

## **INCLISIRAN, ARMA EFFICACE NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

**Gabriello Marchetti**

*Spec. Cardiologia*

*Ospedale Accreditato Villa Laura, Bologna*

*Segretario provinciale ANCE, Bologna*

Sulla base della premessa per cui la maggior parte dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) non riesce a raggiungere gli obiettivi di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) indicati dalle linee guida, è stato condotto uno studio (VICTORION-INITIATE) con Inclisiran somministrato due volte l'anno in aggiunta alle statine (J Am Coll Cardiol. Apr 26, 2024). Inclisiran è un piccolo RNA interferente, primo della sua classe, che inibisce la produzione epatica di PCSK9, aumentando l'espressione epatica del recettore LDL e la clearance delle LDL. Il VICTORION-INITIATE è uno studio randomizzato, multicentrico, prospettico, in aperto che ha confrontato l'efficacia di una strategia di implementazione "Inclisiran First" rispetto alla terapia abituale, statine alla dose massima tollerata, sul colesterolo LDL [LDL-C] in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, malattia coronarica, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica e livelli elevati di colesterolo LDL  $\geq 70$  mg/dl]. Circa un quarto dei pazienti (25,8%) ha riportato una storia di intolleranza alle statine durante lo studio e il 90,0% assumeva statine al basale, principalmente in monoterapia (88,9%). Lo studio prospettico, progettato in modo pragmatico, ha randomizzato i pazienti in rapporto 1:1 a inclisiran (284 mg ai giorni 0, 90, 270 e 330) più terapia abituale rispetto alla sola terapia abituale. Gli endpoint primari erano la variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale e i tassi di interruzione delle statine. Sono stati randomizzati 450 pazienti (30,9% donne, 12,4% neri, 15,3% ispanici); il C-LDL medio al basale era 97,4 mg/dL. Il trattamento con la strategia "inclisiran first" ha prodotto una maggiore percentuale media e una riduzione assoluta dal basale al giorno 330 del colesterolo totale, del colesterolo non-HDL, del colesterolo lipoproteico a densità molto bassa, dei trigliceridi, dell'apolipoproteina B e della lipoproteina(a) [Lp(a)] e un aumento maggiore dal basale al giorno 330 del C-HDL rispetto alla terapia abituale ( $P < 0,001$  per tutti i confronti). I tassi di interruzione delle statine con "inclisiran first" (6,0%) sono stati non inferiori rispetto alle cure abituali (16,7%). Pur se non significativa, la differenza appariva vistosa. A differenza del braccio placebo nei tipici studi clinici sul trattamento dei lipidi, in doppio cieco, nello studio VICTORION-INITIATE, il gruppo di confronto con la terapia abituale rifletteva l'attuale pratica clinica statunitense. I medici curanti avevano libero accesso alle misurazioni dei lipidi dei pazienti e potevano aggiungere o modificare liberamente il trattamento ipolipemizzante durante lo studio. I pazienti presentavano livelli basali di C-LDL superiori a quelli raccomandati dalle attuali linee guida per la gestione dell'ASCVD; tuttavia, pochissimi pazienti, nel braccio di cura abituale, hanno riscontrato un aumento dell'intensità delle statine, nonostante fossero all'interno di uno studio clinico. Un numero maggiore di pazienti in terapia abituale presentava una diminuzione dell'intensità delle statine, o la sospensione delle stesse, rispetto a un aumento della loro intensità. Solo il 12,6% dei pazienti ha ricevuto la terapia di combinazione alla visita di fine studio. Nonostante studi precedenti avessero dimostrato i benefici della terapia di combinazione per la prevenzione secondaria, come IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), che ha ridotto il livello medio di LDL-C da 94 a 53 mg/dL utilizzando una combinazione giornaliera di

simvastatina ed ezetimibe, i pazienti nello studio VICTORION-INITIATE hanno raramente ricevuto una implementazione di questa strategia clinica. Questi risultati suggeriscono che l'inerzia clinica ha portato al sotto-trattamento dei pazienti che ricevevano le cure abituali in questo studio e al conseguente scarso raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL (il 22,2% ha raggiunto C-LDL <70 mg/dL e l'8,9% ha raggiunto C-LDL <55 mg/dL) al giorno 330) nel gruppo usual care. Questi risultati sono in linea con più registri che riportano il raggiungimento degli obiettivi di LDL-C solo in circa il 20% dei pazienti con ASCVD. La somministrazione precoce di inclisiran, nello studio VICTORION-INITIATE, ha mostrato il raggiungimento del target C-LDL in un numero maggiore di pazienti rispetto alla terapia abituale (<70 mg/dL nel 81,8% gruppo inclisiran vs 22,2% gruppo in terapia abituale e <55 mg/dL nel 71,6% gruppo inclisiran vs 8,9% gruppo terapia standard ( $p < 0,001$ )). Inoltre, lo studio rappresenta una delle prime documentazioni di efficacia sulla Lp(a), con un calo del 19,6 % ( $p < 0,001$ ) rispetto alla nota inefficacia delle statine nel modificare questa lipoproteina. I tassi di eventi avversi emergenti dal trattamento e di eventi gravi avversi risultavano simili tra le strategie di trattamento (rispettivamente 62,8% vs 53,7% e 11,5% vs 13,4%). Gli eventi avversi al sito di iniezione e quegli eventi che hanno causato l'interruzione del trattamento si sono verificati più comunemente con "inclisiran first" rispetto alla terapia abituale (rispettivamente 10,3% vs 0,0% e 2,6% vs 0,0%). I dati del mondo reale rivelano un sottoutilizzo delle statine sia durante l'inizio che durante l'aumento della titolazione della terapia. Studi contemporanei mostrano che anche nei pazienti ad alto rischio con ASCVD, meno del 50% continua ad assumere statine dopo il primo anno o riceve l'intensità di statina raccomandata dalle linee guida. Inoltre, molti pazienti ad alto rischio richiedono terapie ipolipemizzanti aggiuntive non statiniche per raggiungere gli obiettivi di C-LDL, come ezetimibe, acido bempedoico e inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), terapie che sono sottoutilizzate anche sulla base di indagini sulla pratica clinica. Inclisiran somministrato due volte l'anno (dopo le dosi iniziali al basale e al giorno 90) da un operatore sanitario è ben tollerato, fornisce riduzioni rapide e durature del C-LDL di un ulteriore ~50% rispetto alla sola terapia ipolipemizzante di base. In conclusione, una strategia di implementazione "inclisiran first" ha portato a una maggiore riduzione del colesterolo LDL rispetto alla terapia abituale, senza scoraggiare l'uso delle statine o sollevare ulteriori problemi di sicurezza.