

Acido bempedoico: dati clinici

Pompilio Faggiano¹, Nicola Bernardi²

¹Fondazione Poliambulanza, Brescia

²Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia

The efficacy and safety of bempedoic acid, including the occurrence of muscle-related adverse events, have been addressed by phase 2 and phase 3 clinical trials. Phase 3 clinical trials demonstrated that in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or familial hypercholesterolemia who were treated with statins at maximum tolerated dose, with or without further lipid-lowering drugs, bempedoic acid treatment was associated with a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol in different groups of patients with a favorable safety profile. An ongoing phase 3 study is currently evaluating the effect of longer-term (median duration of 3-4 years) treatment with bempedoic acid on the incidence of cardiovascular events.

Key words. Bempedoic acid; Cardiovascular disease; LDL-cholesterol; Non-HDL-cholesterol; Statin intolerance.

G Ital Cardiol 2021;22(4 Suppl 1):15S-21S

PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO DELL'ACIDO BEMPEDOICO

Studi clinici di fase 1

L'impatto dell'acido bempedoico sui livelli plasmatici di colesterolo è stato studiato in molti studi preclinici, dove ha dimostrato la sua efficacia sia *in vitro* che *in vivo*.

I primi studi di fase 1 hanno utilizzato vari dosaggi di acido bempedoico fino ad un massimo di 220 mg, dimostrando profili di efficacia e sicurezza accettabili. Lo studio del profilo farmacocinetico del farmaco ha suggerito di utilizzare la monosomministrazione¹.

Studi clinici di fase 2 (Tabella 1)²⁻⁹

Il primo studio di fase 2 ha indagato l'effetto di vari dosaggi di acido bempedoico, rispettivamente 40, 80 e 120 mg/die vs placebo per 12 settimane in pazienti ipercolesterolemici (colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità [C-LDL] da 130 a 220 mg/dl): è stata dimostrata una riduzione dose-dipendente dei livelli di C-LDL, che raggiunge il 27% alla dose giornaliera di 120 mg; anche colesterolo totale, colesterolo legato alle lipoproteine non ad alta densità (C-non-HDL) e apolipoproteina B (ApoB) hanno mostrato un calo simile. La riduzione di C-LDL era apprezzabile dopo 2 settimane di terapia e persisteva per tutto il periodo di studio. Altri effetti positivi osservati consistevano in un possibile miglior controllo dei valori glicemici attraverso la riduzione dei livelli insulinemici e un trend in calo dei valori di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR). Dal punto di vista della sicurezza non sono stati evidenziati effetti collaterali maggiori rispetto al placebo².

Questo farmaco è stato valutato successivamente in altri studi di fase 2 che hanno arruolato diversi tipi di popolazioni: pazienti ipercolesterolemici con diabete mellito di tipo 2³, pazienti già in terapia ipolipemizzante con statine^{4,5} e pazienti intolleranti alle statine⁶. In pazienti diabetici di tipo 2, la somministrazione di acido bempedoico alla dose di 120 mg/die ha determinato una riduzione di C-LDL del 43%, rispetto al 4% osservato con placebo³. Questo calo indotto dal farmaco nei soggetti diabetici è risultato decisamente più pronunciato rispetto a quello descritto nei non diabetici. In pazienti ipercolesterolemici già in trattamento con dosi di statine moderate⁴ o alte⁵, l'aggiunta di acido bempedoico alle dosi di 120-180 mg/die ha determinato una riduzione di C-LDL variabile tra il 17% ed il 24%; un simile comportamento è stato osservato anche per colesterolo totale, C-non-HDL e hs-PCR. In una popolazione di pazienti ipercolesterolemici con documentata intolleranza ad almeno una statina, la somministrazione di dosi crescenti di acido bempedoico da 60 a 240 mg/die per 8 settimane ha determinato una riduzione di C-LDL di circa il 29% rispetto al placebo; l'incidenza di mialgie nei pazienti trattati con il farmaco è risultata sovrapponibile rispetto al placebo⁶.

È stata inoltre testata l'efficacia dell'acido bempedoico da solo o in associazione a ezetimibe in pazienti in terapia con statine o intolleranti alle stesse. Si è documentata una riduzione di C-LDL del 27% e del 30% con acido bempedoico in monoterapia alla dose di 120 e 180 mg, rispettivamente, rispetto ad un calo del 20% con solo ezetimibe; l'associazione di acido bempedoico (120/180 mg) ed ezetimibe (10 mg) riduceva il C-LDL del 43-48%⁷. Questo a dimostrare l'importanza e l'efficacia della combinazione delle terapie ipolipemizzanti.

Inoltre, una triplice terapia ipolipemizzante costituita da acido bempedoico 180 mg + atorvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg è stata confrontata con placebo in un gruppo di 63 soggetti ipercolesterolemici. Dopo 6 settimane, la riduzione di C-LDL nel gruppo trattato con la terapia di combinazione è stata del 63.6% rispetto al 3.1% nel gruppo placebo; di particolare interesse, il 90% dei pazienti trattati erano al tar-

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

P.F. dichiara onorari da parte di Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi. N.B. dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Pompilio Faggiano, Fondazione Poliambulanza,

Via Bissolati 57, 25124 Brescia

e-mail: cardiologia@pompiliofaggiano.it

Tabella 1. Studi di fase 2.

Studio	N. pazienti	Popolazione	Terapia ipolipemizzante	Effetto su C-LDL
Ballantyne et al. ²	177	Ipercolesterolemici	40/80/120 mg AB vs placebo	-17.9%/-25%/-26.6% vs -2.1%
Gutierrez et al. ³	60	Ipercolesterolemici + DM2	80 mg AB per 2 settimane, poi 120 mg AB vs placebo	-42.9% vs -4%
Ballantyne et al. ⁴	134	Ipercolesterolemici già in terapia con statina	120/180 mg AB vs placebo	-17.3%/-24.3% vs -4.2%
Lalwani et al. ⁵	68	Ipercolesterolemici in terapia con statina ad alte dosi	Terapia base con atorvastatina 80 mg, poi randomizzazione ad AB 180 mg vs placebo	-13% vs +9.2%
Thompson et al. ⁶	56	Ipercolesterolemici con intolleranza a statine	60 mg poi incrementati a 120-180-240 mg AB vs placebo	-32% vs -3.3%
Thompson et al. ⁷	348	Ipercolesterolemici con e senza intolleranza a statine	Gruppi paralleli AB 120/180 mg da solo, AB 120/180 mg + EZE 10 mg vs EZE 10 mg da solo	-27.5/-30.1 (AB); -43.1/-47.7 (AB+EZE) vs -21.2 (EZE)
Rubino et al. ⁸	63	Ipercolesterolemici	AB 180 mg + EZE 10 mg + atorvastatina 20 mg vs placebo	-63.6% vs -3.1%
McKenney et al. ⁹	59	Ipercolesterolemici	Terapia di base con evolocumab 420 mg al mese, poi randomizzazione ad AB 180 mg vs placebo	-27.5% vs -3.1%

AB, acido bempedoico; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DM2, diabete mellito di tipo 2; EZE, ezetimibe.

get raccomandato (C-LDL <70 mg/dl), rispetto a nessuno dei pazienti in placebo⁸.

Infine, l'efficacia di acido bempedoico alla dose di 180 mg/die rispetto al placebo è stata valutata in soggetti trattati stabilmente con evolocumab, un anticorpo monoclonale anti-proteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9): dopo 2 mesi di terapia è stato documentato un calo di C-LDL del 27.5%, in assenza di rilevanti effetti collaterali⁹.

Alla luce dei dati ottenuti negli studi di fase 2 si può affermare che l'acido bempedoico è in grado di determinare una significativa riduzione del C-LDL, in particolare alla dose giornaliera di 180 mg con un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.

Studi clinici di fase 3 (Tabella 2)¹⁰⁻¹⁵

L'acido bempedoico è stato inoltre studiato in un programma di 5 grandi trial di fase 3 che prende il nome CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen); quattro di questi sono stati completati, mentre un quinto studio a lungo termine, tuttora in corso, si sta occupando di indagare l'impatto di acido bempedoico su endpoint clinici cardiovascolari. Questi studi hanno analizzato entrambi i contesti in cui il farmaco potrebbe essere utilizzato nella pratica clinica; ovvero in pazienti già in terapia massimale con statine (trial CLEAR Harmony e Wisdom), per avere un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL ed avvicinarsi ai target; oppure in pazienti intolleranti a statine in cui un'associazione con ezetimibe aumenterebbe sicuramente la percentuale di pazienti a target lipidico (trial CLEAR Serenity e Tranquility) (Figura 1)¹⁰⁻¹⁴.

Il primo di questi studi è il CLEAR Harmony i cui risultati sono stati pubblicati a marzo 2019 sul *New England Journal of Medicine*. Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli vs placebo, disegnato per valutare efficacia e sicurezza di acido bempedoico in un gruppo di pazienti con malattia cardiovascolare accertata, già in terapia massimale con statine¹⁰.

Nel trial sono stati arruolati 2229 pazienti randomizzati 2:1 ad acido bempedoico 180 mg in monosomministrazione giornaliera (n=1488) vs placebo per 52 settimane. La popolazione presa in oggetto era composta da pazienti con malattia cardiovascolare accertata (97.6%), ipercolesterolemia familiare eterozigote (3.5%) o entrambe; tutti i pazienti dovevano essere già in trattamento con statine alla dose massima tollerata da almeno 4 settimane e con livelli di C-LDL >70 mg/dl. I pazienti non dovevano essere in terapia con inibitori di PCSK9 al momento dell'arruolamento, mentre era concessa la loro introduzione se, dopo 24 settimane, i livelli non erano scesi sotto i 170 mg/dl. L'età media della popolazione era di 66 anni, il 73% dei soggetti era di sesso maschile. Relativamente al trattamento statinico di base, 148 pazienti (6.6%) erano trattati con statine a bassa intensità, 970 pazienti (43.5%) con statine ad intensità moderata e 1112 pazienti (49.9%) con statine ad alta intensità; soltanto il 7.7% dei pazienti era in terapia con ezetimibe. I livelli medi di C-LDL all'arruolamento erano 103 ± 29 mg/dl.

I risultati del trial mostrano dati confortanti dal punto di vista della sicurezza: una bassa percentuale di pazienti ha presentato effetti collaterali gravi, senza differenza di frequenza nei due gruppi; in modo particolare si è mostrata bassa l'incidenza di eventi avversi muscolari (mialgia, affaticamento muscolare) senza differenza significativa tra i due gruppi. Sono quindi stati confermati i risultati degli studi di fase 2 che mostrano che l'acido bempedoico non determina un aumento dell'incidenza o l'esacerbazione di disturbi muscolari anche in associazione a statine (questo può essere dovuto all'attività principalmente epatica dell'acido bempedoico). Il tasso di interruzione del trattamento si è mostrato maggiore nel gruppo acido bempedoico (10.9%) vs placebo (7.1%). Nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale si è evidenziata una maggiore incidenza di gotta rispetto al placebo (1.2% vs 0.3%), a causa dell'inibizione da parte dell'acido bempedoico della proteina-carrier *organic anion transporter-2* (OAT2), implicata nell'uptake di acido urico dal sangue periferico, e della conseguente escrezione nel lume dei tubuli renali. Al contra-

Tabella 2. Effetto sul profilo lipido-infiammatorio dell'acido bempedoico nei trial di fase 3.

	CLEAR Harmony ¹⁰	CLEAR Wisdom ¹²	CLEAR Serenity ¹³	CLEAR Tranquility ¹⁴	Banach et al. ¹⁶	Studio FDC ¹⁵
N. pazienti	2229	779	345	269	3623	301
Popolazione	Malattia CV o HeFH già in terapia massimale con statine	Malattia CV o HeFH già in terapia massimale con statine	Pazienti ipercolesterolemici in prevenzione primaria o secondaria con documentata intolleranza a statine	Pazienti ipercolesterolemici con intolleranza a statine in terapia con ezetimibe	Pazienti naïve in terapia con statine	Malattia CV o HeFH già in terapia massimale con statine
Durata (settimane)	52 settimane	52 settimane	24 settimane	12 settimane	-	12 settimane
C-LDL (%) a 12 settimane	-18.1%	-17.4%	-21.4%	-27.5%	-24.4%	-38.0%
Colesterolo totale (%)	-11.1%	-11.2%	-15.5%	-19%	-16.2%	-27.1%
C-non-HDL (%)	-13.4%	-13.0%	-18.6%	-23.6%	-20.4%	-33.7%
hs-PCR	-25%	-8.7%	-28.1%	-34.6%	-27.4%	-46.1%

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; C-non-HDL, colesterolo legato alle lipoproteine non ad alta densità; CV, cardiovascolare; FDC, combinazione a dose fissa; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; hs-PCR, proteina C-reattiva ad alta sensibilità.

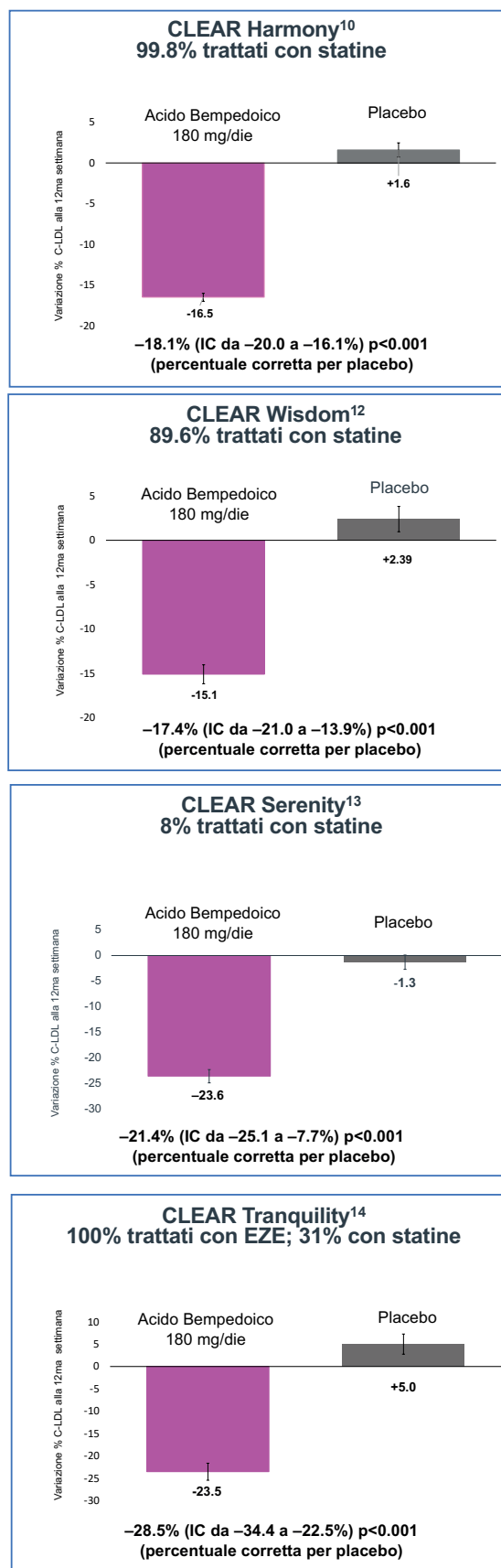


Figura 1. Riduzione colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) negli studi CLEAR^{10,12-14}. EZE, ezetimibe; IC, intervallo di confidenza.

rio, l'incidenza di nuovi casi di diabete o di peggioramento dello stesso è risultata inferiore nei pazienti trattati con acido bempedoico¹⁰.

Dal punto di vista dell'efficacia, dopo 12 settimane di trattamento i livelli di C-LDL si sono mostrati ridotti nel gruppo acido bempedoico di -18.1% (intervallo di confidenza [IC] da -20% a -16.1%; $p < 0.001$); tale diminuzione si è mantenuta stabile nelle settimane successive fino ad arrivare a un -13.6% a 52 settimane. Si è dimostrato anche un abbassamento significativo dei livelli di colesterolo totale, C-non-HDL e ApoB e di hs-PCR. Non è stata osservata differenza di efficacia a seconda dell'intensità del regime ipolipemizzante precedentemente in atto. Nel corso dello studio, dei 2229 pazienti arruolati, 110 pazienti hanno avuto un evento cardiovascolare maggiore con minor incidenza nel gruppo acido bempedoico (4.6%) rispetto al placebo (5.7%)¹⁰; questo risultato rappresenta un punto di partenza importante per ipotizzare un effetto positivo di riduzione degli eventi cardiovascolari avversi maggiori, per il quale si attende conferma dai dati del CLEAR Outcome.

Per ottenere informazioni sulla tollerabilità e l'efficacia a lungo termine dell'acido bempedoico l'osservazione di questa popolazione di pazienti è proseguita fino ad una durata complessiva di 78 settimane nello studio CLEAR Harmony OLE (open-label extension). Dal punto di vista della sicurezza non sono emerse novità con un tasso di interruzione del farmaco pari al 13.8% al termine. Sul versante dell'efficacia si è confermata una riduzione del C-LDL pari a -14.4% dimostrando come tale effetto sia stabile nel tempo. I pazienti a 4 settimane dopo il termine dello studio (e dunque l'interruzione del farmaco) mostravano un netto rialzo del C-LDL¹¹.

Un altro trial ampio e importante è il CLEAR Wisdom, uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli vs placebo per valutare efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico (180 mg in monosomministrazione giornaliera) in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, già in terapia massimale con statine. In particolare, i pazienti dovevano essere affetti da malattia cardiovascolare accertata, intesa come cardiopatia ischemica o equivalenti (malattia cerebrovascolare aterosclerotica o malattia arteriosa periferica, erano invece esclusi i pazienti con solo diabete mellito), dovevano avere dei livelli di C-LDL >100 mg/dl ed essere in terapia ipolipemizzante massimale¹². In totale lo studio ha arruolato 779 pazienti, randomizzati ad acido bempedoico (n=522) 180 mg vs placebo. La popolazione era prevalentemente composta da uomini (63.7%) con livelli medi di C-LDL pari a 120 mg/dl. Lo studio ha avuto una durata di 52 settimane.

Dopo 12 settimane di terapia i valori di C-LDL si presentavano già marcatamente ridotti -17.4% (IC da -21% a -13.9%; $p < 0.001$) nel gruppo acido bempedoico rispetto al gruppo placebo, raggiungendo valori medi di 97.6 mg/dl. L'entità della riduzione rimaneva stabile nel corso delle 52 settimane dello studio. Analoghe riduzioni hanno mostrato i valori di colesterolo totale, C-non-HDL, ApoB e hs-PCR. Il profilo di sicurezza si è mostrato positivo con una percentuale di interruzione del farmaco molto bassa in entrambi i gruppi. I principali effetti collaterali sono stati mialgia, artralgia, aumento delle transaminasi, spasmi muscolari e astenia; tutti si sono verificati in modo uniforme nella popolazione trattata, senza prediligere un gruppo particolare di pazienti. Inoltre, CLEAR Wisdom ha potuto confermare il profilo favorevole di questo farmaco nei pazienti diabetici in cui i dati mostrano un miglior controllo dei livelli glicemici.

Le raccomandazioni delle linee guida internazionali suggeriscono la prescrizione di statine a numeri sempre maggiori di pazienti e a dosaggi farmacologici sempre più elevati, con l'obiettivo di raggiungere target di C-LDL progressivamente più bassi. Di conseguenza, aumenta il numero di pazienti che possono manifestare effetti collaterali legati all'assunzione di statine, in particolar modo disturbi muscolari quali mialgie, rialzo della creatinina e addirittura rhabdomiolisi (a seconda degli studi la prevalenza di questi effetti avversi varia tra il 7% e il 29%). Questo porta ad un tasso non trascurabile di interruzione del farmaco nel corso del follow-up e, più in generale, ad una ridotta aderenza terapeutica.

L'acido bempedoico agisce principalmente nel fegato e ciò potrebbe quindi limitarne gli effetti sfavorevoli a livello muscolare; per tale motivo è stata testata l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco in un altro trial di fase 3, il CLEAR Serenity¹³. In questo trial sono stati valutati 345 pazienti con ipercolesterolemia e intolleranza a statine randomizzati 2:1 ad acido bempedoico 180 mg in monosomministrazione giornaliera (n=234) vs placebo. I criteri di inclusione consistevano in valori di C-LDL >130 mg/dl per i pazienti in prevenzione primaria e >100 mg/dl per i pazienti in prevenzione secondaria o affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote; inoltre i pazienti dovevano presentare documentata intolleranza alle statine, intesa come l'incapacità a tollerare almeno due statine, di cui una a basso dosaggio (rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg e pivalastatina 2 mg), a causa di eventi avversi insorti o peggiorati durante la terapia statinica e che si sono risolti o sono migliorati con la sospensione della statina.

I livelli medi di C-LDL dei pazienti erano 158 mg/dl; il 56% dei pazienti studiati erano donne; ciò è probabilmente dovuto alla maggiore incidenza di effetti collaterali muscolari nella popolazione femminile.

I valori di C-LDL già dopo 12 settimane erano ridotti di -21.4% (IC da -25.1% a -17.7%; $p < 0.001$); si sono osservati inoltre riduzione del colesterolo totale, dei livelli di ApoB e dei valori di hs-PCR. Questa riduzione si manteneva costante nelle settimane successive fino al termine delle 24 settimane di durata totale dello studio. Le variazioni dei livelli ematici di trigliceridi sono invece state minime e trascurabili. Queste differenze sono state costanti in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati, compreso un piccolo sottogruppo di pazienti naïve da terapie ipolipemizzanti (133 nel gruppo acido bempedoico vs 67 nel gruppo placebo in cui si è riscontrata una riduzione del C-LDL a 12 settimane pari a -22.1%).

Dal punto di vista della sicurezza l'acido bempedoico ha confermato il proprio profilo favorevole. Sono stati registrati effetti collaterali nel 64% dei pazienti che assumevano acido bempedoico vs 56.8% dei pazienti che assumevano placebo, principalmente rappresentati da disturbi muscolari, infezioni e disturbi gastrointestinali. Il tasso di interruzione del farmaco si è mostrato superiore nel gruppo acido bempedoico (18.4 vs 11.7%); è importante però sottolineare che non si sono registrati effetti avversi muscolari severi e i disturbi muscolari lievi e moderati sono stati più frequenti nel gruppo placebo (16.2%) rispetto al gruppo acido bempedoico (12.8%). Questo a confermare la sicurezza e la tollerabilità anche in pazienti che avevano avuto mialgie da statine. Anche in questo caso si è osservato un leggero aumento dei livelli ematici di acido urico e una riduzione delle nuove diagnosi di diabete mellito.

CLEAR Serenity conferma la tollerabilità dell'acido bempedoico in una popolazione, come quella dei pazienti intolleranti a statine, in cui le opzioni terapeutiche ipolipemizzanti sono limitate e in cui servono rapidamente nuove molecole per raggiungere i target di C-LDL raccomandati dalle linee guida.

L'ultimo studio pubblicato di fase 3 del progetto CLEAR è lo studio CLEAR Tranquility che ha arruolato 269 ipercolesterolemici con intolleranza a statine e in terapia con ezetimibe 10 mg, randomizzati 2:1 ad acido bempedoico 180 mg (n=181) in monosomministrazione vs placebo¹⁴. Nello studio CLEAR Tranquility i pazienti, per essere definiti intolleranti, dovevano riferire di aver iniziato una terapia con statine e di non essere stati in grado di tollerarla a causa di eventi avversi insorti o peggiorati durante il trattamento, eventi che poi si sono risolti o sono migliorati con la sospensione o la riduzione del dosaggio. Questa definizione basata su quanto il paziente riportava, sebbene non rigorosa (ad es. non includeva il "rechallenge" della statina), è aderente a quanto accade comunemente nella pratica clinica. I pazienti dovevano avere storia di malattia cardiovascolare accertata e stabile, o storia di fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione e diabete, e livelli di C-LDL >100 mg/dl.

I livelli di C-LDL, dopo le 12 settimane di studio previste, si sono ridotti del -28.5% (IC da -34.4% a -22.5%; p<0.001); si è documentata anche una diminuzione concomitante di colesterolo totale, C-non-HDL, ApoB e hs-PCR. Dal punto di vista degli effetti collaterali, l'acido bempedoico è stato ben tollerato e i tassi di interruzione del farmaco e di incidenza di effetti collaterali, in particolar modo muscolari, si sono mostrati simili tra i due gruppi studiati.

Il ruolo di questo studio è stato quindi quello di confermare l'efficacia e soprattutto la sicurezza dell'associazione di acido bempedoico con ezetimibe, in una popolazione particolare, non piccola, di pazienti intolleranti alle statine.

Recentemente è stata pubblicata una rassegna su *JAMA Cardiology* che analizza i dati di questi 4 studi di fase 3 e conferma come l'acido bempedoico confrontato con placebo

sia in grado di indurre una riduzione significativa dei livelli di C-LDL (-20.4%) che si mantiene stabile nel tempo. Questo è stato dimostrato in una popolazione di pazienti sia in prevenzione primaria che secondaria e con differenti terapie ipolipemizzanti concomitanti. Quindi, l'acido bempedoico funziona sia da solo sia in associazione a statine o ezetimibe e soprattutto è ben tollerato da pazienti con documentata intolleranza alle statine¹⁶. L'acido bempedoico è inoltre in grado di migliorare il profilo lipidico globale dei pazienti riducendo in maniera significativa non solo il C-LDL ma anche i livelli di colesterolo totale, C-non-HDL e ApoB (Tabella 2, Figura 2)^{10,12-15}. In aggiunta, il trattamento con acido bempedoico sembra avere effetti antinfiammatori come suggerito dalla significativa riduzione dei livelli plasmatici di hs-PCR^{10,12-15}. Tali effetti potrebbero comportare benefici clinici aggiuntivi rispetto alla sola riduzione dei livelli di C-LDL¹⁷⁻¹⁹.

Analisi di sottogruppo hanno mostrato come la riduzione di C-LDL sia maggiore nei pazienti naïve (-24.5%; IC da -27.8% a -21.1%; p<0.001) rispetto a quelli in terapia massimale con statine (-17.8%; IC da -19.5% a -16.0%; p<0.001). Le restanti analisi non hanno mostrato particolari sottogruppi in cui il farmaco non si sia dimostrato efficace. I livelli assoluti di riduzione sono stati di -19.8 mg/dl nei pazienti già in terapia con statine e di -36.5 mg/dl nei pazienti naïve. Queste riduzioni possono impattare significativamente sul profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti. La potenziale riduzione del rischio di eventi associata a queste variazioni dei livelli di C-LDL è stata stimata tra l'11% e il 21%¹⁶. Tale affermazione è comunque da correlare e confermare con i risultati di CLEAR Outcome, il trial di valutazione prognostica all'interno del programma CLEAR, attualmente in corso. Tale studio andrà ad analizzare l'incidenza di eventi cardiovascolari (in particolare morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus ischemico non fatale) in pazienti in terapia con acido bempedoico 180 mg/die vs placebo; per ora sono stati arruolati 14014 pazienti. I criteri di inclusione sono: malattia cardiovascolare accertata o in alternativa elevato rischio cardiovascolare.

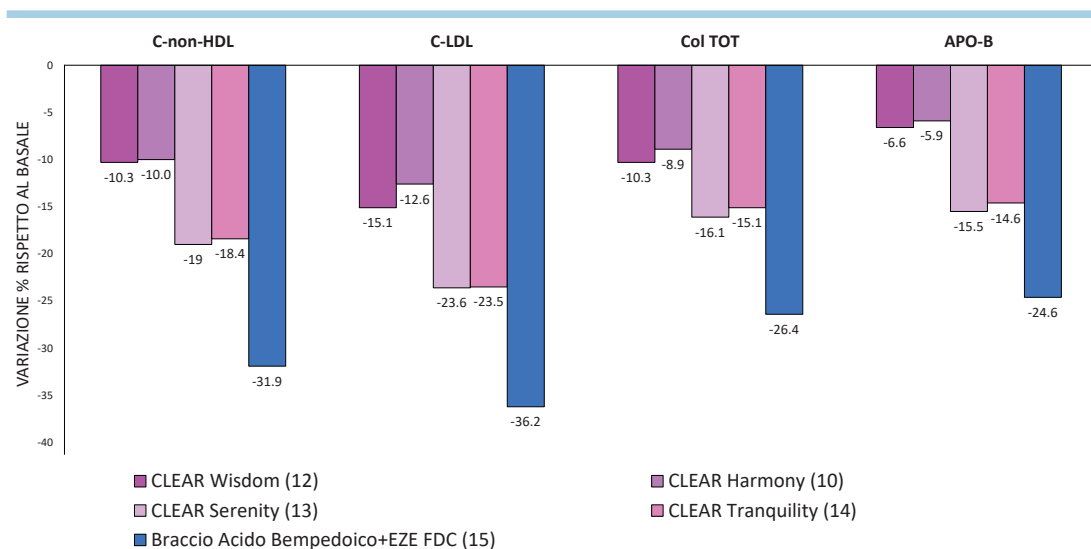


Figura 2. Riduzione dei parametri lipidici negli studi CLEAR e NCT03337308^{10,12-15}. APO-B, apolipoproteina B; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; C-non-HDL, colesterolo legato alle lipoproteine non ad alta densità; Col TOT, colesterolo totale; Eze, ezetimibe; FDC, combinazione a dose fissa.

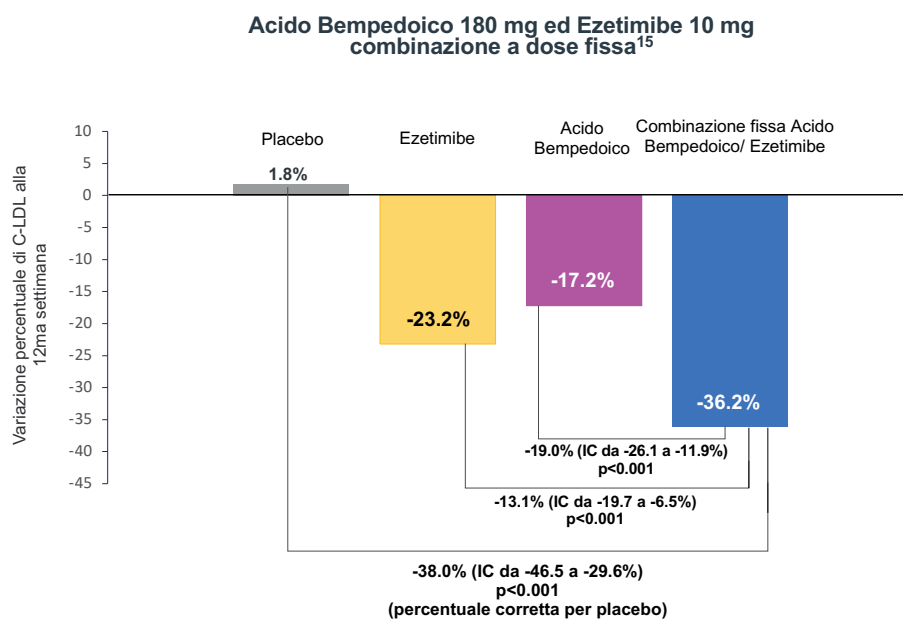


Figura 3. Riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) nello studio NCT03337308¹⁵. IC, intervallo di confidenza.

scolare; intolleranza documentata a statine e livelli di C-LDL >100 mg/dl²⁰.

In generale, l'acido bempedoico non si associa ad effetti avversi gravi. Nei pazienti trattati con questo farmaco è emerso un aumento reversibile dei livelli di acido urico, incremento più comune in caso di anamnesi di gotta o elevati livelli di acido urico al basale. L'incidenza di iperuricemia e gotta riportata nei pazienti trattati con acido bempedoico è pari a 1.7% e 1.4%, rispettivamente; l'incremento dei livelli sierici di acido urico a 12 settimane è stato di circa 0.8 mg/dl rispetto al basale¹⁶. Dati provenienti dall'analisi degli studi clinici hanno riportato un lieve incremento della creatinina sierica (incremento medio di 0.04 mg/dl rispetto ai valori basali)²¹. Il meccanismo alla base di questo incremento sembra essere lo stesso che causa l'aumento dei livelli sierici di acido urico e, quindi, non correlato ad un effettivo impatto sulla funzione renale e reversibile con la sospensione della terapia¹⁰. Nella pratica clinica, in caso di insufficienza renale cronica lieve o moderata (filtrato glomerulare stimato [eGFR] >30 ml/min/1.73 m²) non è necessaria alcuna variazione di dosaggio dell'acido bempedoico. Poiché, invece, i dati relativi ai pazienti con insufficienza renale cronica severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) sono limitati e non sono disponibili dati relativi ai pazienti in trattamento emodialitico, in questi contesti clinici può essere opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse quando viene somministrato acido bempedoico.

Le metanalisi dei trial randomizzati hanno infine documentato una minore incidenza di diabete mellito o di peggioramento di diabete preesistente in soggetti trattati con acido bempedoico rispetto al placebo²²⁻²⁶, confermando quanto già dimostrato in valutazioni precliniche²⁷⁻²⁹.

Parallelamente agli studi del programma CLEAR l'acido bempedoico è stato studiato anche in associazione a dosaggio fisso con ezetimibe 10 mg in pazienti già in trattamento con statina alla dose massima tollerata confrontata con le mo-

noterapie dei due rispettivi farmaci e con placebo¹⁵. I pazienti (n=301) arruolati erano ad alto rischio cardiovascolare inteso come malattia cardiovascolare accertata, ipercolesterolemia familiare o multipli fattori di rischio cardiovascolare. L'età media della popolazione era di 64.3 anni, metà della popolazione era di sesso femminile. I valori basali di C-LDL, nella maggior parte dei pazienti, erano ≥130 mg/dl, nonostante le terapie statiniche di background. In particolare, il 34.6% dei pazienti era in trattamento con statine ad alta intensità e il 30.2% con statine cosiddette "ad altra intensità"; il 35.2% dei pazienti non ricevevano alcuna statina.

Al termine dello studio (12 settimane di durata) si è ottenuta una riduzione di C-LDL di -38% (IC da -46.5% a -29.6%; p<0.001) nettamente maggiore nei pazienti in trattamento con terapia d'associazione rispetto a quello ottenuto dal solo ezetimibe (-23%) e dal solo acido bempedoico (-17%) (Figura 3). Un gruppo nettamente maggiore di pazienti con associazione fissa acido bempedoico + ezetimibe raggiungeva livelli di colesterolo <100 mg/dl e <70 mg/dl (rispettivamente 67.5% e 31.5%) rispetto a placebo (17.5% e 0%), ezetimibe in monoterapia (42.5% e 10.0%) e acido bempedoico in monoterapia (43.9% e 6.1%). Interessante sottolineare che, a 12 settimane, il 33.7% dei pazienti arruolati nel braccio acido bempedoico + ezetimibe aveva ottenuto una riduzione ≥50% di C-LDL rispetto al basale¹⁵. Come già riscontrato in un trial di fase 2⁸, questo studio sottolinea come l'associazione fissa di questi due farmaci abbia un effetto complementare che aiuta a raggiungere i target di C-LDL raccomandati dalle ultime linee guida.

RIASSUNTO

L'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico sono stati valutati in diversi studi di fase 2 e di fase 3. Gli studi di fase 3 hanno dimostrato che, nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica

o ipercolesterolemia familiare trattati con dosaggio massimo tollerato di statine, con o senza altri farmaci ipolipemizzanti, l'acido bempedoico era associato ad una riduzione significativa del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità in diversi sottogruppi di pazienti, con un profilo di sicurezza favorevole. Uno studio di

fase 3 ancora in corso sta valutando l'effetto del trattamento con acido bempedoico a lungo termine (almeno 36 mesi) sulla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Parole chiave. Acido bempedoico; Colesterolo LDL; Colesterolo non-HDL; Intolleranza alle statine; Malattia cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- MacDougall D, Vanderlugt J, Rosenberg N, et al. ETC-1002, a modulator of adenosine monophosphate-activated protein kinase and adenosine triphosphate-citrate lyase, was safe and reduced low-density lipoprotein cholesterol in healthy volunteers [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(Suppl):E1463.
- Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1154-62.
- Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:676-83.
- Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol* 2016;117:1928-33.
- Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR, Cramer CT. Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2019;13:568-79.
- Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015;9:295-304.
- Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016;10:556-67.
- Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2021;320:122-8.
- McKenney J, MacDougall D, Sterling LR, Kelly S, John Rubino J. Lipid lowering with bempedoic acid added to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Lipidol* 2019;13:e55-6.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380:1022-32.
- Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease: results from the CLEAR Harmony open-label extension study [abstract]. *Eur Heart J* 2020;41(Suppl 2):3344.
- 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.
- 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.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, 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.
- Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, 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* 2020;27:593-603.
- Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in Phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1-12.
- Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
- Savarese G, Rosano GM, Parente A, et al. Reduction of C-reactive protein is not associated with reduced cardiovascular risk and mortality in patients treated with statins. A meta-analysis of 22 randomized trials. *Int J Cardiol* 2014;177:152-60.
- Wensley F, Gao P, Burgess S, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011;342:d548.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Bays HE, 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* 2020;235:104-12.
- Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: a systematic review and meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 clinical studies. *Drug Saf* 2020;43:727-36.
- Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003121.
- Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016262.
- Khan MU, Khan MZ, Munir MB, Balla S, Khan SU. Meta-analysis of the safety and efficacy of bempedoic acid. *Am J Cardiol* 2020;131:130-2.
- Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108369.
- Wang X, Zhang Y, Tan H, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:128.
- Samsoukdar JP, Burke AC, Sutherland BG, et al. Prevention of diet-induced metabolic dysregulation, inflammation, and atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice by treatment with the ATP-citrate lyase inhibitor bempedoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:647-56.
- Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, et al. Bempedoic acid lowers low-density lipoprotein cholesterol and attenuates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient (LDLR^{+/-} and LDLR^{-/-}) Yucatan miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:1178-90.
- Wang Q, Jiang L, Wang J, et al. Abrogation of hepatic ATP-citrate lyase protects against fatty liver and ameliorates hyperglycemia in leptin receptor-deficient mice. *Hepatology* 2009;49:1166-75.