

Ipercolesterolemia, ulteriori dati dimostrano i benefici dell'acido bempedoico. Daiichi Sankyo presenta i risultati al Congresso ACC che si è svolto in streaming congiuntamente al Congresso Internazionale di Cardiologia (ACC.20/WCC)

L'acido bempedoico è stato sviluppato come trattamento orale first-in-class, che riduce il colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) e che può essere combinato con altri trattamenti orali per aiutare ad abbassarne ulteriormente i livelli. Due analisi combinate di quattro studi di fase III, che hanno arruolato oltre 3.600 pazienti, hanno mostrato che l'acido bempedoico riduce significativamente la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) e il colesterolo LDL, e i dati dello studio di fase II mostrano una riduzione del 40% di C-LDL nei pazienti con diabete di tipo 2 che sono ad alto rischio di eventi cardiovascolari. I risultati delle analisi sono stati presentati in streaming durante il Congresso annuale dell'American College of Cardiology che si è svolto congiuntamente al Congresso Internazionale di Cardiologia.

Roma, 30 marzo 2020 – Daiichi Sankyo Europa ha annunciato oggi i risultati di due analisi combinate di quattro studi clinici di Fase III per l'acido bempedoico e risultati separati di uno studio di Fase II sull'associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe, presentati durante la 69esima sessione scientifica annuale dell'American College che si è svolta per via telematica insieme al Congresso Internazionale di Cardiologia (ACC.20/WCC).

Lo studio di Fase II di 12 settimane sull'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe (Studio 058) ha arruolato pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM) ad alto rischio cardiovascolare. L'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe ha ridotto il C-LDL del 40% rispetto al placebo, senza contestuale aumento dell'emoglobina glicata (HbA1c), indicando l'assenza di un impatto negativo del farmaco sul controllo glicemico. L'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe è stata ben tollerata nello Studio 058, e l'incidenza degli eventi avversi è stata generalmente comparabile a quella del placebo.

La prima analisi combinata di quattro trial clinici di Fase III, che ha analizzato l'acido bempedoico in pazienti adulti con ipercolesterolemia, ha dimostrato che l'acido bempedoico ha prodotto una significativa riduzione del C-LDL, in aggiunta ad altri parametri lipidici (colesterolo totale, Apolipoproteina B colesterolo non LDL, colesterolo LDL), a prescindere dalla presenza del background di ezetimibe. L'incidenza totale di eventi avversi farmaco-correlati è risultata sovrapponibile nei bracci dei pazienti trattati con acido bempedoico, indipendentemente dall'associazione con ezetimibe.

La seconda analisi combinata ha dimostrato che, nei pazienti con ipercolesterolemia, l'acido bempedoico a 12 settimane di trattamento abbassa i livelli della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP - un marker chiave dell'infiammazione associata a malattia cardiovascolare) del 42%, a prescindere dalla presenza o dall'intensità della terapia statinica di background.

*“Siamo incoraggiati dai dati presentati oggi, che continuano a dimostrare il potenziale beneficio dell'acido bempedoico per pazienti adulti che hanno bisogno di ridurre i loro livelli di C-LDL al fine di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari come infarto o ictus. – Ha commentato **Wolfgang Zierhut**, MD, responsabile del dipartimento Antithrombotic and Cardiovascular Medical Affairs di Daiichi Sankyo Europa. - Come emerge dalle più recenti linee guida ESC/EAS, c'è la necessità di ridurre i livelli di C-LDL, e sono promettenti i dati di Fase II presentati oggi che dimostrano il potenziale di ridurre il colesterolo LDL senza influenzare il controllo glicemico, in persone particolarmente ad alto rischio a causa del diabete, sebbene abbiamo bisogno della validazione di studi più ampi. Ulteriori trattamenti ipolipemizzanti sono assolutamente necessari per supportare i pazienti, e noi speriamo di poter rendere presto disponibile l'acido bempedoico in Europa”.*

Acido Bempedoico

Con un meccanismo unico di azione, l'acido bempedoico è un innovativo trattamento first-in-class, da somministrarsi una volta al giorno, che riduce i valori di C-LDL e può essere associato ad altri trattamenti orali per abbassarne ulteriormente i livelli. L'acido bempedoico inibisce l'ATP citrato liasi (ACL), un enzima coinvolto nella sintesi epatica del colesterolo. L'acido bempedoico ha ricevuto il parere positivo del CHMP per pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad altre terapie ipolipemizzanti, in pazienti che non riescono a raggiungere i target di colesterolo LDL con la massima dose tollerata di una statina oppure
- da solo o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti, in pazienti intolleranti alle statine o per i quali le statine sono controindicate.

L'acido bempedoico agisce sul ben noto processo di sintesi del colesterolo, a monte del target epatico delle statine, con un meccanismo d'azione unico che consente una ulteriore riduzione del livello di C-LDL quando aggiunto alla terapia con statine. Grazie al suo innovativo meccanismo d'azione, l'acido bempedoico non è attivo nel muscolo scheletrico.

Acido bempedoico/ezetimibe

E' sviluppato come trattamento orale che associa due modalità complementari di riduzione del colesterolo in monosomministrazione giornaliera. La compressa contiene un'associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. L'associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe ha ricevuto il parere positivo del CHMP per pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina, in pazienti che non riescono a raggiungere i target di colesterolo LDL con la massima dose tollerata di una statina in aggiunta a ezetimibe,
- da solo, in pazienti che sono intolleranti alle statine o per i quali le statine sono controindicate, e che non riescono a raggiungere i target di colesterolo LDL con il solo ezetimibe
- in pazienti già trattati con la associazione di acido bempedoico ed ezetimibe assunti separatamente, con o senza statina.

Daiichi Sankyo ha ottenuto da Esperion la licenza esclusiva per la commercializzazione dell'acido bempedoico e dell'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe nell'Area Economica Europea e in Svizzera. Attraverso l'eccellenza clinica e scientifica, e una profonda comprensione del metabolismo del colesterolo. Il team esperto di Lipid Management di Esperion è impegnato nello sviluppo di nuovi farmaci ipolipemizzanti che avranno un'influenza sostanziale nella riduzione globale della malattia cardiovascolare, una delle maggiori cause di morte nel mondo.

Riferimenti

- [1] Laufs U, *et al.* Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011662.
- [2] Ray KK, *et al.* Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380:1022–32.
- [3] Goldberg AC, *et al.* Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(18):1780–1788. doi:10.1001/jama.2019.16585.
- [4] 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.
- [5] Ballantyne, CM, *et al.* Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; doi 10.1177/2047487319864671.
- [6] Catapano, AL, *et al.* Bempedoic acid efficacy and safety in patients at high-risk for CVD treated with or without ezetimibe: pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. Poster presentation at American College of Cardiology's 69th Scientific Sessions Together with World Congress of Cardiology virtual experience (ACC.20/WCC). March 2020.
- [7] Stroes, ESG, *et al.* Factors influencing bempedoic acid-mediated reductions in high sensitivity c-reactive protein: analysis of pooled patient-level data from 4 phase 3 clinical trials. Poster presentation at American College of Cardiology's 69th Scientific Sessions Together with World Congress of Cardiology virtual experience (ACC.20/WCC). March 2020.
- [8] Bays, HE, *et al.* Bempedoic acid 180 mg + ezetimibe 10 mg fixed dose combination drug product vs ezetimibe alone or placebo in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. Poster presentation at American College of Cardiology's 69th Scientific Sessions Together with World Congress of Cardiology virtual experience (ACC.20/WCC). March 2020.