



## Zodasiran nell'iperlipemia mista

**Data** 24 ottobre 2024  
**Categoria** metabolismo

Lo studio ARCHES-2 ha valutato l'efficacia dello zodasiran, un farmaco messo a punto con la tecnica dell'RNA interference, nel trattamento dell'iperlipemia mista.

Una proteina secreta dal fegato e nota con la sigla ANGPTL3 (Angiopietin-like 3) inibisce la lipasi lipoproteica, la lipasi endoteliale e l'uptake epatico dei remnants ricchi di trigliceridi. Esiste una variante genetica con perdita di funzione (loss-of-function) e i portatori di questa variante presentano bassi livelli di trigliceridi e di colesterolo LDL e il colesterolo HDL è elevato. Questi soggetti hanno un ridotto rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai non portatori. La scoperta di questa variante ha portato allo sviluppo dello zodasiran, un farmaco basato sulla tecnica dell'RNA interference che inibisce l'ANGPTL3. In questo modo si ottiene un'aumentata attività delle lipasi inibite dall'ANGPTL3 e quindi una riduzione dei trigliceridi circolanti.

Nello studio ARCHES-2 sono stati arruolati 204 pazienti con iperlipemia mista. I partecipanti avevano un valore di trigliceridi a digiuno compreso tra 150 e 499 mg/dl e un colesterolo LDL superiore o uguale a 70 mg/dl oppure un colesterolo non-HDL superiore o uguale a 100 mg/dl.

I pazienti sono stati trattati con zodasiran (50, 100 o 200 mg) iniettato per via sottocutanea al giorno 1 e alla 12<sup>a</sup> settimana oppure placebo. Il follow-up è stato di 36 settimane e l'endpoint primario dello studio era la variazione dei trigliceridi rispetto al baseline alla 24<sup>a</sup> settimana.

Si è visto che i trigliceridi si riducevano rispetto al placebo del 51% nel gruppo trattato con 50 mg, del 57% in quello randomizzato a 100 mg e del 63% in quello trattato con 200 mg. Inoltre il farmaco riduceva il colesterolo LDL e quello non-HDL. Nei pazienti con diabete si è assistito ad un aumento transitorio dell'emoglobina glicata con le dosi più elevate di zodasiran.

Che dire? Si tratta di uno studio di fase 2 che mostra risultati promettenti per il trattamento dell'iperlipemia mista. Tuttavia è necessario adottare un atteggiamento prudentiale. Saranno necessari studi randomizzati e controllati con follow-up più prolungato, con casistica più numerosa e che valutino endpoint clinici rilevanti e non solo surrogati che dimostrino che si ottengono benefici su mortalità, eventi cardiovascolari, ospedalizzazioni, ecc. Inoltre, come sempre per le terapie di recente introduzione, bisognerà ben valutare eventuali effetti collaterali nel lungo termine. In ogni caso si aprono prospettive che potrebbero portare a sviluppi molto interessanti.

**Renato Rossi**

### Bibliografia

1. [www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=8371](http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=8371)

2. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, Ballantyne CM, Nicholls SJ, Lucas KJ, San Martin J, Zhou R, Muhsin M, Chang T, Hellawell J, Watts GF; ARCHES-2 Trial Team. Zodasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia. N Engl J Med. 2024 May 29. doi: 10.1056/NEJMoa2404147. Epub ahead of print. PMID: 38809174.