Inclisiran: un nuovo farmaco per l'ipercolesterolemia

Data 02 luglio 2023
Categoria cardiovascolare

Inclisiran è un nuovo farmaco molto efficace nel ridurre i livelli di LDL colesterolo ma si attendono studi su endpoint clinicirilevanti.

Inclisiran è un nuovo farmaco in grado di ridurre marcatamente i livelli di LDL colesterolo grazie a un peculiare meccanismo d'azione. A livello epatico questo farmaco riduce l'RNA messaggero necessario per la sintesi della proteina PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina ketina di tipo 9) coinvolta nella degradazione dei recettori per le LDL presenti sulla superficie degli epatociti. Questo comporta una maggior captazione del colesterolo LDL e quindi una riduzione dei suoi livelli plasmatici. Per questo motivo l'inclisiran viene definito small-interferin-RNA (siRNA).
Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea: una prima dose di 284 mg è seguita da una seconda dose dopo 3 mesi mentre le dosi successive si somministrano ogni 6 mesi.
È attualmente indicato nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (familiare e non familiare) e nella dislipidemia mista in pazienti già in terapia con una statina non in grado di raggiungere i livelli desiderati di LDL con la dose massima di statina oppure nei pazienti che non tollerano o hanno controindicazioni alla statina.
È a carico del SSN ma solo su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.
Rispetto alle altre terapie disponibili per il trattamento dell'ipercolesterolemia ha il vantaggio della somministrazione (a regime solo 2 volte all'anno).
Vari studi ne hanno valutato l'efficacia. Tra questi ricordiamo lo studio ORION 9 effettuato su soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in cui si ebbe una riduzione del colesterolo LDL di circa il 38% rispetto al basale e gli studi ORION-10 e ORION.11 . Nel primo furono arruolati 1561 pazienti con elevati livelli di LDL (nonostante trattamento massimale con statina) e malattia cardiovascolare; nel secondo furono arruolati 1617 pazienti con rischio cardiovascolare elevato e livelli elevati di LDL (nonostante terapia massimale con statina). In entrambi gli studi si ottenne una riduzione del colesterolo LDL di circa il 50% rispetto al basale. Gli effetti avversi furono simili tra inclisiran e placebo in entrambi gli studi se si eccettua la comparsa di reazioni nel sito di iniezione generalmente di lieve entità.
Si rimane in attesa dei risultati di studi randomizzati che valutino l'efficacia del farmaco su endpoint clinici e la sua sicurezza nel lungo termine.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.

2. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.