

POSITION PAPER

# Position paper ANMCO: Inclisiran: un approccio terapeutico innovativo per la gestione dell'ipercolesterolemia

Stefania Angela Di Fusco<sup>1</sup>, Pietro Scicchitano<sup>2</sup>, Antonella Spinelli<sup>1</sup>, Edoardo Conte<sup>3</sup>, Stefano Aquilani<sup>1</sup>, Alessandro Aiello<sup>1</sup>, Federico Nardi<sup>4</sup>, Carmine Riccio<sup>5</sup>, Pasquale Caldarola<sup>6</sup>, Leonardo De Luca<sup>7</sup>, Loris Roncon<sup>8</sup>, Serafina Valente<sup>9</sup>, Michele Massimo Gulizia<sup>10</sup>, Domenico Gabrielli<sup>7,11</sup>, Fabrizio Oliva<sup>12</sup>, Furio Colivicchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

<sup>2</sup>U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale "F. Perinei", Altamura (BA)

<sup>3</sup>Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano

<sup>4</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato (AL)

<sup>5</sup>U.O.S.D. Follow-up del Paziente Post-Acuto, Dipartimento Cardio-Vascolare, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

<sup>6</sup>U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

<sup>7</sup>U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

<sup>8</sup>Ambulatorio di Cardiologia, Casa di Cura Città di Rovigo, Rovigo

<sup>9</sup>U.O.C. Cardiologia, A.O.U. Senese, Ospedale Santa Maria alle Scotte, Siena

<sup>10</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

<sup>11</sup>Fondazione per il Tuo cuore - Heart Care Foundation, Firenze

<sup>12</sup>Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Research focused on lipid-lowering treatments has led to the development of new therapeutic options aimed at cardiovascular risk reduction. Gene silencing represents one of the most innovative approaches to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Inclisiran is a small interfering RNA that inhibits proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 synthesis and promotes LDL-C clearance by enhancing LDL-C receptor expression on hepatocyte cell surface. Several clinical studies have demonstrated inclisiran efficacy in terms of LDL-C reduction (~50%) with a dosage regimen of 300 mg administered twice a year after the first two doses administered at time 0 and after 90 days. Inclisiran use has recently been approved by the European and American drug regulatory agencies as a therapeutic option in addition to the maximum tolerated statin therapy in adults with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia who need further LDL-C reduction.

**Key words.** Cholesterol; Dyslipidemia; Inclisiran; PCSK9.

G Ital Cardiol 2023;24(7):581-588

## INTRODUZIONE

La letteratura scientifica ha coerentemente dimostrato che la riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), indipendentemente dal meccanismo d'azione degli agenti ipolipemizzanti impiegati (blocco della sintesi del colesterolo, per statina e acido bempedoico; inibizione della proteina Niemann-Pick C1-Like 1, per ezetimibe; interferenza con l'attività della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK9], per anticorpi monoclonali e inclisiran),

è associata ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, la cui entità è proporzionale all'entità della riduzione delle concentrazioni plasmatiche del C-LDL<sup>1,2</sup>. Sulla base di queste evidenze nell'ultimo aggiornamento delle linee guida delle società scientifiche internazionali gli obiettivi terapeutici raccomandati sono stati ulteriormente ridotti<sup>3,4</sup>. Sebbene le statine, in considerazione del favorevole rapporto costo/efficacia e vasta disponibilità, restino il trattamento di prima linea in tutti i pazienti con ipercolesterolemia, l'ampia variabilità in termini di risposta interindividuale osservata negli studi clinici<sup>5</sup> e l'intolleranza al trattamento riportata nel mondo reale sono cause importanti di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Ampi studi osservazionali mostrano che meno del 50% della popolazione europea raggiunge i valori di C-LDL raccomandati dalle linee guida, con più alte percentuali di mancato raggiungimento degli obiettivi tra quanti sono a rischio maggiore e quindi richiedono trattamenti più intensivi<sup>6,7</sup>. La scarsa aderenza tera-

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 12.04.2023; accettato 17.04.2023.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof. Furio Colivicchi** U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Via Martinotti 20, 00135 Roma

e-mail: furio.colivicchi@aslroma1.it, furio.colivicchi@gmail.com

peutica, l'intolleranza alle statine lamentata dai pazienti e il sottoutilizzo dei trattamenti farmacologici da parte dei professionisti sono le principali ragioni alla base del divario tra raccomandazioni e mondo reale<sup>8</sup>. L'inclisiran, recentemente introdotto nella pratica clinica, con il suo meccanismo d'azione basato sul silenziamento genico, fornisce un approccio del tutto innovativo per la gestione dell'ipercolesterolemia in grado di superare molti dei suddetti limiti dei trattamenti farmacologici attualmente in uso<sup>9</sup>. Sulla base delle specifiche caratteristiche, quali il meccanismo d'azione ed il regime terapeutico, l'inclisiran è stato anche denominato "vaccino" anti-C-LDL<sup>10</sup>.

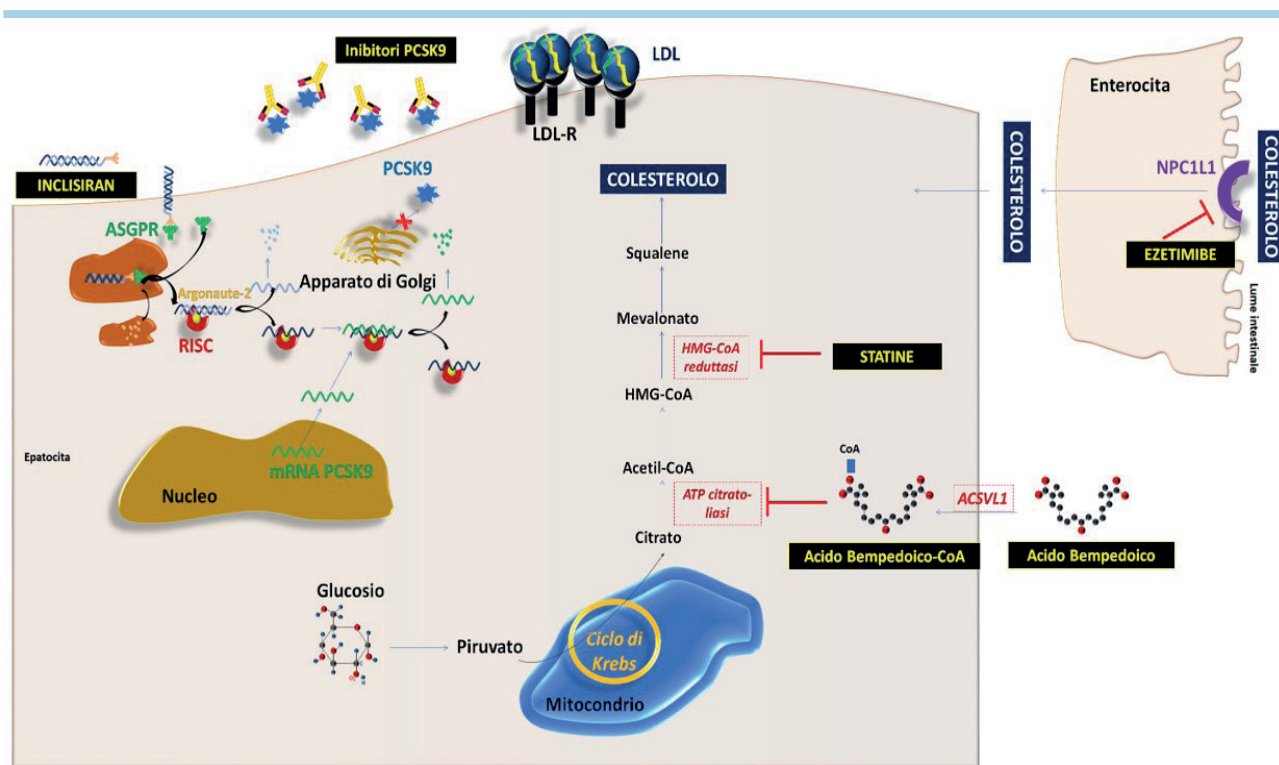
In questo documento viene brevemente descritto l'innovativo meccanismo d'azione alla base dell'effetto dell'inclisiran sui livelli plasmatici di C-LDL. Vengono, inoltre, ripercorse le principali fasi del programma di sviluppo clinico del farmaco, riportando le evidenze disponibili in termini di efficacia e sicurezza. Infine, viene discusso il ruolo di questo approccio terapeutico nell'ambito dell'armamentario farmacologico attualmente disponibile ed in funzione delle normative vigenti per il suo impiego in Italia.

## MECCANISMO D'AZIONE: IL SILENZIAMENTO GENICO

Lo sviluppo tecnologico-farmaceutico ha condotto, negli ultimi anni, alla sintesi di molecole in grado di rivoluzionare l'approccio terapeutico alle dislipidemie<sup>11</sup>. In questo contesto,

un'importante novità è rappresentata dal silenziamento genico. Nel caso dell'inclisiran, si tratta di una piccola molecola di acido ribonucleico (*small interfering RNA*, siRNA) a doppio filamento in grado di raggiungere la cellula bersaglio, interagire con l'RNA messaggero (mRNA) di PCSK9 ed impedirne la traduzione. In particolare, inclisiran è costituito da un filamento passeggero formato da 21 basi e l'altro-guida di 23 basi. Al fine di rendere il farmaco stabile, le basi aminoacidiche sono biochimicamente modificate in maniera tale che la molecola non venga degradata da nucleasi durante il passaggio nel circolo. La selettività d'azione a livello epatico è dovuta alla coniugazione del siRNA con la N-acetil galattosamina (GalNAc)<sup>12</sup>, un amino-zucchero che interagisce con il recettore delle asialoglicoproteine (ASGPR) espresso esclusivamente dagli epatociti. L'interazione di GalNAc con ASGPR permette l'internalizzazione di inclisiran in vescicole endocitotiche. GalNAc viene degradato dal pH acido del lisosoma, ASGPR viene ricondotto sulla superficie epatocitaria, mentre la doppia elica del siRNA viene rilasciata nel citoplasma. La presenza di una desossitimidina incorporata nel filamento passeggero consente l'interazione con il complesso proteico – RISC (*RNA-induced silencing complex*)<sup>13</sup>. Il filamento antisense, invece, grazie alla complementarità delle basi con l'mRNA di PCSK9, interagisce con quest'ultimo e ne impedisce la traduzione, ergo la sintesi proteica (Figura 1).

La ridotta produzione di PCSK9 favorisce il riciclo dei recettori per le LDL sulla membrana plasmatica degli epatociti e quindi l'internalizzazione delle LDL e la riduzione del C-LDL plasmatico<sup>14</sup>.



**Figura 1.** Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione di inclisiran e dei principali farmaci ipolipemizzanti attualmente disponibili (statine, ezetimibe, acido bempedoico, anticorpi monoclonali anti-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK9]). ACSVL1, sintasi di acil-CoA a catena molto lunga; ASGPR, recettore delle asialoglicoproteine; ATP, adenosina trifosfato; CoA, coenzima A; HMG-CoA, idrossimetilglutaril-coenzima A; LDL, lipoproteine a bassa densità; LDL-R, recettore delle lipoproteine a bassa densità; mRNA, acido ribonucleico messaggero; NPC1L1, Niemann-Pick C1-Like 1; RISC, RNA-induced silencing complex.

## FARMACOCINETICA

In seguito alla somministrazione sottocutanea di 284 mg di inclisiran (corrispondente a 300 mg di inclisiran sodico), la concentrazione plasmatica del farmaco raggiunge il picco a distanza di circa 4 h. L'82.5% di inclisiran viene eliminato dal plasma attraverso l'ingresso negli epatociti, la restante parte attraverso l'emuntorio renale. Dopo 48 h dalla somministrazione di una singola dose di 300 mg, il farmaco non è più rilevabile nel sangue, indipendentemente dalla funzione epatica<sup>15</sup>. Quando studiato in pazienti con insufficienza renale, sebbene la maggiore compromissione della funzione renale fosse associata ad una maggiore e più prolungata esposizione plasmatica, la riduzione dei livelli di C-LDL risultava simile in tutti i gruppi di funzione renale<sup>16</sup>.

Nonostante un'esposizione del farmaco in circolo di poche ore, la stabilità delle molecole di siRNA depositate in compartimenti intracellulari endoplasmatici contribuisce all'effetto di inclisiran prolungato nel tempo<sup>17</sup>. Gli studi clinici hanno coerentemente dimostrato una riduzione dei livelli di PCSK9 e di C-LDL persistente nel tempo tanto da permettere una somministrazione semestrale del farmaco. Nello studio clinico di fase 2, ORION-1, con due dosi di inclisiran 300 mg, la prima somministrata il giorno 1 e la seconda dopo 90 giorni, a 180 giorni dalla prima somministrazione si otteneva una riduzione del C-LDL del 53% e di PCSK9 del 69%<sup>18</sup>.

## EVIDENZE CLINICHE SULL'IMPIEGO DELL'INCLISIRAN

Nel corso degli ultimi anni, numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di inclisiran in termini di riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL e la sua buona tollerabilità.

Negli studi clinici di fase 2<sup>18,19</sup>, la terapia con inclisiran è risultata associata ad una significativa riduzione dei valori di C-LDL, con una riduzione massima rispetto al placebo pari al 53% utilizzando il dosaggio di 300 mg ( $p < 0.0001$ ). È interessante notare che l'impiego di inclisiran era associato non solo ad una riduzione dei livelli ematici di PCSK9 pari al 69% ( $p < 0.0001$  rispetto a placebo) ma anche ad una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) del 17% ( $p < 0.05$  rispetto a placebo)<sup>18</sup>. L'effetto sui livelli di C-LDL è risultato indipendente da una pregressa diagnosi di diabete e, nel corso del follow-up, non si è osservato nessun impatto di inclisiran sui livelli di emoglobina glicata<sup>19</sup>. Negli studi clinici di fase 3, il trattamento con inclisiran è stato valutato in popolazioni con ipercolesterolemia familiare (ORION-9)<sup>20</sup>, con nota patologia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (ORION-10)<sup>21</sup> e con nota ASCVD o rischio equivalente di ASCVD (ORION-11)<sup>21</sup>. Tutti i pazienti arruolati in questi studi erano trattati con la massima dose tollerata di statina ma non avevano raggiunto un'adeguata riduzione dei livelli di C-LDL. Nello specifico, lo studio ORION-9 ha incluso pazienti con ipercolesterolemia familiare e livelli di C-LDL  $\geq 100$  mg/dl nonostante terapia massimale con statina<sup>20</sup>. In questo studio, la terapia con inclisiran 284 mg somministrata al tempo zero, dopo 3 mesi ed ogni 6 mesi ha permesso di raggiungere una riduzione dei valori di C-LDL pari al 48% rispetto al placebo ( $p < 0.0001$ ). Nello studio ORION-10 sono stati arruolati 1561 pazienti con ASCVD e livelli C-LDL  $\geq 70$  mg/dl, mentre nello studio ORION-11 sono stati arruolati 1617 pazienti con ASCVD e valori di C-LDL  $\geq 70$  mg/dl nonostante terapia con statina

alla massima dose tollerata o con rischio equivalente alla presenza di ASCVD e valori di LDL  $\geq 100$  mg/dl<sup>21</sup>. In entrambi gli studi i soggetti arruolati sono stati randomizzati 1:1 a ricevere inclisiran 284 mg o placebo somministrati al momento dell'arruolamento, dopo 90 giorni e ogni 6 mesi per un periodo totale di 540 giorni. Gli endpoint per entrambi gli studi erano la variazione percentuale dei valori di C-LDL rispetto a placebo e la percentuale di variazione dei valori di C-LDL rispetto al basale. Al giorno 510, rispetto a placebo la riduzione dei valori di C-LDL associata alla terapia con inclisiran è stata pari al 52% nello studio ORION-10 e pari al 50% nello studio ORION-11 ( $p < 0.001$ ). La terapia statinica era utilizzata nell'89.2% e nel 94.7% dei casi, rispettivamente. Una metanalisi dei dati di 3660 pazienti inclusi negli studi ORION-9, ORION-10 e ORION-11 ha mostrato che il trattamento con inclisiran, confrontato con placebo, è associato ad una riduzione dei valori di C-LDL pari al 51% ad un follow-up di 18 mesi<sup>22</sup>. In questa metanalisi il trattamento con inclisiran è risultato associato anche ad una riduzione del 24% dell'insorgenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE). Una recente analisi aggregata degli studi ORION-9, ORION-10 e ORION-11 comprendenti 3655 pazienti, ha evidenziato che la terapia con inclisiran era associata ad una riduzione significativa dei MACE considerati come evento composito (odds ratio [OR] 0.74; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.58-0.94) ma non dell'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale (OR 0.80; IC 95% 0.50-1.27) o dell'incidenza degli ictus fatali e non fatali (OR 0.86; IC 95% 0.41-1.81)<sup>23</sup>. È importante sottolineare che a fronte di risultati positivi in termini di riduzione dei valori di C-LDL, in tutti gli studi clinici, i principali eventi avversi registrati sono per lo più lievi e limitati al sito di iniezione. L'efficacia e la sicurezza di inclisiran nel lungo termine è stata valutata con lo studio ORION-3<sup>24</sup>, un'estensione in aperto dello studio ORION-1. Questo studio ha dimostrato che con somministrazioni 2 volte l'anno le riduzioni dei livelli di C-LDL sono sostenute nel tempo ed il farmaco è ben tollerato nel corso di una durata complessiva del trattamento di 4 anni.

Nel complesso, i dati attualmente a disposizione (Tabella 1)<sup>18,20,21,23,25-28</sup> dimostrano che, nei pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare, la terapia con inclisiran permette di ridurre i valori di C-LDL in modo significativo indipendentemente dalla diagnosi di diabete. Tuttavia, al momento non sono a disposizione dati di confronto con altre terapie ipolipemizzanti e sono in corso studi per valutare l'impatto di tale terapia sull'incidenza degli outcome cardiovascolari (ORION-4).

## INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI DELLE AUTORITÀ REGOLATORIE INTERNAZIONALI E NAZIONALI

Nell'ultima decade, numerosi studi clinici hanno dimostrato che gli agenti ipolipemizzanti che hanno come target terapeutico PCSK9 sono in grado di ridurre in maniera considerevole i livelli di C-LDL (fino a oltre il 50%) e conservano la loro efficacia nel tempo. In considerazione dei costi elevati e superiori rispetto alle piccole molecole somministrabili per via orale, i farmaci biologici di nuova generazione sono rimborsabili da parte del Sistema Sanitario Nazionale solo in pazienti selezionati. In particolare, nelle linee guida internazionali dedicate alla gestione delle dislipidemie, gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 vengono indicati come strategia di terzo livello,

**Tabella 1.** Principali studi clinici che hanno valutato l'effetto di inclisiran sui livelli plasmatici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.

Studio	N. pazienti	Popolazione studiata	Disegno dello studio	Regime terapeutico	Principali risultati
Fitzgerald et al., 2017 <sup>25</sup>	69	Soggetti senza nota ASCVD con C-LDL $\geq$ 100 mg/dl indipendentemente dalla terapia con statina	Randomizzato controllato in singolo cieco 3:1 inclisiran vs placebo per 180 giorni	Singola dose di inclisiran (25, 100, 300, 500, o 800 mg) vs dose multipla di inclisiran	Inclisiran in singola dose (almeno 100 mg) porta ad una riduzione media dei valori di C-LDL pari al 50.6% rispetto al basale
Ray et al., 2017 (ORION-1) <sup>18</sup>	501	Pazienti ad alto rischio di ASCVD, con valori di C-LDL non a target nonostante terapia statinica massimale	Randomizzato controllato in doppio cieco 1:1 inclisiran vs placebo per 240 giorni	Singola dose di inclisiran (200, 300 o 500 mg) o doppia dose di inclisiran (100, 200 o 300 mg) vs placebo	Inclisiran in singola dose porta ad una riduzione del C-LDL di 27.9-41.9% e in caso di doppia dose del 35.5-52.6%; la maggior riduzione dei valori di C-LDL è stata ottenuta con doppia somministrazione di inclisiran
Ray et al., 2018 <sup>26</sup>	501	Pazienti ad alto rischio di ASCVD	Analisi prespecificata dello studio randomizzato controllato ORION-1 1:1 inclisiran vs placebo per 210 giorni	Singola dose di inclisiran (200, 300 o 500 mg) o doppia dose di inclisiran (100, 200 o 300 mg) vs placebo	A 210 giorni, inclisiran 200 mg in singola dose determinava una riduzione dei valori di colesterolo non-HDL del 25%, e apo-B del 23%. Con il regime di due dosi iniziali (al giorno 1 e al giorno 90) di inclisiran 300 mg è stata ottenuta una riduzione del colesterolo non-HDL pari al 46% e dell'apo-B pari al 41%
Ray et al., 2019 <sup>27</sup>	501	Pazienti ad alto rischio di ASCVD	Randomizzato controllato in doppio cieco Follow-up ad 1 anno dei pazienti arruolati in ORION-1	Singola dose di inclisiran (200, 300 o 500 mg) o doppia dose di inclisiran (100, 200 o 300 mg) vs placebo	La riduzione dei valori di C-LDL è stata pari al 29.5% dopo la prima dose e pari al 46.4% dopo la seconda dose
Raal et al., 2020 (ORION-9) <sup>20</sup>	482	Pazienti con ipercolesterolemia familiare in eterozigosi	Randomizzato controllato in doppio cieco Randomizzato 1:1 inclisiran vs placebo per 540 giorni	Inclisiran 300 mg s.c. vs placebo al giorno 1, 90, 270 e 450	Nel gruppo inclisiran è stata rilevata una riduzione dei valori di C-LDL pari al 39.7%
Ray et al., 2020 (ORION-10) <sup>21</sup>	1561	Pazienti con nota ASCVD, elevati valori di C-LDL e massima terapia ipolipemizzante tollerata	Randomizzato controllato in doppio cieco Randomizzato 1:1 inclisiran vs placebo per 540 giorni	Inclisiran 284 mg vs placebo al giorno 1, 90 ed ogni 6 mesi per 540 giorni	Al giorno 510 è stata osservata una riduzione dei valori di C-LDL pari al 51.3% rispetto al placebo
Ray et al., 2020 (ORION-11) <sup>21</sup>	1617	Pazienti con nota ASCVD o equivalente di ASCVD, elevati valori di C-LDL e massima terapia ipolipemizzante tollerata	Randomizzato controllato in doppio cieco Randomizzato 1:1 inclisiran vs placebo per 540 giorni	Inclisiran 284 mg vs placebo al giorno 1, 90 ed ogni 6 mesi per 540 giorni	Al giorno 510 è stata osservata una riduzione dei valori di C-LDL pari al 45.8% rispetto al placebo
Wright et al., 2021 <sup>28</sup>	3660	Pazienti con ipercolesterolemia familiare in eterozigosi o nota ASCVD o equivalente di ASCVD, elevati valori di C-LDL e massima terapia ipolipemizzante tollerata	Analisi aggregata degli studi ORION-9, -10, -11 Randomizzato 1:1 inclisiran vs placebo per 540 giorni	Inclisiran 284 mg vs placebo al giorno 1, 90 ed ogni 6 mesi per 540 giorni	Inclisiran somministrato 2 volte all'anno riduce i valori di C-LDL mediamente del 50.7% ed è ben tollerato
Ray et al., 2023 <sup>23</sup>	3660	Pazienti con ipercolesterolemia familiare in eterozigosi o nota patologia ateromastica o equivalente di patologia ateromastica, elevati valori di C-LDL e massima terapia ipolipemizzante tollerata	Analisi aggregata degli studi ORION-9, -10, -11 Randomizzato 1:1 inclisiran vs placebo per 540 giorni	Inclisiran 284 mg vs placebo al giorno 1, 90 ed ogni 6 mesi per 540 giorni	Inclisiran riduce l'endpoint composito (morte cardiovascolare, arresto cardiaco, infarto miocardico non fatale, ictus fatale e non fatale) (OR 0.74; IC 95% 0.58-0.94)

apo-B, apolipoproteina B; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità; IC, intervallo di confidenza; OR, odds ratio; s.c., per via sottocutanea.

dopo statine al massimo dosaggio tollerato ed ezetimibe<sup>3,4</sup>. Facendo riferimento a queste linee guida, pubblicate oramai qualche anno fa, l'inclisiran viene menzionato come agente con un innovativo approccio terapeutico solo dal documento della Società Europea di Cardiologia<sup>3</sup>, che ne sottolinea l'elevata efficacia e l'assenza di eventi avversi gravi e cita lo studio clinico HPS-4/TIMI 65/ORION-4 attualmente in corso che prevede una durata media del follow-up di circa 5 anni e fornirà dati in merito all'impatto prognostico di questo trattamento.

In Europa, l'impiego di inclisiran nella pratica clinica è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) nel 2020. In accordo con la scheda tecnica dell'EMA<sup>29</sup>, l'utilizzo di inclisiran è indicato in: individui adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare o non familiare) o mista in aggiunta alla dieta e in combinazione con una statina o statina e altro ipolipemizzante se non raggiungono il target di C-LDL nonostante la massima dose tollerata di statina, oppure, da solo o in combinazione con altri agenti che riducono il colesterolo in pazienti intolleranti o con controindicazioni all'uso di statina. In Italia, a partire dal 4 ottobre 2022 è possibile utilizzare l'inclisiran in regime di rimborsabilità. Le indicazioni terapeutiche consentite ai fini della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale<sup>30</sup> italiano sono le medesime degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, e nel dettaglio:

- a) in prevenzione primaria, in soggetti adulti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di C-LDL  $\geq 130$  mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;
- b) in prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di C-LDL  $\geq 70$  mg/dl nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + eze-

timibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di recente infarto acuto del miocardio (ultimi 12 mesi) o eventi cardiovascolari multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.

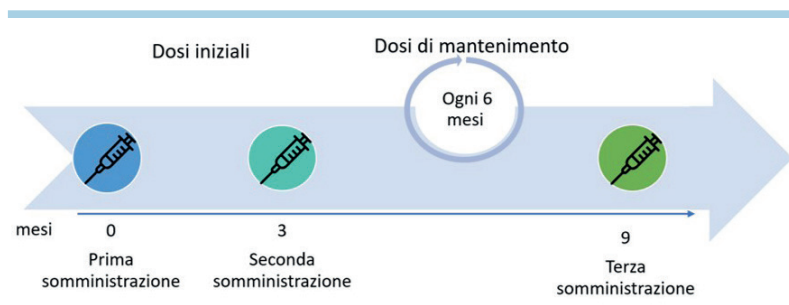
I centri prescrittori autorizzati sono individuati dalle autorità regolatorie regionali ed è richiesta la compilazione di una scheda sulla piattaforma web dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio.

L'inclisiran è disponibile in commercio in siringhe pre-riempite contenenti inclisiran sodico 300 mg, equivalente a 284 mg di inclisiran in 1.5 ml. La dose raccomandata è di 284 mg da somministrare per via sottocutanea all'inizio del trattamento, dopo 3 mesi e poi ogni 6 mesi (Figura 2). Il regime terapeutico che prevede la somministrazione 2 volte l'anno è uno dei principali vantaggi del trattamento con inclisiran (Tabella 2). Ci si attende, infatti, una minor incidenza di sotto-trattamento e quindi di mancato raggiungimento del target terapeutico dovuto ad un'aderenza subottimale che invece è stata riportata con una certa frequenza in corso di trattamento con agenti ipolipemizzanti che richiedono un'assunzione orale quotidiana<sup>31</sup>.

Non sono necessarie modifiche del dosaggio né nei pazienti anziani né in presenza di insufficienza renale. Poiché il farmaco può essere eliminato da un trattamento emodialitico, la seduta dialitica deve essere evitata nelle 72 h successive alla somministrazione di inclisiran. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, ma, per l'assenza di dati, va evitato l'impiego nei pazienti con insufficienza epatica severa.

## PRECAUZIONI E FOLLOW-UP

È possibile il passaggio da un trattamento con anticorpi monoclonali a quello con inclisiran che dovrà essere somministrato



**Figura 2.** Tempistica di somministrazione delle dosi iniziali di inclisiran e di quelle di mantenimento.

**Tabella 2.** Vantaggi e limiti dell'approccio terapeutico con inclisiran.

Vantaggi	Limiti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facile regime di somministrazione</li> <li>• Efficace riduzione del colesterolo LDL</li> <li>• Buona tollerabilità</li> <li>• Possibile impiego in caso di intolleranza alle statine</li> <li>• Stabile a temperatura ambiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costi elevati</li> <li>• Attuale limitata diffusione su larga scala</li> <li>• Assenza di evidenze in merito all'impatto su endpoint clinici</li> <li>• Non definita durata e modalità di gestione di eventuali effetti indesiderati</li> <li>• Prescrivibilità limitata a centri individuati dalle autorità regolatorie regionali</li> </ul>

entro 2 settimane dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore di PCSK9, al fine di mantenere costantemente bassi i livelli di C-LDL. D'altro canto inclisiran può essere somministrato anche immediatamente dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore di PCSK9. In considerazione della stabilità a temperatura ambiente, la conservazione di inclisiran è più semplice rispetto agli anticorpi monoclonali. In accordo con le prescrizioni da scheda tecnica, la somministrazione sottocutanea dovrà essere praticata da personale sanitario. È quindi necessaria un'organizzazione delle attività cliniche della struttura autorizzata alla somministrazione che garantisca un accesso programmato secondo la tempistica prevista per la somministrazione (Figura 2). Ciascun accesso presso la struttura sanitaria per la somministrazione del farmaco rappresenta un'utile occasione di rivalutazione clinica del paziente.

### PROSPETTIVE DI IMPIEGO E POSSIBILE POSIZIONAMENTO TERAPEUTICO

Nella pratica clinica, con la disponibilità di inclisiran come ulteriore agente ipolipemizzante in grado di dimezzare i livelli plasmatici di C-LDL, resta da definire quale popolazione di pazienti potrà beneficiare maggiormente di questa nuova opzione terapeutica<sup>32</sup>. Ad esempio, un eventuale impiego estensivo in prevenzione primaria consentirebbe di ottenere una consistente e precoce riduzione dei livelli di C-LDL, contenendo efficacemente la durata dell'esposizione ad alte concentrazioni plasmatiche di C-LDL<sup>32</sup>. Una simile opzione, certamente di grande interesse, non appare tuttavia sostenibile al momento attuale per i costi del farmaco. D'altro canto, bisogna anche considerare che gli studi in corso stanno valutando gli effetti di inclisiran in ambito di prevenzione secondaria, ovvero in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e, comunque, sempre in associazione con altra terapia ipolipemizzante. Per il momento, pertanto, non sarà possibile avere sicure evidenze sull'utilizzo di inclisiran in monoterapia per una prevenzione primaria su larga scala.

Un vantaggio rilevante di inclisiran rispetto ai trattamenti ipolipemizzanti attualmente disponibili è rappresentato dalla somministrazione con cadenza semestrale. Si tratta di un aspetto potenzialmente cruciale, poiché potrebbe favorire un significativo miglioramento dell'aderenza terapeutica che oggi rappresenta una delle principali limitazioni al raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati<sup>33</sup>. I fattori che generalmente contribuiscono ad una ridotta aderenza terapeutica ai trattamenti ipolipemizzanti includono: la necessità di assumere i farmaci con particolare frequenza (le terapie orali devono essere assunte quotidianamente e gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 richiedono una somministrazione ogni 2 settimane), gli eventuali costi aggiuntivi per i pazienti (ticket), la scarsa consapevolezza del paziente rispetto al proprio livello di rischio cardiovascolare, un basso livello culturale del paziente e l'inerzia terapeutica del curante<sup>34,35</sup>. In merito agli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, che ad oggi condividono le stesse indicazioni regolatorie EMA/Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dell'inclisiran, l'auto-somministrazione o la somministrazione da parte di un caregiver per via sottocutanea ogni 2 settimane potrebbero avere un impatto sfavorevole sull'aderenza terapeutica. È stato, infatti, riportato che una parte di pazienti cui vengono prescritti gli anticorpi

monoclonali anti-PCSK9 interromperebbe il trattamento entro 6 mesi dalla prima prescrizione<sup>36</sup>. I dati italiani del registro AIFA di monitoraggio indicano, tuttavia, livelli di aderenza per gli anticorpi monoclonali superiori al 90% ad 1 anno dalla prescrizione<sup>37</sup>. La somministrazione di inclisiran 2 volte l'anno da parte del personale sanitario potrebbe, di fatto, risolvere il problema dell'aderenza terapeutica. Inoltre, considerato che la singola somministrazione annuale consente una riduzione del C-LDL di circa il 30%<sup>27</sup>, anche un regime terapeutico annuale potrebbe essere preso in considerazione nel contesto della prevenzione primaria, ad esempio in occasione della somministrazione annuale del vaccino antinfluenzale.

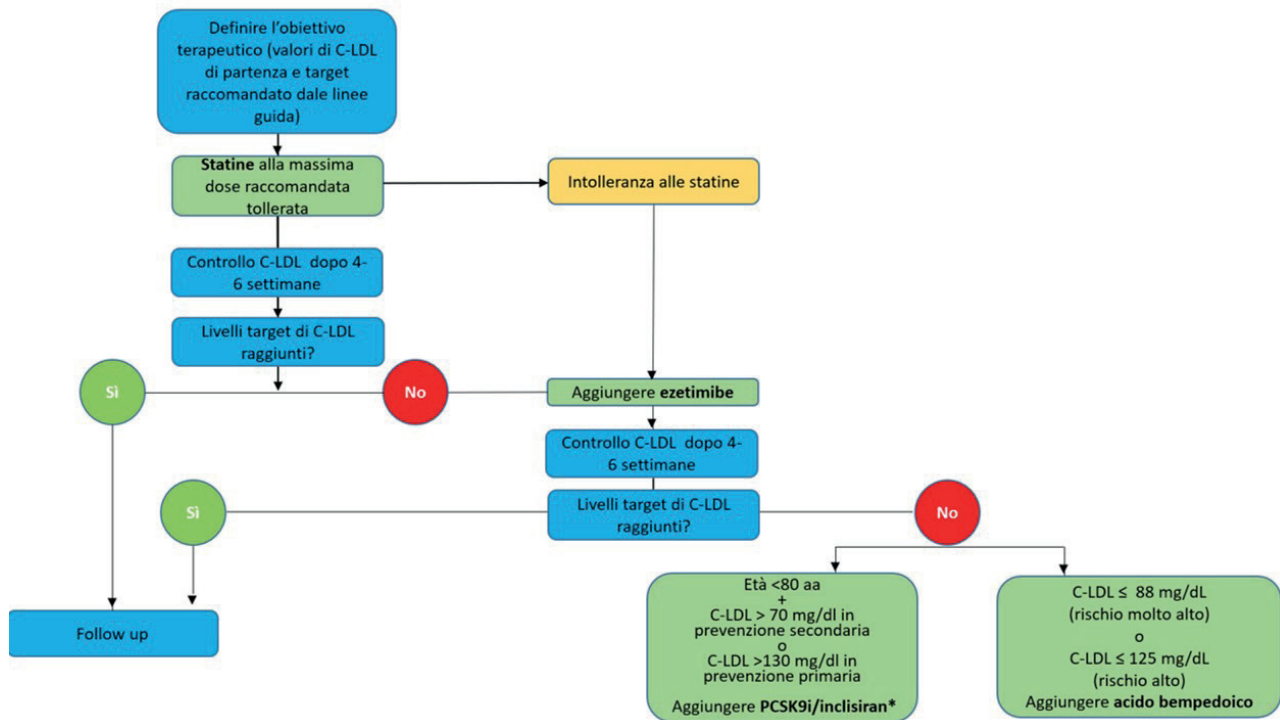
Un fattore che può condizionare l'immediata diffusione di inclisiran nella pratica clinica è rappresentato dal suo rapporto costo/efficacia, unitamente all'attuale indisponibilità di dati di esito clinico. Si deve tuttavia rilevare che, in attesa dei risultati dello studio ORION-4, una metanalisi degli studi ORION-9, -10 e -11 ha stimato che una riduzione media del C-LDL pari a 1.4 mmol/l si traduce in una riduzione attesa di MACE pari al 30%<sup>38</sup>. Questo dato appare del tutto coerente con quanto emerge dalla nota metanalisi dei Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators rispetto agli effetti clinici del trattamento con statine<sup>39</sup>.

In termini di sicurezza del trattamento con inclisiran, anche se gli studi ORION finora pubblicati hanno tutti riportato un favorevole profilo di sicurezza, la durata del trattamento in questi studi era relativamente breve. Lo studio ORION-8 attualmente in corso, estensione degli studi ORION-9, -10 e -11 con una durata massima di ulteriori 3 anni, fornirà informazioni aggiuntive circa la sicurezza di inclisiran.

In definitiva, inclisiran si offre come una nuova opzione terapeutica sicura ed efficace, che potrebbe avere uno specifico razionale di impiego in tutti quei casi clinici in cui l'aderenza alla terapia ipolipemizzante può rappresentare un problema clinico di rilievo (ad esempio, in caso di pazienti che debbono assumere un elevato numero di farmaci, abbiano una limitata autonomia e non sia presente un caregiver). Si deve poi considerare che alcuni pazienti potrebbero preferire un farmaco che richiede una somministrazione semestrale da parte di personale sanitario in occasione di eventuali visite di controllo. Infine, alcune strutture sanitarie potrebbero considerare questa modalità di gestione dell'ipercolesterolemia particolarmente utile per la semplificazione dei percorsi di presa in carico e di gestione clinica di medio-lungo periodo della prevenzione secondaria.

### CONCLUSIONE

La terapia farmacologica basata sul silenziamento genico rappresenta un'importante innovazione in ambito cardiovascolare. Le crescenti evidenze a favore dell'impiego di inclisiran come agente ipolipemizzante con ottima tollerabilità hanno portato all'immissione in commercio di questo farmaco come opzione terapeutica aggiuntiva in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi raccomandati dalle linee guida. In considerazione dei molteplici agenti terapeutici che negli anni si sono affiancati alle statine per il controllo del C-LDL, per un appropriato utilizzo di tutti i farmaci disponibili (Figura 3)<sup>40</sup> è necessario che il singolo clinico abbia competenza e familiarità con l'efficacia<sup>41</sup>, i potenziali effetti indesiderati e le specifiche regolamentazioni per la rimborsabilità di ogni agente potenzialmente utilizzabile<sup>42</sup>.



**Figura 3.** Algoritmo per il trattamento ipolipemizzante nel paziente a rischio cardiovascolare alto e molto alto clinicamente stabile. Per i pazienti con sindrome coronarica acuta fare riferimento al position paper ANMCO sulla gestione dell'ipercolesterolemia in questo specifico contesto clinico<sup>41</sup>.

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9i, inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (anticorpi monoclonali o inclisiran).

\*Inclisiran da preferire in caso di potenziali problemi di aderenza e necessità di semplificazione dei percorsi clinico-assistenziali. Adattata da Colivicchi et al.<sup>40</sup>

## RIASSUNTO

L'attenzione della ricerca volta verso i trattamenti ipolipemizzanti ha portato allo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche mirate a ridurre il rischio cardiovascolare. Il silenziamento genico rappresenta uno degli approcci terapeutici più innovativi per ridurre i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL). Inclisiran è una piccola molecola di acido ribonucleico che interferendo con la sintesi della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), determina una ridotta degradazione dei recettori per il C-LDL mediata da PCSK9 e favorisce l'eliminazione del C-LDL dal

circolo ematico. Diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di inclisiran in termini di riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL (~50%) con un regime terapeutico di 300 mg 2 volte l'anno dopo due dosi iniziali a tempo zero e dopo 3 mesi. L'uso di inclisiran è stato approvato sia dalle agenzie regolatorie americane che europee. In accordo con l'Agenzia Europea del Farmaco, inclisiran è indicato in aggiunta alla massima dose di statina tollerata in adulti con ipercolesterolemia primitiva o dislipidemia mista che necessitano di un'ulteriore riduzione dei livelli di C-LDL.

**Parole chiave.** Colesterolo; Dislipidemia; Inclisiran; PCSK9.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
2. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-143.
5. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic li-

- poproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
6. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89.
7. Colivicchi F, Di Fusco SA, Gulizia MM, et al.; EYESHOT Post-MI Investigators. Risk stratification and secondary prevention post-myocardial infarction: insights from the EYESHOT Post-MI study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22:478-85.
8. Colivicchi F, Abrignani MG, Santi-

ni MS. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):1245-1275.

9. Di Fusco SA, Maggioni AP, Bernelli C, et al. Inclisiran: a new pharmacological approach for hypercholesterolemia. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:375.

10. Abbasi J. Cardiovascular Corner – Stable coronary artery disease, an LDL “vaccine”, and anti-inflammatories. *JAMA* 2020;323:1233-4.

11. Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, et al. Inclisiran in lipid management: a Literature overview and future perspectives. *Biomed Pharmacother* 2021;143:112227.

12. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics – a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med* 2017;376:4-7.

13. Chernikov IV, Ponomareva UA, Chernolovskaya EL. Structural modifications of siRNA improve its performance in vivo. *Int J Mol Sci* 2023;24:956.

14. Maurya R, Bhattacharjee G, Gohil N, et al. Low density lipoprotein receptor endocytosis in cardiovascular disease and the factors affecting LDL levels. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2023;194:333-45.

15. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol* 2022;16:208-19.

16. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. *Mayo Clin Proc* 2020;95:77-89.

17. Brown CR, Gupta S, Qin J, et al. Investigating the pharmacodynamic durability of GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Res* 2020;48:11827-44.

18. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40.

19. Leiter LA, Teoh H, Kallend D, et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019;42:173-6.

20. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-30.

21. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-19.

22. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2020;134:69-73.

23. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al.; ORION Phase III Investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023;44:129-38.

24. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:109-19.

25. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376:41-51.

26. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins. *Circulation* 2018;138:1304-16.

27. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;4:1067-75.

28. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al.; ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1182-93.

29. European Medicines Agency. Leqvio, INN-inclisiran - Summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_en.pdf) [ultimo accesso 14 febbraio 2023].

30. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 13 settembre 2022. Riclassificazione del medicinale per uso umano “Leqvio”. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 231 del 03-10-2022*. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/10/03/231/sg/pdf> [ultimo accesso 14 febbraio 2023].

31. Colivicchi F. L'evoluzione del trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2021;22(4 Suppl 1):45.

32. Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: how widely and when should we use it? *Curr Atheroscler Rep* 2022;24:803-11.

33. Arnold N, Koenig W. PCSK9 Inhibitor wars: how does inclisiran fit in with current monoclonal antibody inhibitor therapy? Considerations for patient selection. *Curr Cardiol Rep* 2022;24:1657-67.

34. Fung V, Graetz I, Reed M, Jaffe MG. Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. *PLoS One* 2018;13:e0191817.

35. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304-14.

36. Hines DM, Rane P, Patel J, Harrison DJ, Wade RL. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors. *Vasc Health Risk Manag* 2018;14:409-18.

37. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2021. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf> [ultimo accesso 6 aprile 2023].

38. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with inclisiran. *Atherosclerosis* 2020;313:76-80.

39. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

40. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22:162-71.

41. De Luca L, Riccio C, Navazio A, et al. Position paper ANMCO: Gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta. *G Ital Cardiol* 2023;24:229-40.

42. Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, et al. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023. doi:101714/0000.39564.