UTILITA' DEL TRATTAMENTO CON ACIDO BEMPEDOICO IN PREVENZIONE SECONDARIA

Antonio Casciello
Responsabile dell'U.O. di Cardiologia della Casa di Cura Tortorella di Salerno
Coordinatore Docente Area Cardiologia FOMS – Scuola di Alta Formazione Medico Scientifica (accr. Reg. Campania)

Nell'ultimo decennio, il grande fermento della ricerca scientifica in ambito cardiovascolare ha consentito lo sviluppo e l'introduzione nella pratica clinica di nuovi approcci terapeutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia, i quali si vanno ad affiancare alle statine e all'ezetimibe. Le statine, in uso da oltre 30 anni, restano il trattamento farmacologico di prima linea per la gestione delle dislipidemie sia in prevenzione primaria che secondaria. Quando il trattamento con statina non consente il raggiungimento del target terapeutico, l'impiego di ezetimibe è stato dimostrato avere un effetto additivo in termini di riduzione dei livelli di C-LDL e di eventi cardiovascolari 4. In epoca recente sono state sviluppate ulteriori opzioni terapeutiche con l'obiettivo di raggiungere i target sempre più "ambiziosi" raccomandati dalle Linee Guida internazionali sulla base di ulteriori evidenze scientifiche soprattutto nei soggetti a Rischio CV elevato e Molto Elevato. L'impiego di anticorpi monoclonali (evolocumab e alirocumab) diretti contro PCSK9 e successivamente del silenziamento genetico di PCSK9 si sono dimostrati potenti agenti per la riduzione del C-LDL e del rischio cardiovascolare ad esso correlato. Purtroppo, l'elevato costo e le conseguenti limitazioni per la rimborsabilità di tale trattamento rappresentano una limitazione all' impiego estensivo di tali farmaci. Una ulteriore opzione terapeutica che va a colmare il bisogno clinico di un trattamento mirato alla riduzione del C-LDL, utilizzabile su larga scala con costi più contenuti e di facile somministrazione, è rappresentata dall' Acido Bempedoico. Si tratta di una molecola a somministrazione orale che agisce andando ad inibire una tappa a monte nella sintesi del colesterolo rispetto a quella mediata dall'idrossi-metil-glutaril-coenzima A (sto di attacco delle statine) L'acido bempedoico è un profarmaco che viene convertito nel metabolita attivo, acido bempedoico-coenzima A, esclusivamente a livello epatico. Questa caratteristica lo differenzia sostanzialmente dalle statine, che invece inibiscono la sintesi di colesterolo anche a livello muscolare. Questo comporta un ridotto rischio di effetti collaterali muscolari che, invece, sono riportati con una certa frequenza dai pazienti trattati con statine. Gli studi clinici condotti nell'ambito del programma di sviluppo dell'acido bempedoico hanno tutti coerentemente dimostrato che questo farmaco alla dose di 180 mg è in grado di ridurre significativamente i livelli di C-LDL (-18% rispetto al placebo). Interessante notare come l'entità dell'effetto in termini di riduzione percentuale delle concentrazioni plasmatiche di C-LDL , in assenza di altra terapia ipolipemizzante (pazienti intolleranti alle statine) è pari al 24%. Quando

l'acido bempedoico è stato testato in combinazione fissa con l'ezetimibe si è osservato un effetto ancora maggiore in termini di riduzione dei livelli di C-LDL (-38% rispetto al placebo). L'acido bempedoico in triplice associazione con ezetimibe 10 mg e atorvastatina 20 mg permette di ottenere una riduzione del C-LDL superiore al 63% rispetto al basale 34 . In uno studio clinico di fase 2, l'aggiunta di acido bempedoico al trattamento con anticorpo monoclonale diretto verso PCSK9 (evolocumab) ha determinato una riduzione del C-LDL pari al 30% (variazione rispetto al basale corretta per il placebo), con un profilo di sicurezza simile al placebo. Nel 2023 sono stati pubblicati i dati relativi allo Studio CLEAR Outcomes che, oltre a confermare l'efficacia in termini di riduzione dei livelli di C-LDL, ha dimostrato una riduzione degli eventi avversi maggiori soprattutto in termini di riduzione delle rivascolarizzazioni. Lo Studio CLEAR Outcomes ha incluso oltre 14 000 pazienti a rischio elevato o molto elevato e documentata intolleranza alle statine 29. L'intolleranza però, è stata distinta in intolleranza completa, in caso di impossibilità a tollerare qualsiasi dose di statine, e parziale in caso di impossibilità a tollerare la dose necessaria per raggiungere il target terapeutico raccomandato dalle LG. I positivi risultati dello studio CLEAR Outcomes, condotto proprio in pazienti intolleranti alle statine, forniscono dunque un'importante evidenza a favore dell'impiego dell'acido bempedoico in questa popolazione di pazienti. Sarà possibile, dunque, la sostituzione dell'inibitore dell'HMGCoA in caso di intolleranza completa oppure, nei pazienti con intolleranza parziale, l'utilizzo di un dosaggio statinico inferiore. Nei pazienti che hanno difficoltà a mantenere statine ad alta intensità nel medio-lungo termine, quindi, l'acido bempedoico può essere considerato un farmaco di terzo livello prima di passare all'impiego di inibitori della PCSK9 (PCSK9-i) che peraltro, presentano limitazioni legate a rimborsabilità (età >80 anni o C-LDL >70 mg/dl) e al ristretto numero di centri abilitati alla prescrizione di tali farmaci. In questo contesto, l'acido bempedoico rappresenta un'importante possibilità terapeutica anche per la disponibilità di una formulazione precostituita in combinazione con l'ezetimibe. Al fine di raggiungere più rapidamente il target terapeutico, per i pazienti ad alto rischio, si propone un algoritmo semplificato che prevede l'impiego fin da subito della combinazione statina ad alta efficacia ed ezetimibe, e l'aggiunta di PCSK9-i o acido bempedoico come secondo passaggio considerando l'uso di formulazioni con più farmaci combinati a dose fissa per aumentare l'aderenza al trattamento semplificando il regime terapeutico.

TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE IN PREVENZIONE SECONDARIA

Con l'obiettivo di gestire appropriatamente l'ipercolesterolemia e ridurre, attraverso un raggiungimento precoce dei livelli target di C-LDL, il rischio ad essa correlato, la strategia terapeutica deve essere basata su tre punti fondamentali: – la categoria di rischio del paziente – i livelli di C-LDL di partenza – i valori target di C-LDL da raggiungere, calcolando quanto distante è il target sulla base

dei valori di partenza. In base alle raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS, per i pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto, nel trattamento di primo livello è indicata sempre una statina, fatta eccezione dei casi con intolleranza alle statine per i quali, al fine del conseguimento del target terapeutico, è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia. Per quanto riguarda ulteriori opzioni terapeutiche, per l'impiego degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 è necessario fare riferimento a centri prescrittori abilitati, e gli attuali criteri di rimborsabilità sono basati in Italia sui target della Nota 13 e non su quelli delle linee guida ESC/EAS. L'impiego clinico dell'acido bempedoico 180 mg, sia da solo che in combinazione fissa con ezetimibe 10 mg è indicato in combinazione con la statina al massimo dosaggio tollerato ed in aggiunta all'ezetimibe, o da solo in pazienti intolleranti alle statine e che non raggiungono il target terapeutico con la sola ezetimibe. In Italia, per l'utilizzo dell'acido bempedoico è prevista una scheda di prescrizione da compilarsi a cura dello specialista o medico di medicina generale che si occupa della gestione della terapia ipolipemizzante del paziente e del suo follow-up. L'acido bempedoico da solo o nella formulazione in combinazione con ezetimibe 10 mg potrà essere prescritto e rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale in base alle riduzioni attese di LDLc nei pazienti con rischio alto o molto alto che abbiano rispettivamente livelli di C-LDL ≤125 mg/dl o ≤88 mg/dl. In conclusione, il significativo beneficio clinico associato alla riduzione dei livelli di C-LDL, soprattutto nel contesto della prevenzione secondaria, e l'efficacia dei nuovi agenti terapeutici che si affacciano all'orizzonte per il trattamento dell'ipercolesterolemia permettono di perseguire i target raccomandati in base alle caratteristiche del singolo paziente con le opzioni terapeutiche a disposizione per intervenire appropriatamente. Nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, allorquando, sulla base dei valori basali di C-LDL, il target da raggiungere non è ottenibile con la monoterapia statinica, ed in tutti pazienti con rischio cardiovascolare molto alto, si deve considerare il vantaggio di una terapia di combinazione statina-ezetimibe come strategia di prima linea, consentendo ai pazienti di essere a target il più precocemente possibile. Nei pazienti che non riescono a raggiungere il target terapeutico con il trattamento statinico alla massima dose tollerata (o intolleranti alle statine), si dovrà prevedere il ricorso ad acido bempedoico, da solo o in combinazione fissa con l'ezetimibe, per il rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto agli agenti anti-PCSK9, se la distanza tra i livelli basali ed i valori target di C-LDL sarà compatibile con l'efficacia attesa impiegando tale farmaco. In alternativa, sarà necessario il ricorso ai PCSK9-i. Per la rimborsabilità del trattamento, la scelta terapeutica dovrà essere sempre guidata dalle normative stabilite dall'autorità regolatoria nazionale.

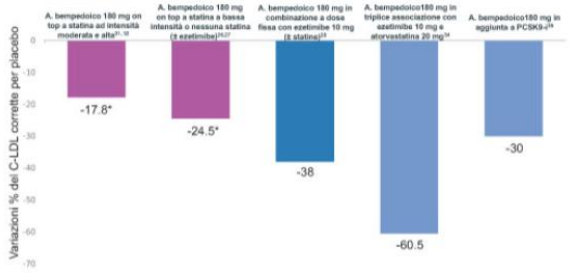

Figura 3. Riduzione dei valori di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) ottenuta con l'impiego dell'acido bempedoico in aggiunta a differenti terapie ipolipemizzanti.
PCSK9-i, anticorpi anti-proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.
*Media delle variazioni osservate nei due studi.
Modificata da Di Fusco et al.[16]

Tabella 2. Riduzione dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) attesa con l'impiego delle differenti terapie ipolipemizzanti da sole o in associazione.

Farmaco	Riduzione attesa di C-LDL
Statina a moderata intensità	~30%
Statina ad alta intensità	~50%
Ezetimibe	~18% in monoterapia ~65% in aggiunta a statine ad alta intensità
Anticorpi monoclonali anti- PCSK9	~60% in monoterapia ~75% in associazione a statine ad alta intensità ~85% in associazione a statine ad alta intensità ed ezetimibe
Acido bempedoico	~18% in aggiunta a statine (intensità moderata o alta) ~24% in monoterapia ipolipemizzante ~25% in pazienti intolleranti alle statine (± ezetimibe) ~30% in aggiunta ad anticorpi monoclonali anti-PCSK9* ~38% in combinazione a dose fissa con ezetimibe (± statine) ~60% in combinazione con ezetimibe e atorvastatina 20 mg

PCSK9, proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.
*Testato con evolocumab.

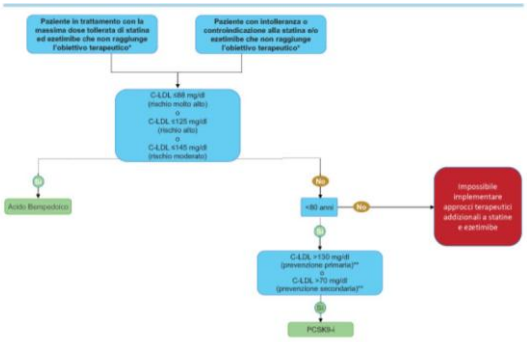

Figura 2. Algoritmo per il potenziale impiego dell'acido bempedoico nel contesto delle attuali indicazioni regolatorie dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)[17] relative alla prescrivibilità e rimborsabilità degli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo9 (PCSK9-i) e dell'acido bempedoico.
C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.
*Per la prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti da parte del Sistema Sanitario Nazionale, i livelli target di C-LDL in base alla categoria di rischio del singolo paziente sono indicati nella nota 13 dell'AIFA.
**Per ulteriori dettagli su criteri di rimborsabilità dei PCSK9-i da parte del Sistema Sanitario Nazionale fare riferimento alle determine AIFA.
Modificata da Colivicchi et al.[19]

Riferimenti bibliografici

1. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoproteincholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012;60:2631-9.

2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;139:e1082-143.

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88.

4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.