

APPROVAZIONE DI INCLISIRAN PER DISLIPIDEMIA

Il 9/12/2020 EMA ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea per inclisiran (Leqvio®, di Novartis), per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista.

Meccanismo d'azione

Si tratta di un farmaco estremamente innovativo: è un siRNA (*small-interfering RNA*), che inibisce la sintesi di PCSK9, attivando una via naturale di silenziamento selettivo dell'espressione genica. La molecola è stata legata a una N-acetil-galattosamina sintetica, che ne permette l'aumentata adesione alla membrana cellulare degli epatociti con specificità di azione.

Negli epatociti riduce contemporaneamente i livelli di PCSK9 sia intra- che extra-cellulari, causando una sostanziale e protratta diminuzione di LDL-C.

Efficacia

Negli studi registrativi inclisiran ha determinato una **riduzione dei valori di LDL-C di circa il 50%**, simile a quella ottenuta con gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, ma con somministrazione due volte all'anno che potrebbe migliorare l'aderenza al trattamento.

Eventi avversi

Sono stati generalmente simili fra il gruppo inclisiran e il gruppo *placebo*; solo le reazioni nel sito di iniezione sono risultate più frequenti con inclisiran (8.2% vs 1.8%). Tali reazioni erano comunque di solito lievi o moderate, non persistenti e non richiedevano interventi (1,2). È attualmente in corso uno studio per gli esiti CV (3).

Indicazioni

Inclisiran è stato approvato per il **trattamento di adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:**

- in combinazione con una statina ± altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti incapaci di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina;
- da solo o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti intolleranti alle statine, o per i quali una statina sia controindicata.

Modalità di somministrazione

La dose raccomandata è di 284 mg sottocute come dose iniziale, con una seconda somministrazione a tre mesi e poi ogni sei mesi.

Bibliografia

1. Ray KK, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med [2020, 382: 1507-19](#).
2. Raal FJ, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med [2020, 382: 1520-30](#).
3. Stoekenbroek RM, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. Future Cardiol [2018, 14: 433-42](#).

