



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Eficacia, beneficio y seguridad de inclisiran

José López-Miranda*



Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, IMIBIC, CIBEROBN, Córdoba, España

Recibido el 17 de julio de 2024; aceptado el 22 de julio de 2024

PALABRAS CLAVE

Inclisiran;
Colesterol-LDL;
PCSK9;
Eficacia;
Seguridad

Resumen La hipercolesterolemia es un agente causal de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en España. La reducción del colesterol LDL (c-LDL) produce una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de eventos cardiovasculares adversos. La terapia dirigida a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ha surgido como una herramienta novedosa para el tratamiento de la hiperlipidemia. Inclisiran es un ARN pequeño de doble cadena, que actúa inhibiendo la transcripción de la PCSK-9 en los hepatocitos, lo que conduce a una reducción marcada y sostenida del c-LDL. En contraste con otras terapias hipolipemiantes, como estatinas, ezetimibe y anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9, inclisiran propone un régimen de dosificación infrecuente de 2 veces al año. Su efecto prolongado representa una ventaja frente al incumplimiento del tratamiento, que es una de las principales causas por las que no se alcanzan los objetivos del c-LDL con la terapia estándar. Esta revisión tiene como objetivo presentar y discutir los datos científicos actuales con relación a la eficacia, a la tolerabilidad y a la seguridad de inclisiran en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se ha demostrado que inclisiran proporciona reducciones significativas a largo plazo en los niveles de c-LDL asociado a disminuciones notables en los niveles de la PCSK9 y otras lipoproteínas aterogénicas con un perfil de efectos secundarios muy favorable similar a placebo. La conveniencia de un régimen de dosificación 2 veces al año promueve la adherencia a la terapia y facilita la consecución de los objetivos del c-LDL. Se espera que los resultados de los ensayos en curso diseñados para determinar su efecto sobre los eventos cardiovasculares aporten más información acerca del beneficio cardiovascular de inclisiran en pacientes con ACVD y en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezmir@uco.es

KEYWORDS

Inclisiran;
LDL-cholesterol;
PCSK9;
Efficacy;
Safety

Efficacy, benefit and safety of inclisiran

Abstract Hypercholesterolemia is a causal factor of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), which is one of the main causes of morbidity and mortality in Spain. The reduction of LDL cholesterol (LDL-C) decreases the risk of ASCVD and adverse cardiovascular events. Targeted therapy for the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) has emerged as a novel tool for the treatment of hyperlipidemia. Inclisiran is a small double-stranded small interfering RNA that acts by blocking PCSK-9 transcription in hepatocytes, leading to a marked and sustained reduction in circulating LDL-C levels. In contrast to other lipid-lowering therapies such as statins, ezetimibe and monoclonal antibodies PCSK-9 inhibitors, Inclisiran proposes an infrequent dosing regimen of twice times a year. Its prolonged effect represents an advantage over non-compliance of the treatment, which is one of the main reasons why LDL-C goals are not achieved with standard therapy. This review aims to present and discuss current scientific data regarding the efficacy, tolerability and safety of Inclisiran in the treatment of hypercholesterolemia. Inclisiran has been shown to provide significant long-term reductions in LDL-C levels associated with notable decreases in levels of PCSK9 and other atherogenic lipoproteins with a highly favourable side effect profile similar to placebo. The convenience of a twice-yearly dosing regimen promotes adherence to therapy and facilitates achievement of LDL-C goals. Results from ongoing trials designed to determine its effect on cardiovascular events are expected to provide further information about the cardiovascular benefit of inclisiran in patients with ACVD and in patients at high cardiovascular risk.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Inclisiran en la reducción de los niveles de colesterol LDL

La eficacia de inclisiran en la reducción del colesterol LDL (c-LDL), inicialmente se evaluó en ensayos clínicos de fase 1 que incluyeron voluntarios sanos con valores de c-LDL superiores a 100 mg/dl. Fitzgerald et al.¹ realizaron un estudio aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo en adultos con c-LDL de 116 mg/dl. Los sujetos fueron aleatorizados 3:1 para recibir una dosis de ALN PCSsc (molécula precursora de inclisiran), con dosis que oscilaban entre 0,015 y 0,400 mg/kg. Los participantes en el grupo de dosis más alta obtuvieron una reducción del c-LDL y de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en el 40 y 70%, respectivamente ($p < 0,001$). Un segundo estudio², publicado 3 años después, incluyó 70 voluntarios entre los 18 y 75 años que fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 para recibir una inyección subcutánea de inclisiran (ALN PCSsc) o placebo en una fase de dosis única ascendente (a una dosis de 25, 100, 300, 500 u 800 mg) o una fase de dosis múltiple (125 mg semanales para 4 dosis, 250 mg cada 2 semanas para 2 dosis y 300 o 500 mg mensuales para 2 dosis, con o sin terapia concurrente con estatinas). En la fase de dosis única, el nivel de c-LDL se redujo significativamente respecto al placebo, al día 84 después de recibir una dosis de inclisiran de 100 mg o más; la diferencia de medias osciló entre el 36,7 y el 50,6%, mientras que la mayor reducción se observó con la dosis de 500 mg de inclisiran. Por su parte, en el grupo de sujetos aleatorizados a la fase de dosis múltiple, se evidenció una disminución significativa de c-LDL, con una diferencia de medias al día 84 después de recibir la primera dosis, que varió entre el 45,1 y 59,7%, para todos los regímenes de inclisiran, excepto para la cohorte que recibió 125 mg

semanales, durante 4 semanas. El efecto sobre el colesterol, la PCSK9 y el c-LDL persistió durante al menos 180 días después del inicio del tratamiento, y hubo poca variación durante un período de 6 meses después de la primera dosis.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se inició el programa ORION, un conjunto de diferentes ensayos clínicos mundiales, cuyo propósito fue evaluar la eficacia de inclisiran en una variedad de individuos, incluidos aquellos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ACVD) e hipercolesterolemia familiar (HF).

El estudio ORION-1 fue un ensayo multicéntrico de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de dosis múltiples ascendentes de inclisiran en pacientes con alto riesgo de ACVD que tenían niveles elevados de c-LDL³. Se aleatorizaron 501 sujetos para recibir una dosis única de inclisiran de 200, 300 o 500 mg o 2 dosis (en los días 1 y 90) comparado con placebo. Desde el día 14 después de la primera inyección se observó un descenso de los niveles de c-LDL. Para el día 30, la reducción de c-LDL osciló entre el 44,5 y el 50,5% por debajo del valor inicial, con todas las dosis de inclisiran probadas. Se observó, además, un nadir aproximadamente al día 60 para los regímenes de dosis única, y al día 150 para el grupo de 2 dosis. Para el régimen de una dosis, la reducción de c-LDL en el día 180 fue del 27,9 al 41,9% en tanto que con placebo se evidenció un aumento del 2,1% ($p < 0,001$). En el día 180, los individuos en el brazo de 2 dosis experimentaron una reducción media en el c-LDL que varió entre el 35,5 al 52,6%, mientras que el grupo placebo tuvo un aumento del 1,8% ($p < 0,001$). Los niveles de la PCSK9 también se redujeron significativamente a los 180 días entre los pacientes que recibieron inclisiran. En el seguimiento de un año del ensayo ORION-1, se demostró que una

dosis única de inclisiran y 2 dosis a los días 1 y 90, redujeron los niveles de c-LDL promediados en el tiempo durante un año en el 29,5-38,7% y el 29,9-46,4%, respectivamente, en función de la dosis. Se mantuvo una reducción del 50% de c-LDL durante al menos 6 meses después de 2 dosis de 300 mg de inclisiran los días 1 y 90. Además, este régimen de 2 dosis de 300 mg de inclisiran produjo la mayor reducción media de c-LDL durante más de un año⁴. Un análisis posterior de este estudio demostró que inclisiran redujo los niveles de c-LDL en un porcentaje similar tanto en diabéticos como en no diabéticos⁵. Lo anterior, representa una ventaja del inclisiran respecto a otras terapias con una duración de acción más corta. La estabilidad relativa en los niveles alcanzados de c-LDL a lo largo del tiempo se puede lograr a pesar de una frecuencia de dosificación prolongada (6 meses), lo que, en teoría, podría atenuar las fluctuaciones a corto plazo en el c-LDL que pueden resultar del uso intermitente de la terapia concurrente con estatinas en sujetos con mala adherencia.

Inclisiran en la hipercolesterolemia familiar

El estudio ORION-9, fue un ensayo clínico de fase 3, doble ciego, que aleatorizó en una proporción de 1:1, a 482 adultos que tenían HF heterocigótica para recibir inclisiran (a una dosis de 300 mg) vs. placebo en el día 1, 90, 270 y 450. En este estudio, el cambio porcentual en el c-LDL desde el inicio hasta el día 510 fue una reducción del 39,7% (IC 95%: -43,7 al -35,7) en el grupo de inclisiran y un aumento de 8,2% (IC 95%: 4,3-12,2) en el grupo de placebo, para una diferencia entre los grupos de -47,9% (IC 95%: -53,5 al -42,3; $p < 0.001$). Adicionalmente, inclisiran se asoció con niveles más bajos de CT, c-no HDL, Apo B, Lp(a) y triglicéridos (TG), junto a valores más altos de c-HDL en comparación con el placebo. Es importante resaltar que en este estudio se encontraron marcadas reducciones en el c-LDL en todos los genotipos de HF⁶.

El estudio ORION-5, por su parte, es un estudio multicéntrico abierto, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 que determinó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de inclisiran en 56 pacientes con HF homocigota (HFHo) y niveles elevados de c-LDL después de la terapia hipolipemiente máxima incluyendo LDL aferesis⁷. El cambio porcentual corregido con placebo en el nivel de c-LDL desde el inicio hasta el día 150 fue -1,68% (IC 95%: -29,19-25,83; $p = 0,90$), y la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos de inclisiran y placebo. Datos preliminares en este subgrupo poblacional se obtuvieron a partir del ORION-2⁸, un estudio piloto multicéntrico en fase 2, de un solo brazo y abierto, en el que 4 sujetos con diagnóstico genético o clínico de HFHo fueron asignados a la terapia estándar más inclisiran 300 mg el día uno y los días 90 o 104 si los niveles medios de la PCSK9 no se suprimieron > 70% en comparación con la línea de base en los días 60 o 90. En este estudio, inclisiran mostró reducciones de c-LDL del 11,7-33,1% en el día 90 y 17,5-37,0% en el día 180 en 3 individuos, mientras que uno de los casos cursó con aumento de c-LDL en los días 90 y 180; no obstante, este último participante también tenía historia de mala respuesta a los 2 inhibidores de la PCSK9 disponibles comercialmente en la actualidad⁸.

Inclisiran en pacientes con enfermedad cardiovascular

El ORION-10 y el ORION-11 fueron 2 ensayos clínicos aleatorizados, fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos⁹. El ensayo ORION-10 se realizó en los EE. UU. e incluyó a 1.561 adultos con ACVD con un nivel de c-LDL ≥ 70 mg/dl, en tanto que el ORION-11 fue conducido en Europa y Sudáfrica e incluyó 1.617 pacientes con ACVD y un nivel de c-LDL ≥ 70 mg/dl o un riesgo equivalente de ACVD, diabetes tipo 2, HF o un riesgo a 10 años de un evento cardiovascular de $\geq 20\%$ según la evaluación de la escala de riesgo de Framingham con un nivel de c-LDL ≥ 100 mg/dl. Los resultados obtenidos en el estudio ORION-10 indicaron un cambio porcentual en el nivel de c-LDL en el día 510 del 1,0% en el grupo de placebo y del -51,3% en el grupo de inclisiran, lo que resultó en una diferencia entre grupos de -52,3% (IC 95%: -55,7 al -48,8; $p < 0,001$). El cambio ajustado en el tiempo en el nivel de c-LDL después del día 90 y hasta el día 540 en comparación con el valor inicial fue del 2,5% con placebo y del -51,3% con inclisiran, para una diferencia de medias entre grupos del -53,8% (IC 95%: -56,2 al -51,3; $p < 0,001$). En el ensayo ORION-11, el cambio porcentual correspondiente en el c-LDL en el día 510 fue del 4,0% en el grupo de placebo y del -45,8% en el grupo de inclisiran, lo cual se tradujo en una diferencia entre los grupos de -49,9% (IC 95%: -53,1 al -46,6; $p < 0,001$). En ambos estudios clínicos inclisiran redujo los niveles de TG y Lp(a), y aumentó los niveles de c-HDL en el día 510. De igual manera, la proporción de pacientes con probabilidad de tener una reducción del 50% en el c-LDL fue mayor en el grupo de inclisiran que en el grupo placebo⁹.

Un análisis *post hoc* de estos ensayos demostró que inclisiran es igual de efectivo en reducir los niveles de c-LDL tanto en pacientes con o sin infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁰, en pacientes con enfermedad cerebrovascular¹¹, con enfermedad polivascular¹² y en pacientes en prevención primaria sin manifestaciones clínicas de ACVD¹³.

Por último, recientemente se ha publicado el estudio VICTORION-INITIATE que evaluó la estrategia de implementación de proporcionar inclisiran inmediatamente después de no alcanzar los objetivos de c-LDL (<70 mg/dl) con estatinas máximamente toleradas en pacientes con ASCVD comparada con la estrategia de tratamiento habitual (*usual care*)¹⁴. La estrategia de «inclisiran primero» condujo a reducciones significativamente mayores del c-LDL (60,0 vs. 7,0%; $p < 0,001$) comparado con la estrategia habitual, mantenidas hasta el final del estudio, sin mayores problemas de seguridad en comparación con la atención habitual. Además, los pacientes que fueron aleatorizados a recibir «inclisiran primero» alcanzaron los objetivos de c-LDL en una mayor proporción que los que recibieron la atención habitual (<70 mg/dl: 81,8 vs. 22,2%; <55 mg/dl: 71,6 vs. 8,9%; $p < 0,001$). Estos hallazgos demuestran la importancia de iniciar inclisiran de forma temprana en el tratamiento de estos pacientes y la necesidad urgente de mejorar la atención habitual de los pacientes con ACVD en los EE. UU.

Estudios en vida real

Hasta la fecha son 4 los estudios en vida real publicados^{15,16,17,18}, la mayoría con múltiples limitaciones metodológicas importantes (diseño retrospectivo, escaso tiempo de seguimiento, tiempo de determinación del c-LDL variable, poblaciones heterogéneas, no estandarización en la determinación del c-LDL, etc.) que puede explicar la gran variabilidad de resultados entre ellos en la reducción media de los niveles de c-LDL (–31,9 al 49%). De ellos podemos destacar 2 estudios. En primer lugar, Padam P et al.¹⁶ realizaron un análisis retrospectivo de los primeros 80 pacientes que recibieron una única dosis de inclisiran en su clínica de lípidos entre el 1 de diciembre de 2021 y el 1 de septiembre de 2022. A los 2 meses del inicio del tratamiento, el valor inicial medio del c-LDL se redujo en un 48,6% (desde $3,5 \pm 1,1$ a $1,8 \pm 1,0$ mmol/l). Por otra parte, los hallazgos obtenidos en el registro nacional de salud de Israel en 503 pacientes muestran que inclisiran reduce eficazmente (40%) el c-LDL en pacientes que reciben tratamiento con inclisiran exclusivamente y del 46% en aquellos con tratamiento concomitante con otros fármacos hipolipemiantes orales¹⁵. Por consiguiente, son necesarios más estudios realizados de forma prospectiva, bien protocolizados y en poblaciones bajo indicaciones en vida real y con un tiempo de seguimiento más largo para obtener conclusiones con mayor nivel de evidencia.

Inclisiran en la prevención de eventos cardiovasculares

Todos los estudios previamente comentados han demostrado claramente que inclisiran, redujo significativamente el c-LDL en ensayos de fase II-III. Sin embargo, aún no se ha establecido si la reducción del c-LDL con inclisiran se traduce en un menor riesgo de eventos cardiovasculares (CV). En este sentido, recientemente se ha realizado el análisis combinado a nivel de paciente de los estudios ORION-9, -10 y -11 incluyó pacientes con HF heterocigótica, ACVD o equivalente de riesgo de ACVD en tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, aleatorizados 1:1 para recibir 284 mg. Inclisiran o placebo los días 1, 90 y posteriormente cada 6 meses durante 18 meses. El criterio de valoración exploratorio preespecificado de eventos cardiovasculares mayores (MACE) incluyó muerte CV, paro cardíaco, IAM no fatal y accidente cerebrovascular fatal y no fatal, evaluados como parte de evaluaciones de seguridad. Entre 3.655 pacientes durante seguidos durante 18 meses en estos estudios, 303 (8,3%) experimentaron un MACE, incluidos 74 (2,0%) IAM mortales y no mortales, y 28 (0,8%) accidentes cerebrovasculares mortales y no mortales. Inclisiran redujo significativamente los MACE compuestos en un 26% (OR: 0,74; IC 95%: 0,58-0,94)¹⁹. Este análisis preliminar concuerda con todos los estudios previos en los que se han observado una reducción paralela y proporcional de los MACE a la reducción de los niveles de c-LDL.

Para demostrar de forma concluyente este hecho se han puesto en marcha una serie de estudios cuyo objetivo final es demostrar el efecto de inclisiran sobre la reducción del riesgo de presentar un MACE en diferentes escenarios y poblaciones (tabla 1).

Para este propósito se está llevando a cabo el ensayo ORION-4, un ensayo fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (NCT03705234), que evaluará los efectos de inclisiran en los resultados clínicos de incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ACVD. El estudio se inició en octubre de 2018 y se estima que su fecha de finalización será en julio de 2026.

El VICTORION-2 PREVENT es un ensayo de fase III para evaluar los beneficios de inclisiran en la incidencia de MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida. El propósito de este estudio es probar la hipótesis de que el tratamiento con inclisiran sódico 300 mg administrado el día 1, mes 3 (día 90) y, a partir de entonces, cada 6 meses, además de la terapia con estatinas de alta intensidad bien tolerada en participantes con ECV establecida, reducirá significativamente el riesgo de presentar un MACE de 3 componentes (3P-MACE) definido como una combinación de muerte CV, IM no mortal y accidente cerebrovascular isquémico no mortal. Este estudio ha incluido a 17.006 pacientes y la fecha prevista de finalización del mismo será en octubre del 2027.

El VICTORION-1 PREVENT es un estudio de fase III diseñado para probar la hipótesis de que el tratamiento con inclisiran sódico 300 mg administrados el día 1, el día 90 y posteriormente cada 6 meses en pacientes con alto riesgo cardiovascular sin un evento previo de ACVD reducirá significativamente el riesgo de MACE de 4 componentes (4P-MACE), definidos como una combinación de muerte CV, IM no fatal, accidente cerebrovascular isquémico no fatal y revascularización coronaria urgente, en comparación con placebo. Se han incluido más de 14.000 pacientes y está prevista su finalización para abril del 2029.

Por último, VICTORION-PLAQUE es un estudio para determinar si el tratamiento con inclisiran, en comparación con el placebo tomado además del tratamiento hipolipemiante habitual con estatinas, puede reducir eficazmente la cantidad total de placa formada en las arterias coronarias, medida mediante angiografía por tomografía computarizada (TC) coronaria desde el inicio al mes 24. Este estudio se lleva a cabo en participantes elegibles con un diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica de las arterias coronarias no obstructiva, con estenosis superiores al 50% y sin eventos cardiovasculares previos. El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de inclisiran en comparación con placebo además de la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada para reducir el volumen total de ateroma coronario evaluado mediante angiografía por TC coronaria desde el inicio hasta el mes 24. Los participantes recibirán 300 mg de inclisiran el día 1, el mes 3 (día 90) y cada 6 meses hasta el mes 21. La duración del estudio es de 24 meses. A los participantes se les realizará una angiografía por TAC al inicio del estudio y en el mes 24 al final de la visita del estudio.

Seguridad

En el ensayo ORION-1³ en un período de seguimiento de 180 días se reportaron eventos adversos graves en el 11% de los participantes que recibieron inclisiran y en el 8% de aquellos que recibieron placebo. Se produjeron reacciones en el sitio de la inyección en el 4 y en el 7% de los pacientes que recibieron una y 2 dosis de inclisiran, respectivamente. Los eventos

Tabla 1 Estudios en curso para determinar el efecto de inclisiran sobre la incidencia de eventos cardiovasculares o progresión de la enfermedad arteriosclerótica cardiovascular

Estudio	Población	Intervención	Comparador	Variable principal
ORION-4 NCT03705234	ACVD (N = 16.124)	Inclisiran	Placebo	MACE (muerte por enfermedad coronaria, IM, ACVA isquémico mortal y no mortal, revascularización coronaria urgente)
VICTORION-2 PREVENT NCT05030428	ACVD (N = 17.006)	Inclisiran + estatinas dosis máxima tolerada	Placebo + estatinas dosis máxima tolerada	3P-MACE (muerte CV, IAM y ACVA isquémico no mortal)
VICTORION-1 PREVENT NCT05739383	Pacientes con alto riesgo cardiovascular sin un evento previo CV (n = 14.000)	Inclisiran	Placebo	4P-MACE (muerte CV, IM no fatal y ACVA isquémico no fatal y revascularización coronaria urgente)
VICTORION- PLAQUE NCT05360446	Enfermedad coronaria no obstructiva sin evento CV previo (n = 600)	Inclisiran + estatinas	Placebo + estatinas	Porcentaje de cambio en el volumen de placas de ateroma total determinado por angiografía por TC

ACVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV: eventos cardiovasculares; IAM: infarto agudo de miocardio; TAC: tomografía computarizada.

adversos más comunes (ocurridos en > 2% de los pacientes) fueron mialgia, dolor de cabeza, fatiga, nasofaringitis, dolor de espalda, hipertensión, diarrea y mareos, con incidencias similares en ambos grupos (inclisiran y placebo). Los pacientes con diabetes no tuvieron cambios clínicamente significativos en la HbA1c. El ensayo ORION-3 (estudio de extensión abierto de fase 2 del ensayo ORION-1), por su parte, mostró que, durante 3 años de seguimiento, no hubo cambios en el perfil de seguridad general²⁰.

Un metaanálisis agrupó los datos de los ensayos fase 3 ORION-9, -10 y -11 que se registraron durante el periodo de estudio de 540 días, para un tamaño de n = 3.655 (1.833 participantes asignados a inclisiran y 1.822 participantes asignados a placebo). Se informaron eventos adversos emergentes que llevaron a la interrupción del fármaco en el 2,5% del grupo que recibió inclisiran y en el 1,9% del grupo que recibió placebo. La mayoría de los eventos adversos emergentes fueron leves o moderados; los eventos adversos emergentes del tratamiento en el lugar de la inyección (eritema, hipersensibilidad y prurito local) fueron más frecuentes con inclisiran que con placebo (5,0 vs. 0,7%); entre otros eventos adversos que se presentaron estuvo el empeoramiento del control glucémico (11,6% de los participantes asignados a inclisiran y 11,4% de los participantes asignados a placebo). Algunos eventos no superaron el 10% en los 2 grupos (nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e hipertensión), mientras que otros fueron menores al 5,0% en ambos grupos (dolor de espalda, infección del tracto urinario, diarrea, bronquitis, tos, cefalea, angina de pecho, mareo, osteoartritis, dolor en una extremidad, disnea, aumento de la CPK) en sangre, dolor precordial no cardíaco, influenza, sinusitis, fatiga, arteriopatía coronaria, neumonía, fibrilación auricular, reacción en el sitio de inyección, dolor musculoesquelético, mialgia,

edema periférico, anemia, dolor e insuficiencia cardíaca congestiva). Los eventos adversos graves se informaron en el 20,4% de participantes que recibieron inclisiran y en el 23% de los que recibieron placebo. Se produjo el mismo número de muertes (n = 27) tanto en el grupo de inclisiran como en el de placebo. Las tasas de cáncer nuevo, que empeorara o fuera recurrente fueron menores al 3% en ambos grupos²¹.

Por otro lado, un análisis de los estudios ORION-7 fase 1 y ORION-1 fase 2 evaluó la seguridad del inclisiran en pacientes con daño renal comparativamente con una función renal normal. Se incluyeron 31 sujetos del ORION-7 y 247 del ORION-1 con una función renal en diferentes estadios, que recibieron 300 mg de inclisiran subcutáneo o placebo. La tos (12,5%) fue el efecto adverso más frecuente en la población con una función renal alterada (TFG < 60 ml/min por 1,73 m²), seguido por cefalea (6,3%) y fatiga (6,3%). Se concluyó que el perfil de seguridad del inclisiran fue similar en sujetos con función renal normal y alterada, por lo que no se requiere ajuste de dosis del medicamento en este grupo de pacientes²². De forma similar, según datos provenientes de estudios de farmacocinética no es necesario ajustar la dosis en individuos con disfunción hepática leve a moderada²³.

Eficacia y seguridad a largo plazo

Recientemente se ha realizado un análisis *post hoc* de seguridad que incluyó a los pacientes tratados con 300 mg de inclisiran sódico o placebo en los ensayos completados (ORION-1, -3, -5, -9, -10 y -11) y en curso (ORION-8). Este análisis incluyó a 3.576 pacientes tratados con inclisiran durante un máximo de 6 años y 1.968 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 1,5 años, con 9.982,1 y 2.647,7 pacientes/año de exposición, respectivamente.

Los análisis de las curvas de Kaplan-Meier mostraron que los eventos adversos que fueron graves o llevaron a la interrupción, eventos hepáticos, musculares y renales, diabetes incidente y las elevaciones de CPK o creatinina se produjeron a un ritmo igual entre grupos durante hasta 1,5 años, con tendencias similares que continúan para incluirse más allá de este periodo. Este estudio demostró que el tratamiento a largo plazo con inclisiran fue bien tolerado en una población diversa, lo que respalda la seguridad de incluirse en pacientes con dislipidemia²⁴.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio ORION-8, un ensayo multicéntrico de extensión a largo plazo de los ensayos de fase 2 (ORION-3) y fase 3 (ORION-9, ORION-10 y ORION-11) e incluye 3275 pacientes con ACVD o hipercolesterolemia familiar heterocigótica o equivalente al riesgo de ACVD. En toda la población incluida, el cambio porcentual medio en el colesterol LDL fue del -49,4% (-50,4 a -48,3) al final del periodo de seguimiento y tratamiento medio 3,7 años con un máximo de hasta 6 años de tratamiento. Por consiguiente, este estudio nos demuestra que Inclisiran mantiene una eficacia mantenida de reducción del LDL-C a largo plazo (3,7 años de media de tratamiento con máximos de 6 años). En conclusión, este estudio ha demostrado que, inclisiran induce una reducción constante y eficaz del colesterol LDL, con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable a largo plazo²⁵.

Conclusiones

Se ha demostrado que inclisiran proporciona reducciones significativas a largo plazo en los niveles de c-LDL en sangre asociado a disminuciones notables en los niveles de la PCSK9 y otros lípidos aterogénicos con un perfil de efectos secundarios favorable similar a placebo. La conveniencia de un régimen de dosificación 2 veces al año promueve la adherencia a la terapia y facilita la consecución de los objetivos de c-LDL. Este medicamento se ha convertido en una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Como se mencionó previamente, se espera que los resultados de los ensayos en curso diseñados para determinar su efecto sobre los eventos cardiovasculares aporten más información acerca del beneficio cardiovascular de inclisiran en pacientes con ACVD y en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Nuevos horizontes en el tratamiento de la hipercolesterolemia», que ha sido financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, con patrocinio de Novartis.

Conflicto de Intereses

El autor de este artículo (JL-M) declara haber recibido contraprestaciones económicas por la impartición de con-

ferencias y/o la asistencia a reuniones científicas de asesoramiento de laboratorios Sanofi, Amgen, Novartis, Dr. Esteve y Ferrer.

Bibliografía

1. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: A randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383:60–8.
2. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376:41–51.
3. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376:1430–40.
4. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1067–75.
5. Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijnngaard PLJ, et al. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019;42:173–6.
6. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520–30.
7. Raal F, Durst R, Bi R, Tallozy Z, Maheux P, Lesogor A, et al. Efficacy Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024;149:354–62.
8. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijnngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation*. 2020;141:1829–31.
9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–19.
10. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Ray KK, Wright RS, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. *Atherosclerosis*. 2023;386:117354.
11. Koenig W, Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Schwartz GG, Wright RS, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *Am J Prev Cardiol*. 2023;14:100503.
12. Koenig W, Conde LG, Landmesser U, Leiter LA, Ray KK, Schwartz GG, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Polyvascular Disease: Pooled, Post Hoc Analysis of the ORION-9 ORION-10, and ORION-11 Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38:493–503.
13. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: The ORION-11 trial. *Eur Heart J*. 2022;43:5047–57.
14. Koren MJ, Rodriguez F, East C, Toth PP, Watwe V, Abbas CA, et al. An “Inclisiran First” Strategy vs Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:1939–52.
15. Naoum I, Saliba W, Aker A, Zafrir B. Lipid-lowering therapy with inclisiran in the real-world setting: Initial data from a national health care service. *J Clin Lipidol*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.05.003>.

16. Padam P, Barton L, Wilson S, David A, Walji S, de Lorenzo F, et al. Lipid lowering with inclisiran: A real-world single-centre experience. *Open Heart*. 2022;9.
17. Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N, Kassner U, Schumann F, Axthelm C, et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2023;112:1639–49.
18. Mulder J, Galema-Boers AMH, Roeters van Lennep JE. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. *J Clin Lipidol*. 2023;17:818–27.
19. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: A patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44:129–38.
20. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): Results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:109–19.
21. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1182–93.
22. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:77–89.
23. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol*. 2022;16:208–19.
24. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:2251–61.
25. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res*. 2024;120:1400–10.