

Ipercolesterolemia, l'acido bempedoico ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori in vari sottogruppi di pazienti. Nuove analisi dei dati CLEAR Outcomes

Nei pazienti con obesità l'acido bempedoico ha ridotto il C-LDL del 22,5% e il MACE-4 del 23% rispetto al placebo. 2

L'acido bempedoico ha ridotto in misura simile il rischio di MACE-4 anche nei pazienti con o senza sindrome metabolica (MetS). 1

Nei pazienti di sesso maschile e femminile, l'acido bempedoico ha dimostrato profili di efficacia e sicurezza simili. 3

A dimostrarlo sono le nuove analisi dei dati provenienti da diversi sottogruppi di pazienti dello studio CLEAR Outcomes, presentati al 92° Congresso della Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS), che si aggiungono alle evidenze scientifiche sull'acido bempedoico come trattamento efficace per la riduzione del rischio cardiovascolare [\[i\]](#) [\[ii\]](#) [\[iii\]](#) [\[iv\]](#) [\[v\]](#) [\[vi\]](#)

Lione, 30 maggio 2024 – Daiichi Sankyo ha annunciato oggi ulteriori risultati provenienti da sottoanalisi prespecificate dello studio di fase 3 CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ATP citrate lyase (ACL)-Inhibiting Regimen) Outcomes. I risultati, presentati al 92° Congresso della Società Europea di Aterosclerosi (EAS), contribuiscono alla crescente comprensione dell'efficacia di acido bempedoico per la riduzione del rischio cardiovascolare (CV) nei pazienti ad alto rischio di malattia CV. In particolare, sono stati presentati i risultati dei sottogruppi di pazienti con obesità, con sindrome metabolica (MetS)** e di sesso femminile. 1 6*

Riduzione del C-LDL nei pazienti obesi

Tra i pazienti con obesità nello studio CLEAR Outcomes, l'acido bempedoico ha ridotto i livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) del 22,5% e il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori, definiti come un composito di quattro componenti di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica (MACE-4) del 23% rispetto al placebo ed è stato ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile a quello riportato nell'intera popolazione CLEAR Outcomes. 2 La maggiore efficacia riferita al MACE-4 riscontrata in questo sottogruppo, rispetto all'intera popolazione dello studio, è probabilmente dovuta a un sottostante rischio cardiovascolare più elevato di eventi cardiovascolari avversi in questo gruppo di pazienti. Questi dati sono stati presentati alla Conferenza ACC dello scorso aprile.

Riduzione del C-LDL in pazienti con o senza sindrome metabolica (MetS)

Nell'analisi del sottogruppo CLEAR Outcomes di pazienti con o senza sindrome metabolica, il trattamento con acido bempedoico ha ridotto il rischio di MACE-4 in misura simile. Ciò dimostra l'utilità dell'acido bempedoico come opzione per i pazienti che necessitano di una terapia ipolipemizzante, indipendentemente dalla presenza o meno di MetS. 1 Inoltre, i risultati hanno mostrato una piccola ma significativa riduzione del peso corporeo nei pazienti con MetS. L'acido bempedoico non ha portato a un aumento del diabete di nuova insorgenza nei pazienti con o senza MetS. La sicurezza è stata generalmente comparabile tra lo stato di MetS e il gruppo di trattamento; tuttavia, sono stati osservati tassi più elevati di iperuricemia nei pazienti con MetS trattati con acido bempedoico.

Efficacia e sicurezza simili nei due sessi

In generale, i dati sugli esiti cardiovascolari nelle donne sono limitati. Nello studio CLEAR Outcomes, il 48% dei partecipanti era di sesso femminile (6.740 su 13.970 pazienti), con un equilibrio di genere quasi paritario. In questa analisi di sottogruppo pre-specificata, l'acido bempedoico ha dimostrato un'efficacia simile nella riduzione del rischio CV, rispetto al placebo, sia nei pazienti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile. 3 Inoltre, l'incidenza complessiva degli eventi avversi non differiva in modo significativo tra i pazienti di sesso maschile e quelli di sesso femminile. 3 Questi dati erano stati presentati lo scorso aprile al

congresso ACC.

I dati di queste analisi di sottogruppo sono coerenti con i risultati dell'analisi principale CLEAR Outcomes, che ha mostrato una riduzione del 13% dei MACE-4. [\[vii\]](#) Inoltre, il profilo di sicurezza in tutti i sottogruppi di pazienti era in linea con quello della popolazione complessiva dello studio. 1⁶

"Sia gli uomini che le donne con obesità e/o sindrome metabolica sono a rischio significativo di futuri eventi cardiovascolari. I risultati presentati al Congresso EAS suggeriscono che l'acido bempedoico sia un trattamento efficace per una serie di sottogruppi di pazienti", ha dichiarato **Ioanna Gouni-Berthold**, Università di Colonia, Centro di Endocrinologia, Diabetologia e Medicina Preventiva. *"Come medici, la nostra priorità è ridurre i livelli di colesterolo LDL al fine di diminuire il rischio di eventi cardiovascolari. La terapia combinata con l'acido bempedoico può essere un modo per affrontare questo problema".*

"Il nostro obiettivo in Daiichi Sankyo è contribuire a proteggere le persone dalle malattie cardiovascolari. Per raggiungere tale obiettivo, stiamo lavorando per migliorare la comprensione del rischio CV in una serie di sottogruppi di pazienti, compresi quelli di sesso femminile che in passato sono stati sottorappresentati negli studi clinici. I dati presentati oggi si aggiungono al crescente numero di evidenze che dimostrano che l'acido bempedoico può essere usato efficacemente per affrontare e gestire il rischio cardiovascolare dei pazienti che si presentano tipicamente ai medici", ha dichiarato **Stefan Seyfried**, Vicepresidente Medical Affairs, Specialty Medicines, di Daiichi Sankyo Europe.

I risultati delle analisi dei sottogruppi CLEAR Outcomes sono stati presentati in due sessioni ePoster e quattro poster al Congresso EAS 2024:

- Sessione ePoster: Acido bempedoico per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con obesità: Unsa sottoanalisi del CLEAR Outcomes , di S Nicholls, et al. 1

- Sessione ePoster: Efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico in 7.597 pazienti non diabetici, con e senza sindrome metabolica, dello studio CLEAR Outcomes randomizzato e controllato con placebo, di P Taub, et al. 2

- Poster: Caratteristiche ed esiti per le donne intolleranti alle statine che hanno ricevuto acido bempedoico nello studio CLEAR Outcomes, di L Cho, et al. 3

- Poster: Identificazione e caratterizzazione dei pazienti con intolleranza alle statine in Francia, di F Schiele, et al.4

- Poster: Uso della terapia lipidica e raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL in Francia: Risultati del follow-up a 1 anno dello studio osservazionale europeo SANTORINI, di R Allouche, et al.5

- Poster: Simulazione dell'effetto di ezetimibe e acido bempedoico sul raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL in pazienti intolleranti alle statine in Europa: lo studio osservazionale SANTORINI a 1 anno di follow-up, di M Farnier, et al. 6

**Obesità definita come BMI ≥ 30 kg/m²*

***Sindrome metabolica definita come la presenza di 1 o più dei seguenti criteri: trigliceridi ≥ 150 mg/dL; C-HDL < 40 mg/dL per gli uomini o < 50 mg/dL per le donne; storia di ipertensione o pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHG; glucosio plasmatico a digiuno ≥ 100 mg/dL; indice di massa corporea (usato come proxy della circonferenza vita) > 25 kg/m² e > 30 kg/m² per i brevetti asiatici e non asiatici, rispettivamente.*

L'acido bempedoico e la sua associazione a dose fissa con ezetimibe

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. [\[viii\]](#)-[\[ix\]](#) L'acido bempedoico inibisce l'ATP citrato-liasi (ACL), un enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo nel fegato. [\[x\]](#)

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. [\[xi\]](#) L'acido bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico.¹⁰

L'acido bempedoico è indicato negli adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:^{8, 12}

- in combinazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti che non riescono a raggiungere gli obiettivi di C-LDL con la dose massima tollerata di una statina^{8, 12}
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.^{8, 12}

L'acido bempedoico è indicato negli adulti affetti malattia 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:^{8, [\[xii\]](#)}

- nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina con o senza ezetimibe oppure,^{8, 12}
- in monoterapia o in associazione a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.^{8, 12}

L'associazione a dose fissa di acido bempedoico ed ezetimibe è indicata negli adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:^{12,13}

- in combinazione con una statina nei pazienti che non riescono a raggiungere gli obiettivi di C-LDL con la dose massima tollerata di una statina in aggiunta a ezetimibe,^{12,13}
- da solo in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata e che non riescono a raggiungere gli obiettivi di C-LDL con il solo ezetimibe,^{12,13}
- nei pazienti già in trattamento con la combinazione di acido bempedoico ed ezetimibe in compresse distinte con o senza statina.^{12,13}

L'associazione a dose fissa di acido bempedoico ed ezetimibe [\[xiii\]](#) combina due modi complementari di ridurre il colesterolo in una compressa da assumere una volta al giorno. È indicata negli adulti affetti da malattia aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio CV riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:^{12, [\[xiii\]](#)}

- nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe oppure,^{12,13}
- nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe oppure,^{12,13}
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte^{12,13}

Daiichi Sankyo Europe ha ottenuto da Esperion la licenza esclusiva per la commercializzazione dell'acido bempedoico e dell'associazione a dose fissa di acido bempedoico ed ezetimibe nello Spazio Economico Europeo, nel Regno Unito, in Turchia e in Svizzera ed è titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questi territori.

Lo studio CLEAR Outcomes

Lo studio *Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Outcomes* era uno studio di fase 3, randomizzato, *event-driven*, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo. [\[xiv\]](#) È stato disegnato per valutare se il trattamento con acido bempedoico riducesse il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti che presentavano o erano ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD) e per i quali la prevenzione primaria o secondaria di CVD era clinicamente indicata, ma che tuttavia non potevano o non volevano assumere un trattamento con statine. 14

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. 14 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 oppure con placebo corrispondente, in un contesto di terapia medica indirizzata dalle linee guida sia nel gruppo acido bempedoico che nel gruppo placebo.⁷ I pazienti sono stati seguiti per una durata mediana di follow-up di 40,6 mesi.⁷

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. 14 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. 14

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

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

Riferimenti

[\[i\]](#) EAS 2024 ePoster. Bempedoic acid for prevention of cardiovascular events in patients with obesity: A CLEAR Outcomes subset analysis, by S Nicholls, *et al*

[\[ii\]](#) EAS 2024 ePoster. Bempedoic acid efficacy and safety in 7,597 non-diabetic patients, with and without metabolic syndrome, from the randomized, placebo-controlled CLEAR Outcomes Trial, by P Taub, *et al*.

[\[iii\]](#) EAS 2024 Poster. Characteristics and outcomes for statin-intolerant women receiving bempedoic acid in the CLEAR Outcomes trial, by L Cho, *et al*.

[\[iv\]](#) EAS 2024 Poster. Identification and characterisation of patients with statin intolerance in France, by F Schiele, *et al*.

[\[v\]](#) EAS 2024 Poster. Lipid-lowering therapy use and LDL-C goal attainment in France: Results from 1-year follow-up of the European observational SANTORINI study, by R Allouche, *et al*.

[\[vi\]](#) EAS 2024 Poster. Simulation of ezetimibe and bempedoic acid effect on LDL-C goal attainment in statin-intolerant patients across Europe: the 1-year follow-up SANTORINI observational study, by M Farnier, *et al*.

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

[\[viii\]](#) European Medicines Agency. Nilemdo - opinion on variation to marketing authorisation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/nilemdo>. Last accessed May 2024.

[ix] The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020. 41;(1): 111–188.

[x] European Medicines Agency. Nustendi® Summary of Product Characteristics. May 2024. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_en.pdf. Last accessed May 2024

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

[xii] Daiichi Sankyo Europe GMBH. First-in-class cholesterol-lowering treatment NILEMDO®? and its combination with ezetimibe, NUSTENDI®?, approved in Europe to lower LDL cholesterol and reduce cardiovascular risk. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20240514593487/en/First-in-class-cholesterol-lowering-treatment-NILEMDO%C2%AE%E2%96%BC-and-its-combination-with-ezetimibe-NUSTENDI%C2%AE%E2%96%BC-approved-in-Europe-to-lower-LDL-cholesterol-and-reduce-cardiovascular-risk>. Last accessed May 2024

[xiii] European Medicines Agency. Nustendi - opinion on variation to marketing authorisation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/nustendi>. Last accessed May 2024.

[xiv] Nicholls, S.J., *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.