

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'INCLISIRAN (LEQVIO®), HYPOCHOLESTÉROLÉMIANT PUISSANT INHIBANT LA SYNTHÈSE DE PCSK9 PAR LA TECHNIQUE INNOVANTE DE L'ARN INTERFÉRENT

SCHEEN AJ (1), WALLEMACQ C (1), LANCELLOTTI P (2)

RÉSUMÉ : L'inhibition de la protéine PCSK9 («Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9») a démontré son intérêt hypocholestérolémiant pour potentialiser les effets des statines. En effet, cette protéine dégrade les récepteurs au LDL au niveau intra-cellulaire et empêche leur recyclage et leur expression à la surface membranaire des hépatocytes. L'inhibition de la PCSK9 permet de réduire de façon majeure les concentrations plasmatiques de cholestérol LDL (LDL-c) chez les patients avec hypercholestérolémie familiale ou avec maladie cardiovasculaire avérée. Deux anticorps monoclonaux bloquant l'action de la PCSK9 sont actuellement commercialisés, l'alirocumab et l'évolocumab. Une autre voie d'approche consiste à bloquer la synthèse de PCSK9. L'inclisiran est un petit ARN interférent (anti-sens) qui interfère avec les ARN messagers impliqués dans la synthèse de la PCSK9. Cet article résume le mode d'action, la pharmacocinétique, l'efficacité, le profil de sécurité, les indications et les conditions de remboursement de l'inclisiran. Ce nouvel agent hypocholestérolémiant est indiqué comme traitement d'appoint chez les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse documentée ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, dont le taux de LDL-c est égal ou supérieur à 100 mg/dl et qui n'atteignent pas les valeurs cibles de LDL-c malgré la prise d'une statine et d'ézétimibe ou sans ces médicaments en cas d'intolérance ou de contre-indication pour l'un d'entre eux.

MOTS-CLÉS : Inclisiran - Hypercholestérolémie - Recommandations - Risque cardiovasculaire - Statine

**INCLISIRAN (LEQVIO®), A POTENT CHOLESTEROL-LOWERING AGENT
BY INHIBITING PCSK9 USING SMALL INTERFERING RNA-BASED
INNOVATIVE THERAPY**

SUMMARY : PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) inhibition has proven its interest to potentiate the cholesterol-lowering effects of statins. Indeed, this protein contributes to the intracellular degradation of LDL cholesterol receptors and thereby reduces their recycling and expression at the hepatocyte membrane. PCSK9 inhibition allows a major and sustained reduction of LDL cholesterol (LDL-c) in patients with familial hypercholesterolaemia or with established cardiovascular disease. Two monoclonal antibodies that inhibit the effect of PCSK9 are currently commercialized, alirocumab and evolocumab. Another approach consists in the inhibition of PCSK9 synthesis. Inclisiran is a novel small interfering RNA-based therapy (anti-sense). By binding to the messenger RNA (mRNA) precursor of PCSK9, inclisiran inhibits the PCSK9 gene expression, resulting in increased hepatocyte recycling and membrane expression of LDL receptors and decreased levels of LDL-c. This article summarizes the mode of action, pharmacokinetics, efficacy, safety profile, indications and reimbursement conditions of inclisiran. This novel cholesterol-lowering drug is indicated as add-on therapy in adults with atherosclerotic cardiovascular disease or with heterozygous familial hypercholesterolaemia in whom LDL-c level is ≥ 100 mg/dl and does not reach target LDL-c levels despite statin and ezetimibe or without statin or ezetimibe in case of intolerance or contra-indication for one of these medications.

KEYWORDS : Inclisiran - Cardiovascular risk - Guidelines - Hypercholesterolaemia - Statin

INTRODUCTION

Le rôle central du cholestérol LDL (LDL-c) dans le développement des maladies cardiovasculaires athéromateuses (MCVA) a largement été confirmé au cours des dernières années sur base d'études parfaitement complémentaires, qu'elles soient épidémiologiques, pharmacocliniques ou encore génétiques de randomisation mendélienne (1). Plus le taux de LDL-c est bas, plus le risque cardiovasculaire (CV) est abaissé et ce, sans qu'un seuil ait pu être démontré en-dessous duquel le bénéfice disparaît. En conséquence, les objectifs en termes de réduction des taux de LDL-c sont devenus de plus en plus stricts au cours des deux dernières décennies,

en particulier chez les patients à très haut risque CV, notamment ceux en prévention secondaire (2, 3).

Le traitement hypolipidémiant doit bénéficier d'une approche personnalisée dans toute la mesure du possible, notamment en fonction du profil de risque CV du patient (4). Le traitement de première intention reste la prescription d'une statine, si possible une statine de bonne puissance à la dose maximale tolérée, à laquelle de l'ézétimibe peut être ajouté si nécessaire. Rappelons que la statine inhibe la synthèse hépatique du cholestérol en bloquant l'enzyme HMG-CoA réductase alors que l'ézétimibe réduit l'absorption intestinale du cholestérol en inhibant une protéine entérocytaire, la protéine Niemann-Pick. Ces deux mécanismes sont donc complémentaires et l'intérêt de cette combinaison a été démontrée, notamment dans l'étude IMPROVE-IT dont les résultats ont été

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine interne, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

rapportés dans la revue en 2015 (5). En cas d'intolérance à un traitement par statine (myalgies), le recours à l'acide bempédoïque, plus sélectif au niveau hépatique épargnant ainsi le muscle squelettique, peut être considéré en pratique clinique, comme discuté dans un article récent dans la rubrique «Le médicament du mois» (6).

Au cours des dernières années, un intérêt tout particulier a été accordé à une protéine hépatocytaire, la PCSK9 («Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9») (7). Cette protéine intervient dans la dégradation intracellulaire du récepteur au LDL-c. Il a été montré que les statines augmentent l'activité de la PCSK9, ce qui peut limiter leur efficacité thérapeutique. L'inhibition de cette protéine permet un recyclage des récepteurs LDL-c et augmente leur migration et leur expression au niveau de la membrane hépatocytaire. Cet effet potentialise donc la captation du LDL-c par les hépatocytes et en diminue les taux circulants potentiellement athérogènes. Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9, en complément au traitement par statines, sont les molécules qui ont démontré le plus grand effet hypocholestérolémiant, avec la mise en évidence d'une réduction proportionnelle du risque de maladies CV ischémiques (8, 9). L'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®) sont commercialisés en Belgique et remboursés chez les patients avec hypercho-

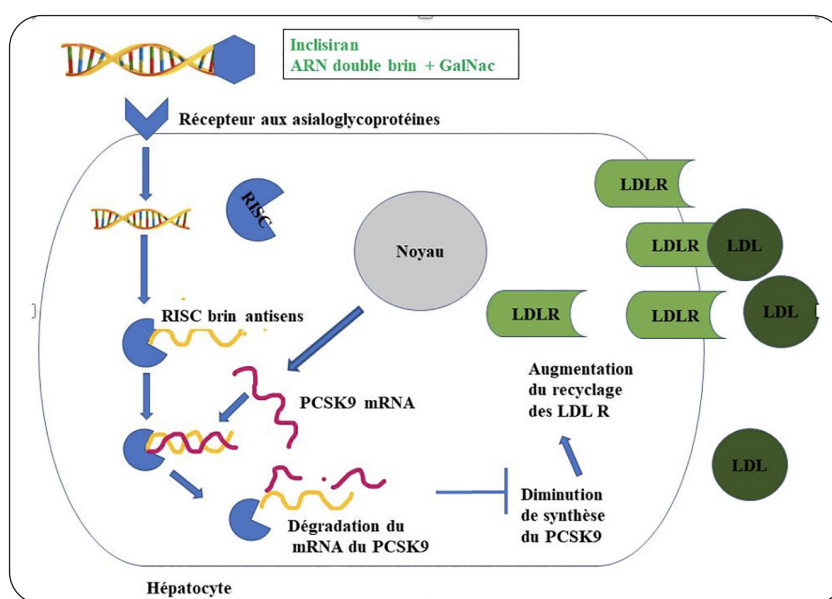
lestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) non contrôlée par un traitement oral maximal toléré. Ces anticorps monoclonaux sont injectés par voie sous-cutanée tous les 15 jours ou tous les mois par le patient (7).

L'objet de cet article est de présenter l'inclisiran (Leqvio®), nouveau traitement de l'hypercholestérolémie au mécanisme d'action original, faisant appel à une thérapie innovante par oligonucléotide (10-12). Ce médicament représente une nouvelle étape dans l'inhibition de la PCSK9 (13).

MÉCANISME D'ACTION

L'inclisiran est un petit ARN double brin interférent (siRNA pour «small interfering RNA») qui inhibe l'expression du gène de la PCSK9. Le mode d'action de l'inclisiran est illustré dans la Figure 1 (11). La molécule d'inclisiran est constituée de deux brins complémentaires d'ARN, l'un étant le brin guide, l'autre le brin passager. Ce double brin d'ARN est conjugué à un trimère de N-acétylgalactosamine (GalNac) qui se lie avidement au récepteur aux asialoglycoprotéines, exprimé de façon prédominante sur les hépatocytes. L'addition de GalNac améliore l'efficacité clinique et la durée d'action, en augmentant l'adhésion à la surface des hépatocytes et la sélectivité hépatique. Une fois dans le

Figure 1. Mode d'action de l'inclisiran. Reproduit de la référence (11)



LDL: Low density lipoprotein, LDLR: Récepteur au LDL, mRNA: ARN messenger, PCSK9: Proprotéine Convertase Subtilisine Kexine de type 9, RISC: RNA induced silencing complex.

cytoplasme, les deux brins se séparent et le brin guide (ou antisens) se lie à un complexe multiprotéique, appelé RISC, appartenant à la voie naturelle de la mise sous silence sélectif de l'expression génique. S'ensuit l'hybridation du brin guide par un ARN messager (mARN) de la PCSK9 aboutissant à la dégradation de ce dernier. Le complexe RISC reste actif après la dégradation du mARN de la PCSK9 et une seule molécule de siRNA peut ainsi interférer avec l'expression de multiples mARN. La dégradation des mARN de la PCSK9 aboutit à une diminution de production et de sécrétion de cette protéine par l'hépatocyte. La diminution des concentrations de la PCSK9 favorise le recyclage des récepteurs au LDL-c présents à la surface des hépatocytes plutôt que leur dégradation lysosomiale. Le nombre de récepteurs au LDL-c et, donc, la captation du LDL-c augmentent, amenant à une diminution importante des concentrations plasmatiques de LDL-c.

DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES/ PHARMACODYNAMIQUES

L'administration de l'inclisiran se fait par voie sous-cutanée. La dose recommandée est de 284 mg une fois tous les 6 mois, à l'exception de la deuxième injection à réaliser 3 mois après la première dose.

Après une administration sous-cutanée unique de 284 mg, les concentrations plasmatiques ont atteint un pic environ 4 heures après l'injection. L'inclisiran se lie, *in vitro*, à 87 % aux protéines et a un volume apparent de distribution d'environ 500 litres. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique de l'inclisiran est d'environ 9 heures. Sur la base des données non cliniques, il s'est avéré que l'inclisiran est fortement et sélectivement absorbé par le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol. L'inclisiran est principalement métabolisé par les nucléases en nucléotides inactifs plus courts de longueur variable. Seize pour cent de l'inclisiran sont éliminés par les reins. L'inclisiran n'est pas un substrat des transporteurs de médicaments courants ni un substrat du cytochrome P450. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été rapportée, y compris avec les statines (12).

Dans une étude clinique de phase I (14), une dissociation a été observée entre les paramètres pharmacocinétiques de l'inclisiran et les effets pharmacodynamiques sur le LDL-c. La distribution sélective de l'inclisiran dans les hépatocytes, où il est incorporé dans le complexe RISC («RNA-Induced Silencing Complex»), se traduit

par une longue durée d'action, bien au-delà de celle prédite d'après la demi-vie d'élimination plasmatique de 9 heures.

L'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique et la clairance de la créatinine n'ont pas influencé de manière significative la pharmacodynamie de l'inclisiran. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients en fonction de ces caractéristiques démographiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (15), ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale quelle que soit la sévérité (16).

EFFICACITÉ CLINIQUE

L'inclisiran a fait l'objet d'un programme d'études cliniques ORION, commençant par l'étude de phase 2 ORION-1 (17). Les trois études majeures de phase 3 sont les études ORION 9/10/11 (18, 19) ([Tableau I](#)). Le design de ces études est identique. Il s'agit d'essais randomisés, en double aveugle, avec un groupe de patients recevant une injection sous-cutanée de 284 mg d'inclisiran aux jours 1, 90, 270 et 450 et un groupe de patients recevant un placebo aux mêmes intervalles de temps. Les patients ont tous une hypercholestérolémie sous traitement par statines à dose maximale tolérée, avec ou sans ézétimibe. L'étude ORION-9 est dédiée aux patients atteints d'HFHe (18). Dans l'étude ORION-10, tous les patients ont une MCVA avérée (19) tandis que dans l'étude ORION-11, ils sont soit également atteints de MCVA (prévention secondaire), soit ont un risque CV considéré comme équivalent (prévention primaire) : diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale ou score de risque Framingham à 10 ans supérieur ou égal à 20 % (19, 20). Les objectifs primaires de ces grands essais d'intervention sont identiques : pourcentage de variation du niveau de LDL-c par rapport à la valeur basale, au jour 510, corrigée par rapport au placebo, et pourcentage de variation moyenne du taux de LDL-c par rapport à la valeur basale entre le jour 90 et le jour 540 en comparaison au placebo (= moyenne de toutes les mesures effectuées au cours de cette période). Les objectifs secondaires sont les variations absolues de concentration de LDL-c, les modifications des autres paramètres lipidiques et les données de sécurité.

Le design unique de ces trois études a facilité les analyses poolées (21). Au total, elles

regroupent 3.660 participants : 1.833 dans le groupe inclisiran et 1.827 dans le groupe placebo. Il n'y pas de différence entre les groupes concernant les caractéristiques cliniques et démographiques à l'entrée dans les études. L'âge moyen est de 64 ans. Dans la population globale, 84,9 % des sujets ont une MCVA avérée et 15,1 % ont un risque équivalent de MCVA. Presque tous les sujets (91,8 %) sont sous statines et 73,8 % sous traitement par statine de haute intensité. La concentration moyenne initiale de LDL-c est de 111 mg/dl. Environ 30 % des sujets recrutés sont diabétiques.

La réduction relative au placebo de LDL-c au jour 510 par rapport à la valeur initiale est de 50,7 % (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : -52,9 à -48,4 %, $p < 0,0001$). La réduction moyenne ajustée en fonction du temps entre le jour 90 et le jour 540 est de 50,5 % par rapport au placebo (IC 95 % : -52,1 à -48,9 %, $p < 0,0001$). La réduction absolue de concentration de LDL-c est de -55,1 mg/dl sous inclisiran par rapport au placebo au jour 510 (IC 95 % : -57,4 à -52,8 mg/dl, $p < 0,0001$). Les résultats sont comparables lors des analyses par sous-groupes de population, y compris en fonction du type de traitement hypolipémiant sous-jacent. L'inclisiran diminue également de manière significative, par rapport au placebo, les niveaux de cholestérol total (-32,4 %, IC 95 % : -33,7 à -31,1), de cholestérol non-HDL (-46,3 %, IC 95 % : -48,1 à -44,5 %) et d'apoB (-41,7 %, IC 95 % : -43,2 à -40,3 %). Les concentrations de lipoprotéine a (Lp(a)), particules reconnues comme athérogènes, sont également réduites alors que celles de cholestérol HDL (HDL-c, anti-athérogène) augmentent. Il n'y a, par contre, pas de modification significative des niveaux de CRP hautement sensible correspondant à l'inflammation de bas grade. Une analyse pré-spécifiée de l'essai ORION-11 a montré une réduction des lipoprotéines athérogènes, importante et soutenue pendant deux années, dans le sous-groupe de patients qui étaient en prévention primaire (20).

Une analyse exploratoire pré-spécifiée intéressante concerne l'effet de l'inclisiran, comparé au placebo, sur les événements CV dans les trois études ORION 9/10/11 (22). Le traitement par inclisiran a été associé à une réduction significative du critère composite MACE (mortalité CV non adjudiquée, arrêt cardiaque, infarctus non mortel, accident vasculaire cérébral mortel ou non : *odds ratio* : 0,74 (IC 95 % 0,58 à 0,94)). Les diminutions des infarctus mortels ou non (OR : 0,80; 0,50 à 1,27) et des accidents vasculaires cérébraux mortels ou non (OR : 0,86; 0,41 à 1,81) n'ont pas atteint le seuil de la signification statistique en raison d'un nombre d'événements trop faible dans ces essais ayant recruté 3.655 patients suivis pendant une durée de 2 ans. Ces données exploratoires encourageantes devront être confirmées et renforcées dans de grands essais cliniques à visée CV de plus longue durée (environ 5 années). ORION-4 («A randomized trial

Tableau I. Résumé des trois études cliniques de phase 3 avec l'inclisiran

Nom de l'étude	Population	N	Durée	Intervention	Objectif principal	Réduction du LDC-c Inclisiran <i>versus</i> placebo
ORION-9 (18)	HeFH Statines à dose maximale tolérée LDL-c > ou = 100 mg/dl	482	18 mois	Inclisiran ou placebo J1, J90, J270, J450	Pourcentage de changement du LDL-c au J510 et variation moyenne de LDL-c entre J90 au J540 par rapport à la valeur basale	À J510 : - 39,7 % <i>versus</i> + 8,2 % Entre J90 et J540 : - 38,1 % <i>versus</i> + 6,2 %
ORION-10	MCVA Statines à dose maximale tolérée LDL-c > ou = 70 mg/dl	1561	18 mois	Inclisiran ou placebo J1, J90, J270, J450	Pourcentage de changement du LDL-c au J510 et variation moyenne de LDL-c entre J90 au J540 par rapport à la valeur basale	À J510 : -51,3 % <i>versus</i> + 1,0 % Entre J90 et J540 : -51,3 % <i>versus</i> + 2,5 %
ORION-11	MCVA Diabète de type 2, HeFH ou score de risque Framingham à 10 ans supérieur ou égal à 20 % Statines à dose maximale tolérée LDL-c > ou = 70 mg/dl	1617	18 mois	Inclisiran ou placebo J1, J90, J270, J450	Pourcentage de changement du LDL-c au J510 et variation moyenne de LDL-c entre J90 au J540 par rapport à la valeur basale	À J510 : - 45,8 % <i>versus</i> + 4,0 % Entre J90 et J540 : - 45,8 % <i>versus</i> +3,4 %

HeFH: hypercholestérolémie familiale hétérozygote. LDL-c: cholestérol LDL. MCVA: maladie cardiovasculaire avérée.

assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease» : ClinicalTrials.gov Identifier NCT03705234) et VICTORION-2P («Study of inclisiran to prevent cardiovascular events in participants with established cardiovascular disease» : ClinicalTrials.gov Identifier NCT05030428) sont actuellement en cours et doivent enrôler 15.000 patients pour un nombre total d'événements CV adjudiqués par un comité d'experts indépendants estimé à 1.600-1.700 événements.

DONNÉES DE SÉCURITÉ

Les effets indésirables sont le plus souvent légers ou modérés et équitablement répartis entre les deux groupes traités par inclisiran ou placebo (**Tableau II**), excepté les réactions au site d'injection qui sont plus fréquentes dans le groupe inclisiran (5 % sous inclisiran *versus* 0,7 % sous placebo). La fréquence des bronchites d'intensité légère à modérée est également un peu plus élevée dans le groupe inclisiran (4,3 % *versus* 2,7 %). On note un peu plus d'arrêts en raison d'effets indésirables sous inclisiran (2,5 %) que sous placebo (1,9 %). Il n'y a pas de différence en termes d'événements indésirables graves et de décès, ni en termes de modification des tests hépatiques, d'altération de la fonction rénale ou d'élévation des CPK. On note une répartition équilibrée des nouveaux cas de diabète entre les deux groupes, observation rassurante lorsqu'on sait que les statines ont été incriminées pour augmenter le risque de développer un diabète *de novo* (23). Les données hématologiques concernant les plaquettes sont également rassurantes et importantes à noter, étant donné que d'autres thérapeutiques basées sur le RNA ont été associées à des thrombopénies. Dans le groupe inclisiran, de faibles titres d'anticorps anti-médicament ont été détectés dans 2,0 à 2,6 % des échantillons en fonction des études, sans différence cependant entre les échantillons de pré-traitement et de post-traitement. Leur présence était souvent transitoire et n'était pas associée à des changements des variables cliniques ou pharmacologiques.

INDICATIONS

L'inclisiran (Leqvio®) a été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) fin de l'année 2020. Il est indiqué chez les

adultes avec hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en combinaison avec une statine ou une association de statine et d'un autre traitement hypolipémiant, chez les patients incapables d'atteindre l'objectif de LDL-c sous une dose maximale tolérée de statine;
- seul ou en association avec d'autres thérapeutiques hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui une statine est contre-indiquée.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Depuis le 1^{er} mai 2022, l'inclisiran (Leqvio®) est remboursé en Belgique comme traitement d'appoint chez les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse documentée (antécédents de maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire ou maladie artérielle périphérique dans le dossier médical) ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), dont le taux de LDL-c est égal ou supérieur à 100 mg/dl et qui n'atteignent pas les valeurs cibles de LDL-c malgré la prise d'une statine et d'ézétimibe, ou sans statine ou ézétimibe quand il y a une intolérance ou une contre-indication pour un de ces médicaments.

Les conditions de remboursement sont donc plus larges que celles qui ont été accordées aux deux anticorps monoclonaux ciblant la PCSK9, l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®), actuellement remboursés uniquement dans la HFHe.

La sécurité et l'efficacité de l'inclisiran n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans ni chez les femmes enceintes ou allaitantes.

INCLISIRAN OU ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PCSK9 ?

Les médecins disposent donc actuellement de deux approches différentes pour bloquer la PCSK9 dans les hépatocytes, soit inhiber son activité par un anticorps monoclonal, soit inhiber sa production en ayant recours à un petit ARN interférent. Se pose donc maintenant la question de savoir quelle approche il convient de privilégier (24).

Pour l'inclisiran, la dose recommandée est de 284 mg, administrée en une seule

Tableau II. Effets indésirables dans trois études de phase 3 avec l'inclisiran

Événements indésirables	Patients, Nombre (%) Inclisiran (n = 1.833)	Patients, Nombre (%) Placebo (n = 1.822)	Risque relatif (IC 95 %)
Tous	1430 (78,0)	1409 (77,3)	1,01 (0,97;1,04)
Nécessitant l'arrêt du traitement	45 (2,5)	35 (1,9)	1,28 (0,83;1,98)
Sérieux	374 (20,4)	419 (23,0)	0,89 (0,78;1,00)
Décès	27 (1,5)	27 (1,5)	0,99 (0,59;1,69)
D'intérêt particulier			
Réactions au site d'injection	91 (5,0)	12 (0,7)	7,54 (4,14;13,71)
Nouveaux cas ou aggravation de diabète	212 (11,6)	207 (11,4)	1,02 (0,85;1,22)
Élévation de la créatinine > ou = 2 mg/dl	36 (2,0)	42 (2,3)	0,85 (0,55;1,32)
Élévation des TGP 3 x la limite supérieure	8 (0,4)	10 (0,5)	0,80 (0,31;2,01)
Élévation des CPK > 5 x la limite supérieure	24 (1,3)	22 (1,2)	1,08 (0,61;1,93)
Concentration de plaquettes < 75.000/mm ³	1 (0,1)	2 (0,1)	0,50 (0,05;5,48)

injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois. Chaque dose de 284 mg est administrée par un professionnel de la santé en utilisant une seule seringue préremplie à usage unique. Les injections sous-cutanées sont donc beaucoup plus espacées avec l'inclisiran qu'avec l'alirocumab et l'évolocumab qui doivent être injectés toutes les 2 ou 4 semaines. Par contre, pour ces anticorps monoclonaux, il s'agit d'auto-injections faites par le patient sans l'intervention d'un professionnel de santé comme c'est recommandé actuellement pour l'inclisiran. Le fait que l'inclisiran soit administré par un professionnel de la santé tous les 6 mois devrait permettre d'améliorer l'observance thérapeutique, point essentiel dans la prise en charge des hyperlipidémies (25).

Par contre, l'inclisiran ne dispose pas encore de résultats issus de grands essais CV contrairement aux deux anticorps monoclonaux, l'alirocumab et l'évolocumab (7). De plus, la sécurité à long terme de ce type de thérapie innovante est moins bien connue. C'est la raison pour laquelle le dernier consensus de l'American College of Cardiology, publié récemment, place les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 en position préférentielle par rapport à l'inclisiran, en attendant les résultats des grands essais CV en cours avec cette dernière approche (26). En Belgique, la position peut être différente puisque l'inclisiran a obtenu le remboursement en prévention secondaire chez des patients ayant déjà une maladie athéromateuse démontrée, contrairement aux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 qui ne sont actuellement remboursés qu'en cas d'HFHe. Cette situation s'explique par le coût élevé de ces médicaments. Le remboursement de l'inclisiran a été obtenu en raison du lien bien

établi entre la réduction du LDL-c et la diminution du risque CV et suite aux négociations budgétaires qui ont pu aboutir entre la firme Novartis qui commercialise l'inclisiran et l'INAMI («Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité»).

CONCLUSIONS

L'inclisiran (Leqvio®) est un petit ARN interférent qui bloque la synthèse de la protéine PCSK9. Ce mécanisme inhibe la dégradation du récepteur au LDL, ce qui favorise son recyclage à la surface membranaire des hépatocytes et, *in fine*, potentialise la captation des LDL-c circulants. Le programme ORION a montré une réduction importante et soutenue des concentrations de LDL-c pendant 2 années avec une injection sous-cutanée tous les 6 mois chez des patients déjà traités par statine à dose maximale tolérée ($\pm$ ézetimibe). Une analyse pré-spécifiée exploratoire a montré une réduction des événements CV majeurs. Ces effets bénéfiques doivent maintenant être confirmés dans de grands essais prospectifs spécifiquement dédiés aux effets CV actuellement en cours, ORION-4 et VICTORION-2P chez des patients avec maladie athéromateuse avérée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459-72.
2. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, et al. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg* 2020;**75**:80-90.

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
4. Scheen AJ, Descamps OS. Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2015;**70**:292-8.
5. Lancellotti P, Pierard LA, Scheen AJ. Syndrome coronarien aigu et traitement hypolipémiant. L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ? *Rev Med Liege* 2015;**70**:450-5.
6. Scheen AJ, Paquot N, Wallemacq C. L'acide bempédoïque (Nilemdo®, Nustendi®), nouveau médicament hypocholestérolémiant. *Rev Med Liege* 2022;**77**:124-31.
7. Descamps OS. Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardio-vasculaire. *Louvain Med* 2018;**137**:497-505.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-22.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097-107.
10. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics - A new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med* 2017;**376**:4-7.
11. Wallemacq CM, De Flines JC, Mathieu FD. Acide bempédoïque et inclisiran: deux nouveaux traitements de l'hypercholestérolémie. *Rev Med Suisse* 2021;**17**:1411-7.
12. Samuel E, Watford M, Egolum UO, et al. Inclisiran: a first-in-class siRNA therapy for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Ann Pharmacother* 2022. doi: 10.1177/10600280221105169.
13. Santos RD, Rocha VZ. Cholesterol lowering with inclisiran: a new chapter in the PCSK9 story book. *Eur Heart J* 2022;ehac656. doi: 10.1093/eurheartj/ehac656.
14. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;**376**:41-51.
15. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol* 2022;**16**:208-19.
16. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, 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.
17. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;**376**:1430-40.
18. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;**382**:1520-30.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507-19.
20. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J* 2022;ehac615. doi: 10.1093/eurheartj/ehac615.
21. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**: 182-93.
22. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2022;ehac594. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.
23. Wallemacq C. Effet diabétogène des statines: balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1454-7.
24. Arnold N, Koenig W. PCSK9 inhibitor wars: how does inclisiran fit in with current monoclonal antibody inhibitor therapy? Considerations for patient selection. *Curr Cardiol Rep* 2022. doi: 10.1007/s11886-022-01782-6.
25. Radermecker RP, Scheen AJ. Comment optimiser le traitement hypolipémiant: ne pas oublier la problématique du défaut d'observance. *Rev Med Liege* 2010;**65**:311-7.
26. Writing C, Lloyd-Jones DM, Morris PB, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1366-418.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, CHU Liège, Belgique. Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be