

Informazioni sul meccanismo d'azione di inclisiran

Cos'è inclisiran?^{1,2}

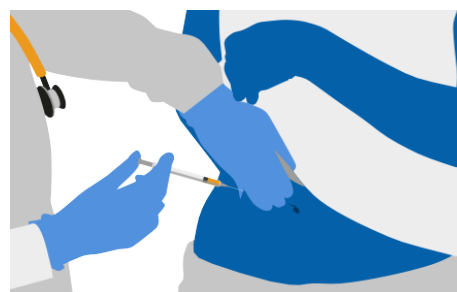
Inclisiran è la prima e unica terapia a base di siRNA (small-interfering - RNA) in grado di ridurre, interferendo con l'RNA messaggero, i livelli di colesterolo a bassa densità (colesterolo LDL, comunemente chiamato "colesterolo cattivo"). I livelli elevati di colesterolo LDL possono causare seri problemi al cuore e al sistema vascolare.

Inclisiran è autorizzato dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agency per il trattamento di pazienti che necessitano di ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo LDL. È indicato negli adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista (condizioni caratterizzate da alti livelli di grassi nel sangue, incluso il colesterolo) in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

Come si usa inclisiran?^{1,2}

Inclisiran è somministrato per via sottocutanea. Dopo la prima iniezione, la dose successiva viene somministrata a distanza di 3 mesi e in seguito ogni 6 mesi. Il farmaco è prescrivibile dallo specialista e la sua somministrazione viene effettuata da un operatore sanitario.

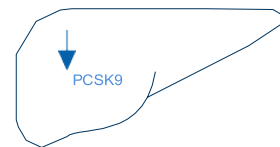


Come funziona inclisiran?

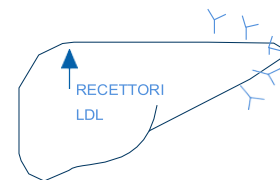
Inclisiran è un piccolo RNA interferente (siRNA) a doppio filamento con un'elevata affinità per il fegato, dove inibisce direttamente il gene che codifica per l'enzima PCSK9, aumentando la capacità del fegato di assorbire il colesterolo LDL. Questo meccanismo porta di conseguenza a una **riduzione dei livelli di colesterolo LDL presente nel sangue**².

Troppo colesterolo "cattivo" nel sangue può essere dannoso, perché aderisce alle pareti interne delle arterie. Questo può portare all'accumulo di depositi di grasso (ateroma o placca aterosclerotica) rendendo più difficile il passaggio del sangue.³

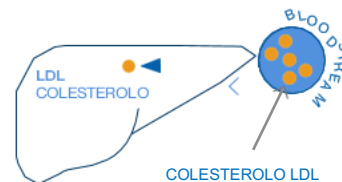
- 1 All'interno della cellula epatica, inclisiran riduce i livelli di una proteina chiamata **PCSK9**, coinvolta nel metabolismo del colesterolo⁴.



- 2 Questo fa aumentare il numero di recettori LDL che si trovano sulla superficie delle cellule epatiche. I recettori delle LDL possono essere considerati come delle "porte d'accesso" alla cellula.⁵

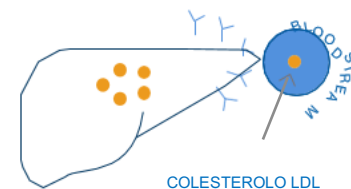


- 3 I recettori LDL (le 'porte' della cellula) permettono al colesterolo LDL di passare dal flusso sanguigno all'interno della cellula epatica.

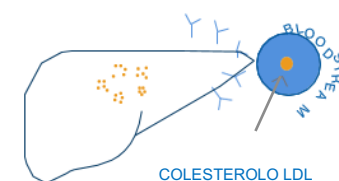


- 4 Più recettori LDL sono presenti sulla superficie delle cellule epatiche più colesterolo LDL viene captato dalle cellule epatiche.

A questo segue una riduzione dei livelli di colesterolo LDL nel sangue, e di conseguenza, l'accumulo di grasso nelle pareti delle arterie viene ridotto.



- 5 Il fegato rimuove quindi il colesterolo LDL dal corpo convertendolo in sali biliari e trasferendo i composti nella bile, dove vengono infine espulsi dall'organismo⁶.



Cos'è e come funziona il siRNA (small interfering RNA)

Il ruolo delle proteine nella malattia

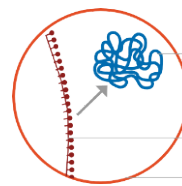
Le proteine sono necessarie per la struttura, la funzione e la regolazione dei tessuti e degli organi del corpo⁷. La sovra o la sottoproduzione di proteine specifiche può svolgere un ruolo importante nello sviluppo di malattie⁸.



Proteina

Produzione di proteine, RNA messaggero e processo di RNAi

L'acido ribonucleico messaggero (mRNA) contiene le istruzioni per produrre proteine all'interno delle cellule. Il processo di interferenza dell'RNA (RNAi) è un meccanismo naturale di silenziamento genico che agisce sull'RNA messaggero (mRNA) per prevenire la produzione di proteine specifiche⁹⁻¹⁰.



Proteina

L'mRNA fornisce all'organismo le istruzioni per produrre le proteine

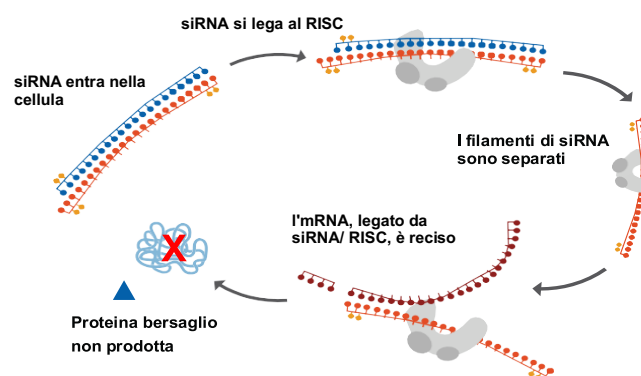
Membrana cellulare

I siRNA sfruttano l'RNAi per regolare la produzione di proteine

I siRNA sono frammenti di RNA a doppio filamento. Nel processo di RNA interference (RNAi), che è un meccanismo naturale di silenziamento genico, i siRNA si legano al RISC (RNA-Induced Silencing Complex), che favorisce il legame tra il siRNA e l'mRNA target, per poi degradarlo⁸⁻⁹. Nel caso di inclisiran, questo meccanismo favorisce il silenziamento del gene che codifica per l'enzima PCSK9, aumentando così la capacità del fegato di assorbire il colesterolo LDL.

I siRNA rappresentano un nuovo approccio farmacologico grazie alla loro efficacia terapeutica e sostenuta nel tempo, oltre che alla loro capacità di agire in maniera precisa sull'mRNA target⁹⁻¹¹. Alcuni siRNA sono stati approvati per il trattamento di malattie rare, tra cui: givosiran per la porfiria epatica acuta, patisiran per l'amiloidosi mediata da transtiretina in pazienti adulti e lumasiran per l'iperossaluria primaria di tipo 1¹¹⁻¹⁵

L'efficacia di inclisiran sulla riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare è in corso di valutazione in due trial clinici che coinvolgeranno più di 30.000 pazienti in tutto il mondo¹²



REFERENZE

1. European Medicines Agency. Leqvio. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>. Last accessed August 2021
2. EMC. Leqvio. Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12039>. Last accessed August 2021
3. British Heart Foundation. High cholesterol – causes, symptoms and treatments. [https://www.bhf.org.uk/informationsupport/risk-factors/high-cholesterol#:~:text=Too%20much%20bad%20cholesterol%20\(non,heart%20attack%20or%20a%20stroke](https://www.bhf.org.uk/informationsupport/risk-factors/high-cholesterol#:~:text=Too%20much%20bad%20cholesterol%20(non,heart%20attack%20or%20a%20stroke). Last accessed August 2021
4. Heart UK. PCSK9 inhibitors. <https://www.heartuk.org.uk/getting-treatment/pcsk9-inhibitors>. Last accessed August 2021
5. Roberts R. Can J Cardiol 2013;29(8):899-901.
6. Heart UK. What is cholesterol. <https://www.heartuk.org.uk/cholesterol/what-is-cholesterol>. Last accessed August 2021
7. US National Library of Medicine: Genetics Home Reference. What are proteins and what do they do? Accessed September 29, 2021. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/howgeneswork/protein>.
8. Tatiparti K, et al. siRNA delivery strategies: a comprehensive review of recent developments. Nanomaterials (Basel). 2017;7(4):77. 3. Castanotto D, et al. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. Nature. 2009;457(7228):426-433.
9. US National Library of Medicine: Genetics Home Reference. How do genes direct the production of proteins? Accessed September 29, 2021 <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/howgeneswork/makingprotein>
10. Stoeckenbroek RM, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. Future Cardiol. 2018;14(6):433-442.
11. GIVLAARI (givosiran) product fact sheet. Alnylam Pharmaceuticals. 2020.
12. ONPATTRO (patisiran) product fact sheet. Alnylam Pharmaceuticals. 2019.
13. OXLUMO (lumasiran) product fact sheet. Alnylam Pharmaceuticals. 2020.
14. LEQVIO prescribing information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2021.
15. Ray KK, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.
16. Raal FJ, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530.

Per maggiori informazioni

Erika Vetrugno
Novartis Farma SpA
Sr. Communications Manager
erika.vetrugno@novartis.com
+393485299498

Rita Tosi
Weber Shandwick
Ufficio stampa IPG_PR
rtosi@webershandwickitalia.it
+393488230715