

Az inclisiran hosszú távú alkalmazásának hatékonysága és biztonságossága az ORION-8 vizsgálat eredményei alapján

HARANGI MARIANN, DIÓSZEGI ÁGNES

EFFICACY AND SAFETY OF LONG-TERM USE OF INCLISIRAN BASED ON RESULTS OF ORION-8 STUDY

A proprotein konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9) fehérje képződését gátló kis interferáló RNS inclisiran kifejlesztése és bevezetése igazi változást hozott a lipidcsökkentő kezelésben. Az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C) szintjének jelentős csökkentése és az igen kedvező, félévente történő subcutan adagolás a statin- és ezetimibkezelés mellett lehetővé tette a nagyobb arányú célértékelést. Az ORION-8 vizsgálat az ORION-1 és -3, valamint az ORION-9, -10 és -11 vizsgálatok nyílt, kiterjesztett távú folytatásának adatait dolgozta fel, és minden eddiginél nagyobb számú beteg bevonásával és az eddigi leg-hosszabb távú inclisirankezelés hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta. A 3274 bevont betegből 2446 fő fejezte be a 3 éves vizsgálatot, ami több mint 12 000 vizsgált betegévet jelent. Átlagos életkoruk $64,9 \pm 9,9$ év volt, többségük (82,7%) ismert atheroscleroticus érbetegségben szenvedett. Az inclisirankezelés hatására a teljes vizsgálati populációban a kiindulási $2,9 \pm 1,2$ mmol/l-es LDL-C-szint a vizsgálat befejezésekor átlagosan 1,4 mmol/l volt, ami 49,4%-os csökkenést jelent. A csökkenés mértéke az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkezők esetén 51%, míg az érbetegséggel nem rendelkezőknél 42,4% volt, amely eredményeként a célértékelés a két csoportban 79,4% illetve 74,3% volt. A kezelés LDL-C-csökkentő hatékonysága a vizsgálat során nem csökkent. A mellékhatások közül a beadás helyén észlelt bőrreakció az esetek 5,9%-ában jelentkezett. Az 5,5%-ban kimutatott keringő inclisiranellenes autoantitestek nem befolyásolták a kezelés haté-

The development and introduction of small interfering RNA inclisiran that inhibits the formation of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) protein was a significant improvement in lipid-lowering treatment. The marked reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and the very favorable biannual subcutaneous administration added on statin plus ezetimibe treatment resulted in a higher rate of goal achievement. The ORION-8 study assessed the data from the open-label extended continuation of the ORION-1 and -3, and ORION-9, -10, and -11 studies to examine the efficacy and safety of the longest-term inclisiran treatment to date, involving an unprecedented number of patients. Of the 3274 patients enrolled, 2446 completed the 3-year study, representing more than 12,000 patient years studied. The mean age was 64.9 ± 9.9 years, with the majority (82.7%) with known atherosclerotic cardiovascular disease. As a result of inclisiran treatment, baseline LDL-C levels of 2.9 ± 1.2 mmol/l in the overall study population averaged 1.4 mmol/l at study end, representing a reduction of 49.4%. The rate of reduction was 51% in those with known atherosclerotic cardiovascular disease and 42.4% in those without cardiovascular disease, resulting in goal achievement of 79.4% and 74.3% respectively in the two groups. The LDL-C lowering efficacy of treatment was not attenuated during the study. Of the adverse reactions, injection site skin reaction occurred in 5.9% of cases. Circulating anti-inclisiran autoantibodies detected in 5.5% did not

dr. HARANGI Mariann (levelező szerző/correspondent), dr. DIÓSZEGI Ágnes: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék/University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Metabolism; H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: harangi@belklinika.com

Érkezett: 2024. október 30. Elfogadva: 2024. november 20.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0613>

konyságát. Az ORION-8 vizsgálat igazolta az inclisiran tartós, hatékony LDL-C-csökkentő hatását, hosszú távú tolerálhatóságát és biztonságosságát.

**inclisiran,
proprotein konvertáz szubtilizin/
kexin 9,
alacsony denzitású lipoprotein koleszterin,
ORION-8, hosszú távú követés**

affect treatment efficacy. The ORION-8 study demonstrated the permanent and significant LDL-C lowering effect, long-term tolerability and safety of inclisiran.

**inclisiran,
proprotein convertase subtilisin/
kexin type 9,
low-density lipoprotein cholesterol,
ORION-8, Long-term follow-up**

Az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C) szintjének csökkentése a szív- és érrendszeri betegségek kockázatcsökkentésének egyik leghatékonyabb eszköze (1). Az 1980-as években bevezetett statinok nagy lépést jelentettek az LDL-C-csökkentés terén, melyet az ezetimibkezeléssel történő kombinált alkalmazás még hatékonyabbá tett (2, 3). E gyógyszerek hosszú távú alkalmazását azonban a mellékhatások kialakulása a betegek egy részénél korlátozhatja, valamint a maximum 60–65%-os LDL-C-csökkentő hatékonyság következtében a céltértékelés, különösen a nagy és igen nagy cardiovascularis kockázatú betegekre vonatkozó elérendő 1,8, illetve 1,4 mmol/l-es céltértékek esetén igen nagy kihívást jelent (4). Ezért volt hatalmas előrelépés a proprotein konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9) elleni monoklonális antitestek, majd PCSK9 fehérje képződését gátló kis

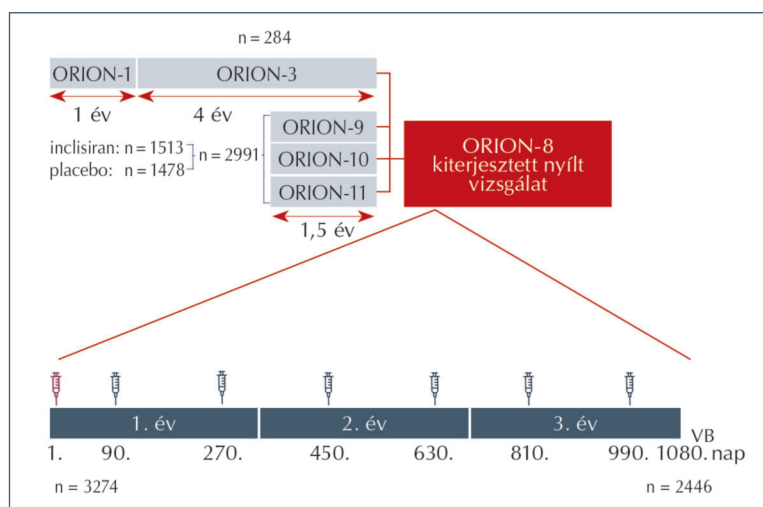
RÖVIDÍTÉSEK

FH: familiáris hypercholesterinaemia
LDL-C: alacsony denzitású lipoprotein koleszterin
PCSK9: proprotein konvertáz szubtilizin/kexin 9

interferáló RNS inclisiran kifejlesztése és bevezetése (5, 6). Az inclisiran félévente, subcutan injekció formájában történő adása kényelmes megoldás a betegek és a kezelőorvos számára is, mely nagy mértékben növelte a beteg-együttműködést, ezzel a hatékony LDL-C-szint-csökkentést és céltértékelést (7). Az inclisiran hosszú távú alkalmazásával kapcsolatban azonban eddig korlátozott mennyiségű adat állt rendelkezésre. A nemrég publikált ORION-8 a korábbi, inclisirannal végzett 2-es és 3-as fázisú klinikai vizsgálatok folytatásaként tervezett, kiterjesztett nyílt vizsgálat volt, mely az inclisiran alkalmazásának hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát értékelte minden eddiginél nagyobb számú atheroscleroticus érbetegségben (koszorúér-betegségben, cerebrovasculáris betegségben vagy perifériás érbetegségben) szenvedő, vagy atheroscleroticus érbetegséggel ekvivalens kockázattal (2-es típusú diabetes mellitusszal, a Framingham Risk Score alapján $\geq 20\%$ 10 éves cardiovascularis esemény kockázattal) rendelkező, illetve familiáris hypercholesterinaemiás (FH) és emelkedett LDL-C-szinttel rendelkező beteg bevonásával (8).

Az ORION-8 vizsgálat felépítése és vizsgálati populációja

Az ORION-8 egy nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálat 13 ország 268 centrumának részvételével. 284 beteg a 2-es fázisú ORION-1 és -3 vizsgálatokból, további 3274 beteg a 3-as fázisú, placebokontrollált ORION-9, -10 és -11 vizsgá-



1. ábra. Az ORION-8 vizsgálat elrendezése. Az ORION-3 vizsgálatban részt vevő betegek az 1. napon nem részesültek gyógyszeres terápiában, csak az ORION-9, -10 és -11 vizsgálatok placeboágán lévő betegek kaptak inclisiraninjekciót, míg ezen vizsgálatok inclisiranágán lévő betegek placeboinjekciót kaptak az 1. napon. A vizsgálat befejezésére az 1080. napon, vagy ≥ 90 nappal az utolsó inclisirandózis beadását követően került sor Wright és munkatársainak módosított ábrája (8). VB: a vizsgálat befejezése

latokból került bevonásra, és e vizsgálatok kiterjesztett, nyílt vizsgálatként folytatódott. Az ORION-9, -10 és -11 vizsgálat placeboágán lévő betegek subcutan inclisiraninjekciót kaptak a vizsgálat 1. napján, míg az inclisiranágon lévő betegek placeboinjekciót kaptak ugyanekkor. Az ORION-3 vizsgálat betegei az 1. napon nem részesültek semmilyen kezelésben. Az első adag beadását követően 3 hónappal, majd ezt követően félévente a betegek subcutan 284 mg inclisirankezelésben részesültek. A vizsgálat az 1080. napon, vagy ≥ 90 nappal az utolsó inclisiran dózis beadását követően fejeződött be. A vizsgálat felépítését az 1. ábra mutatja be.

A 3274 beteg átlagos életkora $64,9 \pm 9,9$ év, 32,3%-uk nő, 67,7%-uk férfi, többségük kaukázusi rasszba tartozik. Az átlagos testtömegindex $30,24 \pm 5,76$ kg/m², harmaduk cukorbeteg, és jelentős a jelenleg vagy korábban dohányzók aránya. Atheroscleroticus érbetegség ismert volt a bevont betegek több mint 80%-ában. A bevonáskor a betegek jellemzően statinkezelésben, több mint kétharmaduk intenzív statinkezelésben részesült. Meglepően alacsony ugyanakkor az ezetimibet szedők aránya. A bevonáskor a teljes populáció LDL-C-szintje $2,9 \pm 1,2$ mmol/l volt, ami az érbetegek esetén alacsonyabb, az ismert érbetegségben nem szenvedők esetén magasabb volt. Az ORION-8 vizsgálat betegpopulációjának főbb jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze. Az ORION-8 vizsgálat átlagos inclisirankezelési ideje 2,6 év volt, ami 8530 betegévet jelent inclisirankezelés mellett. Hozzáadva az eredeti ORION vizsgálatok inclisirankezelés mellett töltött idejét, az átlagos inclisirankezelési idő 3,7 év volt, ami 12 109 betegévet jelent. A maximális inclisirankezelési idő 6,8 év volt. Összesen 2446 beteg fejezte be a teljes 3 éves kezelési periódust.

Az ORION-8 vizsgálat eredményei

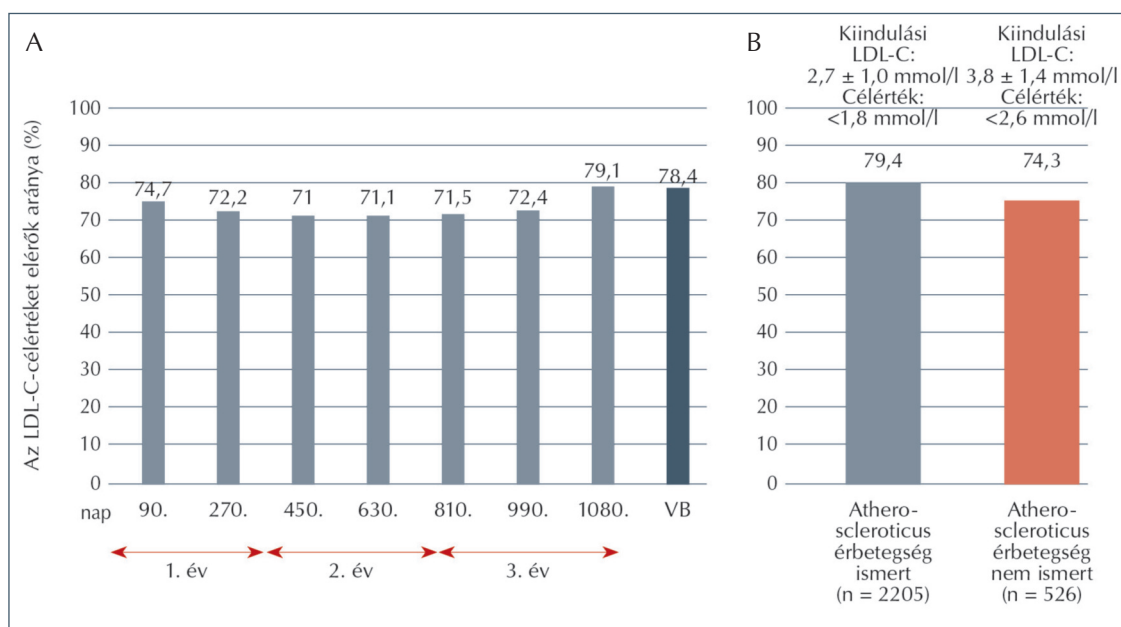
Az LDL-C-célértéket a bevont betegek 74,7%-a már a 90. napon elérte, a célértékelérés a vizsgálat teljes időtartama alatt hasonló mértékűnek bizonyult, és a vizsgálat befejezésekor elérte a 78,4%-ot. Az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkező betegek előre meghatározott célértéke $<1,8$ mmol/l volt, melyet a betegek 79,4%-a ért el, míg az ismert atheroscleroticus érbetegséggel nem rendelkező betegek esetén a $2,6$ mmol/l-es LDL-C-célértéket a betegek 74,3%-a érte el (2. ábra). Az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkező betegek esetén a szigorúbb, $<1,4$ mmol/l célértéket a betegek 66,3%-a érte el. Az ismert atheroscleroticus

1. táblázat. Az ORION-8 vizsgálatba bevont betegek jellemzői. Wright és munkatársainak módosított táblázata (8)

Jellemzők	ORION-8 betegpopuláció (n=3247)
életkor (év), átlag $\pm$ SD	$64,9 \pm 9,9$
65 év feletti életkor, n (%)	1849 (56,5)
férfi nem n (%)	2216 (67,7)
rassz n (%)	
kaukázusi	3041 (92,9)
afroamerikai	188 (5,7)
ázsiai	27 (0,8)
egyéb (nem választott)	18 (0,5)
etnikum (hispán, latin), n (%)	199 (6,1)
atheroscleroticus érbetegség, n (%)	
ismert	2709 (82,7)
nem ismert	565 (17,3)
LDL-C-szint (mmol/l) átlag $\pm$ SD	
teljes betegpopuláció	$2,9 \pm 1,2$
atheroscleroticus érbetegség ismert	$2,7 \pm 1,0$
atheroscleroticus érbetegség nem ismert	$3,8 \pm 1,4$
≥ 1 lipidszökkentő szedése bevonáskor, n (%)	3052 (93,2)
bármely statin, n (%)	2902 (88,6)
nagy intenzitású statin, n (%)	2244 (68,5)
ezetimib, n (%)	544 (16,6)
diabetes mellitus, n (%)	1104 (33,7)
testsúly (kg), átlag $\pm$ SD	$88,2 \pm 19,13$
testtömegindex (kg/m ²), átlag $\pm$ SD	$30,24 \pm 5,76$
dohányzás, n (%)	
jelenleg dohányzó	494 (15,1)
korábban dohányzó	1480 (45,2)
soha nem dohányzó	1291 (39,4)

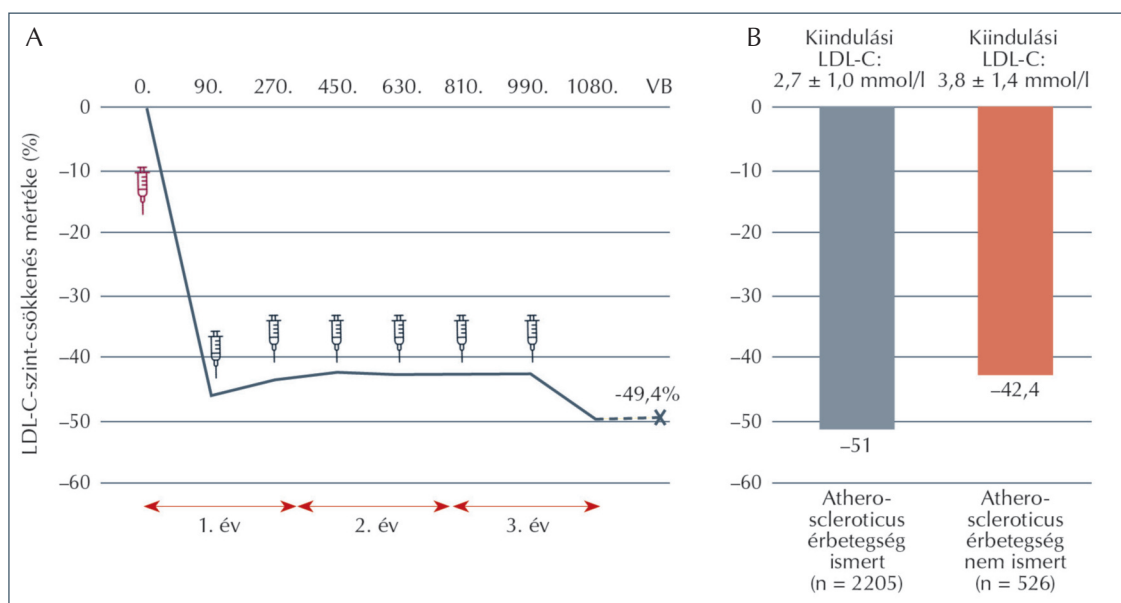
érbetegséggel nem rendelkező betegek esetén a szigorúbb, $1,8$ mmol/l-es LDL-C-célérték elérését a betegek 46,6%-a teljesítette.

A kiindulási LDL-C $2,7 \pm 1,0$ mmol/l a 90. napra 45,8%-kal csökkent, és tartósnak bizonyult, sőt a vizsgálat befejezésekor elérte a 49,4%-ot. Az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkező betegek $2,7 \pm 1,0$ mmol/l-es bevonási LDL-C-szintje 51%-kal, míg az ismert atheroscleroticus érbetegséggel nem rendelkező betegek $3,8 \pm 1,4$ mmol/l bevonási LDL-C-szintje 42,4%-kal csökkent az inclisirankezelés hatására (3. ábra). Az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkező betegek esetén tapasztalt nagyobb arányú LDL-C-szint-csökkenés vélhetően az alacsonyabb kiindulási értékkel magyarázható.



2. ábra. Az LDL-C-célértéket elérő betegek aránya az ORION-8 vizsgálatban a vizsgálati periódus során (A), valamint az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkező és nem rendelkező betegek esetén (B). Wright és munkatársainak módosított ábrája (8)

LDL-C: alacsony denzitású lipoprotein, VB: a vizsgálat befejezése



3. ábra. Az LDL-C-szint csökkenésének mértéke az ORION-8 vizsgálatban a vizsgálati periódus során (A), valamint az ismert atheroscleroticus érbetegséggel rendelkező és nem rendelkező betegek esetén (B). Wright és munkatársainak módosított ábrája (8)

LDL-C: alacsony denzitású lipoprotein, VB: a vizsgálat befejezése

Az összkoleszterinszint átlagosan 1,5 mmol/l-rel (29,5%-kal), a trigliceridszint 0,2 mmol/l-rel (5,1%-kal) csökkent, míg a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-C) szintje 0,1 mmol/l-rel (11%-kal) nőtt a kezelés hatására. A PCSK9, apolipoprotein B, non-HDL-C, és lipopro-

tein(a) szintjének változását ebben a vizsgálatban nem értékelték.

A vizsgálati periódusban jelentkező nemkívánatos események a bevont betegek 77,8%-ánál alakultak ki, míg súlyos nemkívánatos események az esetek 30,2%-ában jelentkeztek, melyek

a betegek 2,4%-ánál vezettek a kezelés felfüggesztéséhez. A vizsgálati időszakban a betegek 5%-a hunyt el. A nemkívánatos események közül a Covid-19-fertőzés, a nem megfelelően kontrollált cukorbetegség és a magas vérnyomás bizonyult a leggyakoribbnak, míg a súlyos nemkívánatos események közül a koszorúér-betegség, a Covid-19-fertőzés és az akut myocardialis infarktus volt a leggyakoribb (2. táblázat).

A beadás helyén lokális bőrreakció az esetek 5,9%-ában jelentkezett, a betegek 5,1%-ában májfunkció-eltérést észleltek. A vizsgálati időszak során a betegség természetes lefolyásának megfelelően 17,8%-ban a cukorbetegség súlyosbodása alakult ki. Major cardiovascularis események kialakulásáról az esetek 9,2%-ában számoltak be.

2945 beteg esetén végeztek keringő inclisiran-ellenes antitest-meghatározást. Az ORION-1 betegeit kivéve az elemzésből az inclisiran-asszociált autoantitestek pozitivitása 162 beteg esetén igazolódott (5,5%), mely 112 betegnél (3,8%) átmenetileg, 50 betegnél (1,7%) tartósan volt kimutatható. Az autoantitest-pozitív betegek esetén az LDL-C-csökkenés mértéke 47,7%, míg az autoantitest-negatív betegek esetén 49,4% volt, ami alapján az inclisirankezeléshez asszociált autoantitestek jelenléte nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát. A nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a kezelés felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos események előfordulási aránya szintén hasonló volt az antitest-pozitív és -negatív betegek esetén.

Az ORION-8 vizsgálat gyakorlati hatásai

A gyakorlati alkalmazás szempontjából az inclisiran félévente történő adagolása előnyt jelent azon betegek számára, akiknél a beteg-együttműködés a gyakoribb gyógyszeradagolás mellett nem megfelelő, azonban ugyanilyen lényeges szempont a tartós LDL-C-csökkentő hatékonyság is, melyet a vizsgálat eredményei alátámasztanak. A lehetséges mellékhatások szintén a betegek érdeklődésének fókuszában vannak, ha lipid-csökkentő kezeléssel van szó. Az inclisirankezelés mellett a napi gyakorlatban a beadás helyén jelentkező bőrreakció (bőrpír, duzzanat, viszketés) ugyan előfordul, de néhány napon belül múló tüneteket okoz, ami nem igényli a kezelés felfüggesztését és a félévenként történő beadás miatt nem okoz érdemi kellemetlenséget a betegeknek (9). Az ORION-8 eredményei összhangban vannak a gyakorlati megfigyelésekkel, a mellékhatások kialakulásának esélye csekély, és a kezelés hosszú távon is biztonságos.

2. táblázat. Az inclisirankezelés során jelentkező nemkívánatos események és súlyos nemkívánatos események az ORION-8 vizsgálat eredményei alapján. Wright és munkatársainak módosított táblázata (8)

Nemkívánatos esemény ≥ 3%	Betegszám: 3247 n (%)
legalább egy nemkívánatos esemény	2548 (77,8)
Covid-19	453 (13,8)
nem kontrollált cukorbetegség	229 (7,0)
magas vérnyomás	229 (7,0)
cukorbetegség	206 (6,3)
ízületi fájdalom	205 (6,3)
húgyúti fertőzés	158 (4,8)
osteoarthritis	149 (4,6)
háti fájdalom	131 (4,0)
nasopharyngitis	110 (3,4)
felső légúti fertőzés	110 (3,4)
pitvarfibrilláció	100 (3,1)
koszorúér-betegség	99 (3,0)

Súlyos nemkívánatos esemény ≥ 1%	n (%)
legalább egy súlyos nemkívánatos esemény	989 (30,2)
koszorúér-betegség	64 (2,0)
Covid-19	49 (1,5)
akut myocardialis infarktus	44 (1,3)
angina pectoris	43 (1,3)
osteoarthritis	36 (1,1)
pitvarfibrilláció	35 (1,1)
tüdőgyulladás	35 (1,1)
Covid-19-tüdőgyulladás	35 (1,1)
halál	33 (1,0)
szívinfarktus	33 (1,0)

A PCSK9-gátló monoklonális antitestek, illetve az inclisirankezelés jelentősége kiemelten fontos FH esetén, az átlagpopulációhoz képest jelentősen nagyobb LDL-C-szint és a gyakran társuló emelkedett lipoprotein(a)- [Lp(a)]-szint miatt (10, 11). Túlsúly, társuló cukorbetegség vagy egyéb genetikai tényező jelenlétében a klinikai képet hypertriglyceridaemia is színezhetheti (12). Kiemelendő, hogy inclisiran (hasonlóan a PCSK9-gátló monoklonális antitestekhez) az LDL-C-szint csökkentése mellett a Lp(a)-szintet is csökkenti, emellett trigliceridszint-csökkentő hatással is rendelkezik, utóbbit az ORION-8 eredményei is alátámasztják (8).

A vizsgálat korlátjaként említhető, hogy a betegek önkéntesen léptek be a kiterjesztett nyílt vizsgálati szakaszba, ami bizonyos fokú szelekciót jelent. A vizsgálatban főként kaukázusi férfiak vettek részt, így a jövőben nagyobb, változatosabb összetételű betegpopulációra is érdemes kiterjeszteni a vizsgálatokat. A placeboág hiánya nehezíti a biztonságosságra, tolerabilitásra és hatékonyságra vonatkozó elemzéseket a nyílt szakra vonatkozóan, ugyanakkor a korábbi, placebokontrollált vizsgálati szakaszokban az LDL-C-csökkenés mértéke érdemben nem különbözött a nyílt szakaszban tapasztalttól.

Az inclisiran hatékonyságát a major cardiovascularis események kockázatának csökkentésében a jelenleg is zajló ORION-4, VICTORION-1 Prevent és VICTORION-2 Prevent vizsgálat hi-vatott igazolni (13).

Következtetések

Az ORION-8 eredményei alátámasztják a fél-évenként adagolt inclisirankezelés hosszú távú, tartós hatékonyságát, kiváló tolerálhatóságát a nagy cardiovascularis kockázatú betegek esetén anélkül, hogy újabb biztonságossági aggályok merültek volna fel. Az eredmények megerősítik az inclisirankezelés alkalmazhatóságát és a nemzetközi irányelvekben elfoglalt helyét a lipidcsökkentő kezelés során. A 2024. január 1. óta érvényes, a korábbinál kedvezőbb finanszírozási feltételek lehetővé teszik a betegek szélesebb körben történő inclisirankezelését az orvosokra háruló többletmunka nélkül, így érdemes gyakrabban gondolnunk az inclisiran alkalmazására, követve a szakmai irányelvek ajánlásait.

Irodalom

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
2. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86:484-93. <https://doi.org/10.2183/pjab.86.484>
3. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02610-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02610-4)
4. 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. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
5. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 inhibitors: Mechanism of action, efficacy, and safety. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19: S31-S46. <https://doi.org/10.3909/ricm19S1S0002>
6. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>
7. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9)
8. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, et al. Inclisiran administration potentially and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res* 2024;120:1400-10. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae109>
9. 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; 24:1657-67. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01782-6>
10. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021;398:1713-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3)
11. Németh Á, Daróczy B, Juhász L, Fülöp P, Harangi M, Paragh G. Assessment of Associations Between Serum Lipoprotein (a) Levels and Atherosclerotic Vascular Diseases in Hungarian Patients With Familial Hypercholesterolemia Using Data Mining and Machine Learning. *Front Genet* 2022;13:849197. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.849197>
12. Berta E, Zsíros N, Bodor M, Balogh I, Lőrincz H, Paragh G, et al. Clinical aspects of genetic and non-genetic cardiovascular risk factors in familial hypercholesterolemia. *Genes* 2022;13(7):1158. <https://doi.org/10.3390/genes13071158>
13. Tokgözoğlu L, Norata GD. ORION-8: one step closer to understanding the safety and efficacy of inclisiran. *Cardiovasc Res* 2024;120:1365-6. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae166>