

Ipercolesterolemia e Diabete di tipo 2, primi risultati positivi per l'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe

L'Acido Bempedoico è un inibitore dell'adenosina trifosfato (ATP) citrato liasi (ACL), che riduce la sintesi del colesterolo nel fegato, in monosomministrazione giornaliera per via orale. In uno studio di fase II su pazienti con ipercolesterolemia e concomitante diabete di tipo 2, l'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe ha determinato una riduzione del 40% del colesterolo LDL (corretto rispetto al placebo), e una riduzione dell'hsCRP del 25% senza compromissione dei parametri glicemici.

Daiichi Sankyo Europa ha annunciato oggi i primi risultati positivi dello studio di fase 2 sulla associazione fissa di acido bempedoico / ezetimibe (noto anche come Studio 058) per il trattamento di pazienti con ipercolesterolemia e concomitante diabete di tipo 2. L'acido bempedoico in monoterapia ed in associazione con ezetimibe sono attualmente in corso di valutazione da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Lo studio 058 ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione fissa di acido bempedoico / ezetimibe rispetto al solo ezetimibe e al placebo, in pazienti affetti sia da ipercolesterolemia che da diabete di tipo 2. I partecipanti ricevevano anche terapia per il diabete. Questo studio, della durata di 12 settimane, ha raggiunto i suoi endpoint primari e gli endpoint secondari chiave, dimostrando che nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con acido bempedoico / ezetimibe:

- il colesterolo a bassa densità (C-LDL) si riduceva del 40% rispetto al placebo
- la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), un importante marker di infiammazione associato a malattie cardiovascolari, si riduceva del 25% ($p < 0,001$)
- i valori di emoglobina A1c (HbA_{1c}) rispetto al placebo non si riducevano
- il numero di eventi avversi totali era paragonabile a quanto osservato nel gruppo placebo
- gli eventi avversi muscolo-correlati, gli eventi avversi gravi, i casi di interruzione della terapia conseguente a eventi avversi, e il valore dei test di funzionalità epatica non erano aumentati rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo
- il livello di C- LDL < 70 mg/dl era raggiunto nel 39% dei pazienti ed era ridotto di più del 50% nel 41% dei pazienti
- ulteriori parametri lipidici quali l'apolipoproteina B e il colesterolo non ad alta densità (non HDL-C) erano consistentemente ridotti

“La riduzione del colesterolo LDL e le riduzioni di hsCRP osservate con acido bempedoico/ezetimibe senza compromissione dei parametri glicemici, sono molto importanti per i medici come me che gestiscono frequentemente pazienti affetti sia da ipercolesterolemia che da diabete di tipo 2. Inoltre, le sostanziali

*riduzioni dell'apolipoproteina B e del colesterolo non-HDL osservate in questo studio, possono essere particolarmente importanti per i pazienti con ipercolesterolemia e concomitante diabete di tipo 2 - ha affermato il dott. **Harold Bays**, direttore medico e presidente del Centro di ricerca metabolica e aterosclerotica di Louisville - I pazienti traggono vantaggio dall'avere più opzioni terapeutiche, in particolare quelle che migliorano più fattori di rischio per le malattie cardiovascolari".*

Lo studio 058 non ha evidenziato differenze cliniche tra acido bempedoico / ezetimibe e placebo ed ezetimibe relativamente alla frequenza di:

- Eventi avversi (43%, 37% e 30%, rispettivamente)
- Eventi avversi seri (0%, 2% e 2%, rispettivamente)
- Interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi (0%, 0% e 2%, rispettivamente)

Non è stato osservato alcun aumento dei valori dei test di funzionalità epatica (alanina aminotransferasi (ALT)/alanina aminotransferasi (AST)) maggiore di tre volte il limite superiore della norma, ripetuto e confermato).

*"Questo studio evidenzia il potenziale di questa associazione in monosomministrazione giornaliera nel trattamento di persone con condizioni metaboliche sempre più comuni, che spesso lottano per raggiungere i target suggeriti dalle linee guida cliniche per ottenere la massima protezione dagli eventi cardiovascolari. - ha affermato **Wolfgang Zierhut**, MD, responsabile del dipartimento Antithrombotic and Cardiovascular Medical Affairs di Daiichi Sankyo Europa - Le persone affette da diabete di tipo 2 presentano un rischio cardiovascolare elevato, e poiché l'incidenza del diabete di tipo 2 in Europa continua ad aumentare, abbiamo bisogno di nuove opzioni che aiutino le persone a ridurre i livelli di colesterolo senza compromettere il loro quadro glicemico."*

Disegno del Trial di Fase II (1002FDC-058)

Questo studio di Fase II multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha randomizzato 242 pazienti affetti da ipercolesterolemia e diabete di tipo 2 in trattamento farmacologico stabile per il diabete e sottoposti a wash-out per quanto riguarda la terapia ipolipemizzante. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere associazione fissa di acido bempedoico 180mg /ezetimibe 10mg, ezetimibe 10mg oppure placebo. Gli obiettivi co-primari comprendevano la valutazione della riduzione del C-LDL con la somministrazione della associazione fissa rispetto al solo ezetimibe e al placebo. Tra i 179 pazienti inclusi in questa analisi, l'acido bempedoico/ezetimibe ha ridotto del 40% il C-LDL (corretto rispetto al placebo). Gli obiettivi secondari comprendevano la valutazione dell'effetto sulla CRP ad alta sensibilità (hsCRP), sull'emoglobina A1c (HbA1c), sul non-HDL-C, sul colesterolo totale e sull'apolipoproteina B (apoB) dopo 12 settimane di trattamento, e infine la caratterizzazione del profilo di sicurezza e la tollerabilità della associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe rispetto al solo ezetimibe e al placebo.

Acido Bempedoico

L'acido bempedoico è un inibitore orale, in monosomministrazione giornaliera, dell'ATP citrato liasi (ACL) che, con un meccanismo d'azione mirato, riduce la biosintesi del colesterolo nel fegato, riducendo i livelli di C-LDL in circolo ^{1,2}. È destinato a pazienti affetti da ipercolesterolemia e/o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) che necessitano di una ulteriore riduzione di C-LDL, nonostante

abbiano ricevuto statine alla massima dose tollerata.

L'acido bempedoico ha una modalità d'azione unica e innovativa, che è complementare ad altre terapie ipolipemizzanti come le statine. ² Grazie alla sua specifica modalità d'azione sul fegato, l'acido bempedoico ha un ridotto potenziale nell'indurre effetti collaterali muscolo-correlati rispetto alle statine, e determina un'ulteriore riduzione del C-LDL rispetto alla monoterapia con statine nei trial clinici.²

Daiichi Sankyo Europa ha ottenuto da Esperion la licenza esclusiva per la commercializzazione di questi prodotti nell'area economica europea e in Svizzera. L'acido bempedoico in monoterapia (180mg) e la associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe (180 mg/10 mg) in compresse, sono attualmente in corso di valutazione da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per la riduzione del colesterolo LDL nei pazienti che non hanno raggiunto i loro livelli ottimali di C-LDL. Le decisioni in merito all'approvazione sono attese per la prima metà del 2020.

Associazione **Acido** **Bempedoico** / **Ezetimibe** **in**
compresse <https://www.daiichi-sankyo.eu/media/bempedoic>

Riferimenti

¹ Ray KK, *et al.* Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380:1022-32.

² Ballantyne CM, *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203.