

## **Inclisiran, un nuovo farmaco a somministrazione semestrale, entra nell'armamentario terapeutico dell'ipercolesterolemia!**

Inclisiran, un innovativo farmaco iniettabile a somministrazione semestrale, appartenente alla classe dei "small interfering RNA" (siRNA), ha dimostrato di ridurre in maniera significativa i livelli di colesterolo LDL, con un ottimo profilo di sicurezza. Questi i risultati dello studio di fase III ORION-11, recentemente presentato al Congresso annuale della Società Europea di Cardiologia.

I siRNA sono brevi sequenze di RNA a doppio filamento, lunghe generalmente 19-21 nucleotidi, che inibiscono l'espressione di geni attraverso l'attivazione del processo naturale di interferenza dell'RNA (RNAi) all'interno delle cellule. In particolare, inclisiran riduce il colesterolo LDL bloccando la generazione di proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), proteina che interagisce con il recettore delle LDL a livello epatico favorendone la precoce degradazione e impedendone il riciclo.

In questo studio 1617 pazienti con malattia vascolare aterosclerotica conclamata (87.6% della popolazione totale) o soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (rischio stimato cardiovascolare  $\geq 20\%$  a 10 anni, diabete mellito tipo 2, ipercolesterolemia familiare), con colesterolo LDL non a target (secondo le precedenti linee guida) nonostante terapia con statine alla massima dose tollerata ( $\geq 70$  mg/dL in prevenzione secondaria e  $\geq 100$  mg/dL nei pazienti in prevenzione primaria), sono stati randomizzati ad assumere placebo o 4 iniezioni sottocutanee di inclisiran in 18 mesi (ai giorni 1, 90, 270, e 450). Il 7% dei pazienti erano in terapia concomitante con ezetimibe. Alla fine dello studio (giorno 510 dalla randomizzazione) i livelli di colesterolo LDL si sono ridotti significativamente di circa il 50% nel gruppo inclisiran rispetto al gruppo (cambiamento percentuale medio di colesterolo LDL -49% nel gruppo inclisiran group, +4% nel gruppo placebo,  $p < 0.0001$ ). Per quanto riguarda l'endpoint "esplorativo" di eventi avversi cardiovascolari, questi sono risultati numericamente inferiori nel gruppo inclisiran (7.8%) rispetto al placebo (10.3%).

Il tasso di eventi avversi e di eventi avversi seri è stato sovrapponibile nei 2 gruppi (22.5% nel gruppo inclisiran contro 22.3% nel gruppo placebo,  $P=NS$ ). Si sono osservati solo 38 casi di reazioni cutanee nel sito di iniezione (4.2%) di cui 23 di grado lieve e 15 moderate, nel gruppo attivo. Non vi è stata evidenza di tossicità renale, epatica, ematologica o muscolare. A prova dell'ottimale profilo di tollerabilità del farmaco, il 95% dei pazienti di entrambi i gruppi ha completato lo studio.

I risultati dell'ORION-11 sono molto incoraggianti e propongono un nuovo potenziale approccio alla gestione dell'ipercolesterolemia, che si interfacerà, oltre a terapie classiche come statine ed ezetimibe, anche ad altre terapie di più recente introduzione come gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 e l'acido bempedoico. Si rimane però ovviamente in attesa di conferme da trial randomizzati pesati su eventi clinici, come lo studio ORION-4, attualmente in corso, e che si propone di arruolare circa 15000 pazienti, allo scopo di verificare l'efficacia di inclisiran su un endpoint primario composito di morte coronarica, infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazioni coronariche urgenti.

### **Fonti:**

Ray KK. ORION-11: inclisiran for subjects with ASCVD or ASCVD-risk equivalent and elevated low-density lipoprotein cholesterol. Presented at: ESC 2019. September 2, 2019. Paris, France.