

Ruolo terapeutico dell'acido bempedoico: Position Paper dell'ANMCO

A cura di Pietro Scicchitano e Stefania Angela Di Fusco a nome dell'Area Giovani ANMCO

Introduzione

Nell'ultima decade, le crescenti evidenze relative al ruolo del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) nella patogenesi delle malattie aterosclerotiche hanno portato la ricerca scientifica a sviluppare nuovi farmaci ipolipemizzanti. In questo contributo sintetizziamo i contenuti di un Position Paper dell'ANMCO recentemente pubblicato (Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, Caldarola P, Murrone A, Valente S, Urbinati S, Roncon L, Amodeo V, Aspromonte N, Cipriani M, Domenicucci S, Francese GM, Imazio M, Scotto di Uccio F, Di Lenarda A, Gulizia MM, Gabrielli D. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med* 2021 Mar 1;22(3):162-171)¹ dedicato all'acido bempedoico, una nuova opzione terapeutica per la gestione dell'ipercolesterolemia.

In aggiunta alle statine, terapia di prima scelta per il raggiungimento dei livelli ottimali di C-LDL, sono attualmente a disposizione ulteriori farmaci quali l'ezetimibe e gli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9-I). Nella pratica clinica, le limitazioni alla prescrizione di alcuni di questi farmaci da parte di un ristretto numero di centri abilitati, i costi e le problematiche correlate con la tolleranza, sono alla base di un ampio divario esistente tra le raccomandazioni delle linee guida internazionali e la gestione dei pazienti nel mondo reale. In questo contesto si inserisce l'acido bempedoico, un nuovo farmaco ipolipemizzante che agisce selettivamente a livello epatico dove blocca una tappa della biosintesi del colesterolo.

Ruolo terapeutico

Gli studi clinici di fase III hanno dimostrato che i pazienti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o ipercolesterolemia familiare trattati con statine alla massima dose tollerata, con o senza ulteriori farmaci ipolipemizzanti, e randomizzati a terapia con acido bempedoico ottengono una riduzione significativa dei livelli di C-LDL fino a -29% in monoterapia (variazione percentuale rispetto al basale, corretta per il placebo), senza importanti effetti avversi legati al farmaco. Con l'impiego dell'acido bempedoico in combinazione fissa con ezetimibe 10 mg è possibile ottenere una riduzione del C-LDL fino al -39% (variazione percentuale rispetto al basale, corretta per il placebo) mantenendo una buona tolleranza del trattamento.

Inoltre, studi preclinici hanno dimostrato un effetto favorevole dell'acido bempedoico anche sui parametri glicemici. Metanalisi dei trials randomizzati hanno riportato una minore incidenza di diabete mellito o di peggioramento di diabete preesistente in pazienti trattati con acido bempedoico rispetto al placebo.

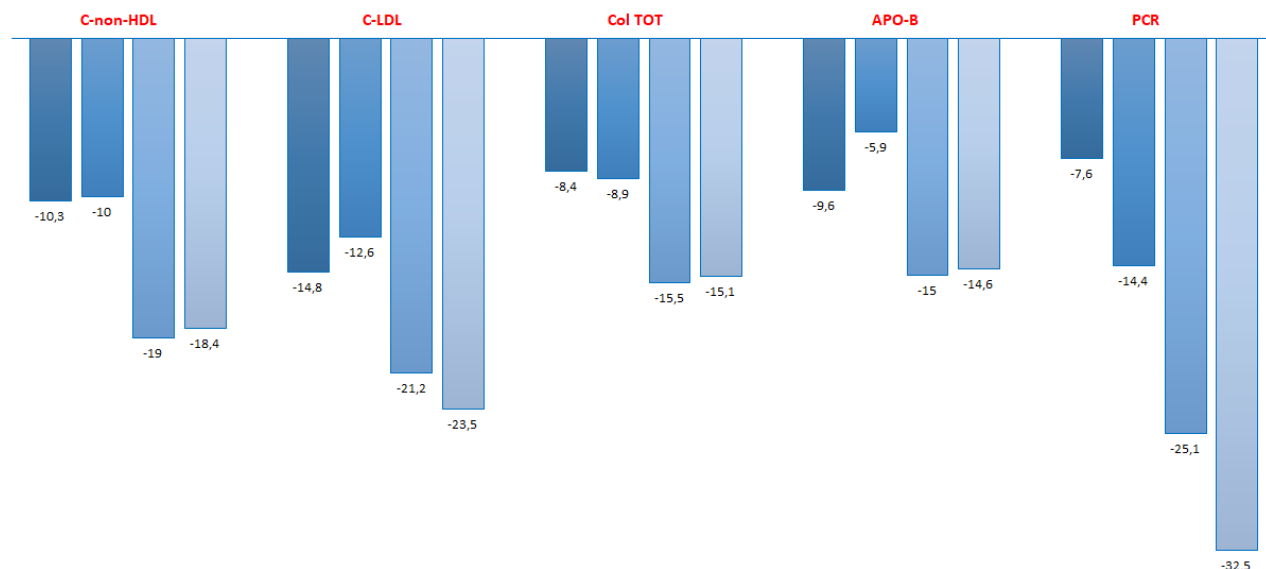
Benefici clinici aggiuntivi rispetto alla sola riduzione dei livelli di C-LDL potrebbero inoltre derivare da un miglioramento del profilo lipidico globale del paziente (riduzione del colesterolo totale, colesterolo non-HDL, e apolipoproteina B) e dal potenziale effetto antiinfiammatorio, atteso sulla base dell'evidenza di una riduzione dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (**Figura 1**).

I risultati dello studio clinico CLEAR OUTCOMES attualmente in corso, che include un'ampia popolazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare ed intolleranti alle statine, forniranno evidenze relative all'impatto del trattamento con acido bempedoico sugli eventi clinici nel lungo termine.

In effetti, la riduzione del C-LDL ottenuta con la terapia ipolipemizzante rappresenta un surrogato di efficacia clinica ben consolidato e già in precedenza ha portato la Food and Drug

Administration (FDA) negli USA all'approvazione di farmaci ipolipemizzanti, quali statine, ezetimibe e PCSK9-I, prima ancora di avere dati su endpoint clinici

Figura 1. Effetti dell'acido bempedoico sui parametri lipidici e infiammatori²⁻⁴



- CLEAR WISDOM trial
- CLEAR HARMONY trial
- CLEAR SERENITY trial
- CLEAR TRANQUILLITY trial

Nella pratica clinica, come riportato nel Position Paper dell'ANMCO, l'impiego di questo nuovo farmaco andrebbe considerato all'interno dell'algoritmo per la gestione dell'ipercolesterolemia delle linee guida della Società Europea di Cardiologia. Il nuovo algoritmo proposto da Colivicchi et al.¹ (Figura 2) nel Position Paper include l'acido bempedoico come alternativa ai PCSK9-I, e dunque in aggiunta alla massima dose di statina tollerata più ezetimibe, per il potenziale rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto ai PCSK9-I.

Acido bempedoico: attuali indicazioni

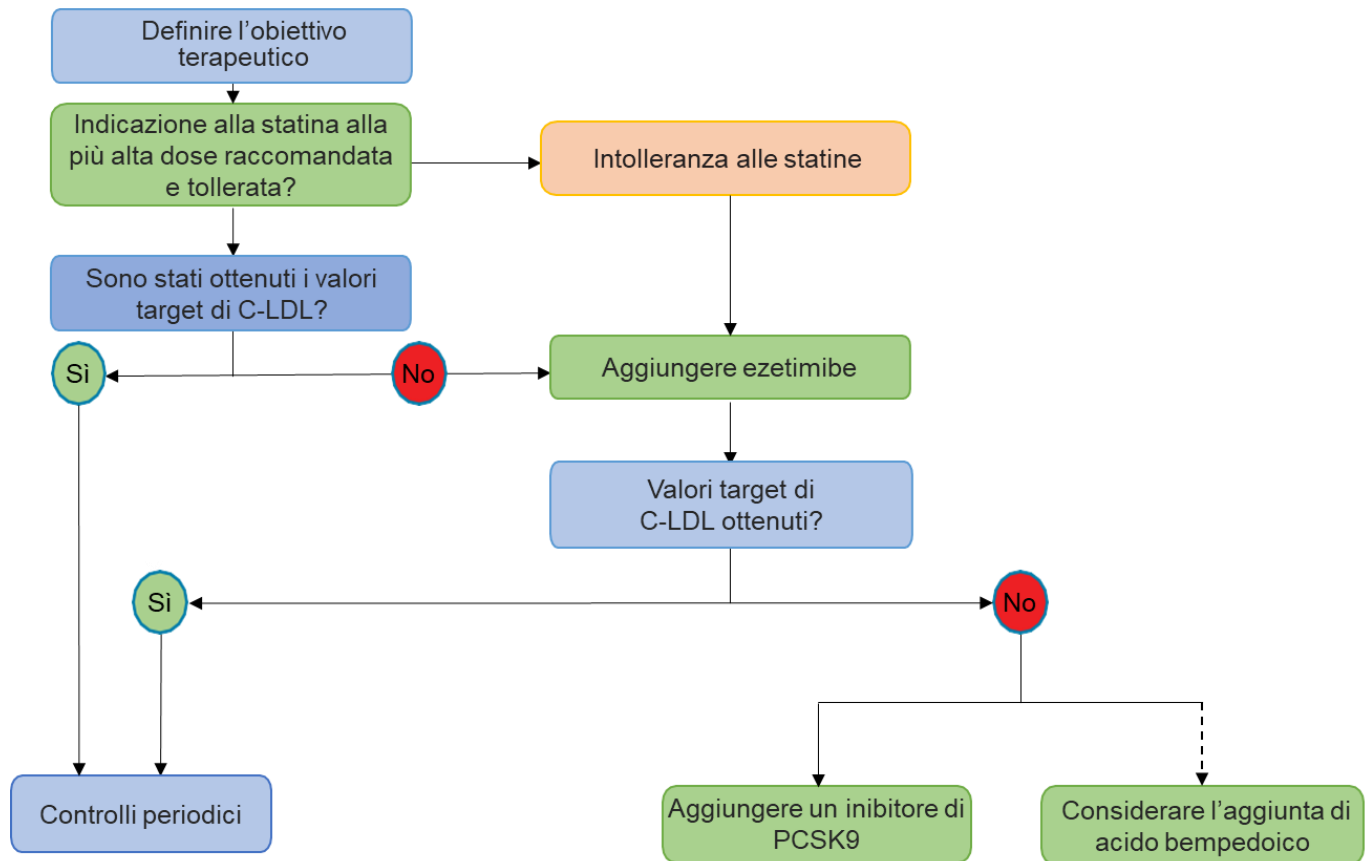
Recentemente, sia la FDA negli USA che l'European Medicines Agency (EMA) in Europa hanno approvato la commercializzazione dell'acido bempedoico nei rispettivi territori di competenza. La dose di acido bempedoico raccomandata è di 180 mg per via orale in monosomministrazione giornaliera

La FDA ha approvato l'acido bempedoico in monoterapia ed in combinazione con l'ezetimibe sia per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare che in soggetti con patologie cardiovascolari aterosclerotiche che con la dieta e la massima dose di statina tollerata non hanno raggiunto valori di C-LDL ottimali.

L'EMA ha ratificato l'utilizzo di acido bempedoico in monoterapia e/o in combinazione con ezetimibe per il trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote familiare e non familiare, e la dislipidemia mista in aggiunta alla dieta e alle statine, in caso di concentrazioni plasmatiche di

C-LDL non a target nonostante la terapia ipolipemizzante ottimizzata; oppure da solo o con altri farmaci ipolipemizzanti in caso di intolleranza alle statine o controindicazione alla somministrazione di queste ultime.

Figura 2. Algoritmo per la gestione del paziente con ipercolesterolemia



* L'impiego dell'acido bempedoico può essere considerato come alternativa ai PCSK9-I nei casi in cui i valori di C-LDL raccomandati non sono ottenuti nonostante l'uso della massima dose di statina tollerata in associazione all'ezetimibe. Adattata da Colivicchi et al.¹

C-LDL indica colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9-I, inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/Kexina tipo 9.

La dose raccomandata di acido bempedoico è di 180 mg per via orale in monosomministrazione giornaliera. Poiché in associazione all'uso di acido bempedoico è stato riportato un incremento fino a due volte della concentrazione plasmatica della simvastatina, per limitare il rischio di effetti indesiderati correlati a quest'ultima, viene raccomandato di evitare l'associazione con dosaggi di simvastatina superiori a 20 mg/die.

D'altra parte, invece, sebbene l'acido bempedoico possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina o dei relativi metaboliti attivi, queste

interazioni farmacocinetiche sono clinicamente marginali e nel caso di impiego di queste statine non sono richiesti aggiustamenti dei dosaggi.

L'acido bempedoico è associato ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di acido urico e creatinina. Il meccanismo alla base di questo effetti è una competizione di un metabolita dell'acido bempedoico con un trasportatore renale implicato nell'escrezione di queste molecole, reversibile con la sospensione della terapia. Nella pratica clinica, in caso di insufficienza renale lieve o moderata (filtrato glomerulare stimato > 30 ml/min/m²) non è necessaria una variazione di dosaggio dell'acido bempedoico.

Conclusioni

L'acido bempedoico rappresenta una nuova opzione terapeutica, sicura ed efficace, per il trattamento dell'ipercolesterolemia. L'EMA e l'FDA hanno approvato l'utilizzo dell'acido bempedoico in pazienti che non raggiungono i livelli di C-LDL raccomandati sulla base del proprio profilo di rischio cardiovascolare nonostante la terapia ipolipemizzante ottimizzata o a causa di intolleranza/controindicazioni all'assunzione dei farmaci standard. In considerazione degli ambiziosi obiettivi terapeutici indicati dalle ultime linee guida internazionali per la gestione dei pazienti dislipidemici a rischio cardiovascolare alto e molto alto, l'introduzione dell'acido bempedoico nell'armamentario terapeutico per il trattamento dell'ipercolesterolemia rappresenta un'ulteriore importante opportunità nella gestione dell'ipercolesterolemia.

1. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, Caldarola P, Murrone A, Valente S, Urbinati S, Roncon L, Amodeo V, Aspromonte N, Cipriani M, Domenicucci S, Francese GM, Imazio M, Scotto di Uccio F, Di Lenarda A, Gulizia MM, Gabrielli D. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021 Mar 1;22(3):162-171.
2. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, 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;322:1780-8.
3. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-32.
4. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662.
5. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, 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.