



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Leqvio

Estensione di indicazione nel trattamento di adolescenti di età ≥ 12 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Autore: Elisabetta Caiazzo

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Luglio 2026

Il 25 giugno 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere positivo raccomandando l'estensione dell'indicazione terapeutica di Leqvio (inclisiran) per il trattamento degli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH). L'indicazione estende l'impiego del medicinale già autorizzato negli adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Leqvio è inclisiran, un farmaco a base di *small interfering RNA* (siRNA) (codice ATC: C10AX16) diretto contro l'RNA messaggero della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). Dopo l'assorbimento selettivo negli epatociti mediante il coniugato N-acetilgalattosamina (GalNAc), inclisiran sfrutta il meccanismo dell'interferenza dell'RNA (*RNA interference*) per degradare l'mRNA di PCSK9, riducendone la sintesi epatica. La conseguente diminuzione dei livelli circolanti di PCSK9 determina un aumento dell'espressione dei recettori epatici per le lipoproteine a bassa densità (LDL-R), favorendo la rimozione del colesterolo LDL dalla circolazione e determinando una riduzione prolungata delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL.

Leqvio è attualmente indicato negli adulti con ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, e, a seguito dell'estensione dell'indicazione, potrà essere utilizzato anche nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con HeFH. Il medicinale è impiegato in associazione a una statina, da sola o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti, nei pazienti che non raggiungono i valori *target* di colesterolo LDL con la dose massima tollerata di statina, oppure in monoterapia o in associazione ad altri farmaci ipolipemizzanti nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali il trattamento con statine è controindicato.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'HeFH è una malattia genetica autosomica dominante, generalmente causata da varianti patogenetiche nei geni *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*, che determinano un'alterata *clearance* delle lipoproteine a bassa densità. La patologia è caratterizzata da concentrazioni elevate di colesterolo LDL fin dall'infanzia ed è associata a un aumento significativo del rischio di aterosclerosi precoce e di eventi cardiovascolari prematuri. Una diagnosi e un trattamento tempestivi sono, pertanto, fondamentali per ridurre il rischio cardiovascolare nel corso della vita.

Nei pazienti pediatrici, la gestione terapeutica prevede modifiche dello stile di vita e della dieta associate al trattamento farmacologico. Le statine rappresentano la terapia di prima linea, mentre ezetimibe può essere aggiunto quando il controllo lipidico è insufficiente. Nei pazienti che non raggiungono gli obiettivi terapeutici sono disponibili anche gli inibitori di PCSK9, quali Repatha (evolocumab) e Praluent (alirocumab), autorizzati anche nella popolazione pediatrica con HeFH. Tuttavia, una quota di pazienti continua a presentare livelli di LDL-colesterolo superiori ai *target* raccomandati, evidenziando la necessità di ulteriori opzioni terapeutiche efficaci e caratterizzate da una somministrazione poco frequente.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione è supportata principalmente dai risultati dello studio ORION-16, uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto in 141 adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con HeFH e livelli elevati di LDL-colesterolo nonostante la terapia ipolipemizzante massima tollerata. I partecipanti sono stati

randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere inclisiran 284 mg oppure placebo ai giorni 1, 90 e 270. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla variazione percentuale del colesterolo LDL dal basale al giorno 330. Inclisiran ha determinato una riduzione media del colesterolo LDL significativamente superiore rispetto al placebo (–29%; IC95% da –36% a –21%; $p<0,0001$), accompagnata da riduzioni di apolipoproteina B, colesterolo non-HDL e colesterolo totale. Il profilo di sicurezza osservato negli adolescenti è risultato coerente con quello già noto nella popolazione adulta. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati cefalea e reazioni nel sito di iniezione, generalmente di intensità lieve o moderata. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza clinicamente rilevanti, supportando un rapporto beneficio/rischio favorevole per l'impiego di inclisiran nei pazienti pediatrici con HeFH. Nel complesso, i risultati dello studio ORION-16 hanno fornito le principali evidenze cliniche a supporto dell'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inclisiran negli adolescenti con HeFH, confermando un profilo beneficio/rischio favorevole in questa popolazione.

Bibliografia

- [Legvio. inclisiran - Opinion on variation to marketing authorisation.](#)
- Olatunji G, Kokori E, Yusuf IA, et al. Inclisiran siRNA technology in the management of dyslipidemia: A narrative review of clinical trials. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(4):102419.
- Wiegman A, Peterson AL, Bruckert E, Defesche JC, Schweizer A, Bergeron J, et al. Efficacy and safety of inclisiran in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia (ORION-16): a two-part, randomised, multicentre clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026;14(3):233-242.