

Acido bempedoico: un'opzione innovativa per la terapia delle dislipidemie

In prevenzione cardiovascolare le statine mantengono un ruolo chiave ma non tutti i pazienti raggiungono i livelli target di C-Ldl come da linee guida; si aggiungono poi i casi dove, per effetti indesiderati, la statina va ridotta o sospesa o la compliance diventa insufficiente. C'è però una efficace alternativa, l'acido bempedoico

Anna Nelva

Coordinatrice della Commissione Lipidologia & Metabolismo Ame

Lipercolesterolemia rappresenta un importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari aterosclerotici, e le statine mantengono un ruolo chiave nella terapia di prevenzione cardiovascolare¹. Tuttavia non tutti i pazienti riescono a raggiungere gli obiettivi di colesterolo Ldl (C-Ldl) raccomandati dalle linee guida e d'altra parte il 7-29% dei pazienti trattati con statine riporta effetti indesiderati muscolari che limitano compliance e dosaggi². In questo contesto, l'acido bempedoico emerge come una nuova classe terapeutica che offre un'opzione valida nei pazienti intolleranti alle statine o che non raggiungono i livelli di C-Ldl raccomandati dalle linee guida.

Meccanismo d'azione

L'acido bempedoico (ETC-1002) è un profarmaco. Somministrato per via orale una volta al giorno, viene attivato principalmente a livello epatico ad opera di Acsvl1 (very long-chain acyl-CoA syntetase-1) e inibisce l'enzima Atp citrato liasi (Acl) nella via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine. La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le Ldl deter-

mina un'aumentata captazione di Ldl da parte delle cellule epatiche e quindi una riduzione dei livelli plasmatici di C-Ldl. La mancanza dell'enzima impedisce invece l'attivazione a livello del muscolo scheletrico, e questo, rispetto alle statine, evita l'insorgenza di eventi avversi a carico dei muscoli³.

Efficacia

Fra il 2026 e il 2018 sono stati condotti 4 trial in pazienti con ipercolesterolemia già in corso di terapia ipolipemizzante stabile e ad alto rischio cardiovascolare oppure con ipercolesterolemia e statino-intolleranza. In questi studi acido bempedoico è risultato associato ad una riduzione dei livelli di C-Ldl rispetto al placebo del 24.5% in pazienti che non assumevano statine e del 17.8% in pazienti che assumevano la massima dose tollerata di statina⁴. In combinazione fissa con ezetimibe si è osservata una riduzione dei livelli di C-Ldl del 38% rispetto al placebo⁵. L'associazione con ezetimibe, come per le statine, ha un forte razionale, perché mentre acido bempedoico inibisce la sintesi del colesterolo a livello epatico, ezetimibe invece inibisce l'assorbi-

mento del colesterolo a livello intestinale legandosi alla proteina trasportatrice Npc1L1⁶. In un contesto di terapia di associazione, l'entità dell'effetto in termini di variazioni percentuali delle concentrazioni plasmatiche di C-Ldl varia a seconda della terapia ipolipemizzante di fondo a cui si va ad associare l'acido bempedoico (tabella 1).

Nel 2023 sono stati pubblicati anche i risultati dello **studio Clear Outcomes**⁸, che ha valutato gli effetti dell'acido bempedoico sull'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare ed intolleranti alle statine. **La terapia è risultata associata a un più basso rischio di eventi cardiovascolari maggiori**. Lo studio è stato condotto in 32 nazioni e sono stati arruolati 13.790 pazienti in prevenzione primaria o secondaria (48% di sesso femminile), randomizzati in doppio cieco ad acido bempedoico 180 mg al giorno (n = 6.992) o a placebo (n = 6.978). Acido bempedoico ha indotto una riduzione di C-Ldl del 21%. Si è osservata una riduzione significativa di incidenza dell'endpoint primario, che era la combinazione di morte cardiovascolare, infarto

TABELLA 1

Esempi di riduzioni di C-Ldl attese con l'uso di acido bempedoico 180 mg/die in diverse combinazioni⁷

Ezetimibe + a. bempedoico	-40%
Statina bassa intensità + ezetimibe + a. bempedoico	-58%
Statina moderata intensità + ezetimibe + a. bempedoico	-64%
Statina alta intensità + a. bempedoico	-68%
Statina alta intensità + ezetimibe + a. bempedoico	-75%
Ezetimibe +a. bempedoico+PCSK9i	-83%
Statina ad alta intensità+ezetimibe+a. bempedoico+inclisiran	-85%
Statina ad alta intensità+ezetimibe+a. bempedoico+mAbPCSK9	-87%

miocardico (Ima) non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica, e che si è verificato in 819 soggetti (11.7%) nel gruppo in trattamento con acido bempedoico e 927 (13.3%) nel gruppo placebo (Hr, 0.87; 95% CI, 0.79 to 0.96; $p=0.004$). Relativamente agli endpoint secondari, l'acido bempedoico ha ridotto l'Hr di una combinazione di morte cardiovascolare, Ima non fatale e stroke non fatale del 15% ($p=0.006$); l'Hr di occorrenza di Ima fatale o non fatale del 23% ($p = 0.002$); quello di rivascolarizzazione coronarica del 19% ($p = 0.001$). Non si sono invece osservati effetti significativi su stroke fatale e non fatale, sulla mortalità cardiovascolare e su quella per tutte le cause.

Come ulteriore approfondimento a dicembre 2023 è stata pubblicata una sottoanalisi pre-specificata dello studio Clear Outcomes⁹, che si poneva come obiettivi di valutare il beneficio cardiovascolare dell'acido bempedoico nei pazienti con diabete mellito e di valutare il rischio di insorgenza di diabete mellito e l'andamento di HbA1c nei pazienti senza diabete in terapia con acido bempedoico. Con le statine infatti diversi studi hanno dimostrato che il loro uso si associa ad un aumento dose-dipendente dei livelli di HbA1c

e del rischio di insorgenza di diabete mellito^{10,11}. I pazienti arruolati nello studio Clear Outcomes sono stati suddivisi in 3 categorie: con diabete, con pre-diabete e normoglicemici. Gli outcome di laboratorio prespecificati includevano variazione di glicemia a digiuno a 6 mesi e di HbA1c a 12 mesi nei pazienti senza diabete al basale.

Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre sia l'end point primario (combinazione di morte cardiovascolare, Ima non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica) **che l'end point secondario chiave** (combinazione di morte cardiovascolare, Ima non fatale e stroke non fatale) **nei pazienti con diabete** (rischio assoluto ridotto rispettivamente del 2.4% e del 2.1%). Tra i pazienti senza diabete al basale, **gli effetti dell'acido bempedoico su HbA1c, glicemia a digiuno e insorgenza di diabete vs placebo sono stati neutri** mentre si è osservato un lieve ma significativo ($p<0.0001$) calo ponderale nei pazienti in terapia (-0.51 kg dopo 12 mesi e -0.64 kg al termine dello studio).

Acido bempedoico ha dimostrato anche di ridurre in modo significativo, come peraltro le statine, i livelli di **Proteina C reattiva (Pcr)**^{12,13}. In effetti, oltre a bloccare l'enzima

della Atp-citrato liasi, inibendo la sintesi del colesterolo attraverso la stessa via biosintetica delle statine, acido bempedoico è risultato attivo sulla via della protein-chinasi attivata da Amp, con il risultato di forti effetti antinfiammatori dimostrati in vivo e in vitro¹⁴. Tuttavia una meta-analisi su 15 trial randomizzati controllati che hanno misurato la Pcr prima e dopo la somministrazione delle terapie per la patologia cardiovascolare e l'incidenza degli eventi Cv ha rilevato che i miglioramenti degli esiti clinici erano in gran parte spiegati dalla sola riduzione di C-Ldl e non da una maggiore entità della riduzione della Pcr¹⁵.

Sicurezza e tollerabilità

Acido bempedoico ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza¹⁶. Nel trial Clear Outcomes⁸ l'incidenza complessiva degli **eventi avversi** totali, seri e/o con necessità di interruzione del regime di sperimentazione non differivano in modo significativo tra il gruppo dell'acido bempedoico e il gruppo placebo. Si sono osservati modesti e transitori aumenti di uricemia, creatinina, enzimi epatici e un'incidenza lievemente più alta che con placebo di gotta e colelitiasi. Gli aumenti osservati di creatinina e acido urico sono verosimilmente dovuti all'effetto dell'acido bempedoico sul trasportatore renale Oat2¹⁷ e regrediscono alla sospensione della terapia.

Per quanto riguarda le possibili **interazioni farmacologiche** occorre fare attenzione soprattutto all'associazione con alte dosi di simvastatina: la somministrazione di una singola dose di simvastatina 40 mg con acido bempedoico 180 mg allo stato stazionario ha portato a un aumento di 2 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico¹⁸: come da

scheda tecnica Aifa, con acido bempedoico non devono essere usate dosi di simvastatina >40 mg. Si segnala anche che acido bempedoico è **controindicato** in corso di gravidanza e allattamento.

Indicazioni e rimborsabilità

Ad oggi le **indicazioni riconosciute** per acido bempedoico sono¹⁹:

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

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 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.

Malattia cardiovascolare

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

La rimborsabilità richiede la compilazione di una scheda di prescrizione, a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (**Specialista, Medico di medicina generale**).

Sulla base della scheda di prescrizione, che per le classi di rischio cardiovascolare e per i target terapeutici fa riferimento alla nota 13 e non alle indicazioni delle più recenti linee guida, acido bempedoico può essere rimborsato dal Servizio sanitario

nazionale nei pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista che **secondo i criteri della Nota 13 Aifa** risultino a rischio medio, moderato, alto o molto alto e che abbiano rispettivamente livelli di C-Ldl ≤ 162 mg/dl, ≤ 145 mg/dl, ≤ 125 mg/dl o ≤ 88 mg/dl "nonostante il trattamento di 1° e 2° livello" (che a seconda delle categorie di rischio viene indicato dalla nota 13 in modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi, statine e ezetimibe).

Conclusione

Acido bempedoico offre una nuova opzione terapeutica per ridurre i valori di C-Ldl e costituisce un utile "alleato" nella prevenzione cardiovascolare. Da solo o in combinazione fissa con l'ezetimibe si è dimostrato efficace, sicuro e meno costoso dei farmaci iniettabili anti-Pcsk9, con la semplicità della somministrazione orale.

BIBLIOGRAFIA

1. Vissers FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227-3337.
2. H Zhang et al. Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes. A Cohort Study. *Ann Int Med* 2017; 167:221-7
3. Pinkosky SL et al. Liver-specific Atp-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases Ldl-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016 Nov 28;7:13457
4. Banach M et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1124-35.
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* 2020; 27:593-603.
6. Garcia-Calvo M et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-8137.
7. Colivicchi F et al. STEP-RCV Project: Scientific Expert Panel per i pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto: come ottimizzare la terapia ipolipemizzante [STEP-RCV Project - A scientific expert panel for patients at high and very high cardiovascular risk: how to streamline lipid-lowering therapy]. *G Ital Cardiol*. 2024 May;25(5):318-326. Italian.
8. Nissen SE et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.
9. Ray KK et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jan;12(1):19-28.
10. N Sattar et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-4
11. Preiss D et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556-64
12. Ridker PM et al. Effects of bempedoic acid on CRP, IL-6, fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with residual inflammatory risk: A secondary analysis of the CLEAR harmony trial. *J Clin Lipidol*. 2023, 17(2):297-302.
13. Ridker PM et al. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation*. 2024;149(1):28-35
14. Xie S, et al. Effect of lipid-lowering therapies on C-reactive protein levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Res*. 2024 Mar 30;120(4):333-344.
15. Berkley A et al. Changes in C-reactive protein in response to anti-inflammatory therapy as a predictor of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis* 2020; 9:2048004020929235.
16. Bays HE et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020 Sep-Oct;14(5):649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32980290.
17. Bays HE, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020 Sep-Oct;14(5):649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32980290.
18. Ballantyne CM et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Aug;35(4):853-864. Erratum in: *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Aug;35(4):865.
19. RCP AIFA 13/12/2024.