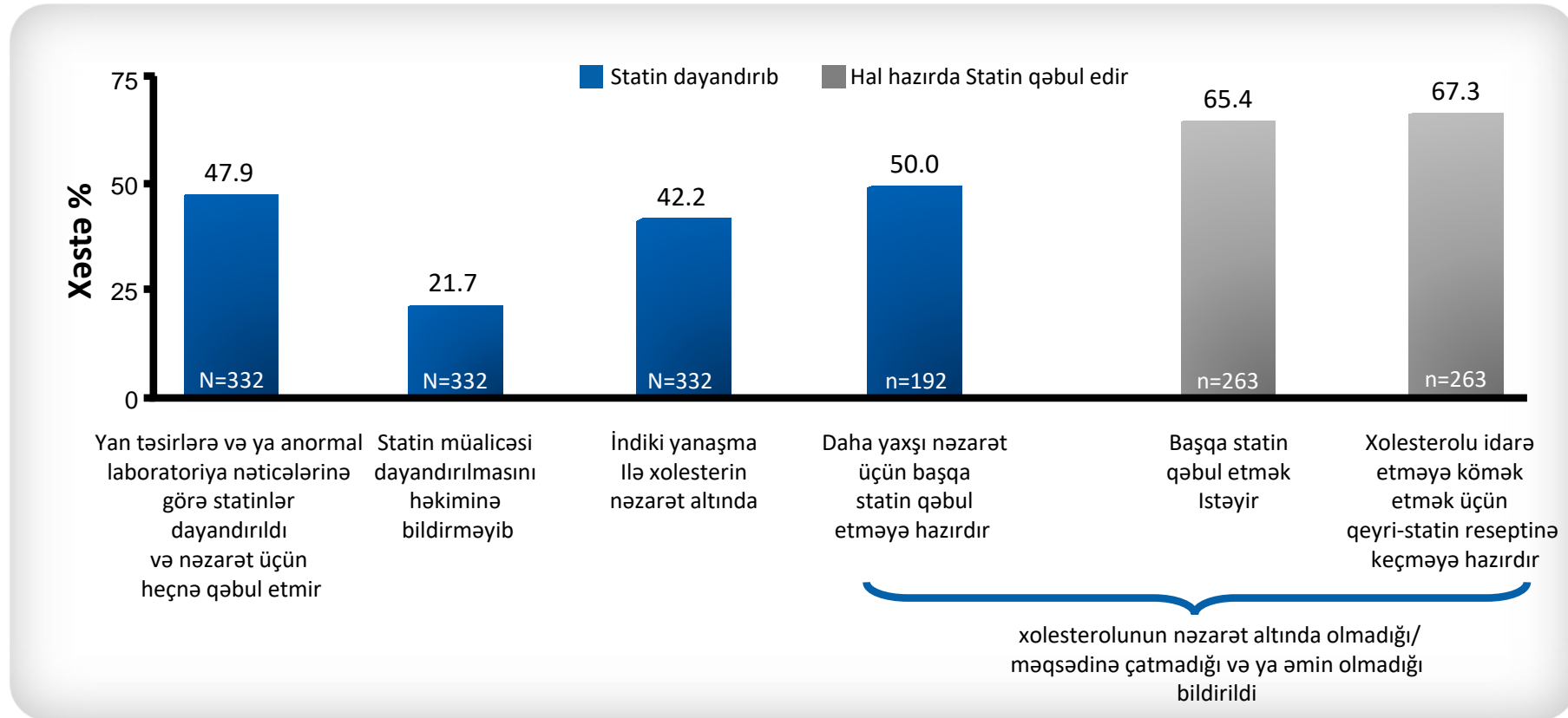


Figure from Adhyaru BB and Jacobson TA. Nat Rev Cardiol. 2018¹

SAMS adətən subyektiv mialgiyadır və tez-tez ASÜDX nəticələrinə mənfi təsir göstərə biləcək riaətkarsızlıq və/yaxud dərman dayandırılmalarla nəticələnir.^{2,3}

Yan təsirlər və ya anormal laboratoriya göstəriciləri səbəbindən statin qəbul edən xəstələrin təxminən 2/3-ü ASL-X hədəflərinə çatmaq üçün digər statin və ya qeyri-statin müalicəsinə keçməyə hazırdır



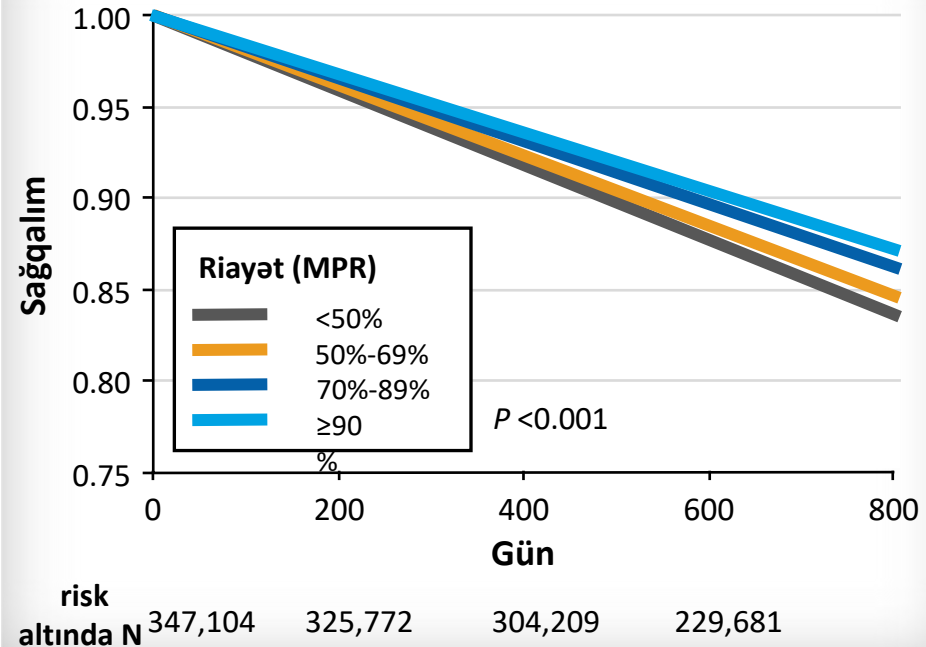
Statin terapiyasına aşağı riayət olunması da yüksək ölüm riski ilə əlaqələndirilir

Veterans Affairs Health System-də ASÜDX və statin reseptləri olan 347,104 xəstənin retrospektiv kohort təhlili məlumatları

Dərmana sahib olma nisbətlərinə əsaslanan statinlərə riayətçilik (MPR) %

<50% riayət	6%
50%–69% riayət	9%
70%–89% riayət	22%
≥90% riayət	64%

Statinə riayət səviyyəsinə görə sağ qalma əyriləri (MPRs ilə təyin edilmiş)*



*Plotted values include point estimates and 95% CI. There is a dose-response association between adherence and survival, with the greatest survival among the most adherent patients.

1. Rodriguez F et al. JAMA Cardiol. 2019;4(3):206-213.

Bir çox amillər PCSK9 inhibitorlarının daha sıx istifadəsinin önünə keçir



Əlçatanlıq

- Cari qiymətə sərfləli deyil ^{1,2}
- Alirocumabın qiyməti ezetimib ilə müqayisədə sərfləli olması üçün illik 14,560 dollardan 1974 dollara düşməlidir. ²



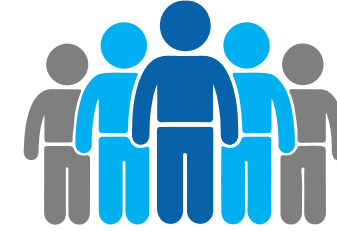
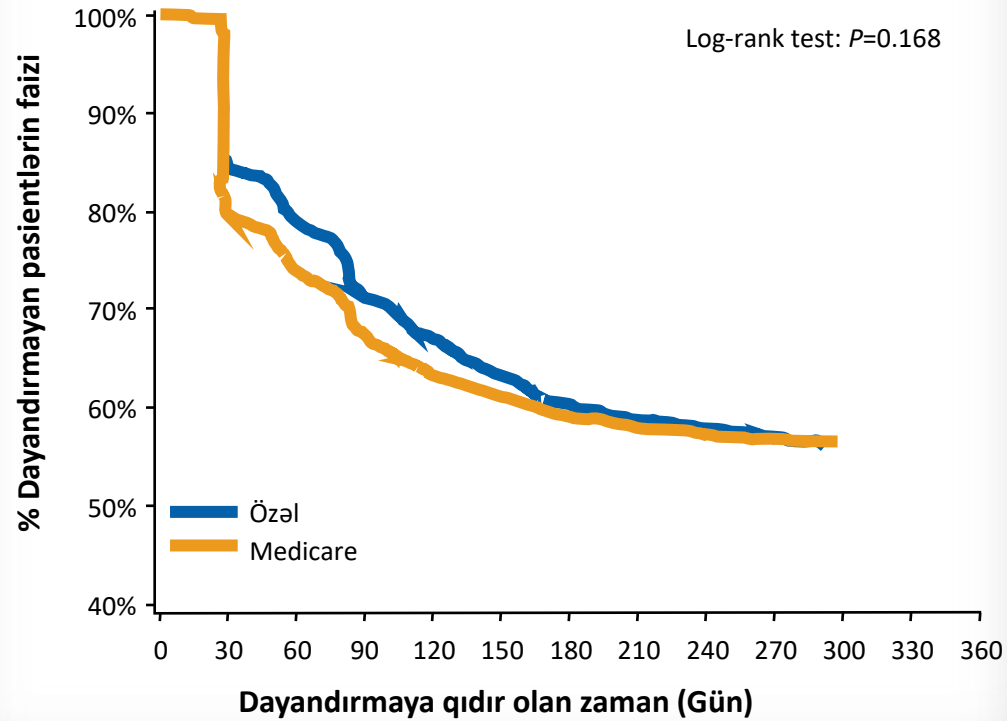
Logistika

- İldə 12–26 inyeksiya^{3,4}

1. Korman MJ et al. Pharmacoeconomics. 2018;36:1031–41; 2. Kazi DS et al., Ann Intern Med. 2019;170:221-9; 3. [Prescribing information evolocumab](#) (accessed June 2020); 4. [Prescribing information alirocumab](#) (accessed June 2020).

PCSK9 inhibitorları ilə müalicə olunan xəstələrdə müalicənin dayandırılmasının yüksək nisbəti qeyd olunur

Ödəyici növünə görə PCSK9 inhibitorunun dayandırılmasına qədər olan vaxt



Xəstələrin 42.6%

180 günlük təqib zamanı PCSK9 inhibitorunu dayandırdı

Xülasə

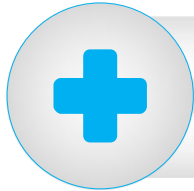
Inclisiran



Xolesterini azaldmaq üçün **kiçik “interfering” RNT**



İldə 2 dəfə subkutan inyeksiya



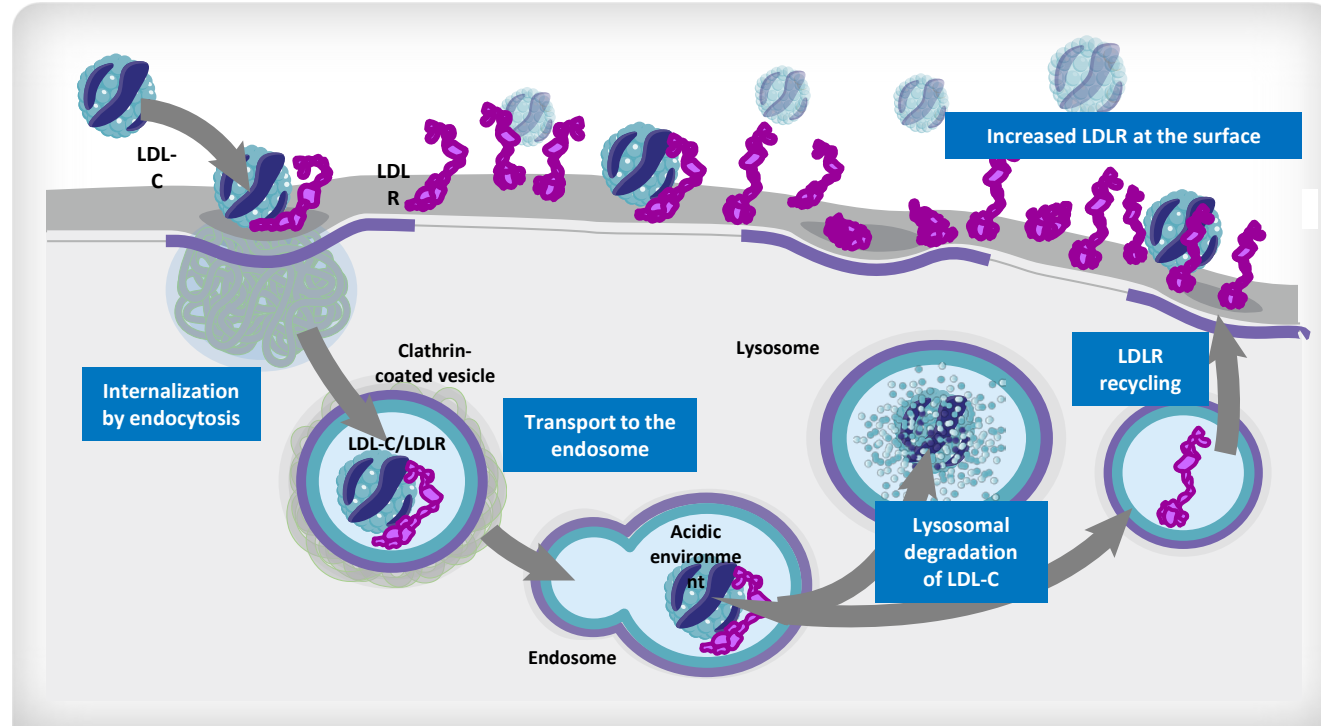
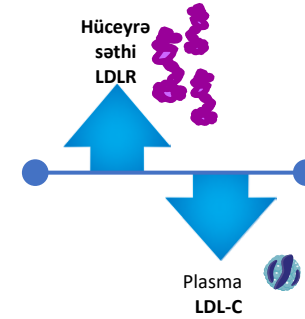
Əlverişli prelinik **farmakokinetik və toksikokinetik** profil



Hal hazırda **ORION inkişaf proqramı** çərçivəsində klinik inkişafdadır

ASL-X-nin ASL-reseptor tərəfindən tənzimlənməsi

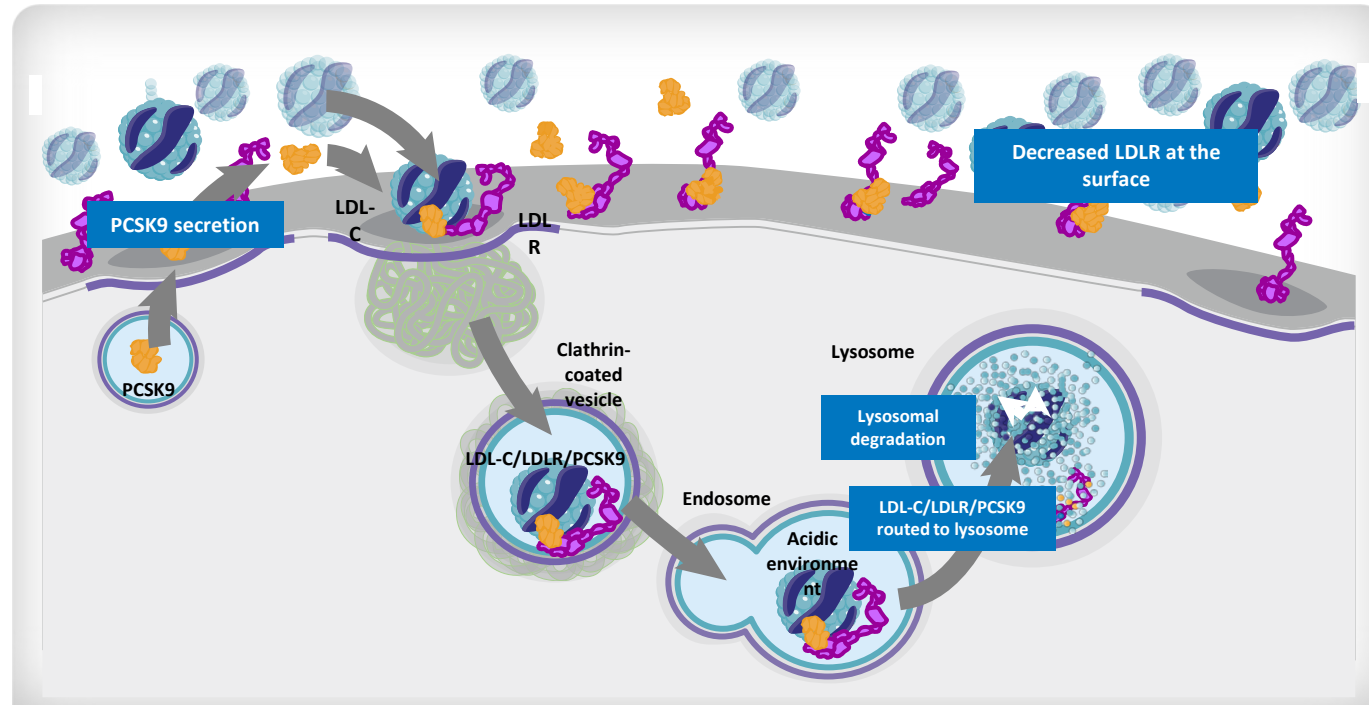
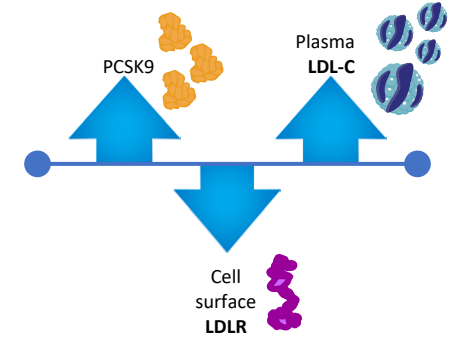
- LDL-C hepatositlərin səthindəki LDL reseptorlarına (LDLR) bağlanır və nəticədə LDL-C/LDLR kompleksinin endositozlar tərəfindən daxililəşməsi baş verir.^{1,2}
- Kompleks, turşu pH LDL-C-dən LDLR dissosiasiyasını təşviq etdiyi klatrinlə örtülmüş vezikul ilə əhatə olunmuş endosoma daşınır.³
- LDL-C hissəcikləri lizosomal turşu hidrolazaları tərəfindən parçalanır, LDLR isə yenidən hepatositin səthinə qaytarılır.^{1,2}



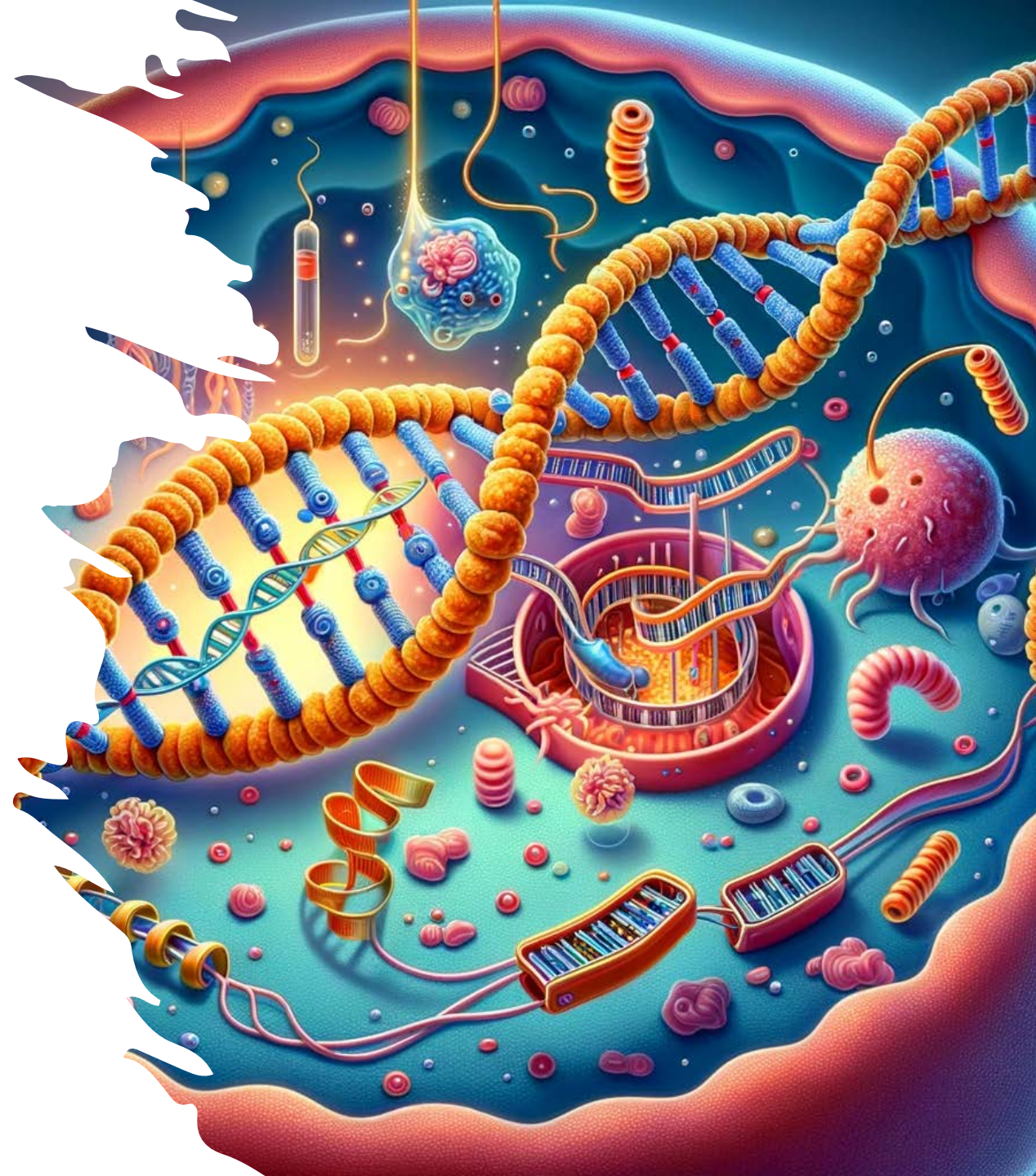
1. Goldstein JL, et al. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:431-438; 2. Brown MS, et al. Proc Natl Acad Sci. 1979;76:3330-3337; 3. Horton JD, et al. J Lipid Res. 2009;50:S172-S177

ASL-X (LDL-C)-nin LDLR və PCSK9 tərəfindən tənzimlənməsi

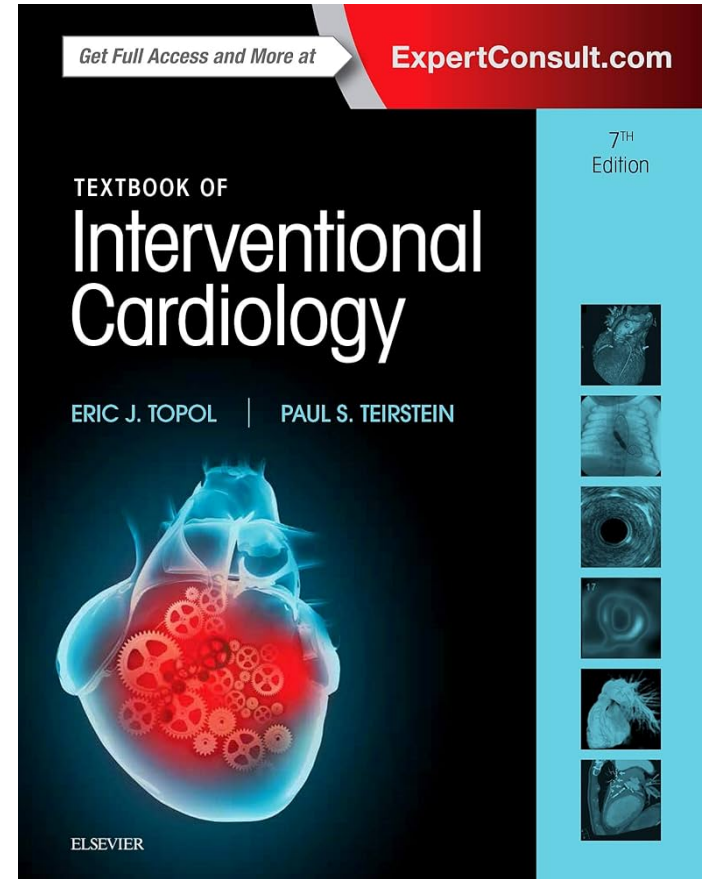
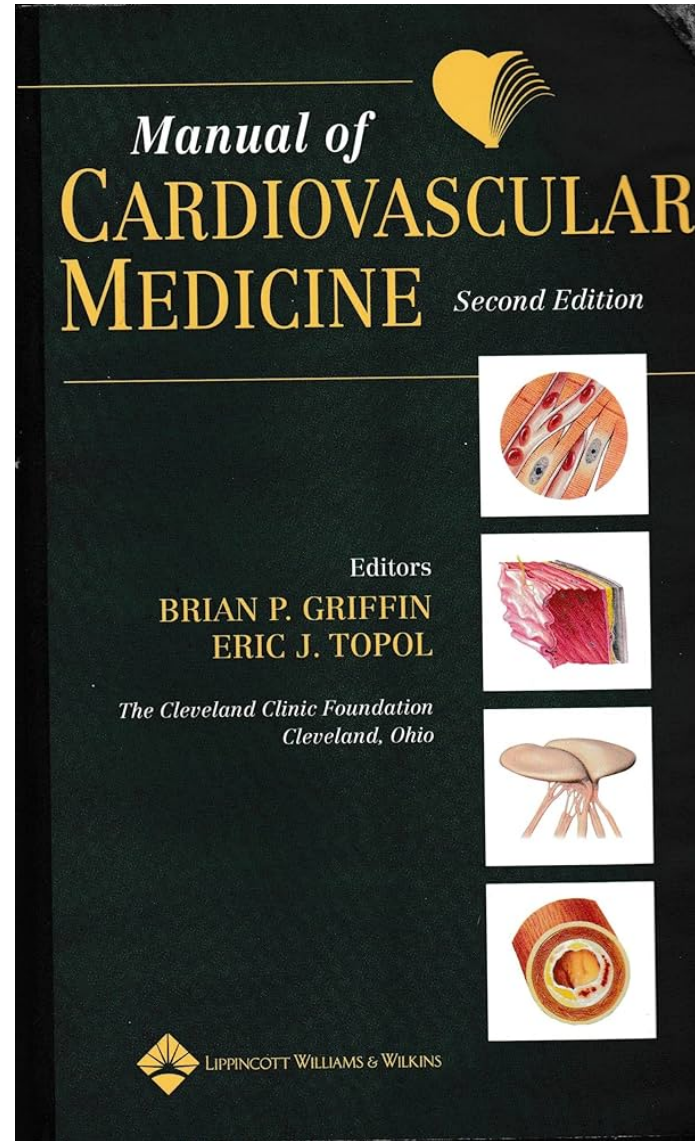
- PCSK9 xolesterol, metabolik vəziyyət və pəhriz qidalarına cavab olaraq ilk növbədə qaraciyərdə və kiçik bağırsaqda, böyrəklərdə və beyində cüzi miqdarda ifraz olunur¹
- Hepatosit sekresiyasından sonra PCSK9 LDL-C ilə eyni vaxtda səthdə LDLR-yə bağlanır və endositozla daxililəşdirməyə başlayır²
- Endosomdakı asidik pH PCSK9-un LDLR üçün bağlanma qabiliyyətini artırır və bütün kompleks lizosomda deqradasiyaya məruz qalır³
- LDLR təkrar emal edilmir, nəticədə səthdə LDLR konsentrasiyası azalır və dövran edən LDL-C səviyyələri yüksəlir^{2,3}



1. Krysa JA, et al. J Nutr. 2017;147:473-481; 2. Qian YW, et al. J Lipid Res. 2007;48:1488-1498; 3. Zhang DW, et al. J Biol Chem. 2007;282:18602-18612



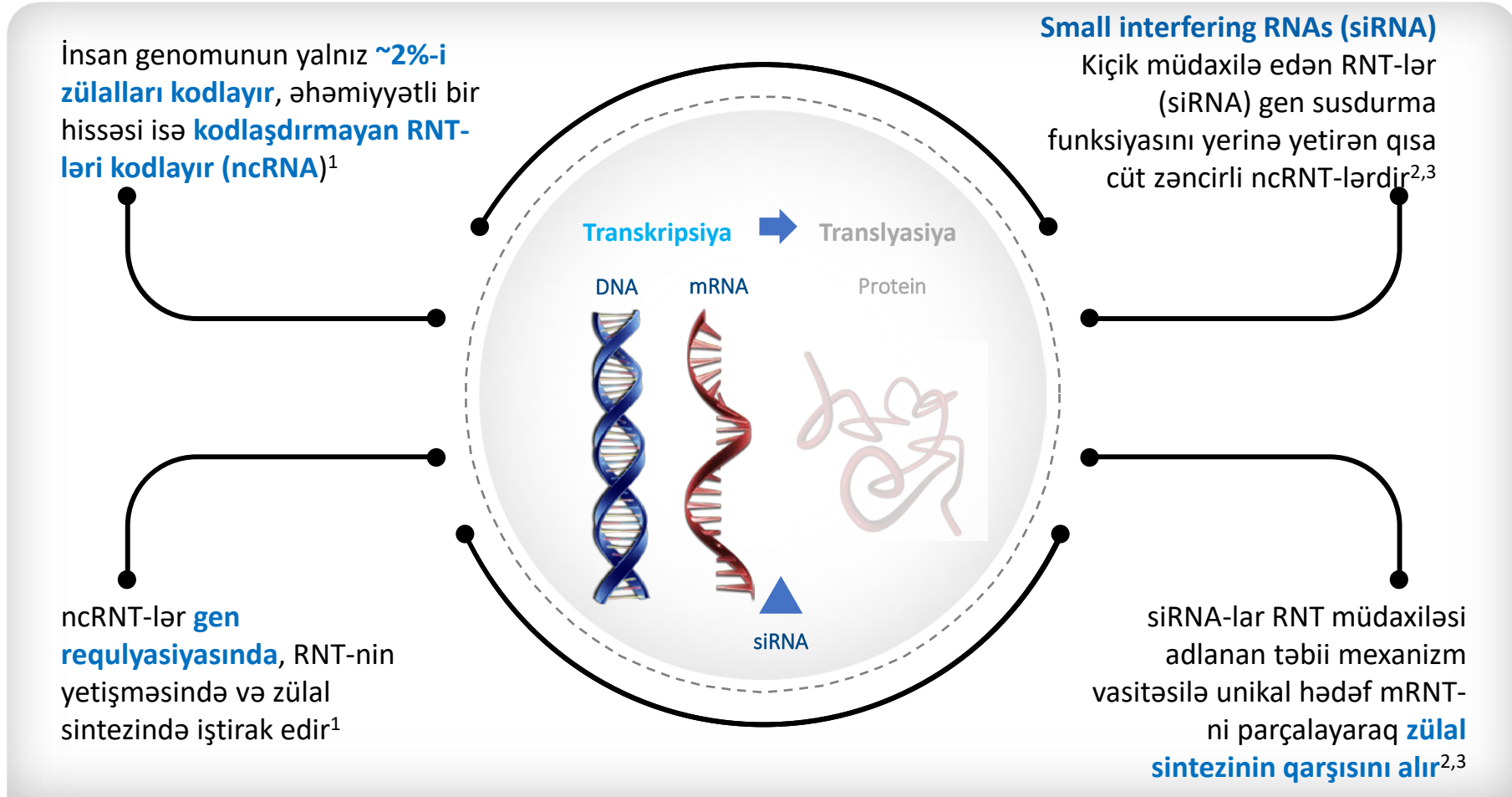
Gen-Protein sintezi





Gen-Protein Sintezi

Non-coding (Kodlamayan) RNT-lər



1. Aryal and Suarez. Vascul Pharmacol. 2019;114:64-75; 2. Lam JKW, et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4:e252; 3. Wilson RC and Doudna JA. Annu Rev Biophys. 2013;42:217-239

Gen-Protein Sintezi

RNA interferensiyası

1 RNT müdaxiləsi (RNAi) zülal istehsalına nəzarət etmək üçün mRNT ekspressiyasını deqradasiyasını ardıcılıqla spesifik şəkildə təşviq etməklə gen ekspressiyasını susduran təbii hüceyrə prosesidir.

Uzun cüt zəncirli (ds) RNT (transkripsiya edilmiş və ya ekzogen) genlərin güclü və spesifik susdurulmasına vasitəçilik edir.

2 Sitoplazmada Dicer (Rnaza) fermentləri tərəfindən qısa cüt zəncirli siRNA-ə qədər işlənir.¹

Emal edilmiş siRNA RNT-induksiya edilmiş susdurucu kompleksi (RNA-induced silencing complex) (RISC) tərəfindən hədəflənir^{1,2}

3 RISC-nin ferment komponenti olan Argonavt-2 siRNA-nın sərnişin zəncirini parçalayır və deqradasiya edir³

4 Bələdçi zəncir tamamlayıcı baza cütləşməsi vasitəsilə RISC-ni hədəf mRNT-yə istiqamətləndirir¹

RISC-dəki Argonaute-2, translyasiya və protein sintezinin qarşısını almaq üçün hədəf mRNT-ni parçalayır^{1,2}

1. Lam JKW, et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4:e252; 2. Wilson RC and Doudna JA. Annu Rev Biophys. 2013;42:217-239; 3. Rand TA, et al. Cell. 2005;123:621-629

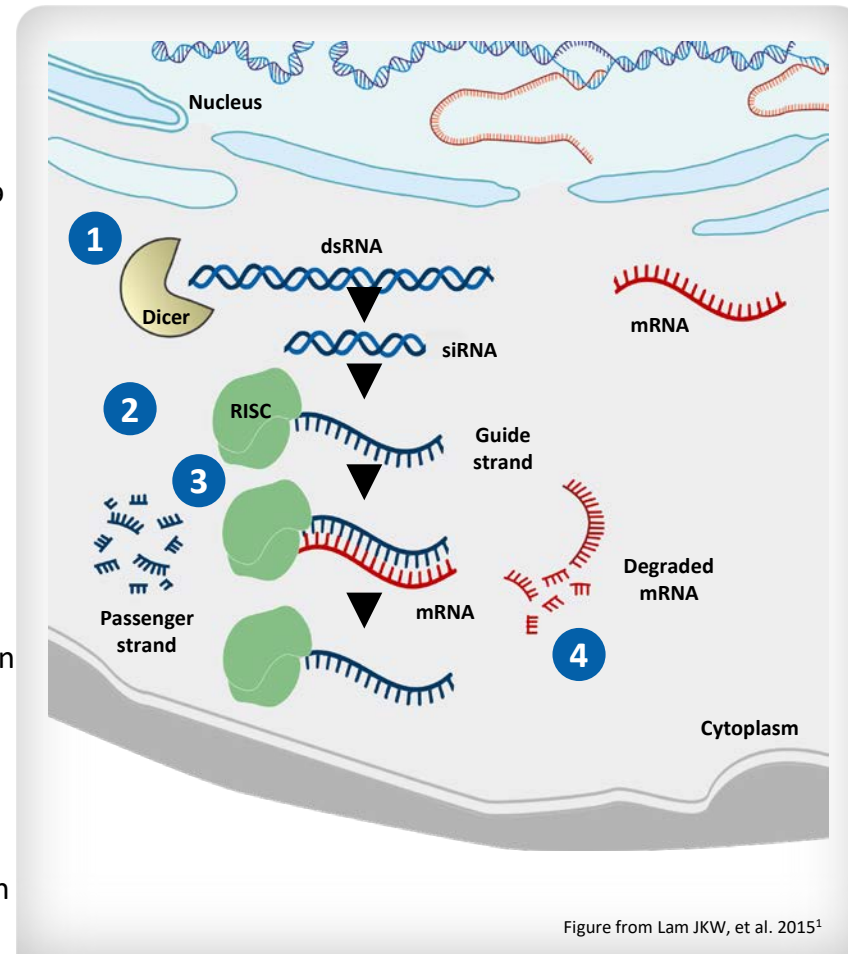
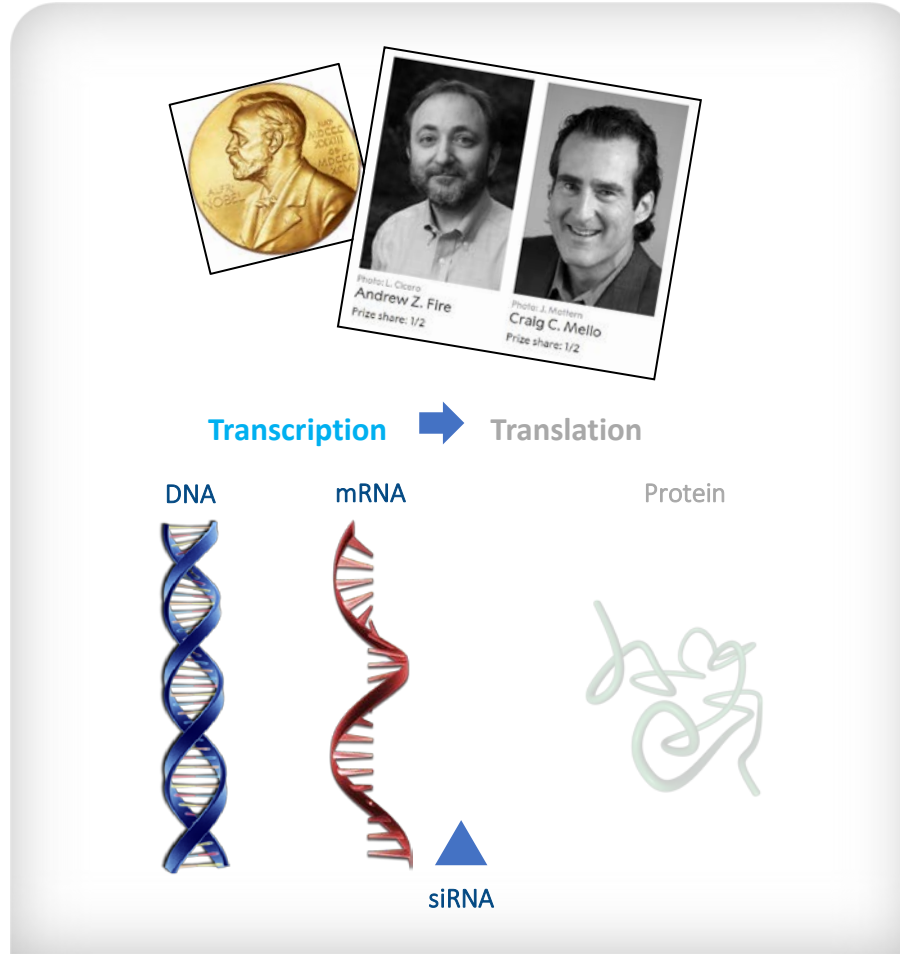


Figure from Lam JKW, et al. 2015¹

RNT Terapevtiklər

Sintetik kiçik RNT



2006-cı ildə Andrew Fire və Craig Mello, RNT terapevtikasının (yüksək spesifik dərmanlar) dövrünü başlatan RNTi kəşflərinə görə Fiziologiya və Tibb üzrə Nobel Mükafatına layiq görüldülər¹

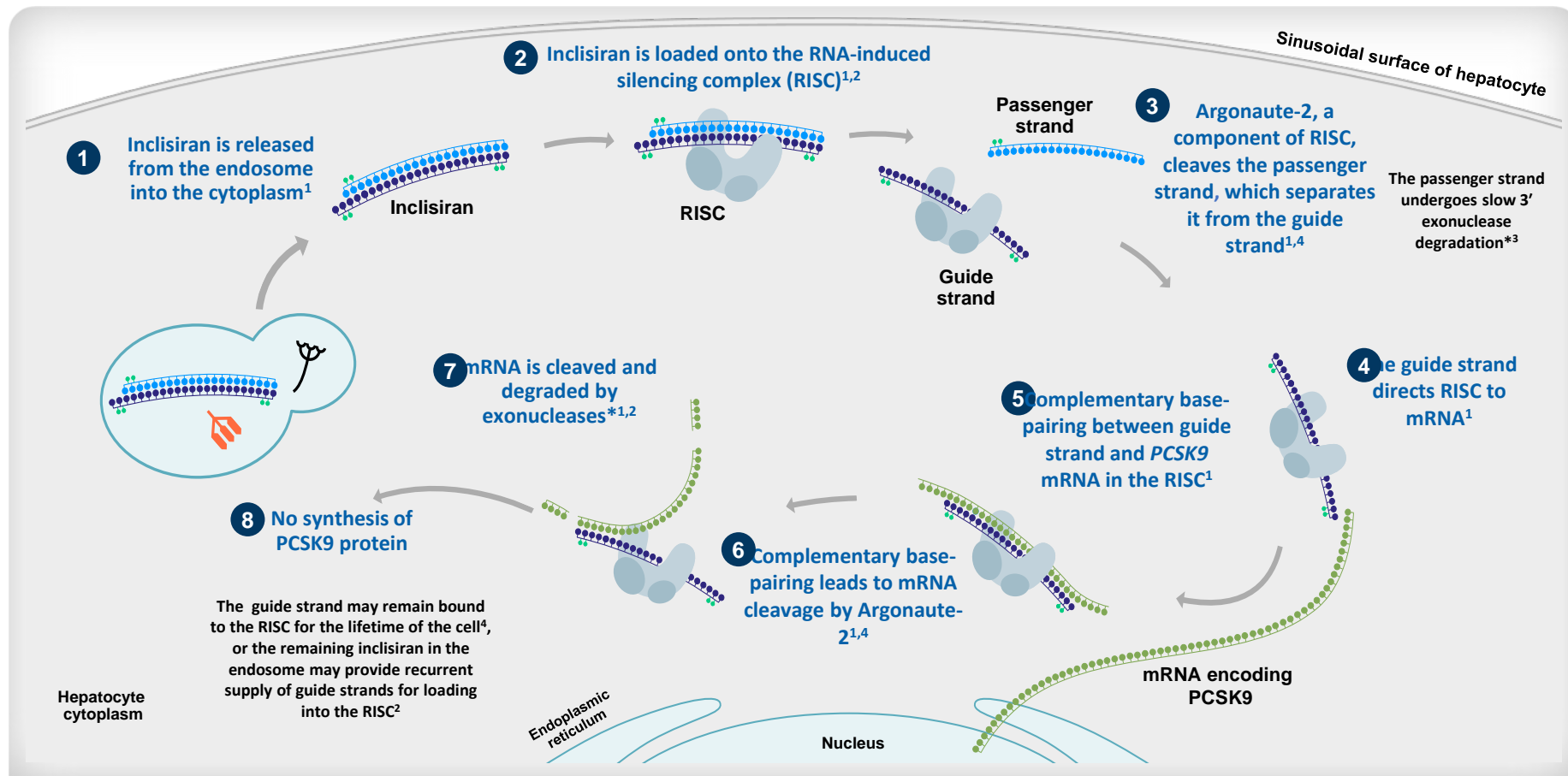
RNT terapevtikləri xüsusi genlərin ifadəsini tənzimləmək üçün RNTi-nin təbii bioloji yolundan istifadə edir²

RNT terapevtikasındakı irəliləyişlər hədəf genləri tənzimləmək və/və ya susdurmaq üçün siRNA da daxil olmaqla sintetik qısa ncRNA-dan istifadə edərək gen susdurulmasına yönəlib^{2,3}

Sintetik siRNA unikal mRNA nukleotid ardıcılığını hədəfləyir və nəzəri olaraq maraqlı doğuran istənilən geni hədəfləyə bilər²

Təsir mexanizmi

Inclisiran RISC-i PCSK9 mRNT-ni parçalamğa yönəldir, PCSK9 protein istehsalının qarşısını alır



*Nucleotides re-enter the hepatic pool or are eliminated in bile

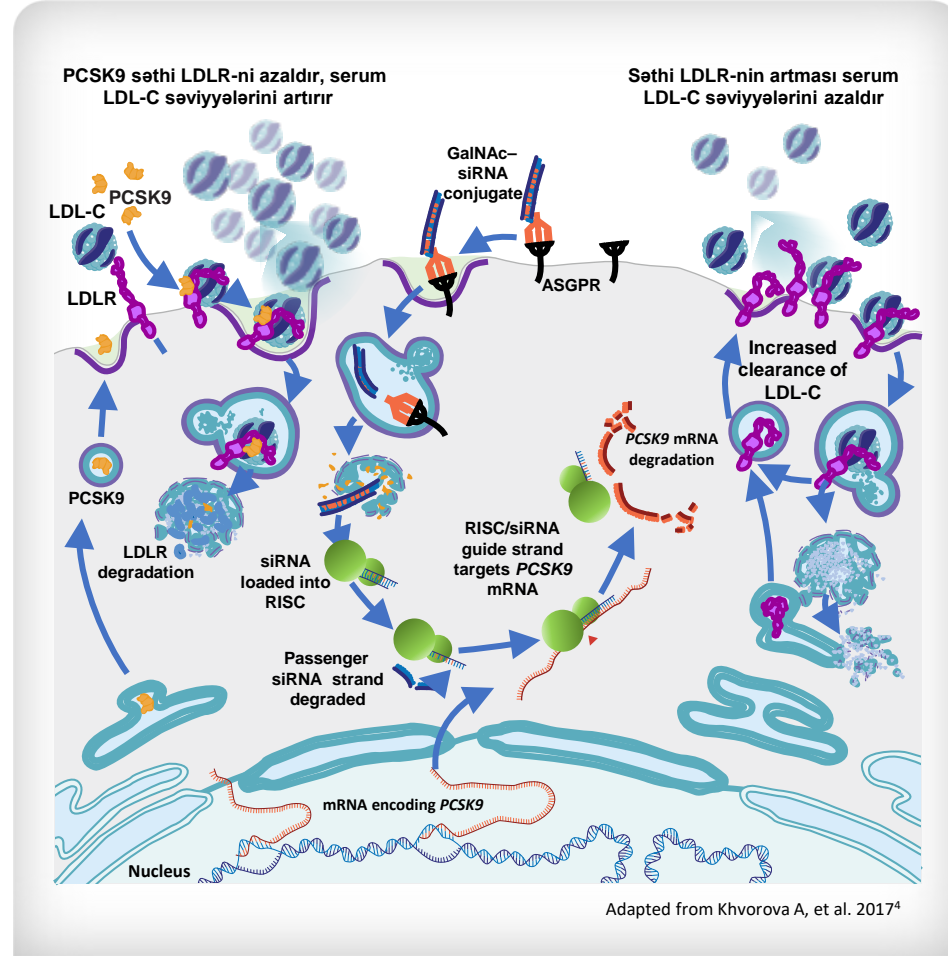
1. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-3633; 2. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7

3. Data on file. Inclisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 4. Rand TA, et al. Cell. 2005;123:621-629

Təsir mexanizmi

Hepatositlər tərəfindən ASL-X-nin qəbulu artır, bu da dövran edən ASL-X-nin azalması ilə nəticələnir

- Təbii şəraitdə PCSK9 LDLR-yə bağlanır ki, bu da onun lizosomal **deqradasiyasına və hüceyrə səthində LDLR konsentrasiyasının azalmasına** səbəb olur¹
- O olmadıqda, **LDLR** (ASLR) **LDL-C-** (ASL-X)-yə bağlanır, endositozla daxililəşir və hüceyrə səthinə təkrar ötürülür³
- Inclisiran, PCSK9 mRNT-ni RNT-i yolu ilə deqradasiya edərək onun tərcüməsinə mane olur²
- Bu, səthi **LDLR konsentrasiyasının artmasına** və LDL-C-nin alınmasının artmasına və plazma **LDL-C-nin azalmasına** səbəb olur.¹



1. Steinberg S and Witztum JL, et al. PNAS. 2009;106:9546-9547;
2. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-3633; 3.
Goldstein JL, et al. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:431-438; 4. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7

Inclisiran ilə müalicə

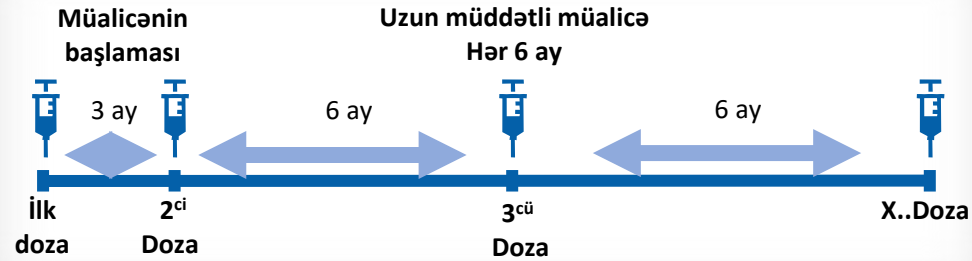
Doza & tətbiq edilmə

Inyeksiya^{1,2}

Hər şpritsdə 1.5 mL məhlul

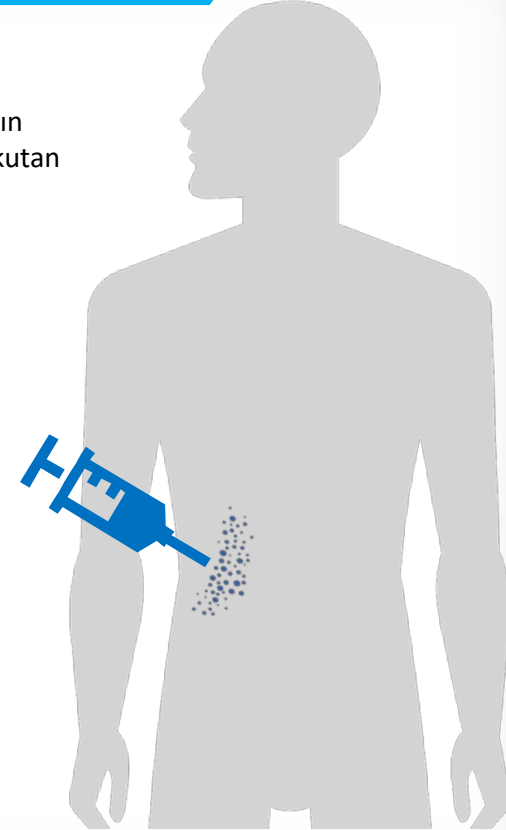
- 300 mg inclisiran sodium*
- Durulducu olaraq su
- Sodium hidroksid və fosforik turşu (pH 7)
- Stored at room temperature

Doza rejimi^{1,2}



Tətbiqi^{1,2}

Səhiyyə mütəxəssisləri tərəfindən qarın bölgəsinə subkutan inyeksiya



1. Data on file. Inclisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 2. Data on file. Inclisiran. Core Data Sheet. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2020

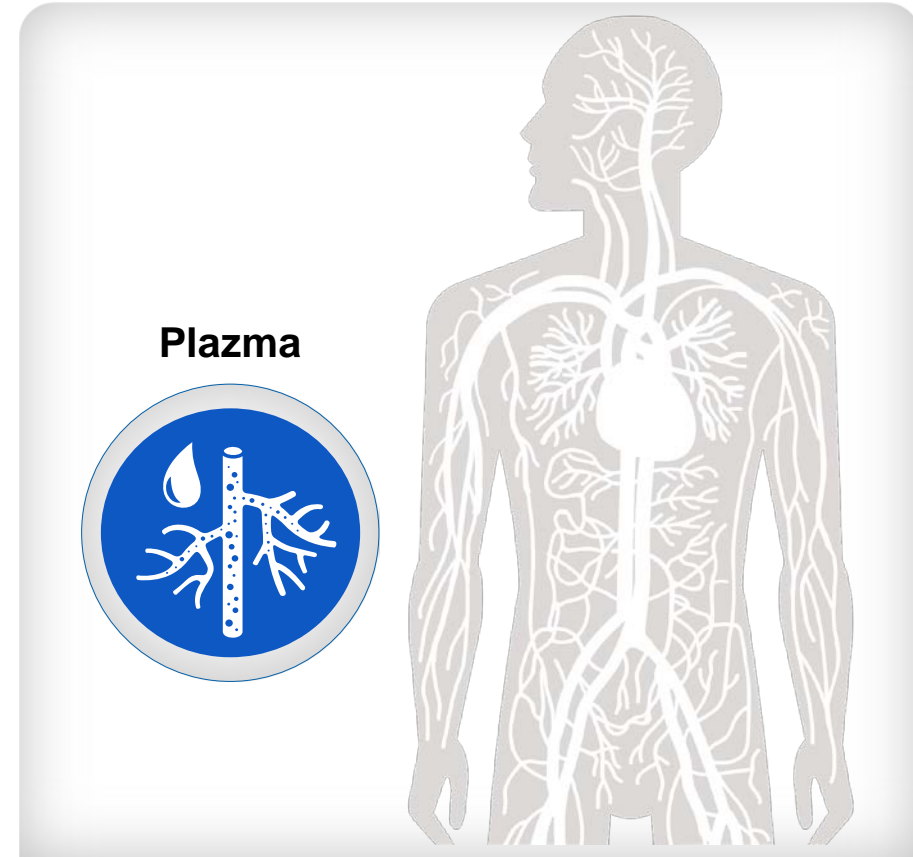
Farmakokinetika və Farmakodinamika



İnkisiranın farmakokinetik xüsusiyyətləri

Plazma

- İnkisiran plazmada administrasiyadan 0,5 saat sonra görünür, yarımxaricolma dövrü ~7,5 saatdır¹
- Plazmada pik konsentrasiyası qəbuldan ~4 saat sonra və plato tətbiqdən ~12 saat sonra müşahidə olunur^{1,2}
- Plazma konsentrasiyası 24 saat ərzində qaraciyərə* toxuma distribusiyası və böyrək klirensi səbəbindən sürətlə azalır¹
- İnkisiran, böyrək funksiyasından asılı olmayaraq, qəbuldan 24-48 saat sonra plazmada aşkar edilmir¹



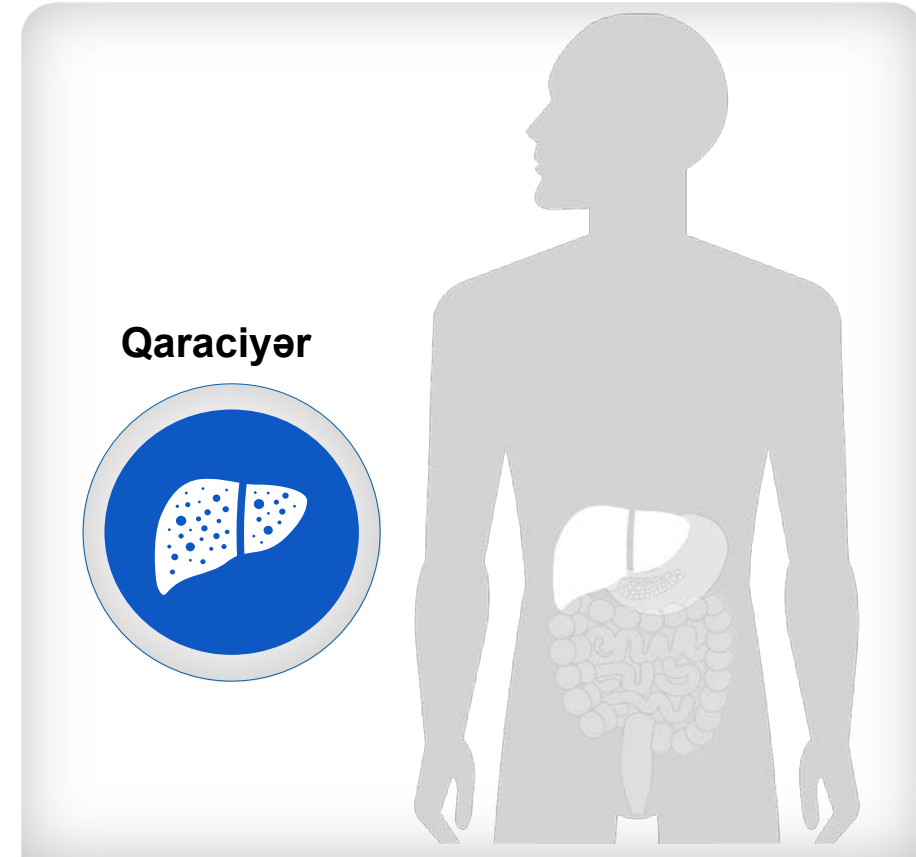
*Tissue (liver, heart and kidney) distribution studies carried out in monkeys

1. Data on file. Incisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 2. Data on file. Incisiran. Core Data Sheet. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2020

İncisiranın farmakokinetik xüsusiyyətləri

Qaraciyər

- Qəbul edildikdən sonra 8 saat ərzində ASGPR qəbulu vasitəsilə incisiranın hədəflənmiş qaraciyər çatdırılması¹
- Hepatositlərdə incisiran RNT müdaxiləsi ilə PCSK9 mRNT-nin translyasiyasının qarşısını alır¹
- İncisiran sərnixin və bələdçi telləri yavaş ekzonükleaz deqradasiyasına məruz qalır¹
- Əsas sitoxrom P450 (CYP450) izoformlarına və ya daşıyıcılarına təsir göstərmir, buna görə də onun dərman-dərman qarşılıqlı təsirinə səbəb olması və ya CYP450 fermentlərinin və ya daşıyıcılarının inhibitorları və ya induktorlarının təsirinə məruz qalması gözlənilmir^{1,2}

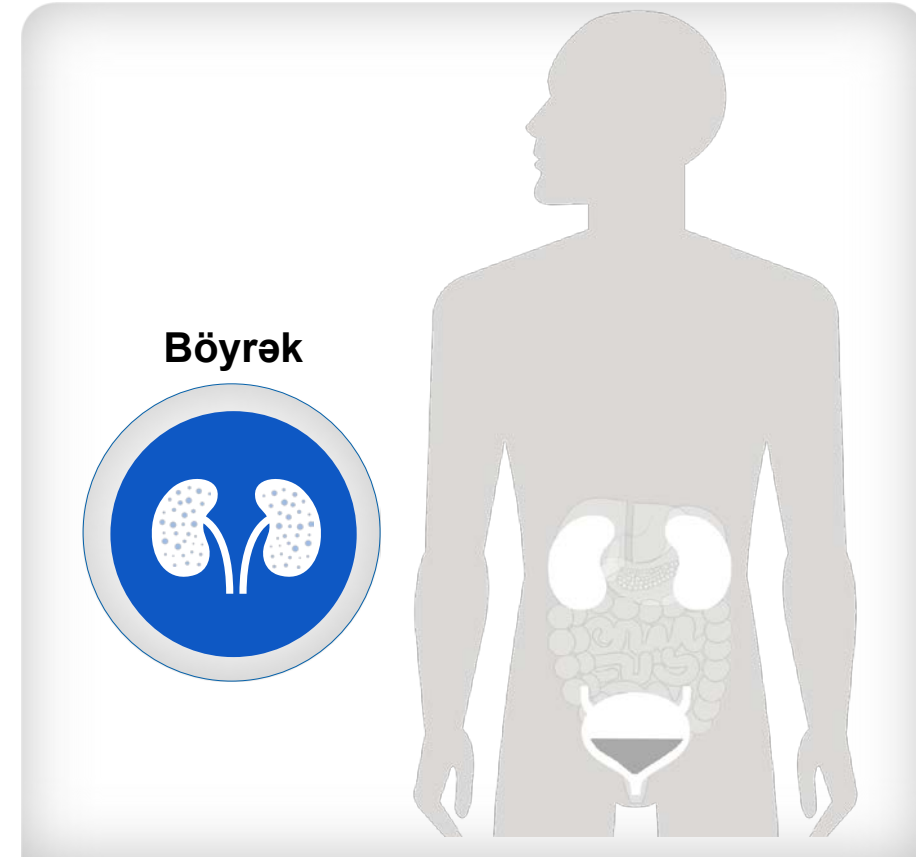


1. Data on file. Incisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 2. Data on file. Incisiran. Core Data Sheet. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2020

İncisiranın farmakokinetik xüsusiyyətləri

Böyrək



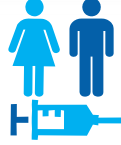


- Böyrək inklisiranı xaric edən əsas orqandır¹
- İncisiran konsentrasiyası böyrəklərdə də görülür, lakin qaraciyərdən 2-5 dəfə aşağıdır¹
- İncisiranın 16%-i böyrəklər vasitəsilə təmizlənir və terminal yarımxaricolma dövrü ~9 saatdır²



1. Data on file. Incisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 2. Data on file. Incisiran. Core Data Sheet. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2020

Faza III tədqiqat detalları

Plasebo nəzarətli, ikiqat kor, randomizə edilmiş tədqiqatlar

	 İştirakçılar	 Ölkələr	 Dozalar	 Müalicə müddəti	 Status
ORION-9¹	HeFH (N=482)	ABŞ, Kanada, Avropa, Cənubi Afrika		18 ay	Tamamlanıb
ORION-10²	ASÜDX (N=1561)	ABŞ	İnkisiran natrium 300 mq (284 mq inclisiran) və ya uyğun plasebo subkutan yolla verilir	18 ay	Tamamlanıb
ORION-11²	ASÜDX və ya ASÜDX risk ekvivalenti [†] (N=1617)	Avropa Cənubi Afrika		18 ay	Tamamlanıb
ORION-5^{3,4}	HoFH (N=56)	Rusiya, Serbiya, Ukrayna, Türkiyə, Honq Konq, Tayvan, Cənubi Afrika, İsrail		6 ay (Faza I) +18 ay (Faza II)	Tamamlanıb

[†]Participants with clinical ASCVD and stage 3 or 4 chronic kidney disease, T2DM or HeFH

Ortaq daxiletmə meyarları¹⁻⁴– ORION-9, -10, -11, -5



Əsas daxiletmə meyarları¹⁻⁴

- Yaş ≥ 18
- Statin müalicəsi
 - Statin və/və ya ezetimibin maksimum tolere edilən dozaları
 - Ezetimibe icazə verilir, məlumatlı razılıq tələb olunur
 - Tox qarına TG >400 mq/mL (4,52 mmol/L)



Əsas xaric etmə meyarları¹⁻⁴

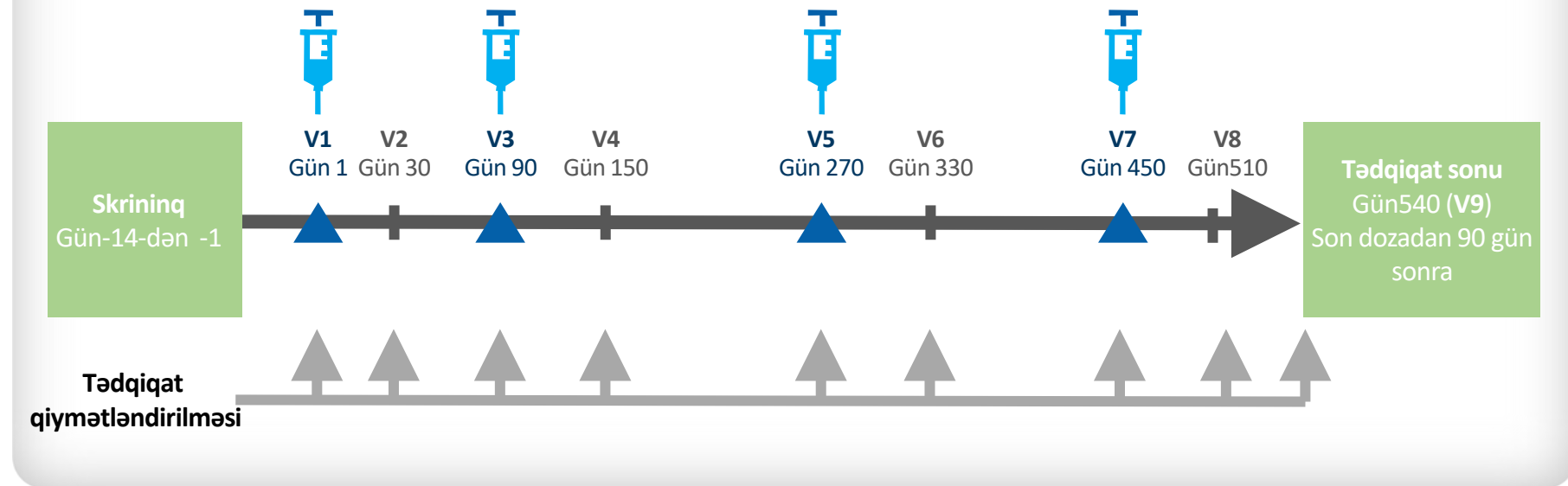
- Daha əvvəl və ya planlaşdırılmış PCSK9 mAb-dan istifadəsi
- Randomizasiyadan sonra 3 ay ərzində MACE
- NYHA class IV ÜÇ – və ya LVEF 25%
- Nəzarətsiz ağır arterial hipertenziya
- Ağır yanaşı KV olmayan xəstəlik
- Əvvəllər/planlaşdırılmış digər tədqiqat dərmanı

1. Raal FJ et al. N Engl J Med 2020; 382:1520-1530; 2. Ray KK et al. N Engl J Med 2020; 382:1507-1519; 3. CT. Gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03851705> Accessed on May 7, 2020; 4. The Medicines company. Available at: https://www.themedicinescompany.com/media/2019MediaKit_FactSheet_ORION-5_82119.pdf on May 7, 2020

ORION-9,10,11: Tədqiqat dizaynı

Maksimum tolere edilə bilən fon lipid azaldıcı terapiyaya əlavə iştirak edənlərə 18 aylıq tədqiqat dərmanı verildi

Randomizasiya 1:1 inklisiran sodium 300 mg (284 mg inclisiran) vəya plasebo



1. Raal FJ et al. N Engl J Med 2020; 382:1520-1530. 2. Ray KK et al. N Engl J Med 2020; 382:1507-1519

ORION-9, -10 and -11: Common study endpoints



Müştərək əsas son nöqtələr

- ASL-X səviyyələrində başlanğıcdan 510-cu günə qədər faiz dəyişməsi^{1,2}
- 90-cı və 540-cı gündən sonra LDL-C səviyyələrində ilkin göstəricidən zamana uyğunlaşdırılmış faiz dəyişməsi^{1,2}



Əsas ikincili son nöqtələr

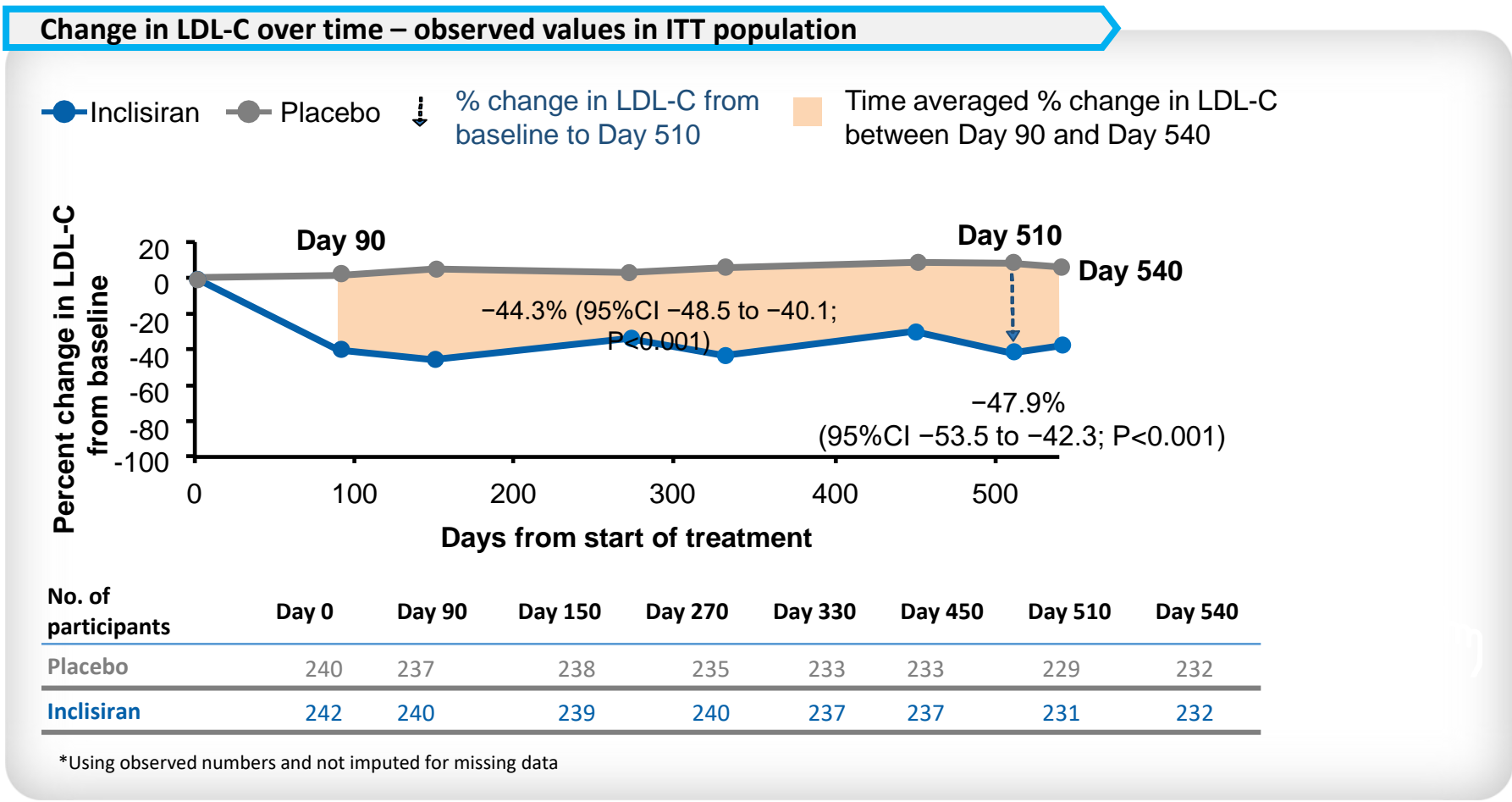
- ASL-X-də başlanğıcdan 510-cu günə qədər mütləq dəyişiklik^{1,2}
- 90-cı gün və 540-cı gün arasında başlanğıcdan ASL-X-də vaxta uyğunlaşdırılmış mütləq dəyişiklik ^{1,2}
- PCSK9, TX, Apo-B və qeyri-YSL-X-də baza səviyyəsindən 510-cu gündə dəyişiklik
- İncisiranın təhlükəsizlik və dozümlülük profili

ORION-9

Heterozigot ailəvi hiperxolesterolemiya

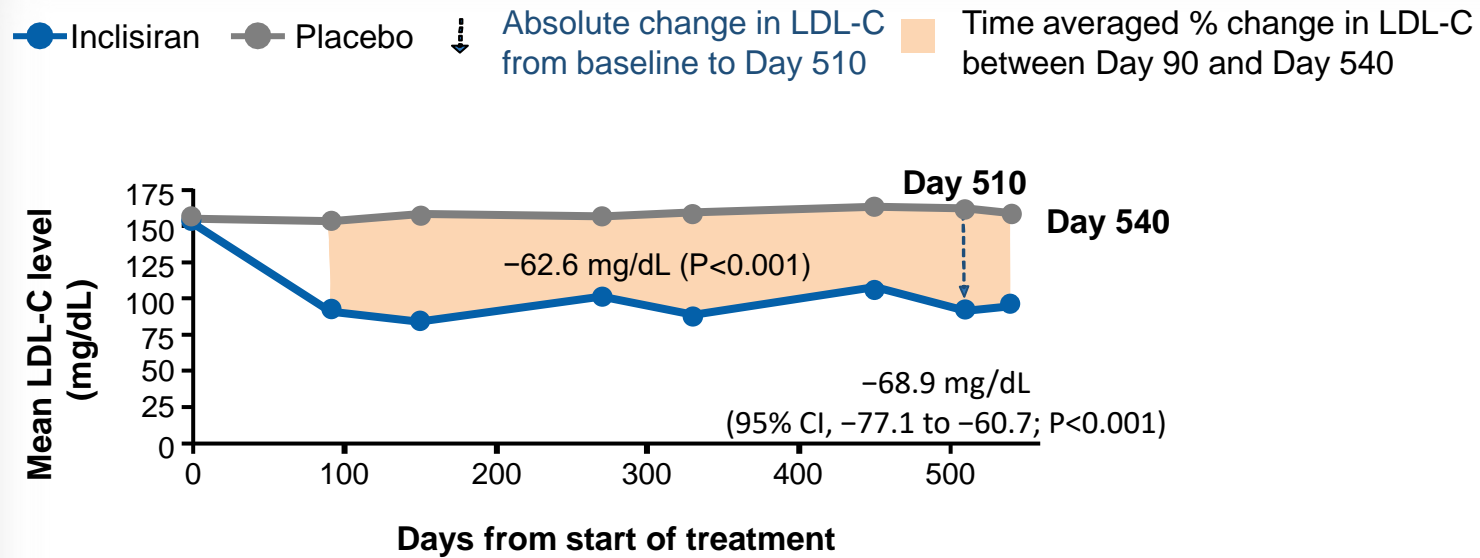


18 aydan sonra LDL-C-də qruplar arasında müalicə fərqi -48% idi



Inklisiran ilə 510-cu gündə LDL-C səviyyələrində 59 mq/dL mütləq azalma əldə edildi

Absolute change in LDL-C levels over time – ITT population

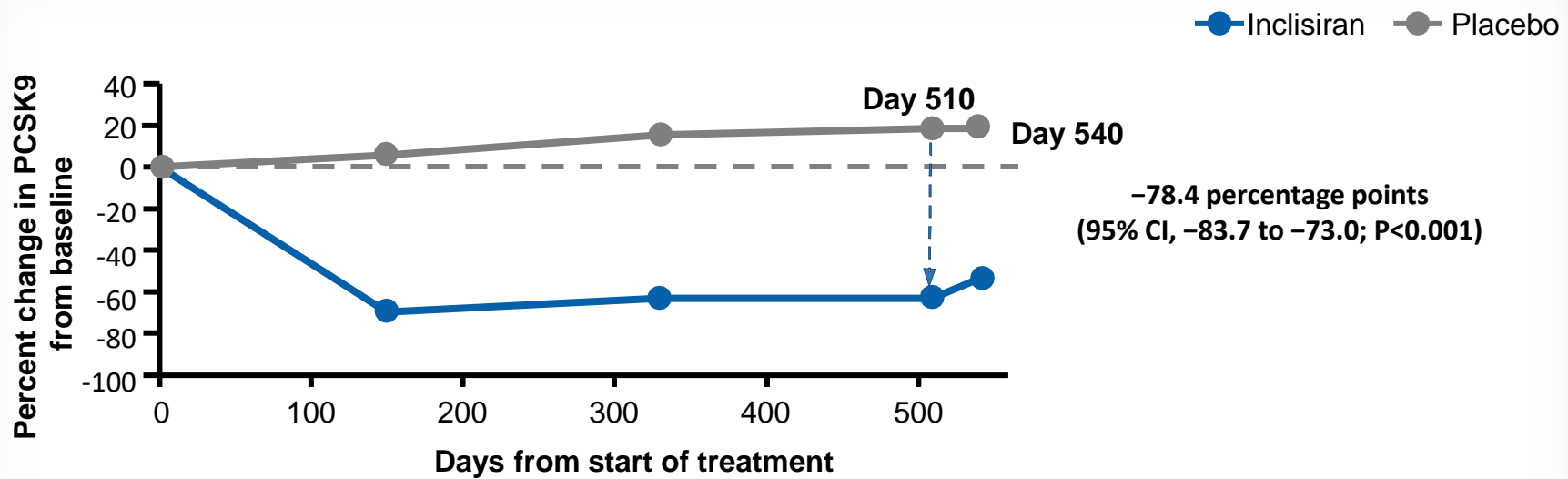


No. of participants	Day 0	Day 90	Day 150	Day 270	Day 330	Day 450	Day 510	Day 540
Placebo	240	237	238	235	233	233	229	232
Inclisiran	242	240	239	240	237	237	231	232

To convert the values for LDL-C to millimoles per liter, multiply by 0.02586

18 aydan sonra inklisiran, PCSK9 səviyyələrində 78,4% azalma əldə etdi

Change in PCSK9 over time – ITT population*



No. of participants

Placebo	240	237	232	227	231
Inclisiran	241	240	238	230	232

*Using observed numbers and not imputed for missing data

İnkisiran digər aterogen lipidlərin səviyyəsini azaldır və YSL-X səviyyələrini artırır

Changes in lipid parameters at Day 510 (multiple imputation, ITT population)

Parameter	Inclisiran	Placebo	Placebo adjusted
LDL-C	-41.1	+8.4%	-49.5%
Total cholesterol	-26.1%	+6.8%	-32.9%
ApoB	-34.0%	+2.9%	-36.9%
Non-HDL-cholesterol	-36.1%	+7.5%	-43.6%
Triglyceride (median)	-11.1%	-0.7%	-43.6%
Lp (a)* (median)	-13.5%	+3.7%	-17.2%
HDL-C	+8.6 %	+6.0%	+2.6%
hsCRP mg/L (median)*	0.0	+4.0	4.0

* Day 540 sampling time point

İştirakçıların əhəmiyyətli bir hissəsi ASL-X səviyyələrinə çatdı

Proportion of participants achieving LDL-C target levels at Day 510* (ITT population)

Parameter	Inclisiran	Placebo
<25 mg/dL	2 (0.8%)	0
<50 mg/dL	46 (19.0%)	2 (0.8%)
<70 mg/dL	99 (40.9%)	3 (1.3%)
<100 mg/dL	158 (65.3 %)	21 (8.8%)

*Subjects can be presented in more than 1 category

İnklisiran yaxşı təhlükəsizlik profili nümayiş etdirdi

Frequent adverse events[#] - Safety population^{*}

	Inclisiran	Placebo	Risk Ratio (95% CI)
Nasopharyngitis	28 (11.6)	20 (8.3)	1.4 (0.8–2.4)
Influenza	13 (5.4)	21 (8.8)	0.6 (0.3–1.2)
Upper respiratory tract infection	16 (6.6)	16 (6.7)	1.0 (0.5–1.9)
Back pain	17 (7.1)	10 (4.2)	1.7 (0.8–3.6)
Injection site reaction	22 (9.1)	0	NA
Gastroenteritis	11 (4.6)	6 (2.5)	1.8 (0.7–4.9)

[#] Defined as occurring with a frequency of 5% or more in either treatment group; ^{*} Safety population includes all participants who received at least one dose of study medication and adverse events over the study period of 540 days.

İnyeksiya yerindəki reaksiyalar ümumiyyətlə yüngül idi və heç biri şiddətli və ya davamlı olmadı

Injection site AE – Safety population*

	Inclisiran	Placebo	Risk Ratio (95% CI)
Protocol-defined skin event			
Any event	41 (17.0)	4 (1.7)	10.2 (3.7–28.1)
Mild	37 (15.4)	4 (1.7)	9.2 (3.3–25.4)
Moderate	4 (1.7)	0	NA
Severe	0	0	NA
Persistent	0	0	NA

*Safety population includes all participants who received at least one dose of study medication and adverse events over the study period of 540 days.

Laborator d y rl r plasebo il  ox ar idi

Laboratory tests – Safety population*

		Inclisiran	Placebo	Risk Ratio (95% CI)
Liver function	ALT >3x ULN	3 (1.2)	1 (0.4)	3.0 (0.3–28.5)
	AST >3x ULN	2 (0.8)	1 (0.4)	2.0 (0.2–21.8)
	ALP >2x ULN	2 (0.8)	0	NA
	Bilirubin >2x ULN	4 (1.7)	3 (1.2)	1.3 (0.3–3.9)
Kidney function	Creatinine >2 mg/dL	1 (0.4)	1 (0.4)	1.0 (0.1–15.8)
Muscle	CK >5x ULN	4 (1.7)	5 (2.1)	0.8 (0.2–2.9)
Hematology	Platelet count <75,000/mm ³	0	1 (0.4)	NA

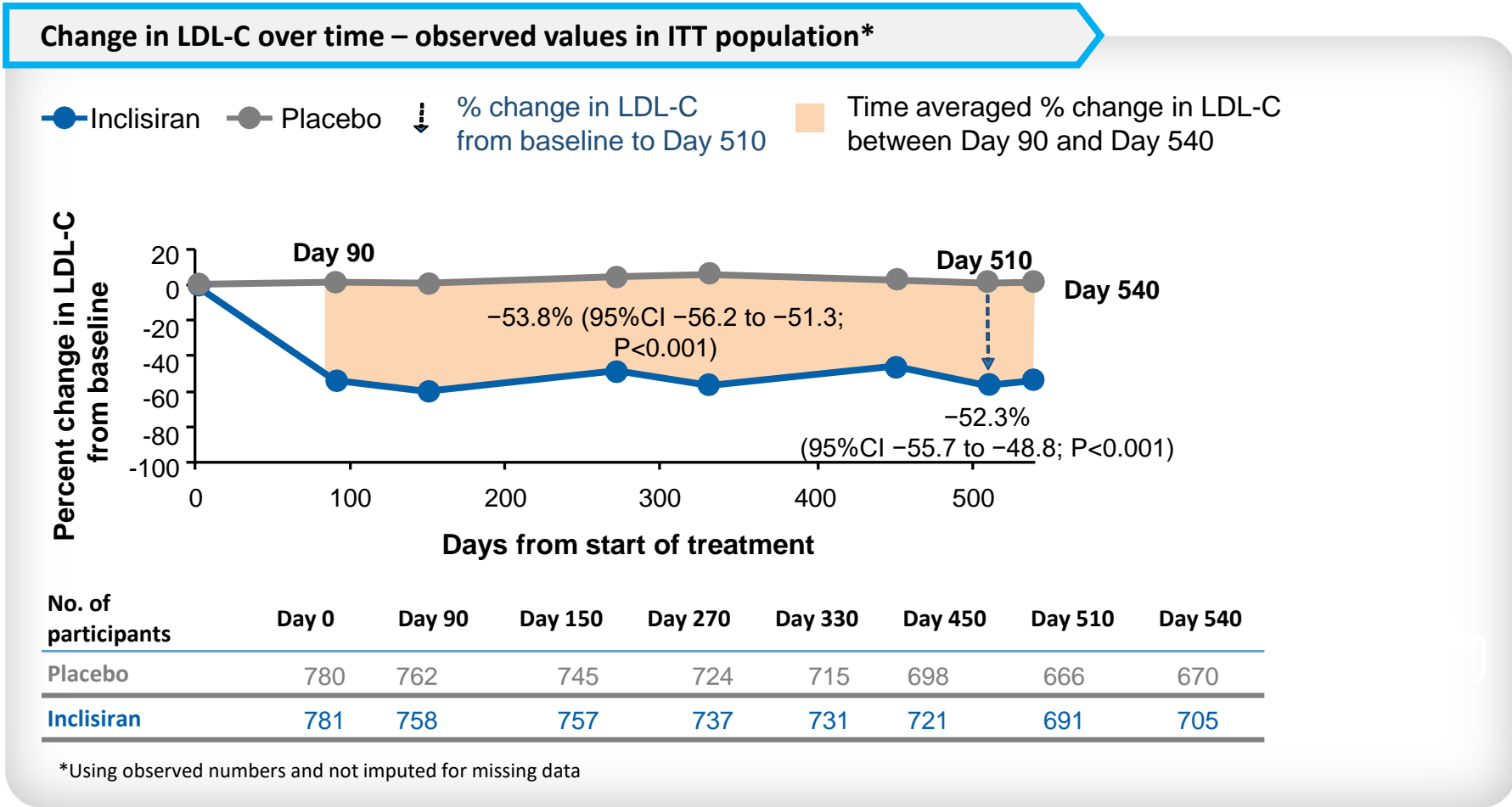
Defined as occurring with a frequency of 5% or more in either treatment group
 *Safety population includes all participants who received at least one dose of study medication and adverse events over the study period of 540 days.

ORION-10

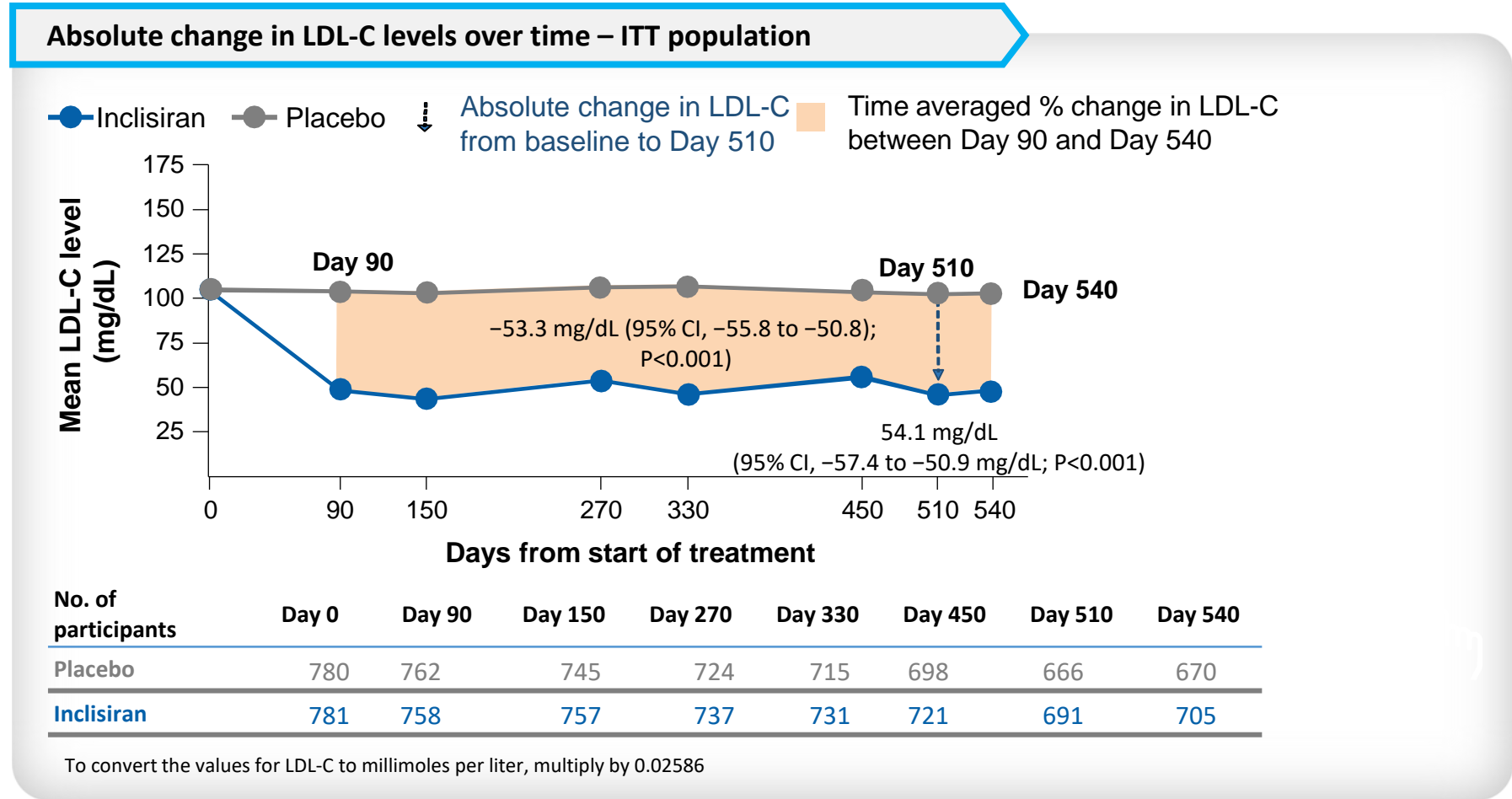
Aterosklerotik ürək-damar xəstəliyi



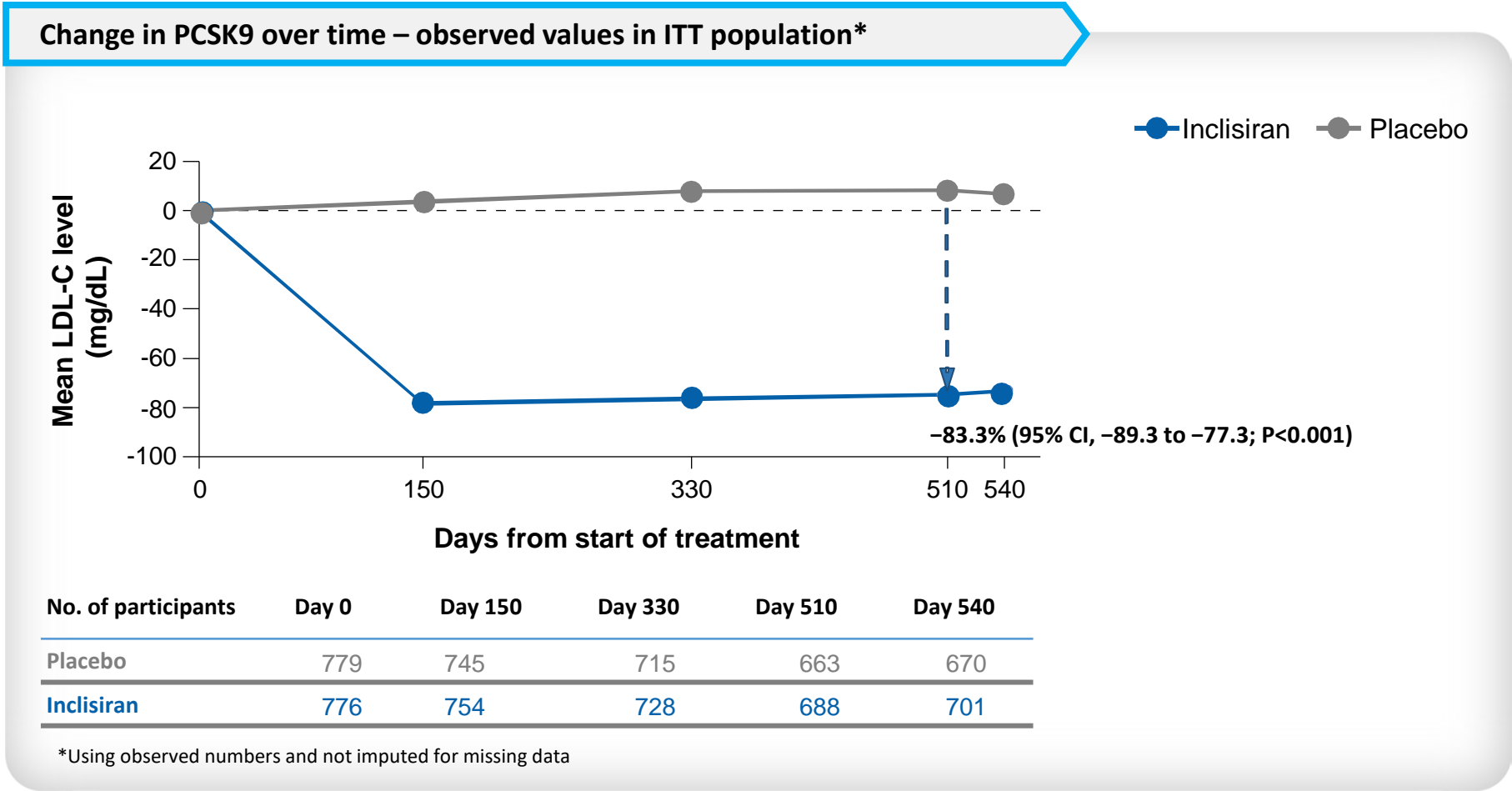
18 aydan sonra LDL-C-də qruplar arasında müalicə fərqi **-52%** olmuşdur



İnkisiran 510-cu gündə LDL-C səviyyələrində 56,2 mq/dL mütləq azalma əldə etdi



18 aydan sonra inclisiran, PCSK9 səviyyələrində 83,3% azalma əldə etdi



İnclisiran yaxşı təhlükəsizlik profili nümayiş etdirdi

Frequent adverse events* - Safety population

	Inclisiran n= 781 No of participants (%)	Placebo n= 778 No of participants (%)	Risk Ratio (95% CI)
Diabetes mellitus	120 (15.4)	108 (13.9)	1.1 (0.9–1.4)
Bronchitis	46 (5.9)	30 (3.9)	1.5 (1.0–2.4)
Hypertension	42 (5.4)	42 (5.2)	1.0 (0.7–1.5)
Back pain	39 (5.0)	39 (5.0)	1.0 (0.6–1.5)
Upper respiratory tract infection	39 (5.0)	33 (4.2)	1.2 (0.7–1.9)
Dyspnea			

*Shown are events occurring with a frequency of 5% or more in either the inclisiran group or the placebo group in each trial. Some events occurred with a frequency of less than 5% in one trial but not the other; a dash indicates that the frequency was less than 5% in that trial. The safety population included all the participants who received at least one dose of inclisiran or placebo. Adverse events were recorded over the trial period of 540 days.

İnyeksiya yerindəki reaksiyalar ümumiyyətlə yüngül idi və heç biri şiddətli və ya davamlı olmadı

Injection site AEs* – Safety population

	Inclisiran n=781 No of participants (%)	Placebo n=778 No of participants (%)	Risk Ratio (95% CI)
Any reaction	20 (2.6)	7 (0.9)	2.9 (1.2–6.7)
Mild	13 (1.7)	7 (0.9)	1.9 (0.7–4.6)
Moderate	7 (0.9)	0	–
Severe	0	0	–
Persistent	0	0	–

*Injection-site adverse events included the preferred terms injection-site erythema, injection-site hypersensitivity, injection-site pruritus, injection-site rash, and injection-site reaction.

Laborator d y rl r plasebo il  ox ar idi

Laborator analizl r – t hl k sizlik populyasiyası*

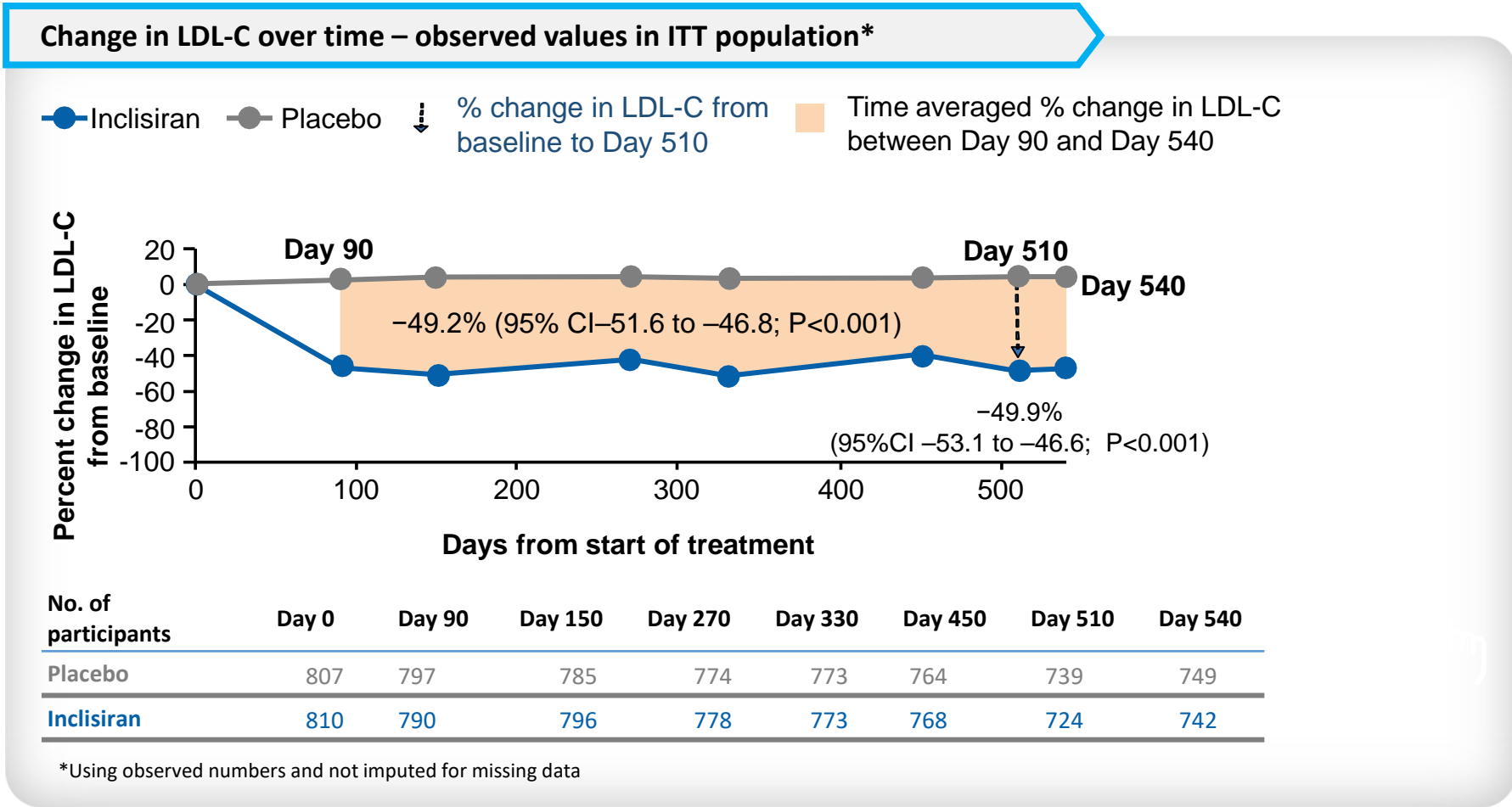
		İnkisiran n=781	Plasebo n=778	Risk Ratio (95% CI)
Qaraciy�r funksiyası	ALT >3x ULN	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1-7.1)
	AST >3x ULN	4 (0.5%)	5 (0.6%)	0.8 (0.2-3.0)
	ALP >2x ULN	5 (0.6%)	3 (0.4%)	1.7 (0.4-6.9)
	Bilirubin >2x ULN	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1.3 (0.3-5.9)
B�yr�k funksiyası	Creatinine >2 mg/dL	30 (3.8%)	30 (3.9%)	1.0 (0.6-1.6)
�z�l�	CK >5x ULN	10 (1.3%)	8 (1.0%)	1.2 (0.5-3.1)
Hematologiya	Trombosit sayı <75x10 ⁹ /L	1 (0.1%)	0	-

*The safety population included all the participants who received at least one dose of inclisiran or placebo. Adverse events were recorded over the trial period of 540 days.



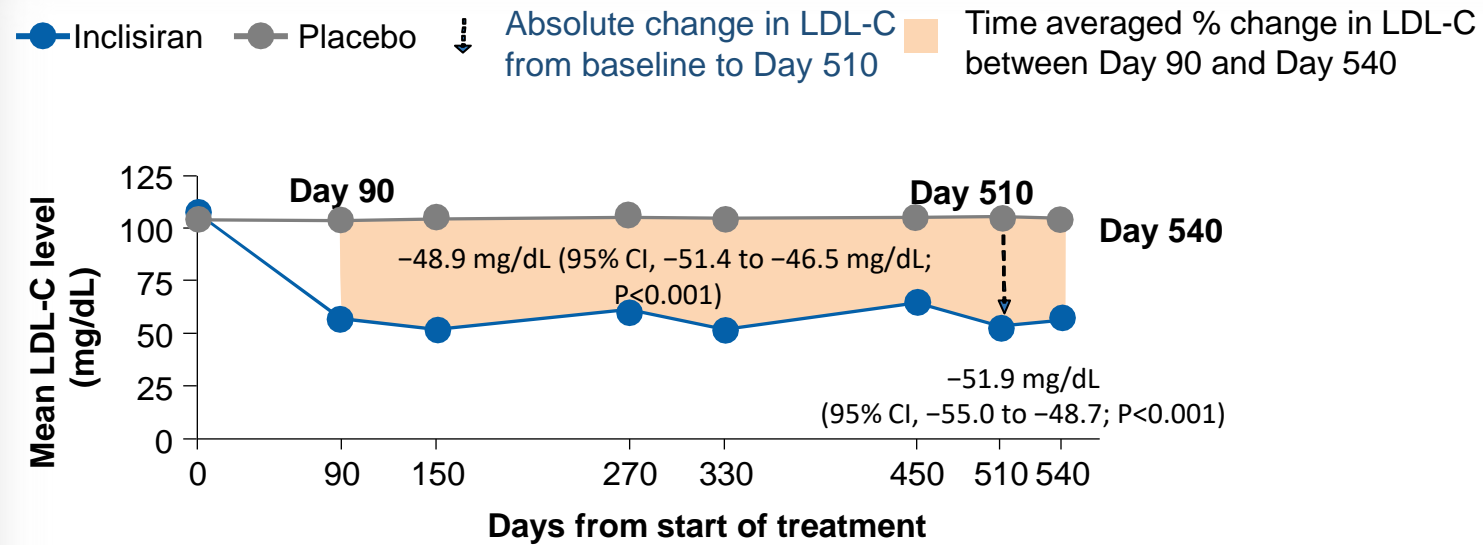
ORION-11
ASÜDX vəya ASÜDX
risk ekvivalenti

18 aydan sonra ASL-X-də qruplar arasında müalicə fərqi -50% olmuşdur



İnkisiran 510-cu gündə ASL-X səviyyələrində 50,9 mq/dL mütləq azalma əldə etdi

Absolute change in LDL-C levels over time – ITT population

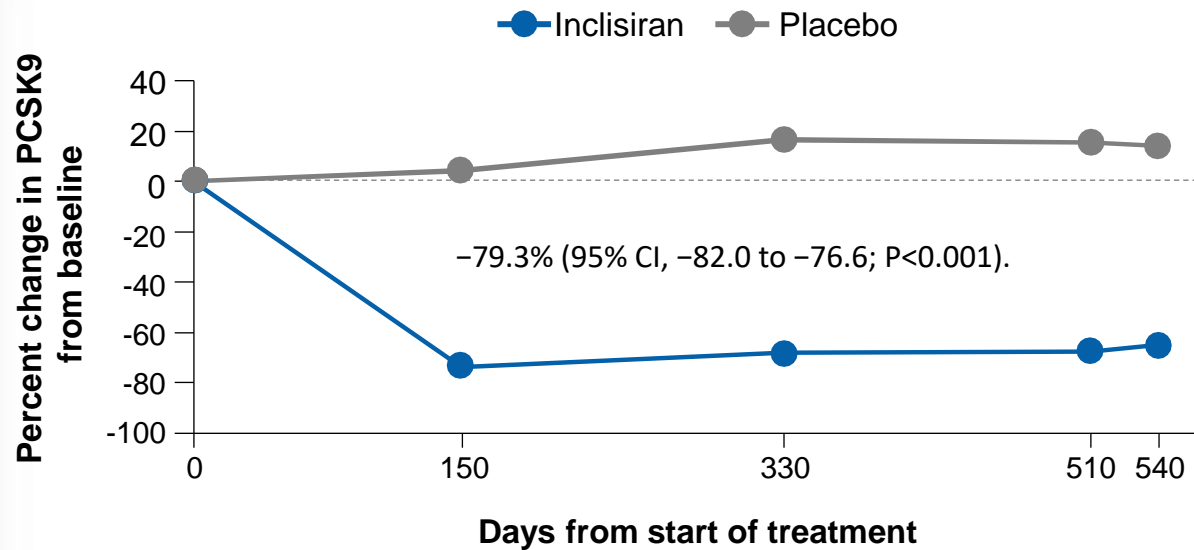


No. of participants	Day 0	Day 90	Day 150	Day 270	Day 330	Day 450	Day 510	Day 540
Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742

To convert the values for LDL-C to millimoles per liter, multiply by 0.02586

18 aydan sonra inclisiran, PCSK9 səviyyələrində 63,6% azalma əldə etdi

Change in PCSK9 over time – observed values in ITT population*



No. of participants	Day 0	Day 150	Day 330	Day 510	Day 540
Placebo	803	781	767	738	746
Inclisiran	809	791	767	721	738

*Using observed numbers and not imputed for missing data

İnklisiran digər aterogen lipidlərin səviyyəsini azaldır və YSL-X səviyyələrini artırır

Changes in lipid parameters at Day 510 (multiple imputation, ITT population)

Parameter	Inclisiran (n=810)	Placebo (n=807)	p-values
Total cholesterol	-28.0%	+1.8%	<0.001
ApoB	-38.2%	+0.8%	<0.001
Non-HDL-cholesterol	-41.2%	+2.2%	<0.001
Triglyceride (median)	-12.0%	-5.0%	-
Lp (a)* (median)	-18.6%	+0.0%	-
HDL-C	+10.2%	+4.1%	-

* Day 540 sampling time point

İştirakçuların əhəmiyyətli bir hissəsi LDL-C səviyyələrinə çatdı

Proportion of participants achieving LDL-C target levels at Day 510* (ITT population)

Parameter	Inclisiran (n=810)	Placebo (n=807)	Odds ratio (95%CI)
Global goal attainment for level of risk	588 (81.2)	132 (17.9)	17.1 (13.2–22.0)
<25 mg/dL	95 (11.7)	1 (0.1)	78.3 (12.1–507.0)
<50 mg/dL	420 (51.9)	19 (2.4)	42.7 (26.7–68.3)
<70 mg/dL	564 (69.6)	104 (12.9)	18.5 (14.2–24.1)
<100 mg/dL	661 (81.6)	425 (52.7)	6.8 (5.1–9.0)

* Day 540 sampling time point; the percentage of individuals attaining goal reported (%) reflects the population with available data (the denominator), rather than the whole ITT population and thus, use observed values.

Kliniki tətbiq – ORION 10 & 11



- Statinlər YSL-X-nin azaldılması üçün tövsiyə olunan birinci sıra farmakoloji vasitələrdir
- Bununla belə, profilaktik olaraq hər hansı gündəlik oral müalicəyə riayətkarlıq və davamlılıq çox zəifdir. Bundan əlavə, statinlər zəif tolere edilə bilənlər və kliniki təsir əhəmiyyətli fərdlərarası dəyişkənlik göstərə bilər.
- Nəticə etibarilə, yüksək riskli xəstələrin böyük hissəsi hədəf YSL-X-nə çatmaq üçün əlavə YSL-X-azaldıcı müalicələrə ehtiyac duyur
- ORION-10 və ORION-11-in nəticələri göstərir ki, fon statin terapiyasına əlavə edilən inklisiran ildə yalnız iki doza ilə YSL-X-də effektiv və davamlı azalmaya nail olur



Təşəkkürlər