

Zilebesiran potrebbe essere il primo siRNA per l'ipertensione arteriosa:

lo studio KARDIA-1

Francesco Radico e Raffaele De Caterina

Keywords: zilebesiran; siRNA; ipertensione arteriosa; angiotensinogeno; KARDIA-1.

Zilebesiran, un agente terapeutico sperimentale appartenente alla classe dei siRNA (small interfering RNA) che agisce silenziando la produzione epatica di angiotensinogeno, abbassa significativamente i livelli di pressione arteriosa, a lungo termine e in maniera dose-dipendente: questi gli interessanti risultati dello studio di fase 2 KARDIA-1, presentati a Philadelphia, nel corso delle sessioni scientifiche 2023 dell'American Heart Association (AHA), da George Bakris del *Brigham and Women's Hospital* di Boston, corresponding author dello studio.

Essi giungono a pochi mesi dalla pubblicazione sul *The New England Journal of Medicine* dei dati di fase 1, durante la quale 107 pazienti ipertesi, di età compresa tra 18 e 65 anni, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere dosi progressivamente crescenti di zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 e 800 mg) in una singola iniezione sottocutanea o placebo con un follow-up di 24 settimane. I pazienti che avevano assunto zilebesiran hanno mostrato una riduzione significativa e dose-relata dei livelli di angiotensinogeno sierico. Inoltre, una dose ≥ 200 mg si è associata a una riduzione significativa della pressione arteriosa sistolica (>10 mmHg) e diastolica (>5 mmHg) all'ottava settimana, con effetti sostenuti sino alla settimana 24.

Lo studio di fase 2, KARDIA-1 ha arruolato 394 adulti (età media 57 anni; 56% maschi; 25% neri; 6% asiatici) il cui livello medio diurno di pressione sistolica ambulatoriale era compreso tra 135 e 160 mm Hg (pressione arteriosa ambulatoriale media nelle 24 ore al basale 142/82 mmHg). Dopo un periodo di washout da 2 a 4 settimane dai precedenti farmaci antipertensivi, i partecipanti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1:1:1) a ricevere iniezioni sottocutanee di placebo (ogni 3 mesi) o zilebesiran a dosi di 150 mg, 300 mg, 300 mg (ogni 3 mesi) o 600 mg. La riduzione media dell'angiotensinogeno sierico a 6 mesi è stata dell'88% per la dose da 150 mg, e rispettivamente del 93%, 98% e 96% con dosi di zilebesiran rispettivamente di 300 mg, 300 mg (ogni 3 mesi) e 600 mg. Questi cambiamenti erano correlati con la diminuzione della pressione arteriosa sistolica, osservata a 3 mesi e

poi mantenuta per 6 mesi: difatti la pressione sistolica media ambulatoriale nelle 24 ore si è ridotta a 6 mesi rispetto al placebo rispettivamente di 11.1 mmHg con zilebesiran 150 mg, 14.5 mm Hg con zilebesiran 300 mg, 14.1 mm Hg con zilebesiran 300 mg (ogni 3 mesi) e 14.2 mm Hg con zilebesiran 600 mg.

Complessivamente, il 92% dei pazienti ha completato il ciclo di trattamento con il farmaco assegnato durante il periodo in doppio cieco dello studio, senza differenze tra i quattro gruppi. Un totale del 17% del gruppo zilebesiran ha manifestato un evento avverso correlato al farmaco, anche se solo l'1% ha interrotto il farmaco a causa di un evento. I principali effetti collaterali riscontrati sono stati nell'ordine: reazioni locali al sito di iniezione (6%), iperkaliemia (5%), ipotensione (4%), eventi avversi epatici (3%) e insufficienza renale acuta (1%).

Questi risultati «supportano il potenziale per il dosaggio trimestrale o semestrale di zilebesiran sottocutaneo nel raggiungimento di un effetto farmacodinamico coerente e di un'efficace riduzione della pressione sanguigna per 6 mesi» ha concluso Bakris. «Zilebesiran è in fase di ulteriore valutazione come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'ipertensione nello studio di fase 2 KARDIA-2, in corso».

In conclusione, considerando l'altissima prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione adulta, nonché la scarsa aderenza alla terapia, per cui solo il 25% dei pazienti rientra nei target terapeutici raccomandati dalle linee guida internazionali, questo nuovo farmaco si propone non solo efficace nel ridurre i valori tensivi sistolici e diastolici nelle 24 ore, ma anche duraturo (l'effetto di una singola somministrazione sottocutanea persiste dopo 24 settimane) e pertanto di più semplice utilizzo per i pazienti (2 somministrazioni l'anno).

Bibliografia

1. Bakris G, et al.. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med.* 2023 Jul 20;389(3):228-238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467498/#full-view-affiliation-1>
2. Bakris G. Sustained blood pressure reduction with the RNA interference therapeutic zilebesiran: primary results from KARDIA-1, a phase 2 study in patients with hypertension. Presented at: AHA 2023. November 11, 2023. Philadelphia, PA.