

## ■ TERAPIA

### SiRna: nuovo fronte nella lotta all'ipercolesterolemia

■ Nicola Miglino

**S**i è parlato di farmaco rivoluzionario e, in effetti, per molti versi lo è. Parliamo di **inclisiran**, la prima terapia a base di *small-interfering Rna* (siRna) per la riduzione del colesterolo Ldl, destinata a definire un nuovo approccio alla gestione dei pazienti con ipercolesterolemia. Si tratta di un piccolo Rna 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 stesso di assorbire il c-Ldl, riducendone i livelli nel sangue.

"Questa molecola è capostipite di una nuova classe di farmaci altamente innovativi che mirano direttamente alla radice della malattia aterosclerotica piuttosto che ai suoi sintomi, grazie a un meccanismo d'azione che permette di ridurre i livelli di colesterolo Ldl non solo in maniera efficace, ma anche sostenuta nel tempo", sottolinea **Pasquale Perrone Filardi**, presidente eletto della Società italiana di cardiologia". "Un passo in avanti importante per raggiungere, in un numero sempre più ampio di pazienti, il goal terapeutico raccomandato dalle nuove linee guida dell'*European atherosclerosis society*".

Il farmaco viene somministrato con due iniezioni all'anno, per via sottocutanea. Dopo la prima iniezione, la dose successiva viene somministrata a distanza di tre mesi e, in seguito, ogni sei. Prescrivibile dallo specialista, la sua somministrazione viene effettuata da un operatore sanitario. «Si tratta di un'innovazione terapeutica che riteniamo abbia il potenziale per superare le attuali sfide all'aderenza e persistenza alla terapia, in quanto il nuovo farmaco comporta anche un vantaggio in termini di posologia rispetto ai farmaci già disponibili, grazie alla somministrazione sottocutanea su base semestrale» dichiara **Furio Colivicchi**, presidente dell'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri. "Nel corso del programma di sviluppo clinico è emersa la sua capacità, quando utilizzato da solo, di ridurre di circa il 50% il c-Ldl".

L'efficacia di inclisiran sulla riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare è in corso di valutazione in due trial clinici che coinvolgeranno più di 30 mila pazienti in tutto il mondo. "Sappiamo già, però, che tutti gli interventi, farmacologici e non, che abbassano il colesterolo migliorano la **prognosi clinica**. Quindi,

ragionevolmente, ci aspettiamo che quello che noi chiamiamo endpoint surrogato, ovvero la riduzione del colesterolo, possa determinare un miglioramento della prognosi dei nostri pazienti: non c'è nessun farmaco che abbia abbassato il colesterolo che non abbia poi prodotto un effetto favorevole in termini di beneficio clinico. Ragionevolmente dovrebbe essere così anche in questo caso, tanto che gli stessi enti regolatori internazionali e nazionali ne hanno autorizzato l'immissione in commercio".

In Italia, inclisiran è **rimborsabile dal Ssn** per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista (condizioni caratterizzate da alti livelli di grassi nel sangue, incluso il colesterolo). Il farmaco è indicato, in aggiunta alla dieta, in associazione a una statina o in associazione a una statina e altre terapie ipolipemizzanti orali in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di c-Ldl 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. Sotto il profilo della sicurezza, gli studi condotti sino a oggi hanno escluso, considerata la lunga durata d'azione del farmaco, danni immunologici, ematologici e della funzionalità epatica. Rimane una possibile reazione locale nel sito di somministrazione del farmaco.