



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Tryngolza

Parere favorevole per il trattamento della sindrome da  
chilomicronemia familiare

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Rossana Roncato

Settembre 2025

**Il 24 luglio 2025, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere positivo al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Tryngolza (olezarsen), indicato per il trattamento della sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) in pazienti adulti.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Tryngolza (olezarsen) è un oligonucleotide antisenso (ASO) di seconda generazione che inibisce selettivamente la sintesi epatica dell'apolipoproteina C-III (apoC-III), proteina chiave nella regolazione del metabolismo dei trigliceridi.

ApoC-III è localizzata principalmente su lipoproteine ricche in trigliceridi, come chilomicroni e VLDL, e ne favorisce l'accumulo in circolo attraverso diversi meccanismi, tra cui l'inibizione dell'attività della lipasi lipoproteica (LPL), enzima responsabile dell'idrolisi dei trigliceridi.

Il farmaco, disponibile in penne preriempite per iniezione sottocutanea mensile (80 mg), è coniugato con N-acetilgalattosammina (GalNAc), che ne favorisce la captazione selettiva da parte degli epatociti tramite il recettore asialoglicoproteico (ASGPR), consentendo una somministrazione a dosaggi più bassi rispetto agli ASO non coniugati. L'inibizione di apoC-III promuove il catabolismo di chilomicroni e VLDL riducendo i trigliceridi plasmatici, con meccanismo indipendente dall'attività della LPL, risultando pertanto efficace anche nei pazienti con deficit genetico dell'enzima.

Olezarsen ha ottenuto la designazione di farmaco orfano ed è indicato, in aggiunta alla dieta, in adulti con FCS geneticamente confermata.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

La FCS è una malattia genetica autosomica recessiva caratterizzata da ipertrigliceridemia severa e aumentato rischio di pancreatite acuta ricorrente, causata da varianti di geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi, in particolare della LPL e delle sue proteine accessorie, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* e *LMF1*. Il difetto enzimatico risultante comporta un'incapacità di idrolizzare i chilomicroni, che rimangono in circolo anche molte ore dopo un pasto.

La prevalenza è di circa 1–2 casi per milione nella popolazione generale, ma può risultare fino a 100 volte più elevata in popolazioni isolate (es. Québec francese). I pazienti presentano livelli di trigliceridi molto elevati, spesso >880 mg/dL, e sono esposti ad un rischio estremamente alto di pancreatite acuta ricorrente, che può insorgere già nell'infanzia. Altri sintomi comprendono dolore addominale cronico, xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, astenia e talvolta disturbi cognitivi.

La qualità della vita risulta gravemente compromessa sia per il peso della sintomatologia sia per la necessità di seguire una dieta povera di grassi estremamente rigida (<10–15% delle calorie totali), che, anche in caso di ottima aderenza, raramente permette un controllo adeguato della trigliceridemia.

I farmaci ipolipemizzanti comunemente utilizzati (fibrati e omega-3) sono inefficaci nella FCS, poiché richiedono attività residua della LPL. Fino a tempi recenti, la dieta rappresentava l'unica strategia terapeutica efficace. L'avvento degli ASO diretti contro apoC-III ha aperto nuove prospettive: volanesorsen, un ASO di seconda generazione non coniugato con GalNAc, ha dimostrato riduzioni significative dei trigliceridi e delle pancreatiti, ma il suo impiego è stato limitato dalla comparsa in particolare di trombocitopenia, che richiede uno stretto monitoraggio.

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

L'efficacia e la sicurezza di Tryngolza sono state valutate nello studio di fase III BALANCE, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha arruolato 66 pazienti adulti con FCS geneticamente confermata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere olezarsen 80 mg/mese,

olezarsen 50 mg/mese o placebo per 49 settimane. L'*endpoint* primario era la variazione dei trigliceridi plasmatici a 6 mesi. Nei pazienti trattati con olezarsen 80 mg si è osservata una riduzione significativa rispetto al placebo, con una differenza media del -43,5% (CI95%: da -69,1% a -17,9%;  $p < 0,001$ ). La riduzione osservata con 50 mg non ha invece raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,08$ ). Tra gli *endpoint* secondari, si è osservata una riduzione sostanziale dei livelli di apoC-III, con decrementi del -73,7% (80 mg) e -65,5% (50 mg) rispetto al placebo. Inoltre, durante il periodo di trattamento, si sono verificati 11 episodi di pancreatite nel gruppo placebo contro un solo episodio in ciascun gruppo trattato con olezarsen (RR di 0,12; IC 95%: 0,02-0,66), suggerendo un beneficio clinicamente rilevante nella prevenzione di questa grave complicanza.

Il farmaco è risultato ben tollerato, con un'incidenza di eventi avversi sovrapponibile al placebo. Gli eventi più frequenti sono stati reazioni locali al sito di iniezione (prevalentemente lievi o moderate), nasofaringiti, dolori articolari e infezioni respiratorie. Non si sono osservati casi di trombocitopenia significativa, alterazioni clinicamente rilevanti della funzionalità epatica o renale, né eventi avversi gravi attribuibili al trattamento.

## Bibliografia

1. [EMA. Tryngolza – Summary of positive opinion](#)
2. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265-272. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
3. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1781-1792. doi:10.1056/NEJMoa2400201