

Воевода М. И.<sup>1</sup>, Гуревич В. С.<sup>2</sup>, Ежов М. В.<sup>3</sup>, Сергиенко, И. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

## ИНКЛИСИРАН – НОВАЯ ЭРА В ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Инклизирин – новый гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез белка PCSK9 с помощью процесса, называемого «РНК-интерференция», и представляющий собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc) – лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами. Попадая в гепатоциты, инклизирин вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9. В свою очередь это приводит к усилению захвата циркулирующих липопротеидов низкой плотности (ЛНП) специфическими рецепторами гепатоцитов и соответственно к снижению их концентрации в крови. Эффективность и безопасность применения инклизирана для снижения концентрации холестерина (ХС) ЛНП в крови и влияния на риск развития клинических осложнений атеросклероза были изучены и изучаются в рамках программы ORION, включающей большое число клинических исследований. По результатам выполнения программы в настоящее время показано, что инклизирин эффективно снижает уровень ХС ЛНП и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие клинически значимых неблагоприятных реакций. Важным преимуществом инклизирана по сравнению с другими липидснижающими препаратами является режим его введения – 2 раза в год, позволяющий значительно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность гиполипидемической терапии.

*Ключевые слова* Гиполипидемическая терапия; холестерин липопротеидов низкой плотности; атеросклероз; инклизирин; фармакотерапия; кардиология

*Для цитирования* Voevoda M.I., Gurevich V.S., Ezhov M.V., Sergienko I.V. Inclisiran – a new era in Lipid-Lowering Therapy. *Kardiologiya*. 2022;62(6):al-aq. [Russian: Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклизирин – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):al-aq

*Автор для переписки* Воевода Михаил Иванович. E-mail: mvoevoda@ya.ru

В многочисленных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях установлено, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является основным этиопатогенетическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований, использование статинов является «золотым стандартом» терапии для снижения уровня ХС ЛНП [1]. Однако данные клинической практики показали, что значительное число пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском не достигают целевых уровней ХС ЛНП при терапии статинами либо из-за непереносимости высокоинтенсивного режима лечения, либо из-за того, что у них очень высокие исходные уровни ХС ЛНП. Кроме того, значительное число пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском не соблюдают необходимого режима терапии, что особенно важно, учитывая необходимость пожизненного приема гиполипидемических препаратов [2–5]. Перечисленные обстоятельства обусловили необходимость поиска новых подходов к контролю за уровнем ХС ЛНП.

Принципиально новое направление в повышении эффективности гиполипидемической терапии открылось после выяснения роли белка – пропротеинконвертазы

субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) – в регуляции содержания ЛНП в крови, реализуемой с «регуляцией» через деградацию рецептора ЛНП в составе комплекса с PCSK9 и ЛНП после интернализации внутрь гепатоцита и предотвращение его повторного поступления на поверхность клетки, обращенную к кровотоку [6, 7]. Отсутствие в составе комплекса рецептора с ЛНП белка PCSK9 дает возможность рецептору повторно поступать на поверхность клетки, что существенно повышает эффективность захвата ЛНП гепатоцитами. Выяснение этого механизма привело к разработке блокаторов PCSK9 на основе технологии моноклональных антител, связывающих циркулирующий в крови PCSK9, эффективно снижающих уровень ХС ЛНП и риск прогрессирования атеросклероза [8]. В настоящее время убедительно продемонстрировано, что ингибирование PCSK9 с помощью моноклональных антител приводит к увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов и повышает эффективность удаления ЛНП из кровотока [8–10]. Помимо влияния на уровень ХС ЛНП, ингибиторы PCSK9 оказывают и плейотропные атеропротективные эффекты [11].

Демонстрация эффективности ингибирования циркулирующего PCSK9 в отношении снижения уровня ХС ЛНП и снижения риска развития сердечно-сосудистых

осложнений атеросклероза обусловила актуальность дальнейшего поиска еще более эффективных подходов, обладающих преимуществами по сравнению с традиционной терапией статинами и моноклональными антителами [12, 13]. Кроме того, PCSK9 обладает различными функциями, не связанными с его участием в липидном гомеостазе, которые могут быть определены как особые эффекты белка. Они включают участие PCSK9 в регуляции работы эпителиального натриевого канала, регенерации печени, поддержании целостности поджелудочной железы и гомеостазе глюкозы, противовирусной активности, противомаларийной активности, регуляции различных клеточных сигнальных путей, дифференцировке корковых нервов, апоптозе нейронов и болезни Альцгеймера [14].

Учитывая, что бóльшая часть циркулирующего PCSK9 синтезируется почти исключительно в гепатоцитах, усилия по разработке новых препаратов в первую очередь были направлены на разработку технологий блокирования его синтеза преимущественно в этих клетках [15]. В последние годы в этом направлении достигнут существенный прогресс, и в настоящее время разрабатываются или находятся на стадии испытаний несколько перспективных методов лечения. Один из этих методов лечения, который показал себя многообещающим на различных этапах клинических испытаний, включает малые интерферирующие РНК (миРНК). МиРНК избирательно подавляют трансляцию комплементарных целевых матричных РНК (мРНК), образуя РНК-индуцированные комплексы глушения (RISC) [16, 17]. Поскольку использование миРНК в качестве терапевтических препаратов является одной из самых «молодых» фармакологических технологий, мало известной широкой врачебной аудитории, рассмотрим ее принципиальные моменты.

### Малые интерферирующие РНК (миРНК)

Механизм регуляции экспрессии генетической информации, называемый РНК-интерференцией (RNAi), представляет собой естественный эндогенный процесс, который наблюдается в большинстве эукариотических клеток. Он подавляет посттранскрипционную экспрессию как чужеродных (вирусы), так и в ряде случаев собственных генов [18], и реализуется с помощью небольших двухцепочечных молекул РНК (19–25 п.н.), называемых миРНК. В естественных условиях миРНК образуются из более крупных предшественников двуцепочечной РНК путем ее расщепления ферментом Dicer, который является рибонуклеазой, специфичной для двуцепочечной РНК. МиРНК далее включается в состав РНК-белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex), в котором происходит разделение смысловой

и комплементарной цепей миРНК и разрушение смысловой цепи [19–21]. Освободившийся одноцепочечный фрагмент РНК, комплементарный таковому РНК целевого гена, в составе комплекса RISC находит его, и весь комплекс разрушается эндонуклеазой комплекса RISC – Argonaute 2 (AGO2), играющей ключевую роль в ингибировании трансляции записанной в мРНК информации о структуре кодируемого соответствующим геном белка [22, 23]. В результате не происходит синтеза белка, кодируемого целевым геном.

Технология РНК-интерференции (RNAi) используется для решения большого числа исследовательских и прикладных задач в различных областях биологии и медицины. Одним из самых интересных направлений является ее использование для управления экспрессией генов в лечебных целях. В настоящее время наиболее успешным примером ее терапевтического применения служит ингибирование экспрессии гена, кодирующего белок PCSK9, для снижения уровня ХС ЛНП с помощью препарата инклизиран.

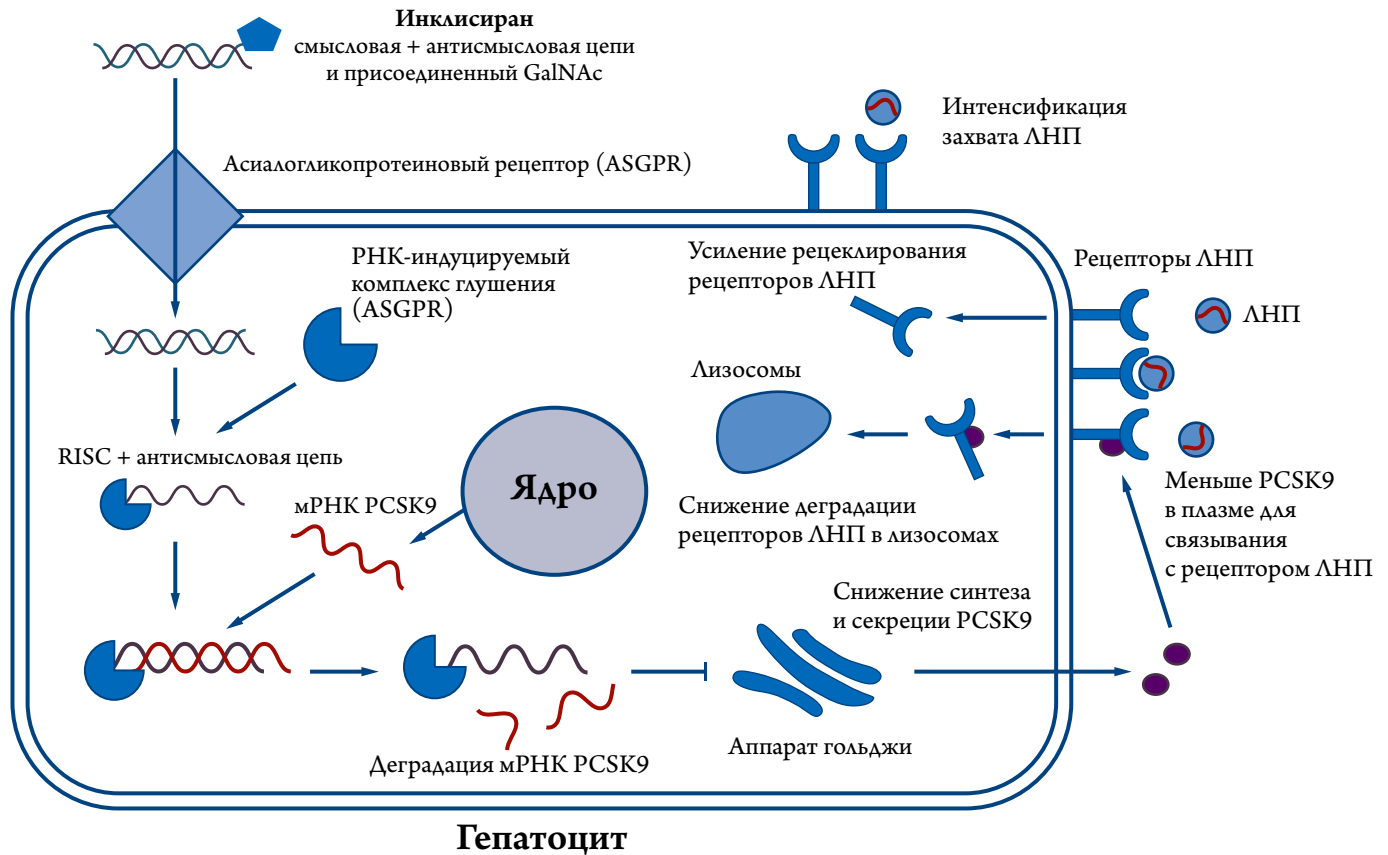
### Инклизиран

Инклизиран представляет собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc), – лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами.

Инклизиран является миРНК, специфически связывающейся с матричной РНК, транскрибирующей последовательность гена, кодирующего PCSK9. Присоединенный GalNAc обеспечивает чрезвычайно эффективный захват препарата гепатоцитами за счет высокого уровня экспрессии асиалогликопротеинового рецептора на их клеточной мембране [24, 25]. Соответственно в отличие от моноклональных антител – ингибиторов PCSK9 – инклизиран эффективно снижает как внеклеточную, так и внутриклеточную концентрацию этого белка. Схематически механизм действия препарата представлен на [рис. 1](#) (адаптировано по [26]).

Инклизиран транспортируется в гепатоцит через асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). Затем его антисмысловая цепь связывается с комплексом подавления, индуцируемым РНК (RISC). Далее комплекс RISC с антисмысловой цепью инклизирана связывает матричную РНК (мРНК) PCSK9, что приводит к ее деградации и уменьшению синтеза белка PCSK9. Белок PCSK9 обуславливает деградацию в лизосомах рецептора ЛНП. Из-за меньшего количества белка PCSK9 снижается разрушение рецептора ЛНП в лизосомах, и он повторно поступает на поверхность клеточной мембраны гепатоцита, соответственно усиливая выведение из циркуляции ЛНП и снижая уровень ХС ЛНП.

Рисунок 1. Механизм действия инклисирана



Максимальная концентрация инклисирана в плазме крови достигается приблизительно через 4 ч после подкожного введения рекомендуемой дозы (284 мг) и не обнаруживается в крови уже через 48 ч после введения. Таким образом, препарат чрезвычайно быстро попадает в основную точку приложения – гепатоциты. Экспериментальные исследования на обезьянах показали, что период полураспада инклисирана в печени составляет 2000 ч [14]. После подкожного введения вся доза препарата в течение 48 ч полностью доставляется в гепатоциты, и препарат находится там в течение длительного времени.

Объяснением длительности действия препарата служит наблюдение, что RISC-комплекс остается активным даже после того, как произошла деградация мРНК PCSK9; таким образом, одна молекула инклисирана, доставляемая в гепатоцит, может препятствовать экспрессии множества молекул мРНК PCSK9. Это ограничивает трансляцию PCSK9, одновременно снижая синтез и секрецию белка в сосудистое русло, что приводит к значительному снижению уровня ХС ЛНП в сыворотке крови [27].

Присоединение GalNAc увеличило клиническую эффективность и продолжительность действия двухцепочечного олигонуклеотидного компонента инклисирана за счет увеличения адгезии комплекса к клеточной мембране гепатоцитов; через 24 ч после внутривенного введения препарата в сыворотке крови

не было его молекул, что подтверждает эффективный, быстрый и специфический приток инклисирана в гепатоциты [28–30]. Одним из ключевых преимуществ, связанных с таким механизмом действия препарата, является то, что он будет уменьшать воздействие препарата на другие органы, кроме печени. Кроме того, линейная зависимость между дозой и эффективностью наблюдалась при замене молекул в олигонуклеотидных цепях фосфоротиоатом, 2'-О-метилнуклеотидами и 2'-О-фторнуклеотидами, приводящей к повышению молекулярной стабильности препарата [28]. В ранних экспериментах на мышах было показано, что введение инклисирана приводило к быстрому снижению на 70% концентрации как мРНК PCSK9, так и белка, и снижению концентрации ХС ЛНП на 60%, длящемуся в течение нескольких недель [31].

### Клиническая эффективность и безопасность инклисирана

Эффективность и безопасность применения инклисирана для ингибирования экспрессии белка PCSK9 в гепатоцитах, соответствующего снижения концентрации ХС ЛНП в крови и влияния на риск развития клинических осложнений атеросклероза, были изучены в рамках программы ORION, включающей большое число клинических исследований от I до III фазы [32].

На принятие официального разрешения в ряде стран (ЕС, Великобритания, США) о возможности клинического использования препарата инклизиран с целью снижения уровня ХС ЛНП особое влияние оказали результаты завершённых исследований III фазы – ORION-9, -10 и -11.

ОРИОН-9 [33] представляло собой плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке влияния инклизирана на концентрацию ХС ЛНП у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС). В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет. Все пациенты получали максимально переносимую статинотерапию или имели доказанную непереносимость статинов и были рандомизированы либо в группу терапии инклизираном в дозе 300 мг подкожно в 1-й и 90-й дни, и затем каждые 6 мес в течение 540 дней, либо плацебо. В качестве основной первичной конечной точки рассматривался процент снижения уровня ХС ЛНП от исходного к 510-му дню. Всего были обследованы 482 человека, и у пациентов, получавших инклизиран, наблюдалось снижение концентрации ХС ЛНП на 50% по сравнению с исходным уровнем.

ОРИОН-10, -11 [34] представляют собой плацебо-контролируемые двойные слепые многоцентровые рандомизированные исследования с участием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ORION-10, США, 1561 человек; ORION-11, ЕС и Южная Африка, 2991 человек). В исследование ORION-11 были включены также пациенты с эквивалентами сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза – сахарный диабет 2-го типа, СГХС, 10-летний риск сердечно-сосудистого заболевания  $\geq 20\%$  по Фрамингемской шкале. Пациенты имели повышенный уровень ХС ЛНП (выше целевого) на фоне максимально переносимой статинотерапии либо непереносимость статинов. Режим введения инклизирана и конечные точки были такие же, как в исследовании ORION-9. В обоих исследованиях получено сопоставимое снижение уровня ХС ЛНП в группе, получавшей инклизиран, на 510-й день по сравнению с исходным уровнем – 52,3 и 49,9% соответственно. В группе плацебо снижения уровня ХС ЛНП не наблюдалось. На фоне введения инклизирана на 510-й день наблюдалось снижение уровня PCSK9 на 69,8 и 63,6% в двух исследованиях соответственно. Кроме того, инклизиран снижал уровень липопротеида (а) на 19,5% и триглицеридов на 13,3% [34].

Анализ эффекта инклизирана в подгруппах обследованных пациентов, сформированных на основе таких показателей, как пол, возраст, раса, предшествующая терапия статинами, ее интенсивность, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, метаболического синдрома,

функция почек, не выявил существенных различий между подгруппами в рамках исследования ORION-10, т.е. во всех подгруппах наблюдалось однотипное снижение указанных показателей, и в первую очередь уровня ХС ЛНП, при введении инклизирана.

Мета-анализ исследований ORION-9, -10, -11 в отношении частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений показал ее достоверное снижение на 24% в когорте пациентов, получавших инклизиран, по сравнению с плацебо за период наблюдения 540 дней [35].

Применение инклизирана было относительно безопасным, без клинически значимых побочных эффектов или последствий. В исследованиях III фазы ОРИОН-10 и ORION-11 [34] сообщалось о таких явлениях, как назофарингит, бронхит и артралгия, как в группе инклизирана, так и в группе плацебо. Однако они не были статистически значимыми и были легкой или средней степени тяжести. Следует отметить, что по частоте развития клинически значимых осложнений, включая смертельные случаи, не было существенной разницы между группами инклизирана и плацебо. Единственное зарегистрированное существенное различие между группами вмешательства и плацебо заключалось в нежелательных явлениях в месте инъекции. В исследовании ORION-11 4,7% участников сообщили о неблагоприятной реакции в месте инъекции по сравнению с 0,5% в группе плацебо (отношение рисков 9,4; 95% доверительный интервал 3,4–26,3). При этом реакции в месте инъекции не были стойкими и тяжелыми.

С учетом того, что весь введенный препарат поступает в гепатоциты и находится там в составе RISC-комплекса длительное время, специально были изучены фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность инклизирана у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Уровни ХС ЛНП и PCSK9 в плазме снизились с исходного уровня к 60-му дню исследования во всех группах: ХС ЛНП на 51,9 и 53,2% в группах с нормальной функцией печени и легкой степенью печеночной недостаточности и несколько меньше – на 39,7% в группе с умеренной печеночной недостаточностью, аналогично PCSK9 снизился на 73,9, 70,3 и 38,9% в соответствующих группах. Инклизиран был безопасен и хорошо переносился [36].

Были изучены также фармакодинамические свойства и безопасность инклизирана у лиц с разной выраженностью почечной недостаточности в рамках исследования ORION-7. Уровни PCSK9 снизились на 60-й день в группе с нормальной функцией почек на 68,1%, в группе с легкой степенью почечной недостаточности – на 74,2%, в группе с умеренной степенью – на 79,8% и в группе с тяжелой почечной недостаточностью – на 67,9% по срав-

нению с таковым в группе плацебо. Аналогично уровни ХС ЛНП были значительно снижены по сравнению с таковым в группе плацебо: при нормальной функции почек – на 57,6%; при легкой почечной недостаточности – на 35,1%, при умеренной – на 53,1% и на 49,2% – при тяжелой почечной недостаточности. В целом фармакодинамические эффекты и профиль безопасности инклизирана были подобными у участников исследования с нормальной и нарушенной функцией почек. У этих пациентов не требуется коррекция дозы инклизирана [37].

Таким образом, инклизиран снижает уровень ХС ЛНП и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие серьезных неблагоприятных реакций. В связи с этим данные, полученные в рамках програм-

мы ORION, позволили экспертам Национальной системы здравоохранения Великобритании оценить эффект от применения инклизирана в течение 10 лет как 55 тыс. предотвращенных инфарктов миокарда и инсультов и 30 тыс. предотвращенных смертей [38]. Важным преимуществом инклизирана по сравнению с другими липотропными препаратами является режим его введения – 2 раза в год, позволяющий значительно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность гиполипидемической терапии.

*Конфликт интересов авторами не заявлен.*

**Статья поступила 20.03.22**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Waters DD, Brotons C, Chiang C-W, Ferrières J, Foody J, Jukema JW et al. Lipid Treatment Assessment Project 2: A Multinational Survey to Evaluate the Proportion of Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. *Circulation*. 2009;120(1):28–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838466
4. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, Kastelein J, Drexel H, Horack M et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*. 2016;255:200–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.004
5. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(7):526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(12):1264–72. DOI: 10.1056/NEJMoa054013
7. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, Montalto G, Rysz J, P. Mikhailidis D et al. PCSK9 Inhibition - A Novel Mechanism to Treat Lipid Disorders? *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(21):3869–77. DOI: 10.2174/13816128113199990303
8. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):76–91. DOI: 10.4330/wjcv9.i2.76
9. Watts GF, Chan DC, Dent R, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R et al. Factorial Effects of Evolocumab and Atorvastatin on Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 2017;135(4):338–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025080
10. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan R et al. Effects of PCSK9 Inhibition With Alirocumab on Lipoprotein Metabolism in Healthy Humans. *Circulation*. 2017;135(4):352–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025253
11. Karagiannis AD, Liu M, Toth PP, Zhao S, Agrawal DK, Libby P et al. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018;20(4):20. DOI: 10.1007/s11883-018-0718-x
12. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
13. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):96–118. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.040
14. Banerjee Y, Santos RD, Al-Rasadi K, Rizzo M. Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns? *Atherosclerosis*. 2016;248:62–75. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.018
15. Wittrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16(9):543–52. DOI: 10.1038/nrg3978
16. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–55. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035
17. Bernards R. Exploring the Uses of RNAi – Gene Knockdown and the Nobel Prize. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2391–3. DOI: 10.1056/NEJMp068242
18. Siomi H, Siomi MC. On the road to reading the RNA-interference code. *Nature*. 2009;457(7228):396–404. DOI: 10.1038/nature07754
19. Liu J, Carmell MA, Rivas FV, Marsden CG, Thomson JM, Song J-J et al. Argonaute2 Is the Catalytic Engine of Mammalian RNAi. *Science*. 2004;305(5689):1437–41. DOI: 10.1126/science.1102513
20. Meister G. Argonaute proteins: functional insights and emerging roles. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(7):447–59. DOI: 10.1038/nrg3462
21. Sledz CA, Holko M, de Veer MJ, Silverman RH, Williams BRG. Activation of the interferon system by short-interfering RNAs. *Nature Cell Biology*. 2003;5(9):834–9. DOI: 10.1038/ncb1038
22. Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, Sood AK, Lopez-Berestein G. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;87:108–19. DOI: 10.1016/j.addr.2015.01.007
23. Rand TA, Petersen S, Du F, Wang X. Argonaute2 Cleaves the Anti-Guide Strand of siRNA during RISC Activation. *Cell*. 2005;123(4):621–9. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.020
24. Huang X, Leroux J-C, Castagner B. Well-Defined Multivalent Ligands for Hepatocytes Targeting via Asialoglycoprotein Receptor. *Bioconjugate Chemistry*. 2017;28(2):283–95. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00651
25. Wang N, Tall AR. A New Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circulation Research*. 2017;120(7):1063–5. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310610
26. Cupido AJ, Kastelein JP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. *Cardiovascular Research* (2020) 116, e136–e139; doi:10.1093/cvr/cvaa212
27. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018;27(3):287–94. DOI: 10.1080/13543784.2018.1442435

28. Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA Conjugates: Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2018;28(3):109–18. DOI: 10.1089/nat.2018.0736
29. Nair JK, Willoughby JLS, Chan A, Charisse K, Alam MdR, Wang Q et al. Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society*. 2014;136(49):16958–61. DOI: 10.1021/ja505986a
30. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):389–95. DOI: 10.1007/s40265-021-01473-6
31. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, Racie TS, Bramlage B, Akinc A et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in non-human primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(33):11915–20. DOI: 10.1073/pnas.0805434105
32. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Cicero AFG, Fogacci F, Nikolic D, Sachinidis A et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022;21(1):9–20. DOI: 10.1080/14740338.2022.1988568
33. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805
34. 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. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
35. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018
36. 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. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022;16(2):208–19. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.01.001
37. 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 Clinic Proceedings*. 2020;95(1):77–89. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021
38. Leng G. Radical or not, NICE makes evidence based recommendations. *BMJ*. 2021;375:n2831. DOI: 10.1136/bmj.n2831