

# Zilebesiran: una nuova arma contro l'ipertensione arteriosa

Zilebesiran: a new option against arterial hypertension

Andrea Zanchè

SIMG - Coordinatore macroarea cronicità



## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Zilebesiran: una nuova arma contro l'ipertensione arteriosa  
Rivista SIMG 2024;31 (03):22-24.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

L'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio per le cardiopatie ischemiche, l'ictus e le malattie renali croniche ed è il principale fattore prevenibile di morte per cause cardio-vascolari in tutto il mondo. Nonostante le efficaci opzioni terapeutiche, quasi la metà dei pazienti con ipertensione non raggiunge gli obiettivi raccomandati dalle linee guida<sup>1-2</sup>, in parte come conseguenza del mancato avvio o dell'intensificazione della terapia antipertensiva da parte del medico e della scarsa aderenza del paziente. Anche quando la pressione arteriosa sembra essere ben gestita sulla base di misurazioni intermittenti effettuate in-office, il controllo può rimanere subottimale a causa della marcata variabilità della pressione arteriosa nel corso del ciclo diurno e a lungo termine.<sup>3-6</sup>

## Aderenza alle terapie cardiovascolari nelle cure primarie

Nonostante la disponibilità di terapie efficaci e sicure e di linee guida ed evidenze inconfutabili, nel nostro Paese solo il 37% della popolazione ipertesa raggiunge un adeguato controllo pressorio. I motivi sono legati essenzialmente a una scarsa aderenza ai trattamenti, all'inerzia terapeutica e all'insufficiente ricorso alle terapie di associazione. In taluni casi si può trattare di una "semplice e in buona fede dimenticanza" circa la corretta assunzione delle terapie croniche.

A ciò si aggiunge spesso la scarsa conoscenza del proprio controllo pressorio, poiché sono ancora pochi i pazienti che si sottopongono all'automonitoraggio domiciliare della pressione oppure che, pur facendolo, non comunicano tali risultati al proprio medico curante.

Lo scenario che da questo punto vista offre l'osservatorio nazionale sui farmaci (OSMED)<sup>7</sup> è sconsolante: la percentuale di pazienti ipertesi aderenti (DDD > 80%) raggiunge nel 2022 solo il 52%. Ciò equivale a dire che metà della popolazione ipertesa non è aderente al trattamento antipertensivo in maniera ottimale. Nel 18% della popolazione trattata si registra

inoltre una bassa aderenza terapeutica (DDD < 20%). La situazione è leggermente migliore nei pazienti con comorbidità, ma è lungi dall'essere soddisfacente e tale da mettere in sicurezza i pazienti. Infine, la metà della popolazione non è persistente, cioè non assume la terapia antipertensiva prescritta per un periodo maggiore di due mesi.

## New perspective: Zilebesiran

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) svolge un ruolo centrale nella regolazione della pressione arteriosa. Zilebesiran è un agente terapeutico sperimentale di interferenza a RNA (un piccolo RNA interferente [siRNA] legato covalentemente a un ligando di N-acetil-galattosamina[GalNAc]) che si lega con elevata affinità al recettore epatico dell'asialoglicoproteina. È progettato per ottenere una riduzione specifica dei livelli di RNA messaggero (mRNA) codificanti per l'angiotensinogeno epatico, riducendo così la produzione di angiotensinogeno, un bersaglio terapeutico per l'ipertensione.<sup>8</sup>

L'angiotensinogeno è l'unico precursore di tutti i peptidi dell'angiotensina, quindi l'inibizione del RAAS con questo nuovo approccio può teoricamente limitare l'attivazione compensatoria dell'angiotensina associata all'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina o al blocco dei recettori dell'angiotensina.<sup>9-10</sup> Inoltre, con l'effetto mirato sugli epatociti, l'espressione extraepatica dell'angiotensinogeno può essere preservata, limitando gli effetti fuori bersaglio nel rene e in altri tessuti.

Gli effetti specifici per il fegato di questo approccio sono supportati sia dai dati degli studi preclinici di Zilebesiran, che suggeriscono un abbattimento quasi completo dell'espressione dell'mRNA dell'angiotensinogeno epatico senza influenzare l'mRNA,<sup>8-9</sup> sia dalle prime esperienze cliniche che hanno come target l'angiotensinogeno.<sup>11</sup> Gli effetti farmacodinamici consistenti e prolungati di Zilebesiran offrono il potenziale per una riduzione sostenuta della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore e per mesi, con una somministrazione sottocutanea semestrale o trimestrale.

### Evidenze dalla letteratura scientifica

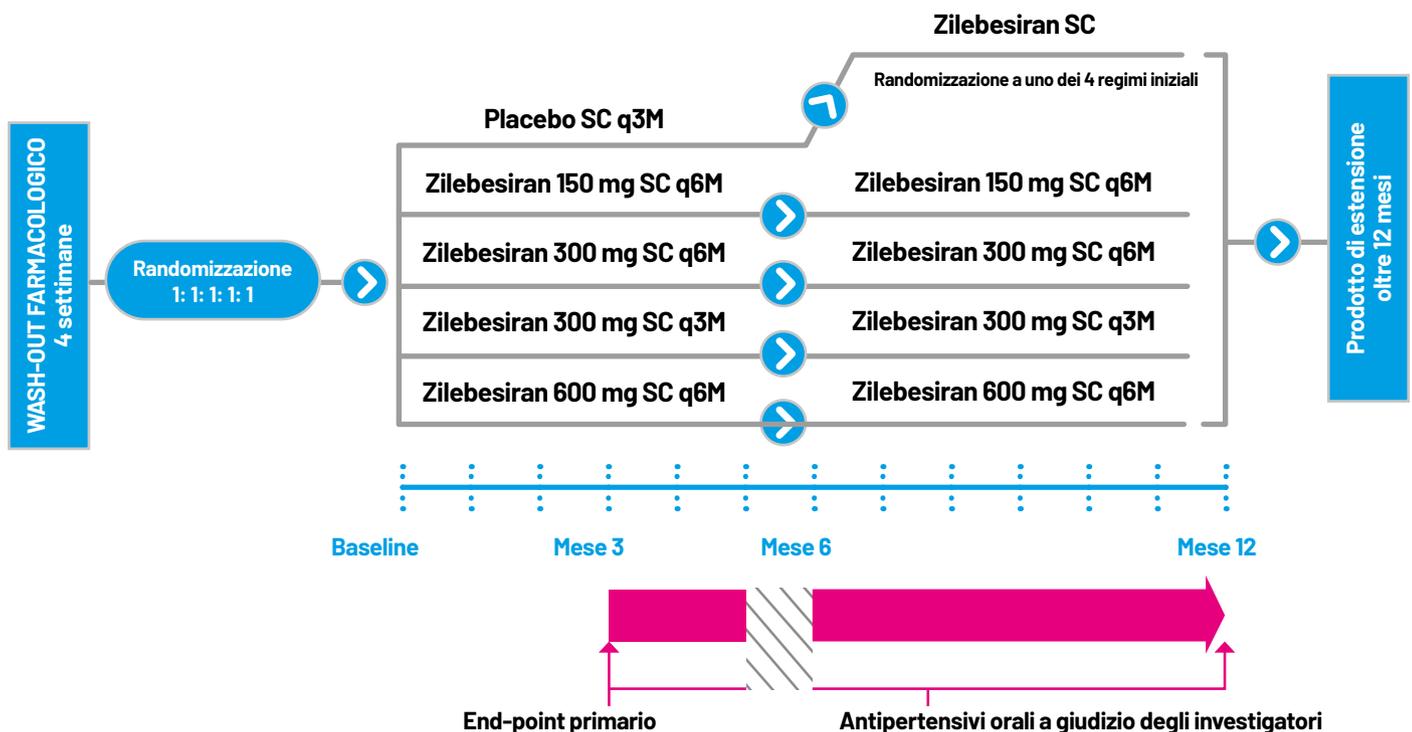
Uno studio di fase 1 pubblicato sul NEJM,<sup>12</sup> ha arruolato 84 pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, randomizzati a ricevere dosi progressivamente crescenti di Zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 e 800 mg) in una singola iniezione sottocutanea o placebo, con un follow-up di 24 settimane. I pazienti arruolati hanno effettuato wash-out farmacologico nelle 2 settimane prima della randomizzazione. I pazienti che avevano assunto Zilebesiran hanno mostrato una riduzione significativa e dose-relata dei livelli di angiotensinogeno sierico. Inoltre, una dose  $\geq 200$  mg è stata associata a una riduzione significativa della pressione arteriosa sistolica ( $>10$  mmHg) all'ottava settimana, con effetti sostenuti fino alla settimana 24. Sotto il profilo della sicurezza il tasso di eventi avversi non era maggiore nel gruppo trattato rispetto al placebo. L'evento avverso più comune è stata una moderata e transitoria reazione al sito di iniezione. Nessun paziente ha presentato episodi ipotensivi richiedenti intervento o problematiche relative al peggioramento della funzionalità renale.

I risultati del primo studio di fase 2, KARDIA-1,<sup>13</sup> sono stati presentati a Philadelphia nel corso delle Sessioni scientifiche 2023 dell'American Heart Association (AHA). Il KARDIA-1 è uno studio multicentrico, in doppio-cieco, controllato con placebo, dose-ranging, che ha arruolato 394 adulti (età media 57 anni, 56% maschi; 25% neri; 6% asiatici) con un livello medio diurno di pressione sistolica ambulatoriale compreso tra 135 e 160 mmHg (PA ambulatoriale media nelle 24 ore al basale 142/82 mmHg). Dopo un periodo di wash-out da 2 a 4 settimane dai precedenti farmaci an-

tipertensivi, i partecipanti sono stati randomizzati (Figura 1) a ricevere placebo o Zilebesiran 150 mg ogni 3 mesi o Zilebesiran 300 mg ogni 6 mesi o Zilebesiran 600 mg ogni 6 mesi o Zilebesiran 300 mg ogni 3 mesi.

L'end-point primario di efficacia era la variazione dal baseline al terzo mese della PA sistolica media nelle 24 ore, effettuato con il device Suntech Oscar 2M250, che permette la misurazione della PA ogni 20 minuti durante le ore diurne e ogni 30 minuti durante le ore notturne. L'endpoint farmacodinamico è stato la variazione delle concentrazioni di angiotensinogeno sierico dal baseline al sesto mese. La riduzione media dell'angiotensinogeno sierico a 6 mesi è stata dell'88% per la dose da 150 mg, fino al 98% con la dose di 300 mg ogni 3 mesi.

Questi cambiamenti erano correlati con la diminuzione della pressione arteriosa sistolica media ambulatoriale, osservata a 3 mesi e poi mantenuta per 6 mesi, rispettivamente di 11,1 mmHg (Zilebesiran 150 mg), 14,5 mmHg (Zilebesiran 300 mg ogni 6 mesi), 14,1 mmHg (Zilebesiran 300 mg ogni 3 mesi) e 14,2 mmHg (Zilebesiran 600 mg). Il 92% dei pazienti ha completato il ciclo di trattamento con il farmaco assegnato per tutto il periodo. Il 17% dei pazienti nel gruppo Zilebesiran ha manifestato eventi avversi correlati al farmaco, ma questi sono stati causa di sospensione solo nell'1% dei casi. I principali eventi avversi registrati sono stati: reazione locale al sito di iniezione (6%), iperkaliemia (5%), ipotensione (4%), eventi avversi epatici (3%), insufficienza renale acuta (1%). Zilebesiran è in fase di ulteriore valutazione come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'ipertensione nello studio di fase 2



**End-point primario** - Variazione del baseline della Pressione arteriosa sistolica media della 24 ore al 3° mese

**Figura 1 - Disegno dello studio KARDIA-1** (Adattata da <https://www.alnylam.com/sites/default/files/pdfs/KARDIA-1-Fact-Sheet.pdf>)

KARDIA-2.<sup>14</sup> In questo studio sono stati arruolati 672 adulti (età media 59 anni, 43% femmine, 28% neri) con ipertensione moderata-severa, randomizzati in rapporto 1:1 in doppio cieco a ricevere una dose di 600 mg di Zilebesiran on top alla terapia antipertensiva in atto, o placebo. L'end-point primario è stato la variazione della pressione arteriosa sistolica media nelle 24 ore a 3 mesi. I risultati preliminari dello studio, sono stati presentati lo scorso aprile all'American College of Cardiology, e hanno mostrato conferme dei trend di riduzione già registrati nel KARDIA-1, senza ulteriori effetti avversi anche quando il farmaco è aggiunto ad altre classi di farmaci antipertensivi, quali indapamide, amlodipina o olmesartan.

Uno studio di follow-up, il KARDIA-3, è tutt'ora in corso per testare l'efficacia e la sicurezza di Zilebesiran in pazienti con ipertensione non controllata con 2-4 farmaci antipertensivi e ad alto rischio cardiovascolare o con malattia renale cronica avanzata.<sup>15</sup>

## Conclusioni

Il raggiungimento dei target pressori è essenziale per abbattere il rischio cardiovascolare nei pazienti in prevenzione primaria e il rischio residuo nei pazienti in prevenzione secondaria. Le attuali strategie farmacologiche disponibili nella terapia dell'ipertensione arteriosa prevedono la somministrazione giornaliera di uno o più principi attivi per bocca. Questo aspetto va contestualizzato in un contesto di progressivo invecchiamento della popolazione generale, aumento dell'incidenza di patologie croniche con condizione di comorbidità (presenza di 2 o più patologie croniche) nel 25%<sup>16</sup> della popolazione assistita e conseguente aggravio in termini di carico farmacologico per i pazienti. Tutti questi fattori possono spiegare i dati di bassa aderenza e adesione alle terapie farmacologiche prescritte. Il Zilebesiran potrebbe costituire in futuro un'arma in più a disposizione della classe medica per superare queste complesse criticità e prevenire il più possibile gli eventi cardiovascolari, che costituiscono ancora la prima causa di mortalità in Europa.

## Bibliografia

1. Zhou D, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep* 2018;8:9418.
2. Forouzanfar MH, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317: 165-82.
3. Vrijens B, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336: 1114-7.
4. Hill MN, et al. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:56-63.
5. Parati G, et al. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:143-55.
6. Verdecchia P, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34-42.
7. "L'uso dei farmaci in Italia" Rapporto Nazionale Anno 2022 OSMED: <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2022>
8. Morgan ES, et al. Anti-sense inhibition of angiotensinogen with IONIS-AGT-LRx: results of phase 1 and phase 2 studies. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6:485-96.
9. Mullick AE, et al. Blood pressure lowering and safety improvements with liver angiotensinogen inhibition in models of hypertension and kidney injury. *Hypertension* 2017;70:566- 76.
10. Kahlon T, et al. Angiotensinogen: more than its downstream products: evidence from population studies and novel therapeutics. *JACC Heart Fail* 2022;10:699-713.
11. Ujil E, et al. Strong and sustained antihypertensive effect of small interfering RNA targeting liver angiotensinogen. *Hypertension* 2019;73:1249-57.
12. DESAI, Akshay S., et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *NEJM* 2023, 389.3: 228-238.
13. Bakris, G. L. et al. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(9):740-749.
14. NCT05103332
15. NCT06272487
16. Rapporto OsservaSalute Anno 2022