

## **Ipercolesterolemia: Il CHMP esprime parere positivo per l'uso di acido bempedoico e dell'associazione fissa di acido bempedoico /ezetimibe nel trattamento dell'ipercolesterolemia per ridurre gli eventi cardiovascolari**

*Il parere positivo del CHMP si basa sui risultati dello studio di fase 3 CLEAR Outcomes (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ATP citrate lyase (ACL) - Inhibiting Regimen). [\[i\]](#)*

*La decisione della Commissione Europea sulla richiesta di aggiornamento delle indicazioni è prevista entro metà del 2024.*

Roma, 25 marzo 2024 - Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo per l'estensione delle indicazioni sia dell'acido bempedoico [\[ii\]](#) che dell'associazione a dose fissa acido bempedoico/ezetimibe [\[iii\]](#) di Daiichi Sankyo e Esperion Therapeutics, raccomandandone l'approvazione come trattamento per ridurre il colesterolo e il rischio cardiovascolare. [\[iii\]](#)

**L'acido bempedoico** era stato già approvato per i pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo 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. 2

Il CHMP raccomanda un aggiornamento delle indicazioni terapeutiche dell'acido bempedoico, aggiungendo che l'acido bempedoico è indicato anche negli adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio: 2

- nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina con o senza ezetimibe, oppure 2
- in monoterapia o in associazione a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso. 2

**L'associazione a dose fissa in compresse acido bempedoico/ezetimibe** era stata già approvata per i pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione a una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo LDL-C con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4); in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo LDL LDL-C solo con ezetimibe; nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte con o senza statina. 2

Il CHMP ha raccomandato l'adozione di una nuova indicazione terapeutica anche per l'associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe per il trattamento negli adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio: 2

- nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe, 2 oppure
- nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe, 2 oppure
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di

comprese distinte. 2

*"Questo parere positivo del CHMP risulta rilevante per migliorare i risultati del trattamento, in quanto siamo ora in grado di rispondere ancora meglio alle esigenze di cura e prevenzione cardiovascolare dei pazienti europei - ha dichiarato **Oliver Appelhans**, Capo della Divisione Specialty di Daiichi Sankyo Europa – "Questo farmaco first-in-class, di provata efficacia nel ridurre l'ipercolesterolemia e nel prevenire i rischi cardiovascolari, è una testimonianza dei nostri instancabili sforzi per contribuire ad arricchire il panorama dei trattamenti delle malattie cardiovascolari. Il parere del CHMP rafforza ulteriormente il nostro continuo impegno a sostenere gli specialisti e gli ecosistemi sanitari in tutta Europa",*

I pareri positivi del CHMP si basano sui risultati dello studio di fase 3 CLEAR Outcomes (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ATP citrate lyase (ACL)-Inhibiting Regimen*). 1 Lo studio ha arruolato un totale di 13.970 pazienti di età compresa tra i 18 e gli 85 anni e si è svolto in 1.250 centri in 32 Paesi, tra cui 485 centri in Europa. 1 I risultati dello studio di fase 3 CLEAR Outcomes hanno dimostrato: una riduzione del 13% del rischio relativo di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica (MACE-4). 1 Sono stati inoltre pubblicati i risultati dei principali endpoint secondari e dell'analisi dei sottogruppi. 1

*"Siamo entusiasti del parere positivo del CHMP, che riflette i benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare che il franchise globale dell'acido bempedoico offre ai pazienti di tutto il mondo", ha dichiarato **Sheldon Koenig**, Presidente e CEO di Esperion, "Quest'ultimo traguardo regolatorio rafforza ulteriormente i nostri sforzi per offrire opzioni terapeutiche innovative per la gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con C-LDL elevato".*

Il CHMP è un comitato scientifico dell'EMA che esamina le richieste di medicinali in base al loro valore scientifico e clinico. La Commissione Europea esaminerà i pareri del CHMP e si prevede che emetterà la sua decisione entro la metà di quest'anno.

-----

## Lo studio CLEAR Outcomes

Lo studio *Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Outcomes* è uno studio di fase 3, randomizzato, *event-driven*, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo.<sup>[iii]</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. 3

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 centri in 32 Paesi del mondo, tra cui 485 centri in Europa. 3 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. 2 I pazienti sono stati seguiti per una durata mediana di follow-up di 40,6 mesi. 3

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>3</sup> Gli endpoint secondari includevano MACE-3, un composito di tre eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale); infarto miocardico fatale e non fatale; rivascolarizzazione coronarica; ictus fatale e non fatale; morte cardiovascolare e mortalità per tutte le cause. 3

## **L'acido bempedoico**

L'acido bempedoico è una molecola first-in-class a somministrazione orale che riduce il colesterolo LDL e può essere associata ad altri trattamenti orali per abbassarne ulteriormente i livelli. [\[iv\]](#) L'acido bempedoico inibisce l'ATP citrato-liasi (ACL), un enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo nel fegato. <sup>4</sup>

L'acido bempedoico è stato approvato per l'uso nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: <sup>4</sup>

- in associazione a una statina o a una statina in associazione ad 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.

L'acido bempedoico agisce sul noto processo di sintesi del colesterolo, a monte del bersaglio delle statine nel fegato, consentendo un ulteriore abbassamento del C-LDL se aggiunto alle statine o ad altre terapie ipolipemizzanti. [\[v\]](#) Grazie al suo esclusivo meccanismo d'azione, l'acido bempedoico non viene attivato nel muscolo scheletrico. <sup>4</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.

---

[g](#) Questo farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

## Riferimenti

[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] European Medicines Agency (EMA) March 2024. Available at: [Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\) 18-21 March 2024 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

[iii] 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. 235: 104–112.

[iv] European Medicines Agency. Bempedoic acid Summary of Product Characteristics. March 2024. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

[v] Pinkosky SL, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. 2016; 7: 13457.