

## **Ipercolesterolemia: Acido bempedoico riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e l'ottimizzazione delle terapie in associazione può aiutare più pazienti a raggiungere i target di C-LDL**

*Gli ultimi dati dello studio CLEAR Outcomes Trial sull'acido bempedoico [\[i\]](#) mostrano una riduzione del rischio relativo del 13%\* di eventi cardiovascolari gravi in pazienti con ipercolesterolemia, con o ad alto rischio di sviluppare malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). [\[ii\]](#) L'acido bempedoico è il primo inibitore orale dell'ACL che agisce come terapia ipolipemizzante per ridurre sia i livelli di C-LDL sia il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori<sup>1</sup>*

*I dati dello studio SANTORINI suggeriscono che l'uso di terapie in associazione come standard di cura potrebbe aumentare la percentuale di pazienti che raggiungono i target di C-LDL definiti dalle ultime linee guida, mitigando così l'impatto delle malattie cardiovascolari in Europa. [\[iii\]](#)*

Monaco, 24 maggio 2023 – L'acido bempedoico riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e l'ottimizzazione delle terapie in associazione può aiutare più pazienti a raggiungere i target di colesterolo LDL (C-LDL) definiti dalle più recenti linee guida. Sono le evidenze che emergono dal trial di Fase 3 CLEAR Outcomes e dallo studio osservazionale multinazionale SANTORINI presentati da Daiichi Sankyo Europa nel corso del congresso della Società Europea di Aterosclerosi, in corso a Mannheim.

I risultati dello studio CLEAR Outcomes, condotto dall'azienda biotecnologica statunitense Esperion Therapeutics Inc., dimostrano una riduzione del rischio relativo (RRR) del 13% nell'endpoint primario costituito da un insieme di quattro componenti di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE-4), definiti come morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica<sup>1</sup>. I risultati del trial CLEAR Outcomes includono anche tassi statisticamente significativi di riduzione del rischio per l'endpoint chiave secondario del composito a tre componenti di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE-3: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale); infarto del miocardio fatale o non fatale e rivascolarizzazione coronarica.<sup>1</sup> Questi risultati integrano le precedenti evidenze che hanno dimostrato che l'acido bempedoico riduce i livelli di colesterolo LDL del 17-28%, e mostrano che il trattamento con acido bempedoico nei pazienti che non potevano o non volevano assumere statine è anche associato a un minor rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori.<sup>1</sup> I nuovi dati fanno dell'acido bempedoico il primo inibitore orale dell'ATP citrato-liasi (ACL) a ridurre sia il C-LDL che il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, e segnano un passo fondamentale nella lotta alle malattie cardiovascolari in Europa.<sup>1</sup>

Lo studio SANTORINI è uno studio multinazionale, prospettico, osservazionale, non interventistico, disegnato principalmente per documentare, nella pratica clinica quotidiana, l'*effectiveness* delle attuali opzioni terapeutiche per la gestione dei livelli di C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia. [\[iii\]](#) È anche il primo studio a indagare come la gestione dei lipidi si sia evoluta nella pratica clinica, dopo la pubblicazione delle linee guida ESC/EAS 2019 che raccomandano obiettivi di colesterolo LDL più bassi rispetto al passato.<sup>2</sup>

I dati di follow-up a un anno dello studio SANTORINI, che ha incluso 7.210 pazienti, hanno mostrato un miglioramento dei livelli medi di colesterolo LDL di ~0,4 mmol/L nei pazienti a rischio alto e molto alto. A un anno di follow-up, una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto l'obiettivo di C-LDL rispetto al basale (31,2% vs. 21,2%).<sup>2</sup> Questo potrebbe essere in parte dovuto al cambiamento del regime terapeutico di quei pazienti che al basale non assumevano terapie ipolipemizzanti e che hanno iniziato un trattamento a un anno di follow-up.<sup>2</sup> Inoltre, a un anno di follow-up, si è registrato un maggiore uso di terapie di combinazione rispetto al basale (41,2% vs. 27,5%).<sup>2</sup> Dunque le terapie di combinazione, rispetto alle monoterapie, dovrebbero essere considerate come standard di cura nei pazienti ad alto rischio e, in particolare, in quelli a

rischio molto alto.<sup>2</sup>

*"Sono incoraggiato dagli ultimi risultati dello studio SANTORINI, secondo cui un numero maggiore di persone sta raggiungendo gli obiettivi di colesterolo LDL, ma la strada da percorrere è ancora lunga. In Europa quasi l'80% dei pazienti a rischio alto o molto alto di eventi cardiovascolari non raggiunge gli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida, esponendoli a un rischio elevato di incorrere in un evento cardiovascolare acuto e spesso fatale. È fondamentale che gli operatori sanitari utilizzino appieno tutti gli strumenti a loro disposizione per ridurre il C-LDL dei pazienti e, conseguentemente, il rischio di infarto e ictus ischemico", ha spiegato il Professor **Kausik Ray**, Professore di Sanità Pubblica e Presidente della Società Europea di Aterosclerosi, nonché sperimentatore principale dello studio SANTORINI. "I dati presentati oggi segnano un passo entusiasmante e cruciale nel fornire ai medici le opzioni terapeutiche necessarie per mitigare l'impatto delle malattie cardiovascolari in tutta Europa e dimostrano chiaramente il ruolo essenziale che le terapie di associazione svolgono nel raggiungimento degli obiettivi di C-LDL."*

*"Le evidenze sino ad oggi a disposizione sull'acido bempedoico, farmaco first in class che inibisce la sintesi epatica del colesterolo limitando l'azione dell'enzima ACL, riguardavano il suo effetto sulla riduzione del colesterolo LDL, ma non il suo impatto sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Lo studio CLEAR Outcomes risponde a questa domanda e dimostra che l'acido bempedoico riduce gli eventi avversi cardiovascolari maggiori in pazienti con o ad alto rischio di malattia cardiovascolare", ha commentato il Professore **Alberico Catapano**, di Multimedica IRCCS e Università degli Studi di Milano, nonché co-chairman delle linee guida EAS/ESC per il trattamento delle dislipidemie. Questo pone l'acido bempedoico come una opzione terapeutica aggiuntiva che, attraverso la riduzione del colesterolo LDL, può aiutare i pazienti a rischio alto e molto alto a ridurre il loro rischio cardiovascolare. Inoltre, questi dati mostrano che l'acido bempedoico può rispondere a un'esigenza clinica insoddisfatta, fornendo un'opzione terapeutica efficace per quei pazienti che non vogliono aumentare il dosaggio o non possono assumere la terapia statinica".*

Il trattamento con acido bempedoico nello studio CLEAR Outcomes è stato associato a pochi eventi avversi e, l'incidenza complessiva di quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento, non differiva in modo significativo tra i gruppi acido bempedoico e placebo.<sup>1</sup> Inoltre, l'acido bempedoico rispetto al placebo non ha aumentato i livelli di glucosio nel sangue o l'incidenza di diabete di nuova insorgenza.<sup>1</sup>

*"Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la prima causa di morte in Europa e sono responsabili della perdita di oltre 10.000 vite al giorno", ha dichiarato **Stefan Seyfried**, Vice Presidente del Medical Affairs Specialty Medicines di Daiichi Sankyo Europa. "Daiichi Sankyo continua a investire per migliorare gli esiti delle malattie cardiovascolari per i pazienti e per ridurre l'impatto di questo immenso e persistente onere sanitario nel continente europeo. Ci impegniamo a mettere a disposizione farmaci efficaci e innovativi e a fornire alla comunità medica solide evidenze scientifiche, al fine di supportare il loro processo decisionale nella gestione dei pazienti".*

-----

## Lo studio CLEAR Outcomes

Lo studio Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen (**CLEAR**) **Outcomes** è uno studio di Fase3, randomizzato, *event-driven*, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo.<sup>[iv]</sup> È stato disegnato per valutare se il trattamento con acido bempedoico riducesse il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con o ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD) e che non potevano o non volevano ricevere un trattamento con statine.<sup>i</sup>

Lo studio, che ha completato l'arruolamento nell'agosto 2019, ha incluso 13.970 pazienti di età compresa tra i 18 e gli 85 anni, con un'età media di 65,5 anni, in 1.250 siti in 32 Paesi del mondo, tra cui 485 siti in Europa.<sup>i</sup> I pazienti avevano livelli medi di C-LDL al basale di 139 mg/dL (3,59 mmol/L) e sono stati assegnati ad un trattamento con acido bempedoico, 180 mg al giorno, o con placebo.<sup>i</sup> I pazienti sono stati seguiti per una durata mediana di follow-up di 40,6 mesi.<sup>i</sup>

L'endpoint primario dello studio CLEAR outcomes era un composito a quattro componenti di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE-4) definiti come morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica.<sup>i</sup> I principali endpoint secondari, valutati in ordine gerarchico, includevano un composito a 3 componenti di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; infarto miocardico fatale e non fatale; rivascolarizzazione coronarica; ictus fatale e non fatale; mortalità per cause cardiovascolari; e mortalità per tutte le cause.<sup>i</sup>

## Lo studio SANTORINI

Lo studio SANTORINI è uno studio multinazionale, prospettico, osservazionale, non interventistico, che ha arruolato 9.602 pazienti in oltre 800 siti in 14 Paesi europei, in un periodo compreso tra marzo 2020 e febbraio 2021, con un follow-up previsto di un anno.<sup>iii</sup> L'obiettivo primario era quello di documentare, in un contesto reale, l'efficacia degli attuali approcci terapeutici di riduzione del C-LDL in soggetti appartenenti alle più alte categorie di rischio cardiovascolare (rischio alto e molto alto).<sup>iii</sup> Lo studio ha incluso sia pazienti già in terapia, sia pazienti che non avevano una terapia ipolipemizzante documentata al momento dell'arruolamento.<sup>3</sup>

## L'acido bempedoico<sup>[v]</sup>

L'acido bempedoico è una molecola first-in-class, che inibisce l'ATP citrato-liasi (ACL), che riduce il C-LDL mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato, he può essere associato ad altri trattamenti orali per contribuire a ridurlo ulteriormente.<sup>[vi]</sup>

L'acido bempedoico è stato approvato per l'uso negli adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:<sup>7</sup>

- in associazione a una statina o a una statina con altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di C-LDL con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

Ad oggi il riassunto delle caratteristiche di prodotto di acido bempedoico non ha ancora recepito i risultati dello studio CLEAR Outcomes sulla morbilità e mortalità cardiovascolare.

L'acido bempedoico agisce sul processo di sintesi epatica del colesterolo, a monte del target enzimatico delle statine, consentendo una ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL quando aggiunto alle statine o ad altre terapie ipolipemizzanti.<sup>[vii]</sup> Tuttavia, a differenza delle statine, l'acido bempedoico è un profarmaco che non viene attivato nel muscolo scheletrico.<sup>ix</sup>

Daiichi Sankyo Europe ha ottenuto da Esperion la licenza esclusiva per la commercializzazione dell'acido bempedoico nello Spazio Economico Europeo, in Turchia e in Svizzera, ed è titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questi territori.

## Riferimenti

---

[q](#) Questo farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

---

[\[i\]](#) Nissen SE, *et al.* Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023. 13;388(15):1353-1364.

[\[ii\]](#) Ray KK, *et al.* Lipid management in patients with high and very high cardiovascular risk: Data from routine clinical practice in Europe (SANTORINI Study) data presented at EAS Congress 2023

[\[iii\]](#) Ray KK, *et al.* Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet* 2023;29:100624

[\[iv\]](#) Nicholls SJ, *et al.* Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J.* 2021 May;235:104-112.

[\[v\]](#) Nilemdo, Determina n.20/2023 del 13 Gennaio 2023. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.22 del 27-01-2023.

[\[vi\]](#) European Medicines Agency. Nilemdo® Summary of Product Characteristics. March 2020. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_en.pdf) Last accessed May 2023

[\[vii\]](#) Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457.

<sup>ix</sup> Laufs U. *et al.* Bempedoic Acid in Statin Intolerance, *J Am Heart Assoc.* 2019;8: e011662.