



▶ **Alles auf
einen Blick**

BEI FRAGEN BIN ICH GERNE FÜR SIE DA:

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Telefon: (0911) 273-12 100

Fax: (0911) 273-12 160

Sprechzeiten: Montag–Freitag 08:00–18:00 Uhr

www.infoservice.novartis.de

Ich informiere Sie zudem gerne über aktuelle
Fortbildungsmöglichkeiten.

INHALTSVERZEICHNIS

	Unser Service für Sie	4
1	Anwendungsgebiete von LEQVIO	6
2	Risikofaktor LDL-Cholesterin	8
	Der richtige Zeitpunkt für die Senkung von LDL-C	10
	Therapietreue in der Praxis	14
	LDL-C-Zielwerte gemäß ESC/EAS-Leitlinie	16
3	Kraftvolle LDL-C-Senkung	18
	Langanhaltende LDL-C-Senkung	22
4	Wenige Spritzen, viel Freiheit	30
5	Stufentherapie zur LDL-C-Senkung	32
6	Sicherheit bei der Verordnung von LEQVIO	36
7	Wirkmechanismus	38
8	Behandlungsplan und Applikation	42
9	LEQVIO ist gut verträglich	44
10	Ausgewählte abgeschlossene LEQVIO-Studien auf einen Blick	46
	Referenzen	50

UNSER SERVICE FÜR SIE

Medizinischer InfoService

Der Medizinische InfoService bearbeitet Ihre Fragen und Anliegen zu folgenden Themen:

- Einnahme und/oder Wirkung eines Novartis-Produkts
- Mögliche Nebenwirkung oder Reklamation zu einem Novartis-Produkt
- Kombinationen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Interesse an Novartis-Studien

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Telefon: (0911) 273-12 100

Fax: (0911) 273-12 160

Sprechzeiten: Montag–Freitag 08:00–18:00 Uhr

www.infoservice.novartis.de



LEQVIO Servicematerialien

Bestellung oder Download von Servicematerialien unter:

www.zusammen-gesund.de/service-materialien



Lipidfunk: Webinare und Podcasts



QR-Code scannen und praxisrelevante Informationen rund um die Hypercholesterinämie und ihre Therapie entdecken!

Unser Service für Ihre Patient*innen

- Umfassende Patientenaufklärung zu Hypercholesterinämie und atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf: www.lipide.info



- Patientenbroschüren
- Podcasts und Videos zur Patientenaufklärung

ANWENDUNGSGEBIETE VON LEQVIO

LEQVIO wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:¹

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen,

oder

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Name und Dosierung	Packungsgröße	PZN
LEQVIO 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	1	16701058



QR-Code scannen
für aktuelle
Rabattvertrags- und
Preisinformationen

RISIKOFAKTOR LDL-CHOLESTERIN

Cholesterin ist ein essenzieller Bestandteil von menschlichen **Zellmembranen** und dient als Substrat für wichtige **Stoffwechselprozesse**, wie z. B. die Synthese von Gallensäuren und Steroidhormonen.² Der Transport zu peripheren Zellen erfolgt über das Blut, wobei Cholesterin aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften im Blutplasma an Low-Density-Lipoproteine (LDL) gebunden vorliegt und als **LDL-Cholesterin** bezeichnet wird (LDL-C).²

Kommt es aufgrund einer Störung des Fettstoffwechsels zur **Retention und Akkumulation von LDL-C** im Blut, kann sich durch Ablagerungen an der inneren Wand der Blutgefäße und **Plaquebildung** eine atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (ASCVD) entwickeln.²

Die Wahrscheinlichkeit der Plauebildung steigt mit steigendem LDL-C-Spiegel im Blut. Somit stellt der **LDL-C-Spiegel** einen **Hauptrisikofaktor für ASCVD** dar.²

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **CKD:** Chronic Kidney Disease, **ESC/EAS:** European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, **FH:** Familiäre Hypercholesterinämie, **KHK:** Koronare Herzkrankheit, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **Lp(a):** Lipoprotein (a), **OR:** Odds Ratio
^a Beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren wird die OR miteinander multipliziert.
^b Taille/Hüftumfang-Verhältnis: oberste zwei Terzile vs. unterstes Terzil.^{3 c} Ja vs. nein.^{3 d} Aktuell vs. nie.^{3 e} ApoB/ApoA1-Verhältnis (reflektiert LDL-C/HDL-C-Verhältnis): oberstes vs. unterstes Quintil.^{3 f} Anteil der Patient*innen, die den von der EAS/ESC-Leitlinie empfohlenen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl mit jeglicher lipidsenkender Therapie erreichten.⁴ ^g Kardiovaskuläres Risiko meint die Wahrscheinlichkeit für eine Person, in einem definierten Zeitraum ein atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko drückt die kombinierte Auswirkung einer Reihe von Risikofaktoren auf diese Risikoabschätzung aus.⁵

Studien haben gezeigt, dass **abnormale Blutfette** am stärksten mit dem **Risiko für den ersten Myokardinfarkt** als klinische Manifestation der ASCVD korrelieren.^{a,3}



Modifiziert nach Yusuf S, et al. 2004.³

Dennoch wird Hypercholesterinämie im Vergleich zu anderen Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Diabetes weniger behandelt. 86 % der behandelten Patient*innen erreichen ihren LDL-C-Zielwert nicht.^{f,4}

Die **individuellen LDL-C-Zielwerte** wurden in den ESC/EAS-Leitlinien definiert und richten sich nach dem **kardiovaskulären Gesamtrisiko^a** der Patient*innen (siehe S. 16–17), z. B. haben Personen mit gesicherter Diagnose einer ASCVD, eines Diabetes Typ 1 oder Typ 2 oder einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) in der Regel ein sehr hohes oder hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko.^{9,5}

Bei solchen Patient*innen sind keine Modelle zur Risikoabschätzung erforderlich. Sie alle benötigen eine aktive Behandlung all ihrer Risikofaktoren.

DER RICHTIGE ZEITPUNKT FÜR DIE SENKUNG VON LDL-C

Der **LDL-C-Spiegel** im Blut hat einen direkten Einfluss auf die fortschreitende Vergrößerung atherosklerotischer Plaques und kann somit das **Risiko für ein akutes kardiovaskuläres (CV) Ereignis erhöhen**.⁶ Die ständig wachsende Plaque-Belastung sorgt allerdings auch dafür, dass sich immer mehr LDL-C-Partikel anlagern können.⁶ Daher spielt die **Gesamtdauer der Lebensjahre**, in denen ein Mensch erhöhten LDL-C-Spiegeln ausgesetzt ist (kumulative Expositionsdauer), eine entscheidende Rolle für das individuelle CV-Risiko.⁶ Die effektivste Strategie zur Prävention von CV-Ereignissen ist **das frühzeitige Erreichen und dauerhafte Halten optimaler Lipidwerte**.⁶

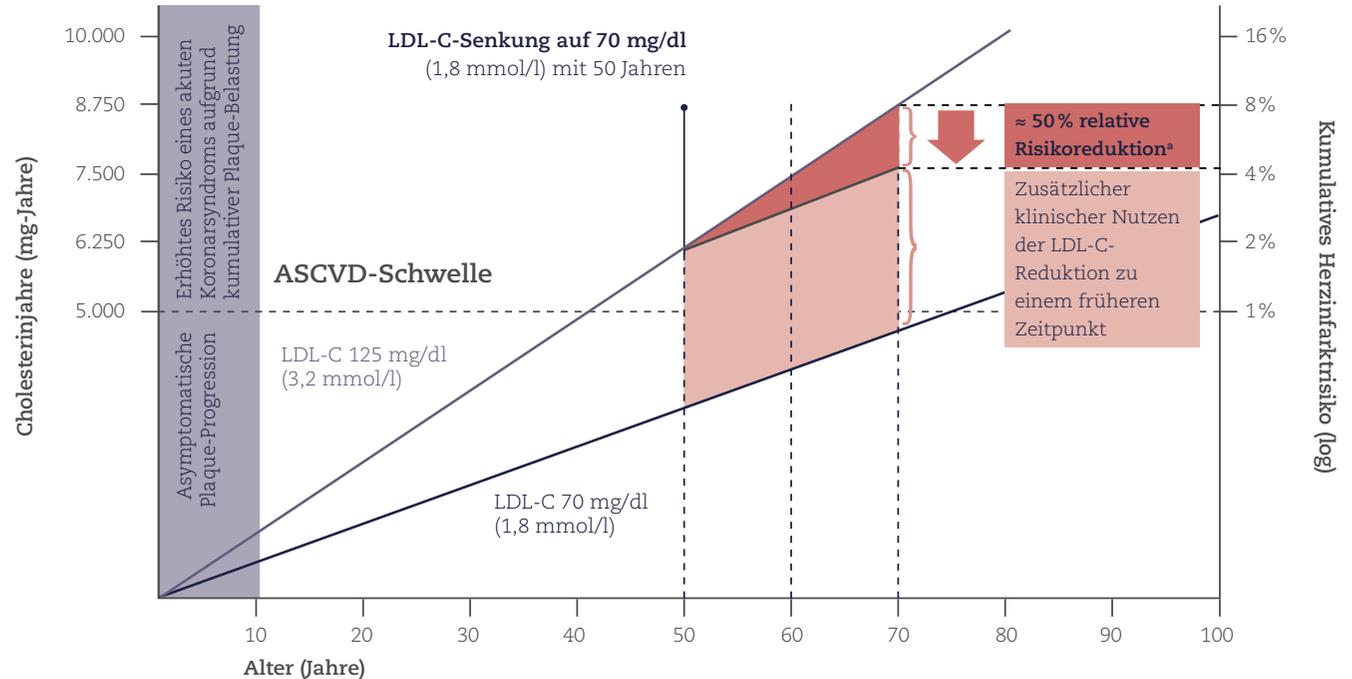
Die individuelle Plaquebelastung und das damit einhergehende CV-Risiko verhalten sich proportional zur kumulativen Exposition gegenüber LDL-C und anderen Apo-B-enhaltenden Lipoproteinen.⁶ **Bei einem gleichbleibenden LDL-C-Wert von 125 mg/dl verdoppelt sich mit Überschreitung des Schwellenwertes der kumulativen LDL-Exposition das Herzinfarktrisiko alle 10 Jahre**.⁶

Konkret bedeutet das:⁶

- Ein 50-jähriger Mensch mit einem LDL-C-Wert von **125 mg/dl erreicht im Alter von 70 Jahren ein kumulatives Herzinfarktrisiko von ≈ 8 %**
- Bei einer **LDL-C-Senkung von 125 mg/dl auf 70 mg/dl** im Alter von 50 Jahren beträgt das **kumulative Herzinfarktrisiko im Alter von 70 Jahren ≈ 4,3 %^a**

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, CV: Cardiovascular, LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin
^a Gemäß Ference BA, et al. berechnet.⁶

Eine rechtzeitige und dauerhafte LDL-C-Senkung ermöglicht eine deutliche Reduktion des Herzinfarktrisikos⁶



Modifiziert nach Ference BA, et al. 2018.⁶

Das entspricht in etwa einer **möglichen Halbierung des Herzinfarktrisikos^a** über einen Zeitraum von 20 Jahren – durch eine dauerhaft wirksame LDL-C-Senkung.⁶ Eine noch frühere LDL-C-senkende Intervention, vor dem 50. Lebensjahr, könnte dabei einen zusätzlichen klinischen Nutzen bedeuten.⁶

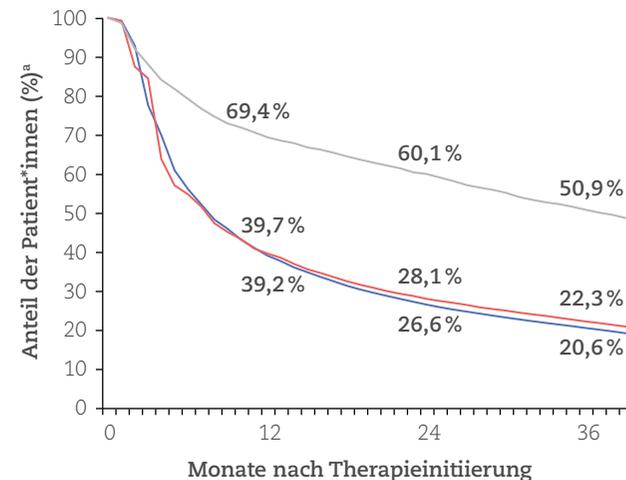
EINES DER HAUPTPROBLEME BEI DER LDL-C-SENKUNG: UNGENÜGENDE THERAPIETREUE⁷

LDL-C-senkende Therapien sollten die Patient*innen in der Regel einige Jahrzehnte begleiten. Sie können aber nur dann erfolgreich sein, wenn sie **dauerhaft angewendet werden**. Eine hohe medikamentöse Belastung in Kombination mit asymptotischen kardiovaskulären Risikofaktoren kann sich jedoch mit der Zeit negativ auf die Therapietreue auswirken.⁸

Eine retrospektive Real-World-Analyse zur Therapietreue bei lipidsenkenden Therapien in Deutschland zeigte **hohe Abbruchraten bei Statinen, Ezetimib und PCSK9-Hemmern**.⁷

Hohe Abbruchraten: Rückgang der Therapietreue um 50–80 % innerhalb von 3 Jahren⁷

- Ezetimib
- Statine
- Monoklonale Antikörper gegen PCSK9



Modifiziert nach Koenig W, et al. 2023.⁷

So sank die Therapietreue innerhalb von 3 Jahren um ganze 50–80 %. Die höchsten Abbruchraten wurden mit 79,4 % bei Behandlungen mit Statinen registriert, gefolgt von Ezetimib mit 77,7 % und PCSK9-Hemmern mit 49,1%.⁷

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin, **LLT:** Lipidsenkende Therapie, **PCSK9:** Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

^a Therapieabbruch wurde definiert als Absetzen der LLT mit einer Verordnungslücke von ≥ 90 Tagen zwischen dem Ende der ursprünglichen Verschreibung und der Verschreibung eines neuen Medikaments.

LDL-C-ZIELWERTE GEMÄß ESC/EAS-LEITLINIE⁵

Die empfohlenen LDL-C-Zielwerte gemäß ESC/EAS-Leitlinie werden vom kardiovaskulären Risiko Ihrer Patient*innen abgeleitet:^{5,9}

- Dokumentierte ASCVD:
 - ACS (MI oder instabile AP)
 - Stabile AP
 - Koronare Revaskularisierung
 - Schlaganfall, TIA
 - Periphere arterielle Erkrankungen
 - Bildgebung: signifikante Plaquebelastung, festgestellt durch Koronarangiographie, CT oder Karotis-Ultraschall
- FH mit ASCVD oder mit anderem Hauptrisikofaktor
- Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min)
- DM mit Organschäden^a oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder früher Beginn eines T1DM von langer Dauer (> 20 Jahre)
- Augenscheinlich gesunde Menschen: SCORE2^b ≥ 7,5 % (< 50 Jahre), ≥ 10 % (50–69 Jahre), SCORE2-OP^c ≥ 15 % (≥ 70 Jahre)

SEHR HOHES RISIKO

< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
& Senkung des Ausgangswertes um ≥ 50 %

ACS: Acute Coronary Syndrome, **AP:** Angina pectoris, **ASCVD:** Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **CKD:** Chronic Kidney Disease, **CT:** Computertomographie, **CV:** Cardiovascular, **DM:** Diabetes mellitus, **EAS:** European Atherosclerosis Society, **eGFR:** Estimated Glomerular Filtration Rate, **ESC:** European Society of Cardiology, **FH:** Familiäre Hypercholesterinämie, **GFR:** Glomerular Filtration Rate, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **MI:** Myokardinfarkt, **SCORE2:** Systematic Coronary Risk Estimation 2, **SCORE2-OP:** Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons, **T1DM:** Diabetes mellitus Typ 1, **TC:** Total Cholesterol, **TIA:** Transitorische ischämische Attacke

^a Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuro-pathie.⁵

- Deutlich erhöhte Einzelrisikofaktoren, insbesondere TC > 310 mg/dl (> 8 mmol/l) oder LDL-C > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg
- FH ohne andere Hauptrisikofaktoren
- Moderate CKD (eGFR 30–59 ml/min)
- DM ohne Organschäden^a, mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder andere zusätzliche Risikofaktoren
- Augenscheinlich gesunde Menschen: SCORE2^b 2,5 % bis < 7,5 % (< 50 Jahre), 5 % bis < 10 % (50–69 Jahre), SCORE2-OP^c 7,5 % bis < 15 % (≥ 70 Jahre)

HOHES RISIKO

< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
& Senkung des Ausgangswertes um ≥ 50 %

^b Bei augenscheinlich gesunden Menschen < 70 Jahre ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltene Lipid- oder Blutdruckstörungen ist die Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse mit SCORE2 empfohlen.⁹ Der SCORE2 schätzt das 10-Jahres-Risiko für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) bei augenscheinlich gesunden Menschen im Alter von 40–69 Jahren mit unbehandelten oder seit mehreren Jahren stabilen Risikofaktoren ab.^{9,10} ^c Bei augenscheinlich gesunden Menschen > 70 Jahre ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltene Lipid- oder Blutdruckstörung ist die Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse mit SCORE2-OP empfohlen.⁹ Eine Berechnung für SCORE2 und SCORE2-OP finden Sie in der ESC CVD Risk Calculator App (erhältlich im App Store und bei Google Play).

KRAFTVOLLE LDL-C-SENKUNG^{a,11}

Studienziel

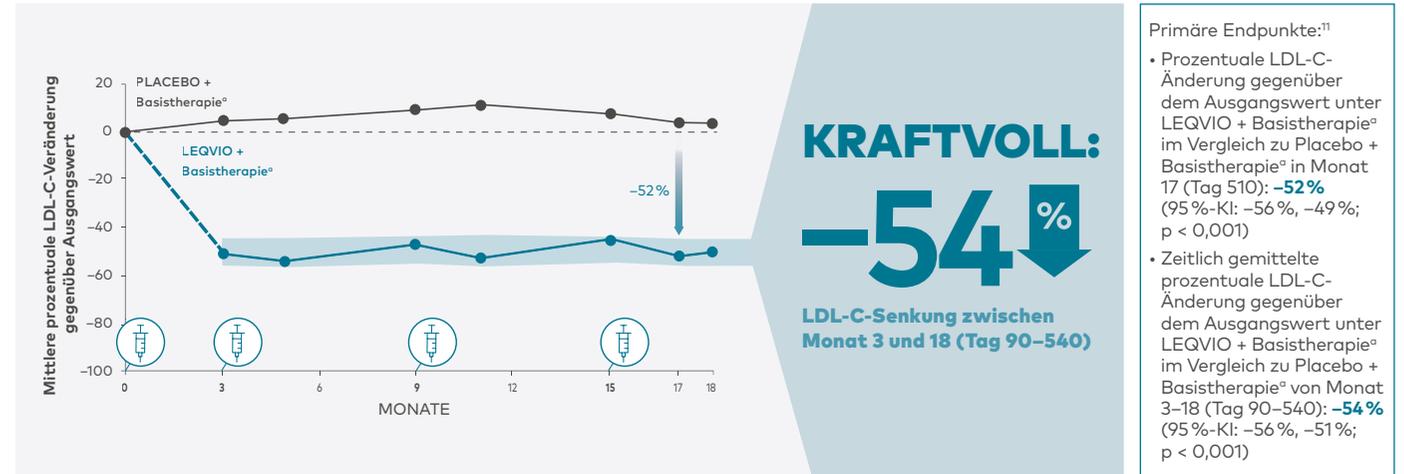
Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie ORION-10 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von LEQVIO bei Patient*innen mit ASCVD.¹¹

WICHTIGE EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

ASCVD-Patient*innen:^{11,12}

- Eingeschlossen:
 - Vorgeschichte mit KHK, zerebrovaskulärer Erkrankung oder pAVK
 - LDL-C-Level ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l)
 - Statin einnehmende Patient*innen (\pm Ezetimib) sollten eine maximal verträgliche Dosis erhalten
 - Stabile Dosen lipidsenkender Therapien für ≥ 30 Tage vor Screening
- Ausgeschlossen:
 - Patient*innen mit PCSK9-mAK-Behandlung innerhalb von 90 Tagen vor Screening

Die ORION-10-Studie: LEQVIO + Basistherapie^a senkte LDL-C-Werte von ASCVD-Patient*innen:¹¹



Modifiziert nach Ray KK, et al. 2020.¹¹

^a Bei ASCVD-Patient*innen bewirkte LEQVIO^b im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitlich gemittelte prozentuale LDL-C-Senkung zum Ausgangswert zwischen Tag 90 und Tag 540 um 54 % (95 %-KI: -56 %, -51 %; $p < 0,001$).¹¹

^b In Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.¹

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **KHK:** Koronare Herzkrankheit, **KI:** Konfidenzintervall, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **mAK:** Monoklonaler Antikörper, **pAVK:** Periphere arterielle Verschlusskrankheit, **PCSK9:** Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

^a In Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.¹



3

LANGANHALTENDE LDL-C-SENKUNG: OPEN-LABEL EXTENSIONSSTUDIE ORION-8^{a,13}

Studienziel

Open-Label Extensionsstudie (3 Jahre)¹³ der ORION-9-¹⁴, ORION-10-, ORION-11-¹¹ und ORION-3-Studie¹⁵ zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Langzeitdosierung von LEQVIO bei Patient*innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhtem LDL-C

WICHTIGE EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen:¹³

- Patient*innen die bereits an ORION-3, -9, -10, oder -11 teilgenommen haben
- Patient*innen die derzeit mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt werden (z. B. Statine und/oder Ezetimib) und bei denen während der Studienteilnahme keine Therapieänderung geplant ist

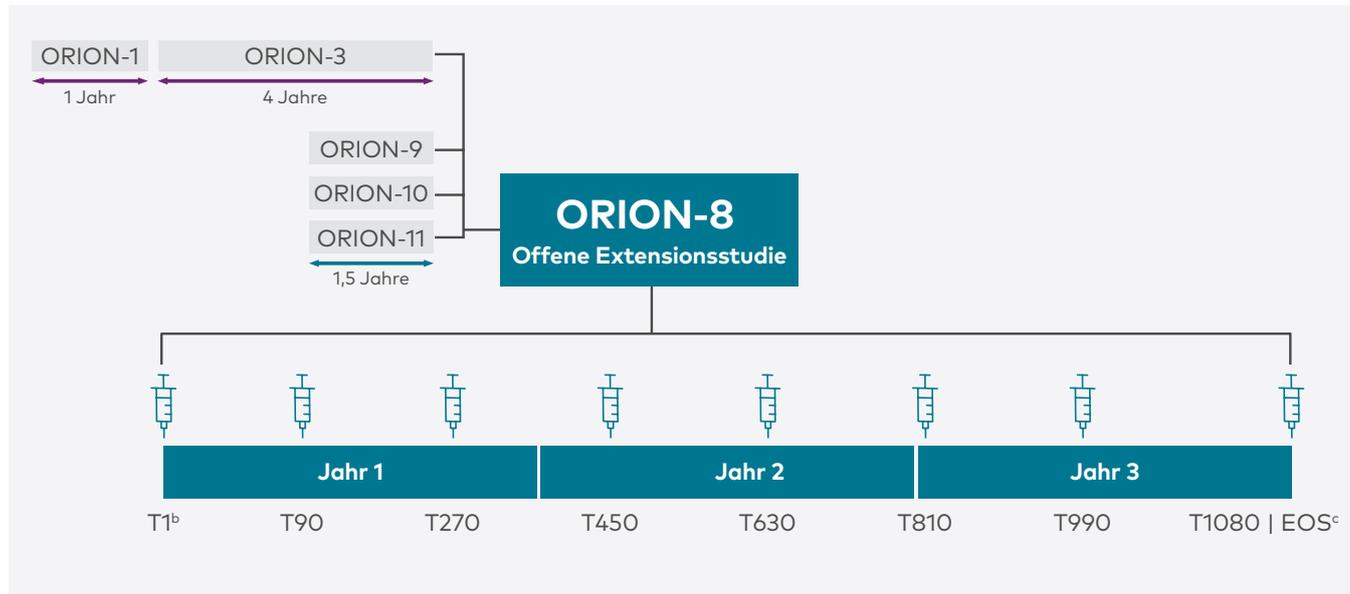
Ausgeschlossen:¹³

- Patient*innen mit einer unkontrollierten oder schwerwiegenden Erkrankung oder mit einem chirurgischen Eingriff, für die eine Studienteilnahme ein Risiko darstellt
- Patient*innen mit schwerwiegender nicht-CV Begleiterkrankung, die das Risiko einer Lebenszeitverkürzung auf weniger als 3 Jahre beinhaltet

^a Offene, bis zu dreijährige Extensionsstudie ORION-8 mit Teilnehmenden, die zuvor in die ORION-9-, ORION-10-, ORION-11- oder ORION-3-Studie eingeschlossen waren. Die maximale Expositionszeit lag bei 6,84 Jahren. Offene Extensionsstudien haben eine eingeschränkte Aussagekraft.¹³

LANGANHALTENDE LDL-C-SENKUNG: OPEN-LABEL EXTENSIONSSTUDIE ORION-8^{a,13}

Studiendesign:^{a, b, 13} Offene, bis zu dreijährige Extensionsstudie der ORION-9-¹⁴ ORION-10-, ORION-11-¹¹ und ORION-3-Studie¹⁵



Modifiziert nach Wright RS, et al. 2023.¹³

EOS: End Of Study, **T:** Tag

^a Offene, bis zu dreijährige Extensionsstudie ORION-8 mit Teilnehmenden, die zuvor in die ORION-9-, ORION-10-, ORION-11- oder ORION-3-Studie eingeschlossen waren. Die maximale Expositionszeit lag bei 6,84 Jahren. Offene Extensionsstudien haben eine eingeschränkte Aussagekraft.^{13 b}

Patient*innen aus ORION-3 erhielten an Tag 1 keine Medikamentengabe. Nur Patient*innen, die in den Ausgangsstudien Placebo erhielten, bekamen an Tag 1 eine aktive LEQVIO-Injektion. ^c EOS ist entweder Tag 1080 oder ≥ 90 Tage nach der letzten LEQVIO-Dosis.

LANGANHALTENDE LDL-C-SENKUNG: OPEN-LABEL EXTENSIONSSTUDIE ORION-8 ÜBER BIS ZU 6 JAHRE INKLUSIVE VORGÄNGERSTUDIEN^{a,13}

Im Mittel erreichten über 70 % der Patient*innen ihren vordefinierten LDL-C-Zielwert.^{a-c,13}



ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **BL:** Baseline, **EOS:** End Of Study, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **T:** Tag

^a Offene, bis zu dreijährige Extensionsstudie ORION-8 mit Teilnehmenden, die zuvor in die ORION-9-, ORION-10-, ORION-11- oder ORION-3-Studie eingeschlossen waren. Die maximale Expositionszeit lag bei 6,84 Jahren.

Offene Extensionsstudien haben eine eingeschränkte Aussagekraft.^{13 b} Der Zielwert für Patient*innen mit ASCVD betrug < 70 mg/dl, der für Patient*innen mit erhöhtem Risiko für ASCVD < 100 mg/dl. ^c EOS ist entweder Tag 1080 oder ≥ 90 Tage nach der letzten LEQVIO-Dosis.

LANGANHALTENDE LDL-C-SENKUNG: OPEN-LABEL EXTENSIONSSTUDIE ORION-8 ÜBER BIS ZU 6 JAHRE INKLUSIVE VORGÄNGERSTUDIEN^{a,13}

Nach bis zu **mehr als 6 Jahren** (EOS)^b lag die mittlere **LDL-C-Senkung bei -49 %** im Vergleich zum Ausgangswert (95 %-KI: -50 %, -48).^{c,13}



Modifiziert nach Wright RS, et al. 2023.¹³

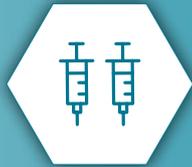
CV: Cardiovascular, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **BL:** Baseline, **KI:** Konfidenzintervall, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **EOS:** End of Study, **T:** Tag

^a Offene, bis zu dreijährige Extensionsstudie ORION-8 mit Teilnehmenden, die zuvor in die ORION-9-, ORION-10-, ORION-11- oder ORION-3-Studie

eingeschlossen waren. Die maximale Expositionszeit lag bei 6,84 Jahren. Offene Extensionsstudien haben eine eingeschränkte Aussagekraft. ^b EOS ist entweder Tag 1080 oder ≥ 90 Tage nach der letzten LEQVIO-Dosis. ^c Der LDL-C-Ausgangswert wurde aus den Ausgangsstudien übernommen.

WENIGE SPRITZEN, VIEL FREIHEIT^{a,1} – FÜR SIE UND IHRE PATIENT*INNEN

Alle LEQVIO-Anwendungsvorteile auf einen Blick:



**Wenige Spritzen,
viel Freiheit im Alltag**
2 Injektionen/Jahr
(nach Initialdosis)^{b,1}



Verabreichung
durch medizinisches
Fachpersonal¹



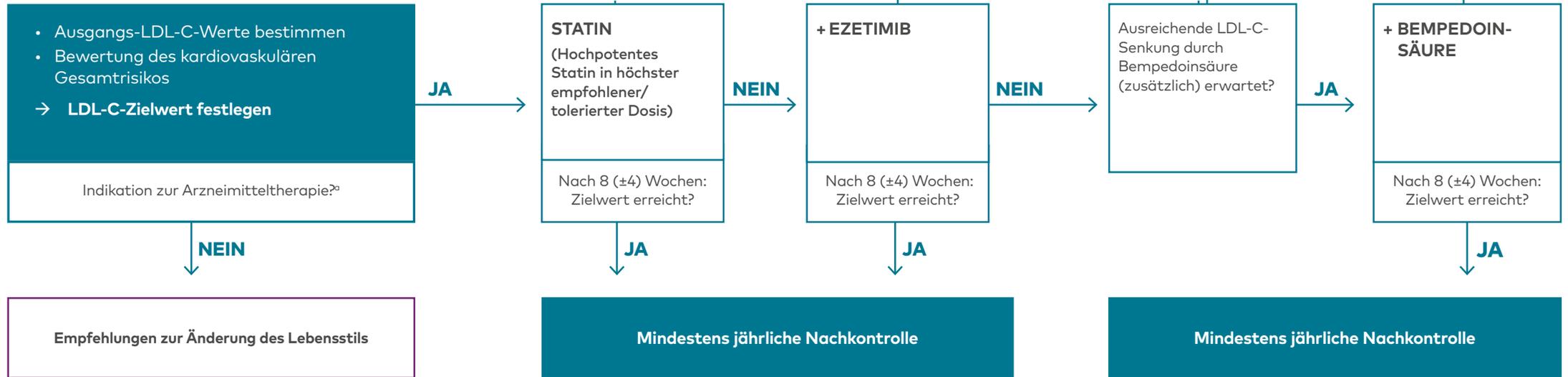
Gute Verträglichkeit^{c,1}



**Einfache
Lagerung** bei
Raumtemperatur¹

^a Durch: 1. Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate. 2. Lagerung bei Raumtemperatur.^b Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.¹ ^c Die einzigen klinisch relevanten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (8,2% vs. 1,8% Placebo).¹

STUFENTHERAPIE ZUR LDL-C-SENKUNG⁵



Modifiziert nach Mach F, et al. 2020.⁵

AM-RL: Arzneimittelrichtlinie, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **PCSK9:** Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
^a Verordnungskriterien entsprechend AM-RL Anlage III beachten.¹⁶ ^b Begründung dokumentieren. ^c Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch Fachärzt*innen für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzt*innen für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzt*innen für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzt*innen für Innere Medizin und

Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzt*innen erfolgen.¹⁷ ^d LEQVIO wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zur bestehenden lipidsenkenden und diätetischen Therapie angewendet.^{1,5}
 § Verordnungskriterien entsprechend AM-RL Anlage III Nr. 35c.

SICHERHEIT BEI DER VERORDNUNG VON LEQVIO

Folgende Patient*innen können im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie mit LEQVIO behandelt werden:¹⁸

PRIMÄRPRÄVENTION

Patient*innen mit gesicherter **heterozygot familiärer Hypercholesterinämie** unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung ...

SEKUNDÄRPRÄVENTION

Patient*innen mit gesicherter **heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ...**

... mit **gesicherter vaskulärer Erkrankung** sowie regelhaft **weiteren Risikofaktoren** für kardiovaskuläre Ereignisse ...

... bei denen grundsätzlich^a trotz einer über 12 Monate dokumentierten max. diätetischen und oralen medikamentösen lipidsenkenden Therapie der **LDL-C-Zielwert nicht erreicht wird.**

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

^a „Grundsätzlich“ bedeutet, dass in medizinisch begründeten Ausnahmefällen eine Verkürzung des Zeitraumes sinnvoll sein kann (z. B. fehlende Compliance). Alle Therapieentscheidungen sind gut zu dokumentieren.

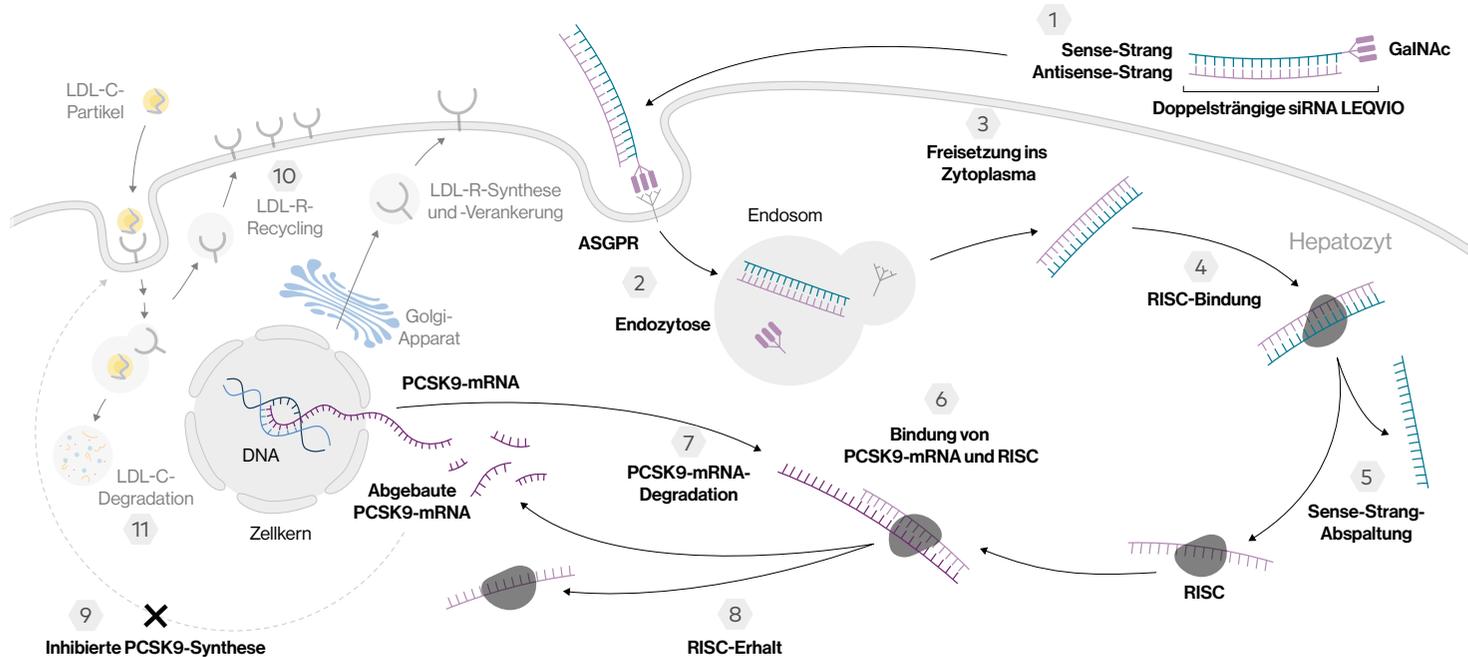
Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit LEQVIO muss durch Fachärzt*innen für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzt*innen für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzt*innen für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzt*innen für Innere Medizin und Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzt*innen erfolgen.

Folgeverordnungen können im hausärztlichen Bereich (z. B. durch Fachärzt*innen für Allgemeinmedizin) erfolgen.¹⁸



QR-Code scannen für Checkliste zur Therapiedokumentation

HEMMT PCSK9, BEVOR ES ENTSTEHT^{a,19}



Modifiziert nach Khvorova A, 2017.²⁰

ASGPR: Asialoglykoprotein Rezeptor, **DNA:** Desoxyribonukleinsäure, **GalNAc:** Triantennäres N-Acetylgalactosamin, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **LDL-R:** Low Density Lipoprotein Rezeptor, **mRNA:** Messenger RNA, **PCSK9:** Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, **RISC:** RNA-induced silencing complex, **RNA:** Ribonukleinsäure, **siRNA:** Small interfering RNA
^a LEQVIO hemmt die Translation von PCSK9 in der Leberzelle.



Zielgerichtete Hemmung der PCSK9-Synthese durch siRNA LEQVIO in den Hepatozyten²⁰

Die siRNA (small interfering RNA) LEQVIO wirkt leberspezifisch und hemmt die PCSK9-Synthese über den natürlichen Mechanismus der RNA-Interferenz.

Das Enzym PCSK9 ist ein zentraler Regulator im Stoffwechsel des LDL-Cholesterins (LDL-C). Bindet PCSK9 zusätzlich zum LDL-C an den LDL-Rezeptor (LDL-R), wird dieser nach Endozytose zusammen mit dem LDL-C abgebaut. Das Recycling des LDL-R wird somit verhindert und die LDL-C-Konzentration im Blut steigt.

LEQVIO besteht aus einem Antisense-Strang und einem Sense-Strang, an den ein N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Rest konjugiert ist **1**.

Letzterer ermöglicht durch Bindung an den für Leberzellen spezifischen Asialoglykoprotein-Rezeptor (ASGPR) die Aufnahme und zielgerichtete Wirkung von LEQVIO in Hepatozyten **2**.

LEQVIO gelangt über Endozytose in die Zelle **2**, wird aus dem Endosom ins Zytosol freigesetzt **3** und an den RNA-induzierten Silencing-Komplex (RISC) gebunden **4**, der den Sense-Strang abspaltet **5**.

Der Antisense-Strang im RISC erkennt die PCSK9-messenger RNA (mRNA), welche gebunden wird **6**.

Daraufhin folgt der Abbau der PCSK9-mRNA **7**. Der RISC bleibt erhalten und kann im Anschluss erneut seine Ziel-mRNA binden **8**.

PCSK9 wird gar nicht erst synthetisiert und kann daher auch nicht an den LDL-R binden und dessen Abbau induzieren **9**. Dessen Recycling ist wieder möglich **10** und zirkulierendes LDL-C kann vermehrt in die Hepatozyten aufgenommen und abgebaut werden **11**, wodurch dessen Plasmakonzentration sinken kann.

BEHANDLUNGSPLAN UND APPLIKATION^{1,21}

Die empfohlene Dosis ist 284 mg LEQVIO als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.¹ LEQVIO ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.¹

WENIGE SPRITZEN, VIEL FREIHEIT^{a,1}

BEHANDLUNGSPLAN¹



Wenn eine geplante Dosis um weniger als 3 Monate versäumt wurde, sollte LEQVIO verabreicht und die Behandlung entsprechend dem ursprünglich für die Patient*innen bestimmten Plan fortgesetzt werden.¹ Wenn eine geplante Dosis um mehr als 3 Monate versäumt wurde, sollte mit einem neuen Behandlungsplan begonnen werden.¹

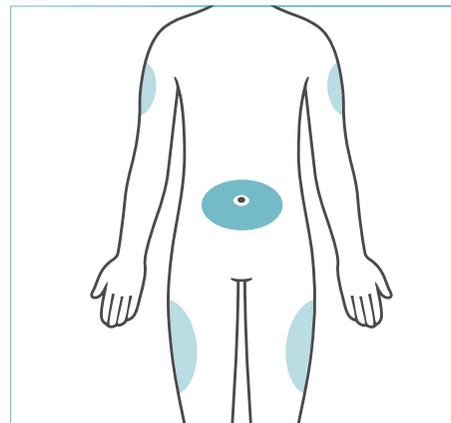
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.¹ Nicht einfrieren.¹

^a Durch: 1. Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate. 2. Lagerung bei Raumtemperatur.¹

AUSWAHL DER INJEKTIONSSTELLE^{1,21}

LEQVIO ist zur subkutanen Injektion in das **Abdomen** bestimmt.

Alternative Injektionsstellen sind der **Oberarm** oder **Oberschenkel**.



Die Injektion sollte grundsätzlich nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden erfolgen (z. B. Sonnenbrand, Ausschlag, Entzündung oder Hautinfektion).

LEQVIO IST GUT VERTRÄGLICH¹

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils¹

Die **einzigen** klinisch relevanten **Nebenwirkungen** waren **Reaktionen an der Injektionsstelle: 8,2%** vs. 1,8% Placebo.

Alle Reaktionen waren **leicht** bis **mäßig ausgeprägt** und klangen **ohne Folgeschäden** ab.

Unter LEQVIO am häufigsten waren:

Reaktionen an der Injektionsstelle	3,1%
Schmerzen an der Injektionsstelle	2,2%
Erythem an der Injektionsstelle	1,6%
Ausschlag an der Injektionsstelle	0,7%

Wechselwirkungen¹

Es sind **keine** klinisch relevanten **Wechselwirkungen** von LEQVIO mit anderen Medikamenten zu erwarten.

LEQVIO ist kein Substrat für gängige Wirkstofftransporter und kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder gängigen Wirkstofftransportern.

Es werden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin oder anderen Statinen erwartet.

Resorption¹

LEQVIO ist 48 Stunden nach Verabreichung im Plasma **nicht mehr nachweisbar**. Die höchsten LEQVIO-Konzentrationen im Plasma wurden **nach 4 Stunden** erreicht (284 mg-Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit von LEQVIO beträgt **etwa 9 Stunden**.

Überdosierung¹

Bei gesunden Proband*innen, die LEQVIO in Dosen erhielten, welche dem bis zu 3-Fachen der therapeutischen Dosis entsprachen, wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

Besondere Patientengruppen¹

Ältere Patient*innen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patient*innen ist **keine Dosisanpassung** erforderlich.

Patient*innen mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patient*innen mit **geringer, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung** oder Patient*innen mit **terminaler Niereninsuffizienz** ist **keine Dosisanpassung** notwendig. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit LEQVIO bei Patient*innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. LEQVIO sollte bei diesen Patient*innen mit Vorsicht angewendet werden. Für Vorsichtsmaßnahmen im Fall einer Hämodialyse siehe Abschnitt 4.4 der aktuellen Fachinformation.

Patient*innen mit Leberfunktionsstörung

Bei Patient*innen mit **geringer** (Child-Pugh-Klasse A) **bis mäßiger** (Child-Pugh-Klasse B) **Leberfunktionsstörung** ist **keine Dosisanpassung** notwendig. Für Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor. LEQVIO sollte bei Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

AUSGEWÄHLTE ABGESCHLOSSENE LEQVIO-STUDIEN AUF EINEN BLICK

ORION-3¹⁵ (382 PATIENT*INNEN)

- Phase II, Open-Label Extension der ORION-1-Studie
- Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Langzeitdosierung von LEQVIO bei Patient*innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhtem LDL-C, auch nach Umstellung von Repatha®

ORION-7²² (31 PATIENT*INNEN)

- Phase I, Open-Label, Single-Dose-Studie
- Evaluation der PK/PD, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis LEQVIO (300 mg^a s.c.) bei Patient*innen mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung

ORION-8¹⁸ (3.274 PATIENT*INNEN)

- Open-Label Extensionsstudie (3 Jahre)¹³ der ORION-9-,¹⁴ ORION-10-, ORION-11-¹¹ und ORION-3-Studie¹⁵
- Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Langzeitdosierung von LEQVIO bei Patient*innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhtem LDL-C

ORION-9¹⁴ (482 PATIENT*INNEN)

- Phase III, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie
- Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von LEQVIO bei Patient*innen mit HeFH und erhöhtem LDL-C

ORION-10¹¹ (1.561 PATIENT*INNEN)

- Phase III, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie
- Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von LEQVIO bei Patient*innen mit ASCVD und erhöhtem LDL-C

ORION-11¹¹ (1.617 PATIENT*INNEN)

- Phase III, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie
- Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von LEQVIO bei Patient*innen mit ASCVD oder ASCVD-Risiko-äquivalenten und erhöhtem LDL-C

SINGLE-CENTER REAL-WORLD-STUDIE²³ (80 PATIENT*INNEN)

- Retrospektive, monozentrische Kohortenstudie (Lipidklinik am Hammersmith Hospital, London)
- Evaluation der frühen LDL-C-Senkung nach der 1. LEQVIO-Injektion im klinischen Praxisalltag



LEQVIO wird fortlaufend in einem breiten Studienprogramm untersucht.

Interesse geweckt?

Für weitere Informationen sprechen Sie mich an!

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **HeFH:** Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **PD:** Pharmakodynamik, **PK:** Pharmakokinetik, **s.c.:** Subkutan
^a Jede Fertigspritze enthält 300 mg Inclisiran-Natrium, entsprechend 284 mg Inclisiran, in 1,5 ml Lösung.

REFERENZEN

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation.
2. Ference BA, et al. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
3. Yusuf S, et al. Lancet. 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
4. März W, et al. Atherosclerosis. 2018;268:99–107. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020>.
5. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
6. Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>.
7. Koenig W, et al. Clin Res Cardiol (2023). <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02257-6>. Online ahead of print.
8. Brandts J, Ray KK. Circulation. 2020;141(11):873–876. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406>.
9. Visseren FLJ, et al. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
10. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. Eur Heart J. 2021;42(25):2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.
11. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
12. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>. Supplementary Appendix.
13. Wright RS, et al. ORION-8: Long-term efficacy and safety of twice-yearly Inclisiran in high cardiovascular risk patients. ESC-Kongress, 28. August 2023.
14. Raal FJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1520–1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
15. Ray KK, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):109–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9).
16. Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 35, https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf, abgerufen am 11.05.2023.
17. Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 35a-c, https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf, abgerufen am 12.04.2024.
18. G-BA-Beschluss Arzneimittelrichtlinie Anlage III Inclisiran, https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf, abgerufen am 12.04.2024.
19. EPAR LEQVIO®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf, zuletzt abgerufen am 12.04.2024.
20. Khvorova A. N Engl J Med. 2017;376(1):4–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1614154>.
21. LEQVIO® aktuelle Gebrauchsinformation.
22. Wright RS, et al. Mayo Clin Proc. 2020;95(1):77–89. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021>.
23. Padam P, et al. Open Heart. 2022;9(2):e002184. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002184>.
24. Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>.

Zu den Pflichtangaben:
<https://www.novartis.de/leqvio>





LEQVIO[®]

inclisiran



Effektive und
langanhaltende
LDL-C-Senkung^{a,24}



Wenige Spritzen,
viel Freiheit^{b,1}



Hemmt PCSK9,
bevor es
entsteht^{c,19}

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

^a Daten einer gepoolten Analyse der drei zulassungsrelevanten Studien ORION-9, -10 und -11 zeigten eine zeitlich gemittelte, placebokorrigierte LDL-C-Senkung um 50,5% ($p < 0,0001$) zwischen Monat 3 und 18 (Tag 90–540) im Vergleich zum Ausgangswert zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statin-Therapie und ggf. weiteren lipidsenkenden Medikamenten. LEQVIO wurde an Tag 1 und Tag 90, gefolgt von zusätzlichen Injektionen in 6-Monats-Intervallen an Tag 270 und Tag 450, verabreicht.²⁴ ^b Durch: 1. Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate. 2. Lagerung bei Raumtemperatur.¹ ^c LEQVIO[®] hemmt die Translation von PCSK9 in der Leberzelle.¹⁹

Licensed from Alnylam Pharmaceuticals, Inc.



NOVARTIS