66° SIGG CONGRESSO NAZIONALE
ROMA, 1-4 DICEMBRE 2021
Geriatria e Rinascita
SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PER IL CONTROLLO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

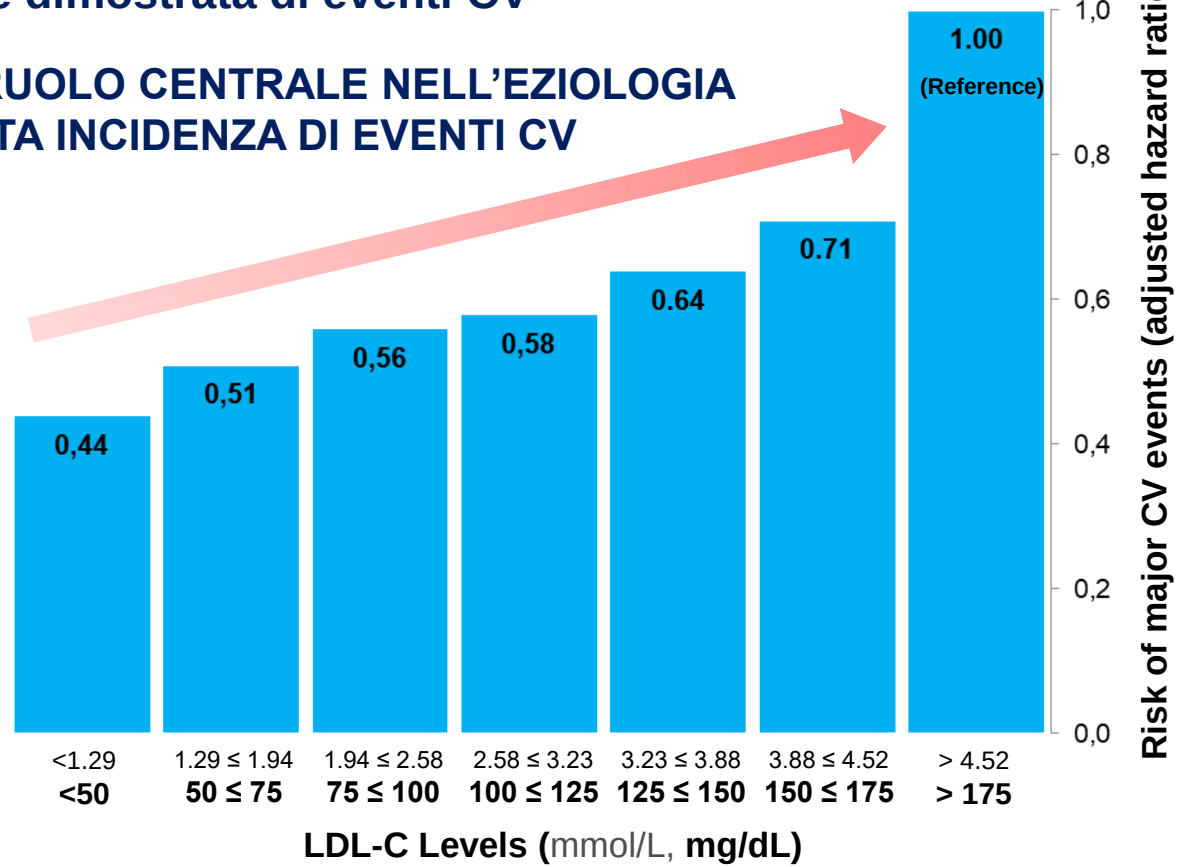
Gianluigi Vendemiale
Medicina Interna e dell'Invecchiamento
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

LDL e rischio cardiovascolare

Aumentati livelli LDL-C sono una causa diretta e dimostrata di eventi CV

L'ELEVATA CONCENTRAZIONE DI LDL-C, HA UN RUOLO CENTRALE NELL'EZIOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI E NELL'AUMENTATA INCIDENZA DI EVENTI CV

- Studi prospettici, trial randomizzati e studi di randomizzazione Mendeliana hanno mostrato che **l'incremento di LDL-C è una causa di ASCVD**
- Il carico arterioso cumulativo di LDL-C determina l'avvio e la progressione della ASCVD



Adapted from Boekholdt et al. JACC 2014;64: 485–494

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease;
CVD, cardiovascular disease

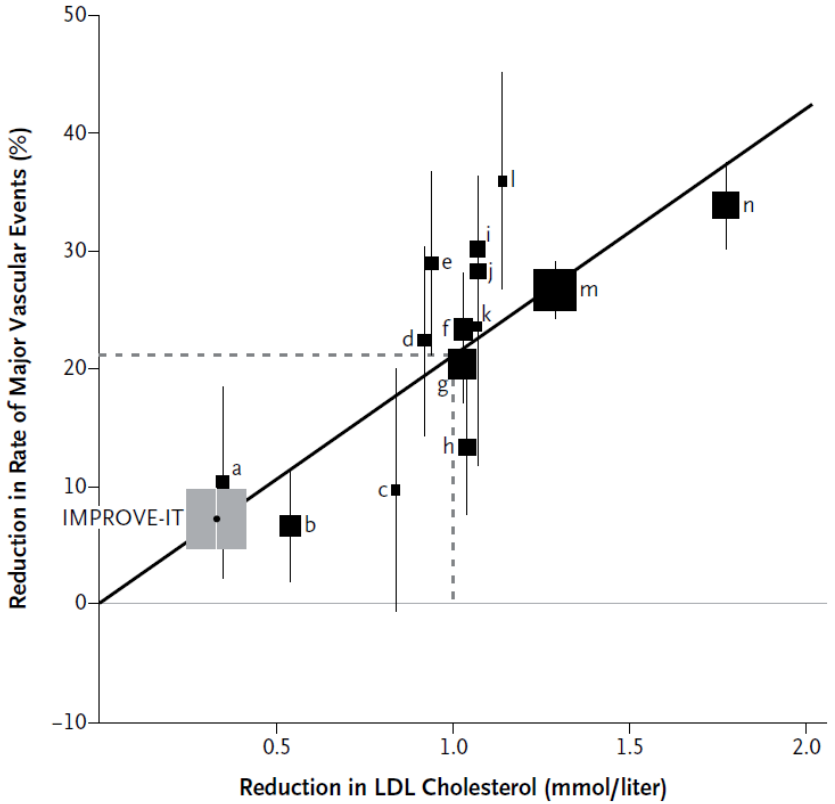
1.ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111-188;
2.Borén J et al. *Eur Heart J.* 2020; 0: 1-28;
3.Ference BA et al. *Eur Heart J.* 2017; 38(32): 2459–2472;
4.Boekholdt et al. *JACC* 2014;64: 485–494.

EVIDENZE SCIENTIFICHE MOSTRANO COME RIDUCENDO I LIVELLI DI LDL-C IL TASSO DI EVENTI CV SI RIDUCA IN MANIERA LINEARE

La riduzione di 1.0 mmol/L (~39 mg/dL) di LDL-C comporta la riduzione di circa un quinto del tasso di eventi CV, e in particolare:

- **Riduzione del 22% degli eventi vascolari maggiori**
- **Riduzione del 23% degli eventi coronarici maggiori**

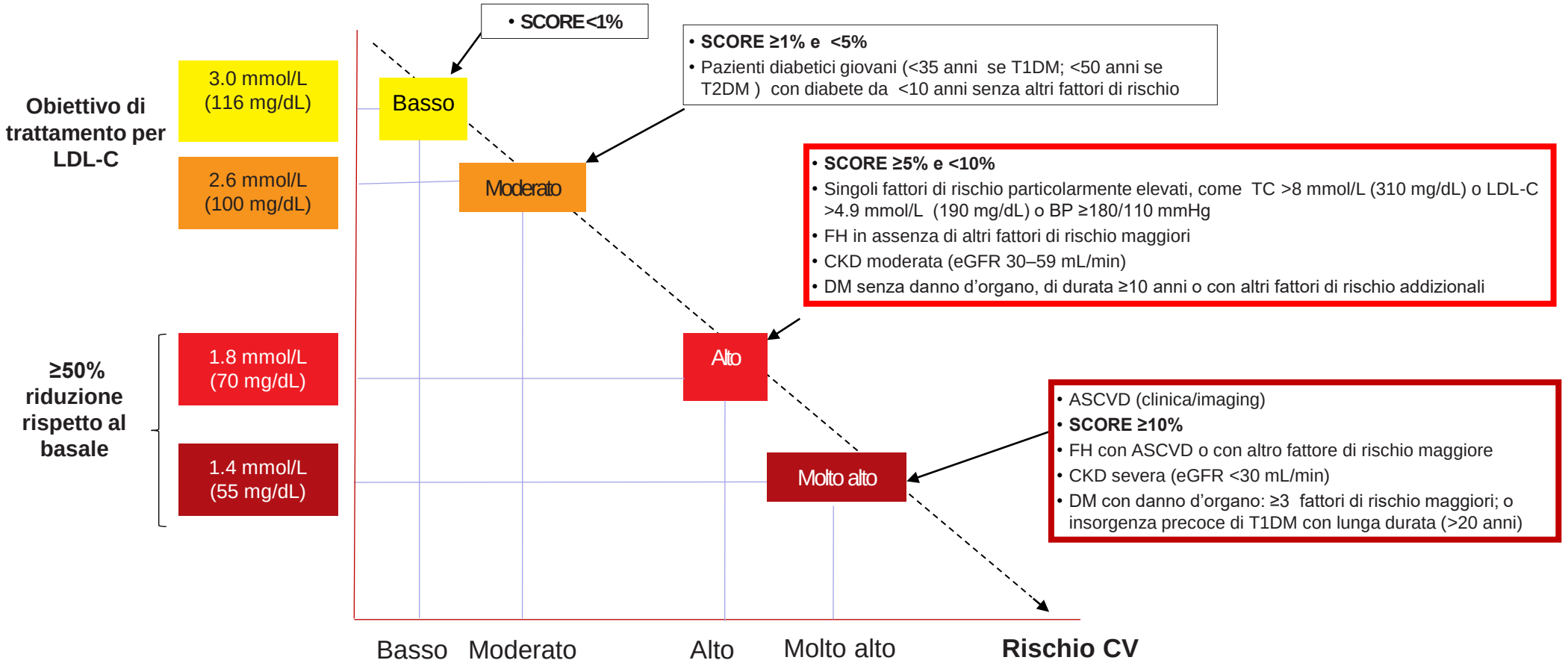
Esiste una relazione lineare tra il calo dei livelli plasmatici di LDL-C e la riduzione dell'incidenza di eventi vascolari maggiori



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-188;
Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Lancet*. 2010 376:1670–81;

Canon et al N Engl J Med 2015;372:2387-97
[a]GISSI Prevenzione; [b]ALLHAT-LLT; [c]ALERT; [d]LIPS; [e]AFCAPS/TexCAPS; [f]CARE; [g]LIPID; [h]PROSPER; [i]ASCOT-LLA; [j]WOSCOPS; [k]Post CABG; [l]CARDS; [m]HPS; [n]4S

Le ultime Linee Guida ESC/EAS raccomandano una riduzione di LDL-C ≥50% e un obiettivo di LDL-C <70 e <55 mg/dL nei soggetti a rischio alto e molto alto rispettivamente



Il target di riduzione delle LDL è più stringente rispetto alle precedenti raccomandazioni alla luce del maggior beneficio osservato con l'ottenimento di valori di LDL più bassi, soprattutto in pazienti a più alto rischio CV

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111-188

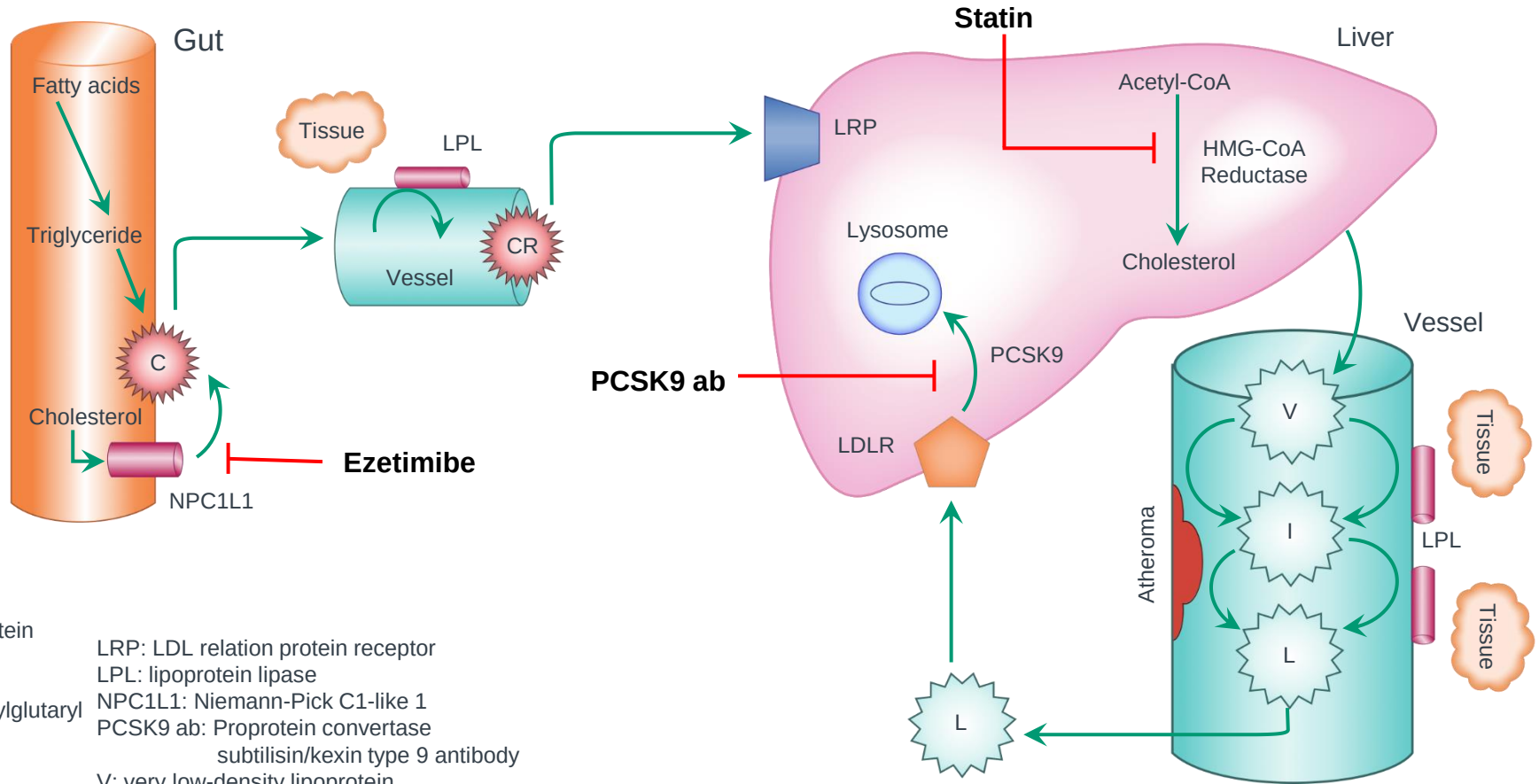
LG 2019: cosa è cambiato rispetto al 2016

Risk category	LDL goals (starting with untreated LDL-C)	
	2016	2019
Very-high-risk	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 1.8-3.5 (70 - 135 mg/dL)	<1.4 mmol/L (55 mg/dL) and >50% ↓
High-risk	<2.6 mmol/L (100mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 2.6-5.2 (100 - 200 mg/dL)	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) and >50% ↓
Moderate-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	< 2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Low-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

LG 2019: per pazienti con ASCVD con un secondo evento vascolare in 2 anni in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata, può essere considerato un obiettivo di LDL-C <40 mg/dL

Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]

Approcci farmacologici per la riduzione del colesterolo LDL

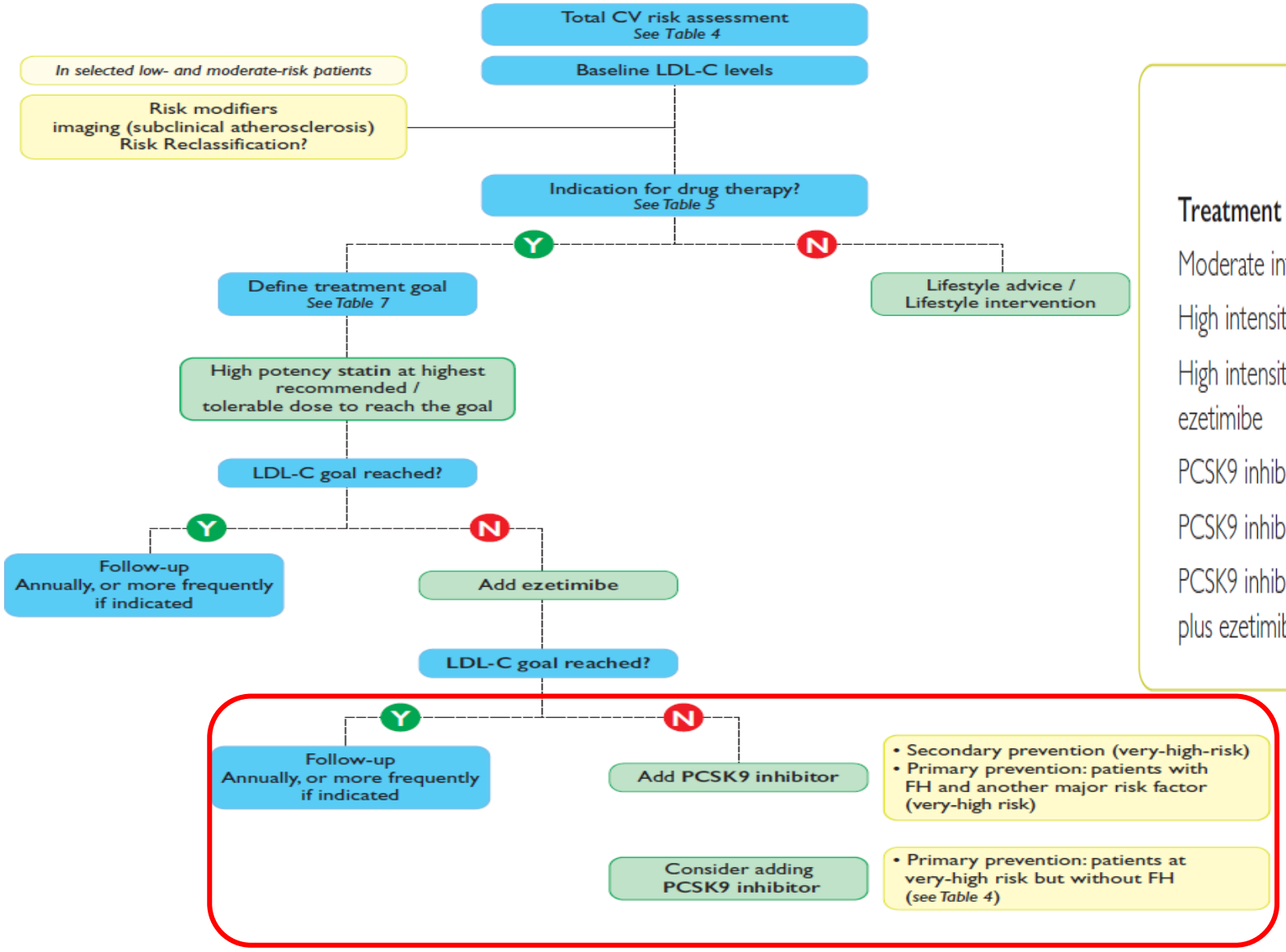


I: intermediate-density lipoprotein
C: chylomicron
CR: chylomicron remnant
HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
L: low-density lipoprotein
LDLR: LDL receptor

LRP: LDL relation protein receptor
LPL: lipoprotein lipase
NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1
PCSK9 ab: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody
V: very low-density lipoprotein

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol. Adapted from Ryan A, et al. *BMJ*. 2018;360:k946. Image used with permission

Linee Guida ESC/EAS per l'abbassamento farmacologico del COL-LDL



Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020

PRESCRIVIBILITA' / INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON INIBITORI - PCSK9

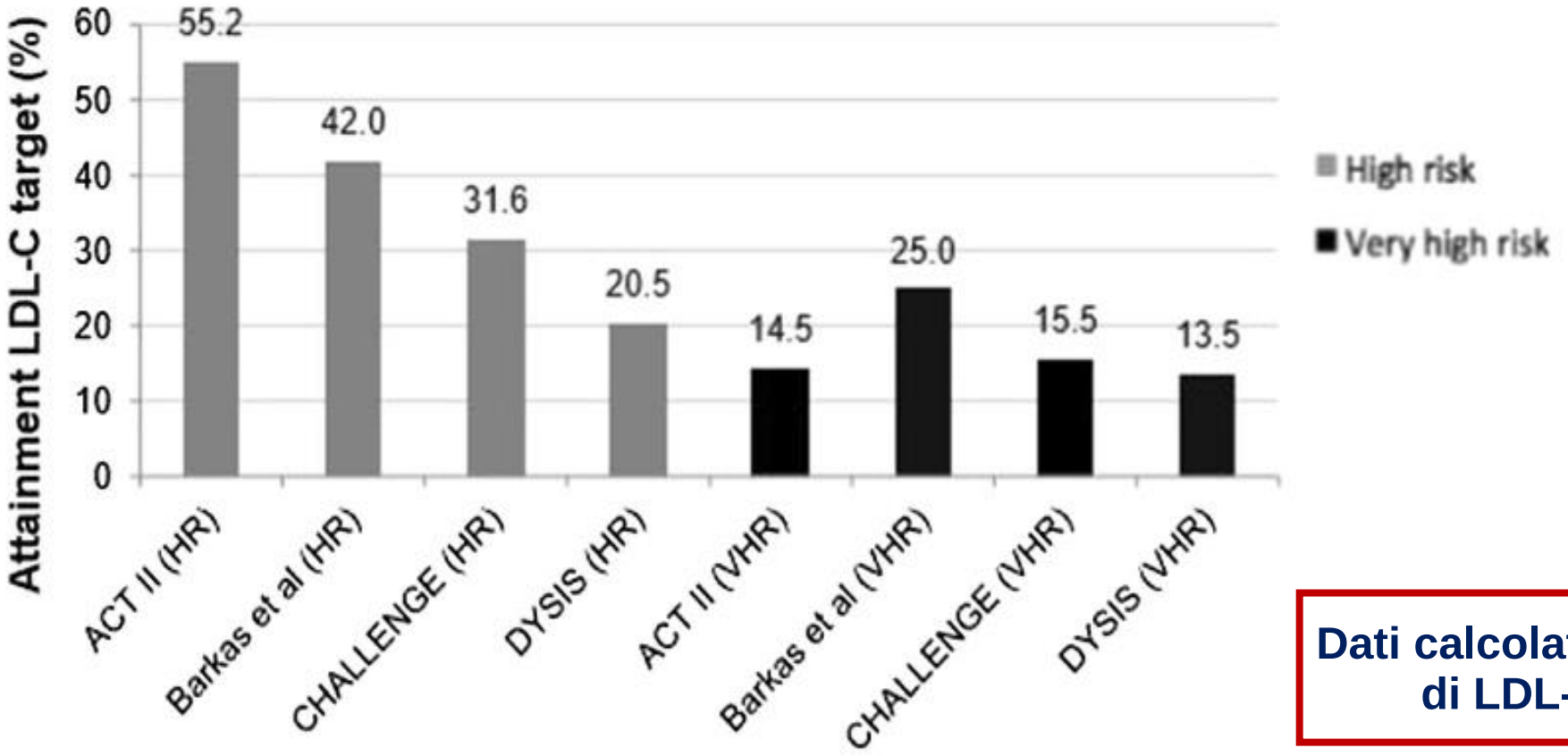
PREVENZIONE PRIMARIA ≤ 80 ANNI

Se LDL ≥ 130mg /dL dopo massima dose di statine + ezetimibe
O
Se LDL ≥ 130mg /dL e intollerante a statine

PREVENZIONE SECONDARIA ≤ 80 ANNI

Se LDL ≥ 100mg /dL dopo massima dose di statine + ezetimibe
O
Se LDL ≥ 100mg /dL e intollerante a statine

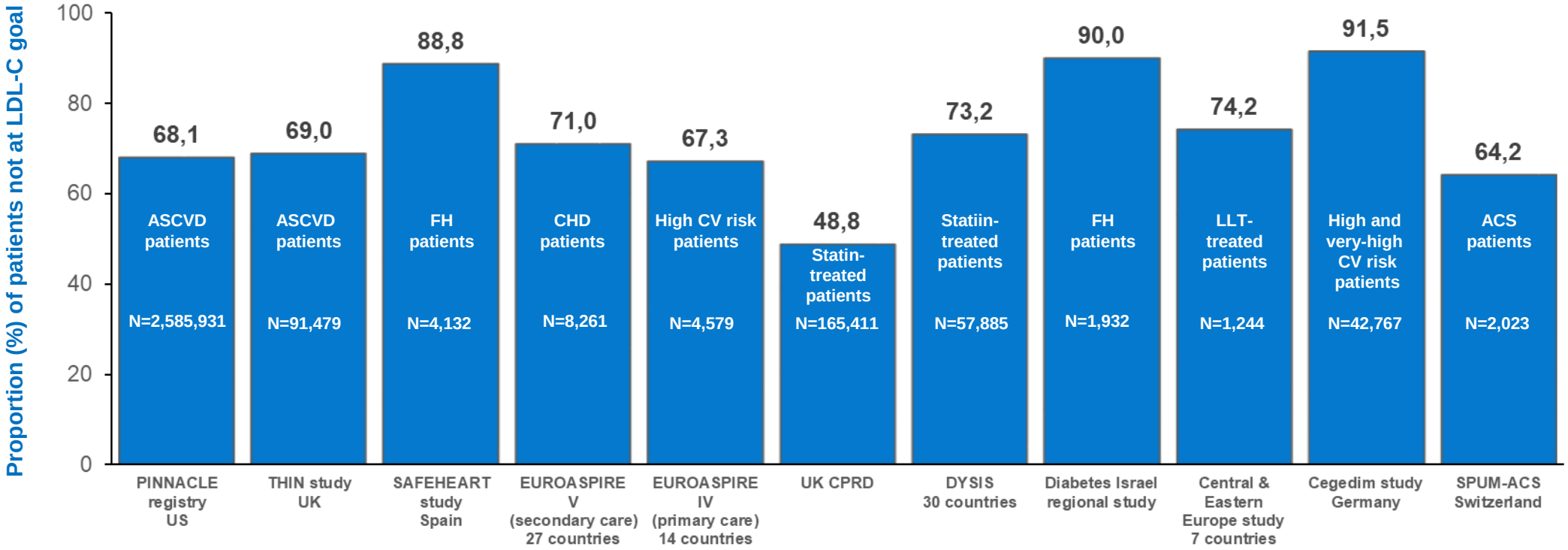
Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review



Dati calcolati in base agli obiettivi di LDL-C EAS/ESC 2016.

E Bruckert et al., Adv Ther 2020

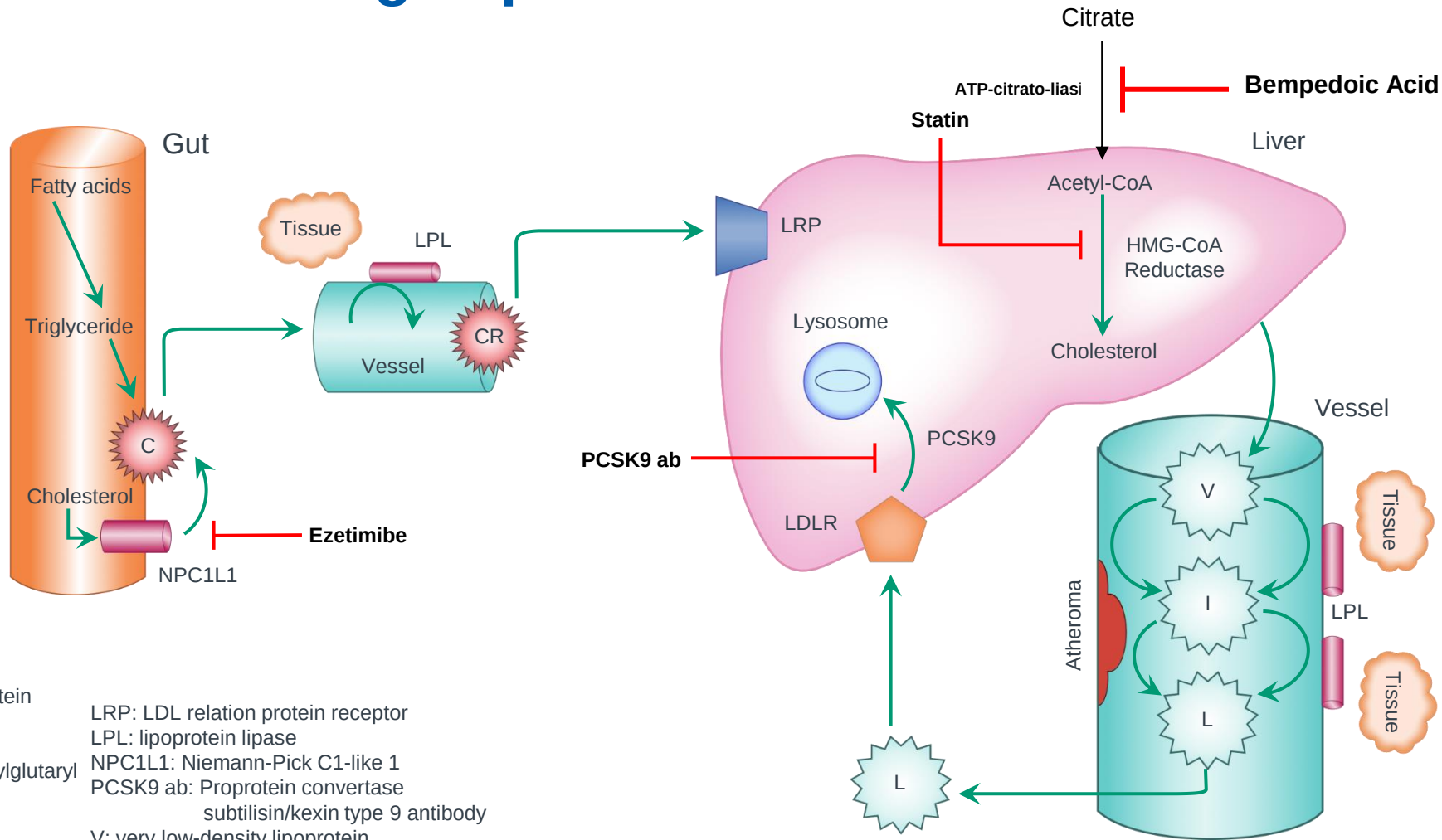
OVERALL DISTRIBUTION OF PATIENTS NOT ACHIEVING LDL-C TARGET ACCORDING TO THEIR RESPECTIVE CLASS OF CV RISK



ACS, acute coronary syndrome; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; FH, familial hypercholesterolmemia, LLT, lipid lowering therapy

1. Allen JA, et al. *Circulation*. 2019;140 (S1):A12904; **2**. Steen DL et al. *BMJ Open.* 2017;7:e013255; **3**.de Isla LP et al. *JACC.* 2016;67:1278–85; **4**. de Backer G et al. *Atherosclerosis.* 2019;285:135–146; **5**. Kotseva K et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:2007–2018; **6**. Akyea RK et al. *Heart.* 2019;0:1–7; **7**. Gitt AK et al. *Atherosclerosis.* 2016;255:200-09; **8**. Zafrir B et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:867–875; **9**. Petrov I et al. *Adv Ther.* 2019;36:608–20; **10**. März W et al. *Atherosclerosis.* 2018;268:99–107; **11**. Gencer B et al. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006537.

Approcci farmacologici per la riduzione del colesterolo LDL



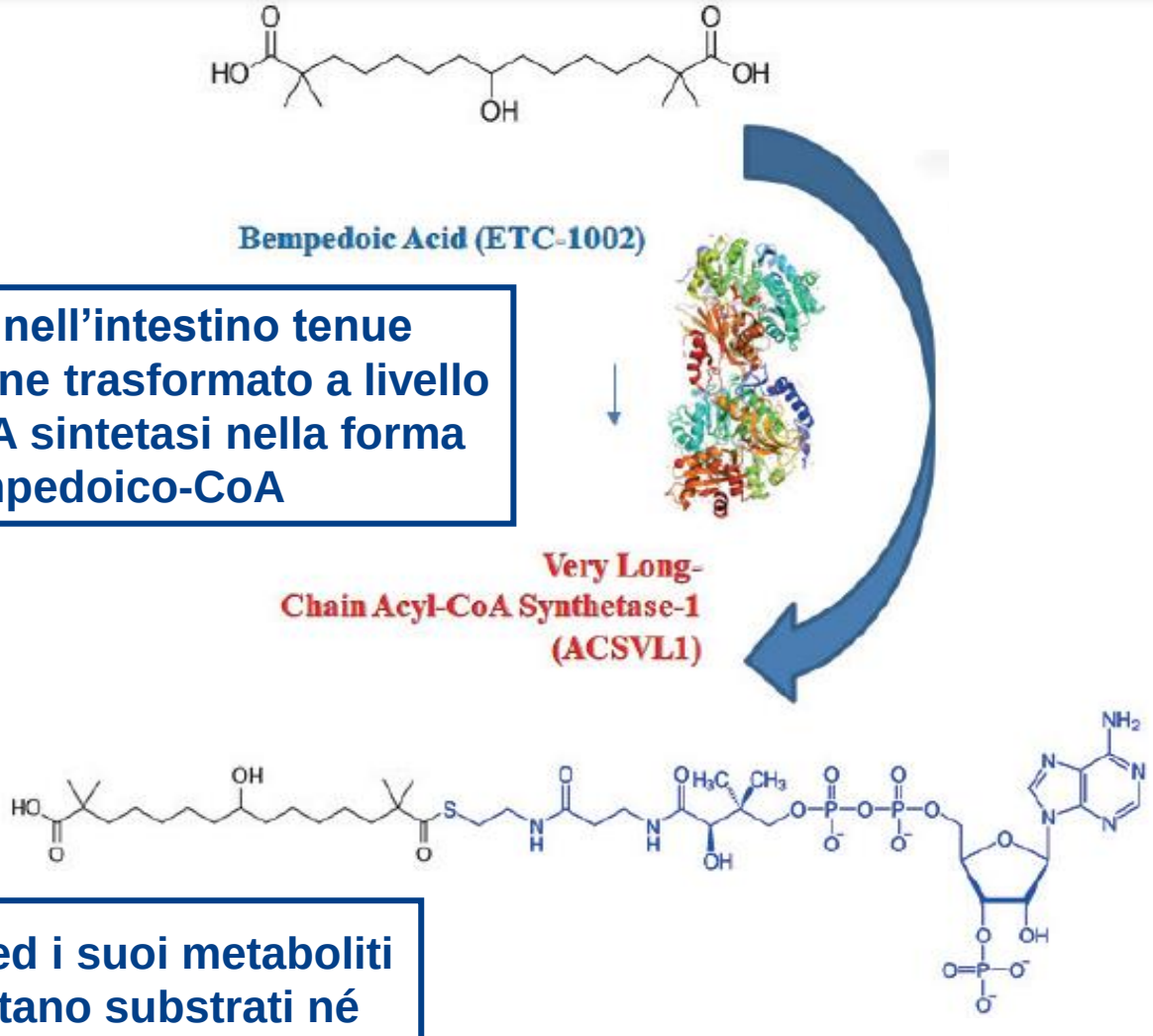
I: intermediate-density lipoprotein
C: chylomicron
CR: chylomicron remnant
HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
L: low-density lipoprotein
LDLR: LDL receptor

LRP: LDL relation protein receptor
LPL: lipoprotein lipase
NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1
PCSK9 ab: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody
V: very low-density lipoprotein

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol. Adapted from Ryan A, et al. *BMJ*. 2018;360:k946. Image used with permission

METABOLISMO DELL'ACIDO BEMPEDOICO

SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA



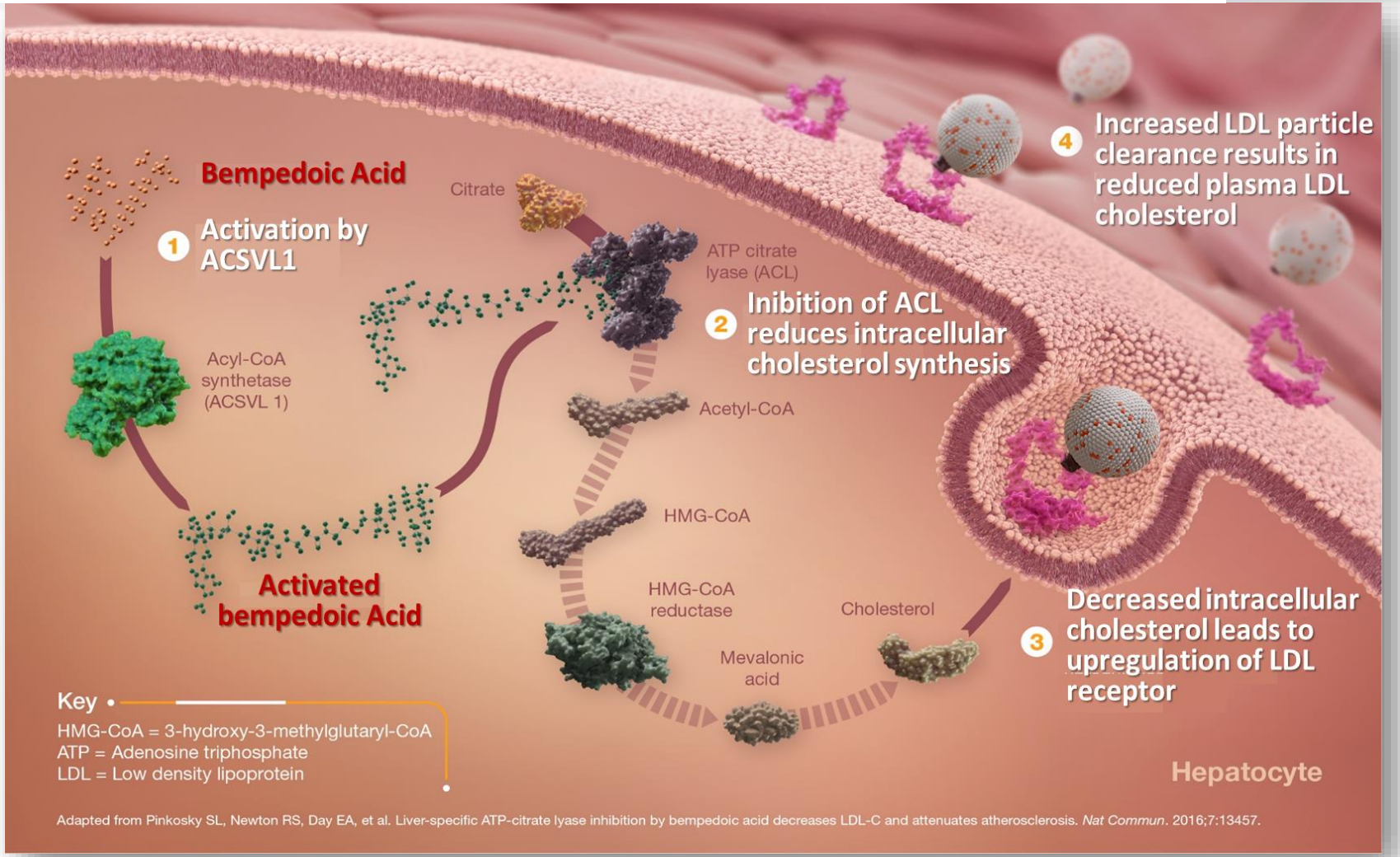
Dopo assorbimento nell'intestino tenue l'Acido Bempedoico viene trasformato a livello epatico da una Acil-CoA sintetasi nella forma attiva Ac. Bempedoico-CoA

L'Acido Bempedoico ed i suoi metaboliti gliguronidi non risultano substrati né inibitori/ induttori dei citocromi

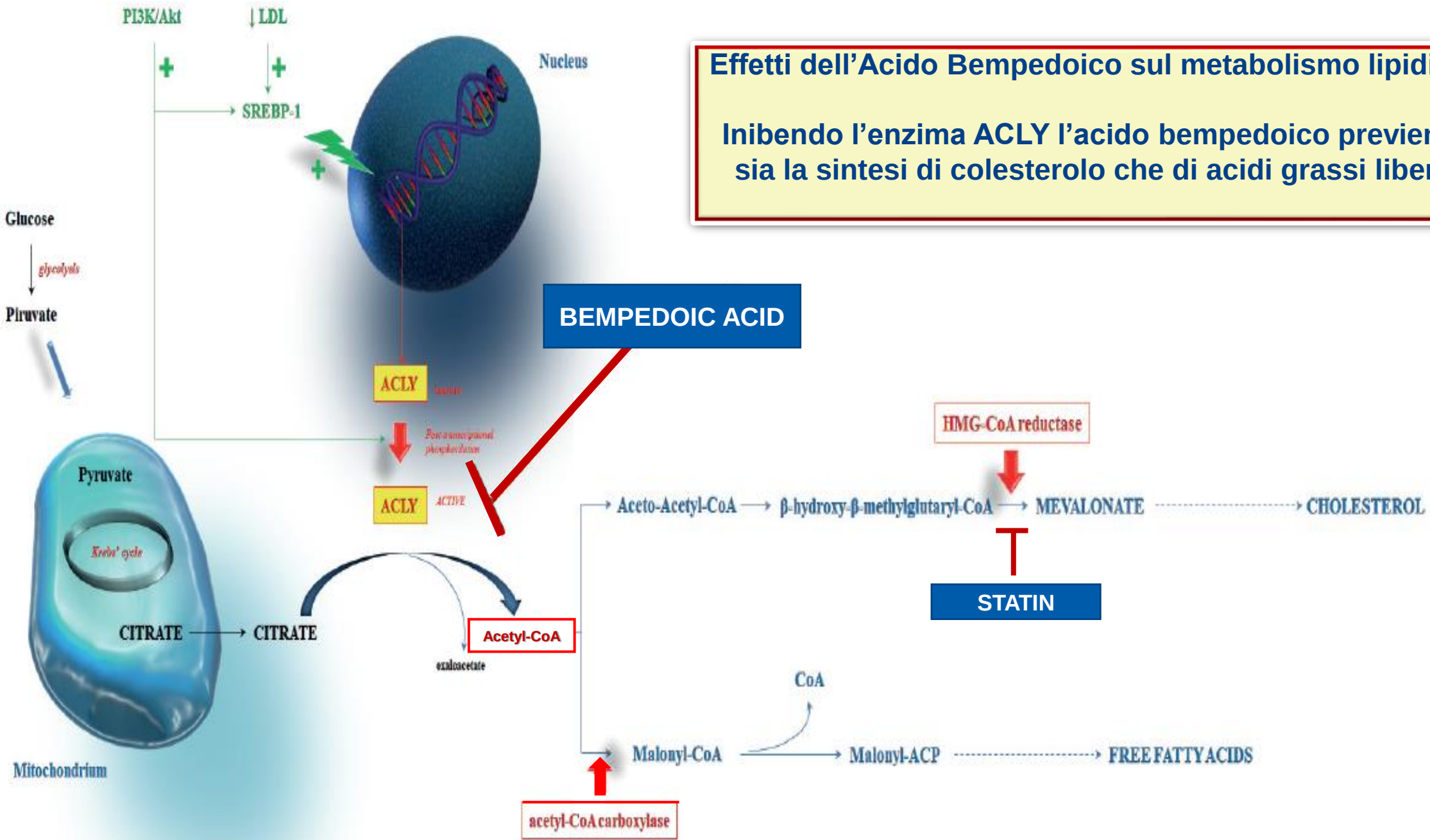
Meccanismo d'azione dell'Acido Bempedoico

- **Attivato principalmente a livello epatico, l'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine**

- **La conseguente up-regolazione dei recettori per le LDL determina un'aumentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL**



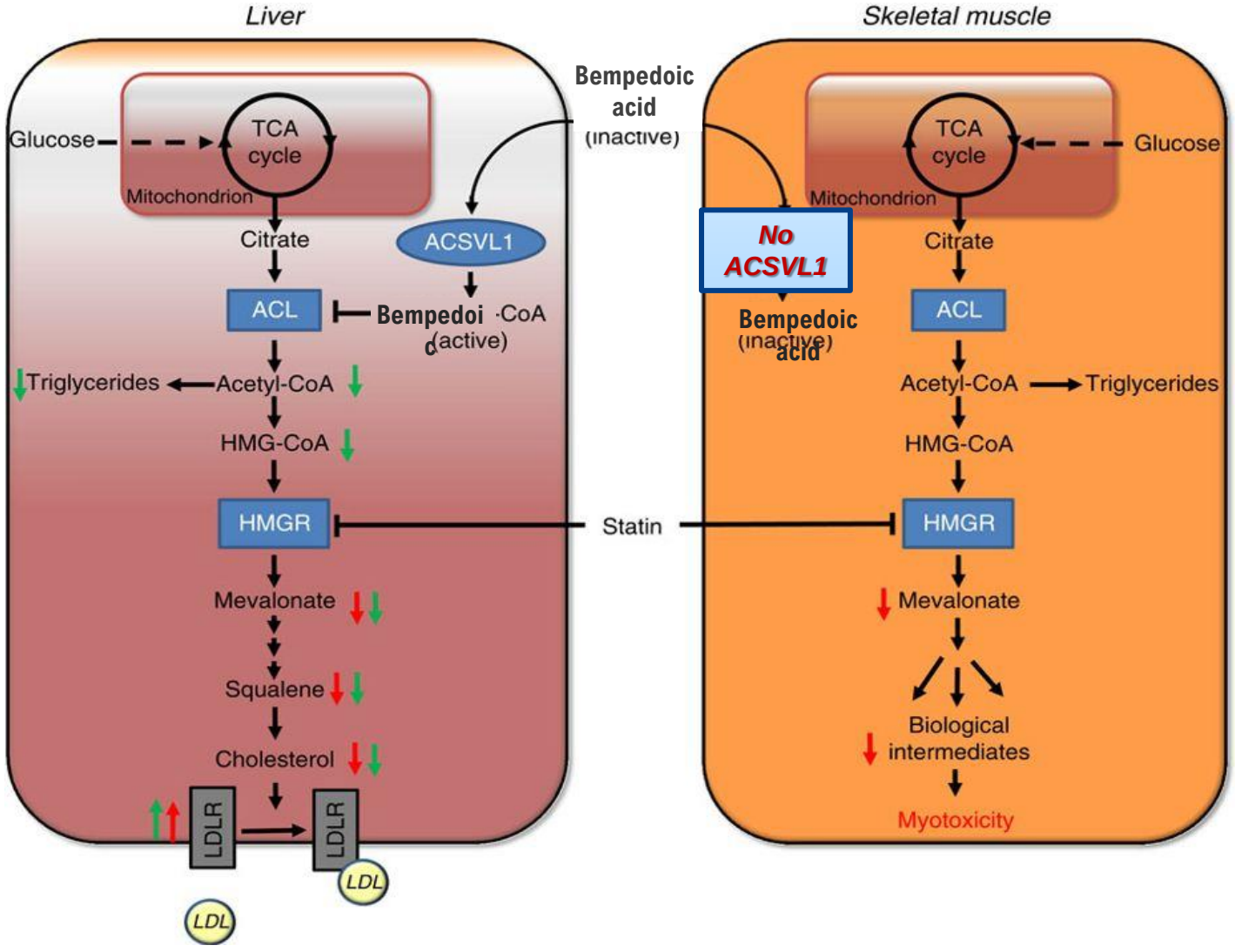
Adapted from Pinkosky et al. *Nature Communications*. 2016; 7:13457 | DOI: 10.1038/ncomms13457



Effetti dell'Acido Bempedoico sul metabolismo lipidico

Inibendo l'enzima ACLY l'acido bempedoico previene sia la sintesi di colesterolo che di acidi grassi liberi

L’Acido Bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico



Adattata da Pinkosky S et al. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms1345

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Harold E. Bays, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D., Narendra D. Lalwani, Ph.D., M.B.A., LeAnne T. Bloedon, M.S., R.D., Lulu R. Sterling, Ph.D., Paula L. Robinson, M.S., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the CLEAR Harmony Trial*

ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study

Christie M. Ballantyne [a, *], Maciej Banach [b], G.B. John Mancini [c], Norman E. Lepor [d, e], Jeffrey C. Hanselman [f], Xin Zhao [f], Lawrence A. Leiter [g]

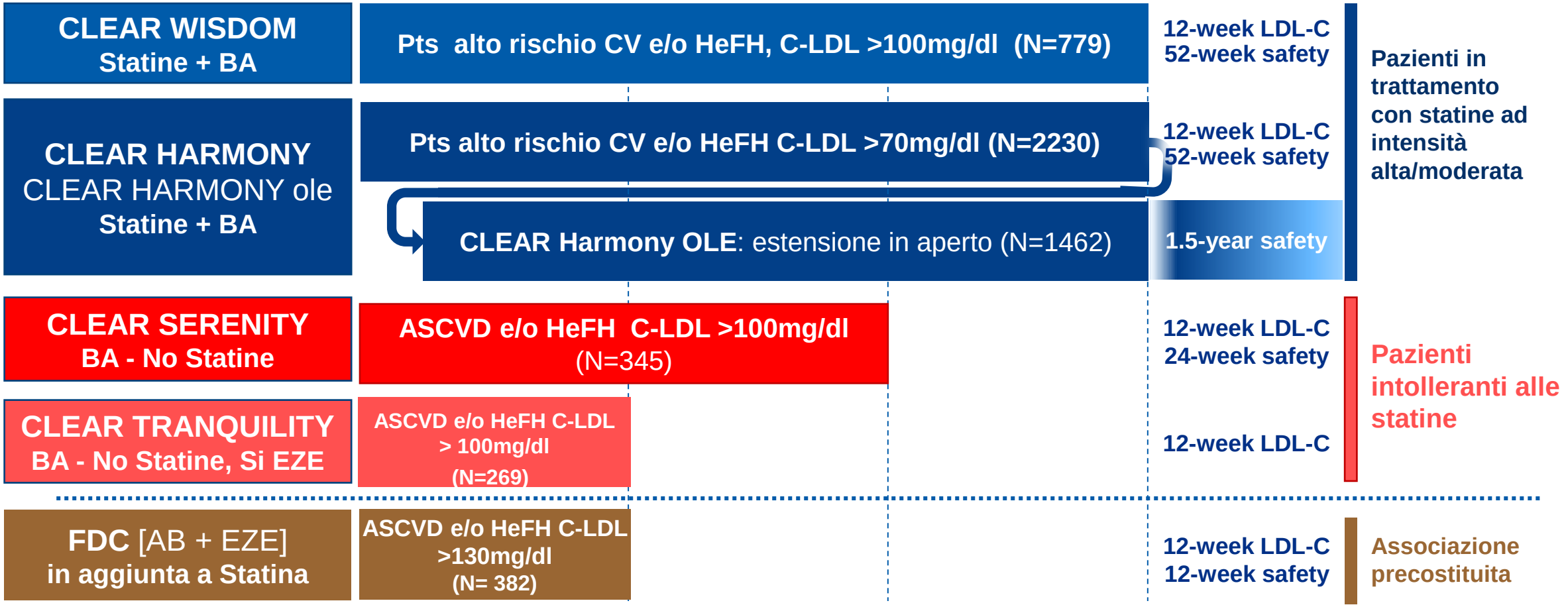
JAMA | Original Investigation

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

Anne C. Goldberg, MD; Lawrence A. Leiter, MD; Erik S. G. Stroes, MD, PhD; Seth J. Baum, MD; Jeffrey C. Hanselman, MS; LeAnne T. Bloedon, MS, RD; Narendra D. Lalwani, PhD, MBA; Pragna M. Patel, PharmD; Xin Zhao, MD, MA; P. Barton Duell, MD

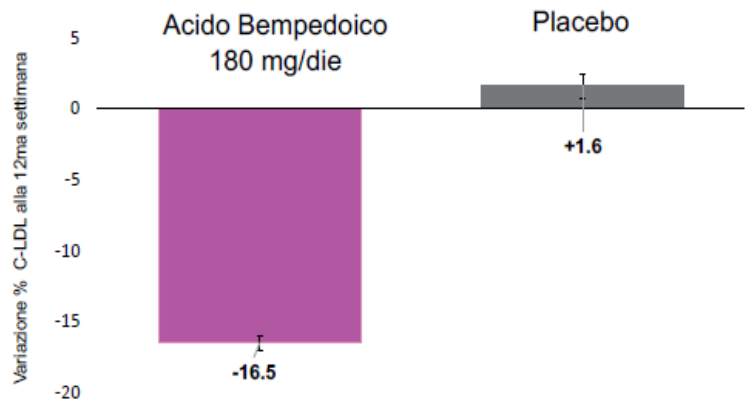
Studi clinici di fase 3 con Acido Bempedoico



ASCVD = malattia cardiovascolare su base aterosclerotica; AB = acido bempedoico; EZE = ezetimibe; HeFH = ipercolesterolemia familare eterozigote; LDL-C Colesterolo LDL; OLE = open-label extension; SI = statino-intolleranti

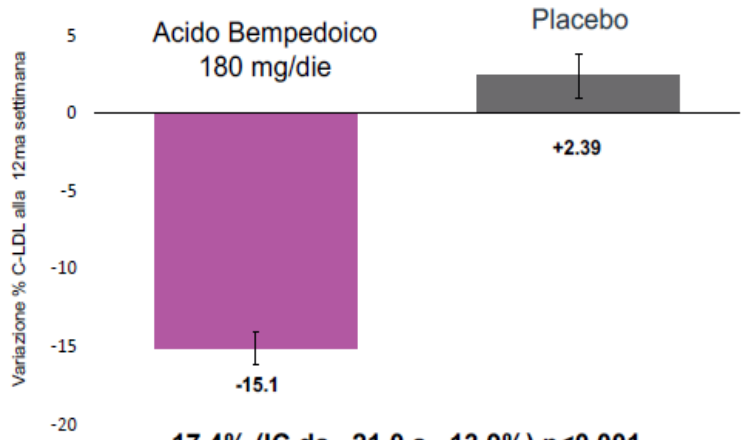
1.Goldberg AC et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585; **2.** Ray KK, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-32; **3.** Ballantyne et al. Poster presented virtually at the European Society of Cardiology Congress, 29 August – 1 September 2020; **4.** Laufs U, et al. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662; **5.** Ballantyne CM, et al. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-2036. **6.** Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

CLEAR Harmony[10]
99.8% trattati con statine



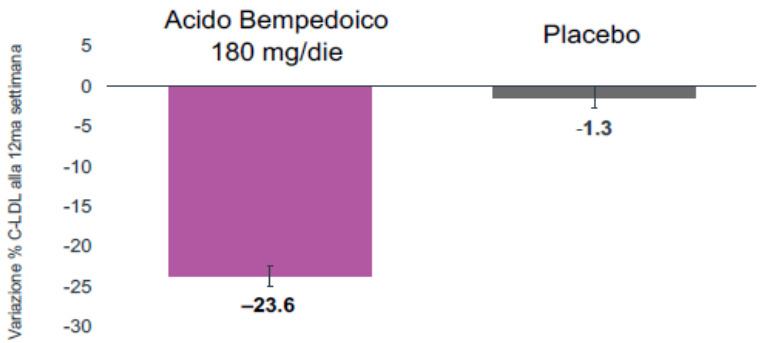
–18.1% (IC da –20.0 a –16.1%) p<0.001
(percentuale corretta per placebo)

CLEAR Wisdom[12]
89.6% trattati con statine



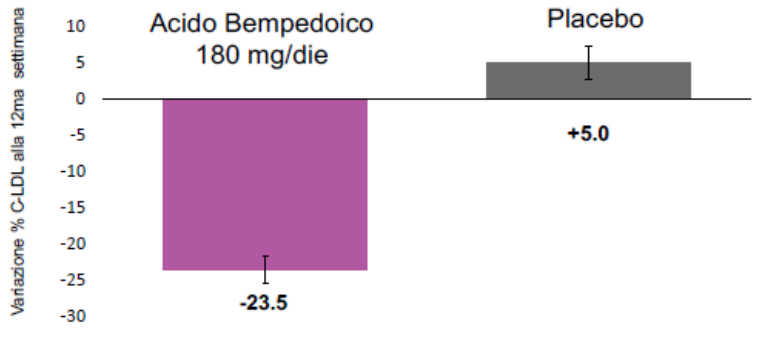
–17.4% (IC da –21.0 a –13.9%) p<0.001
(percentuale corretta per placebo)

CLEAR Serenity[13]
8% trattati con statine



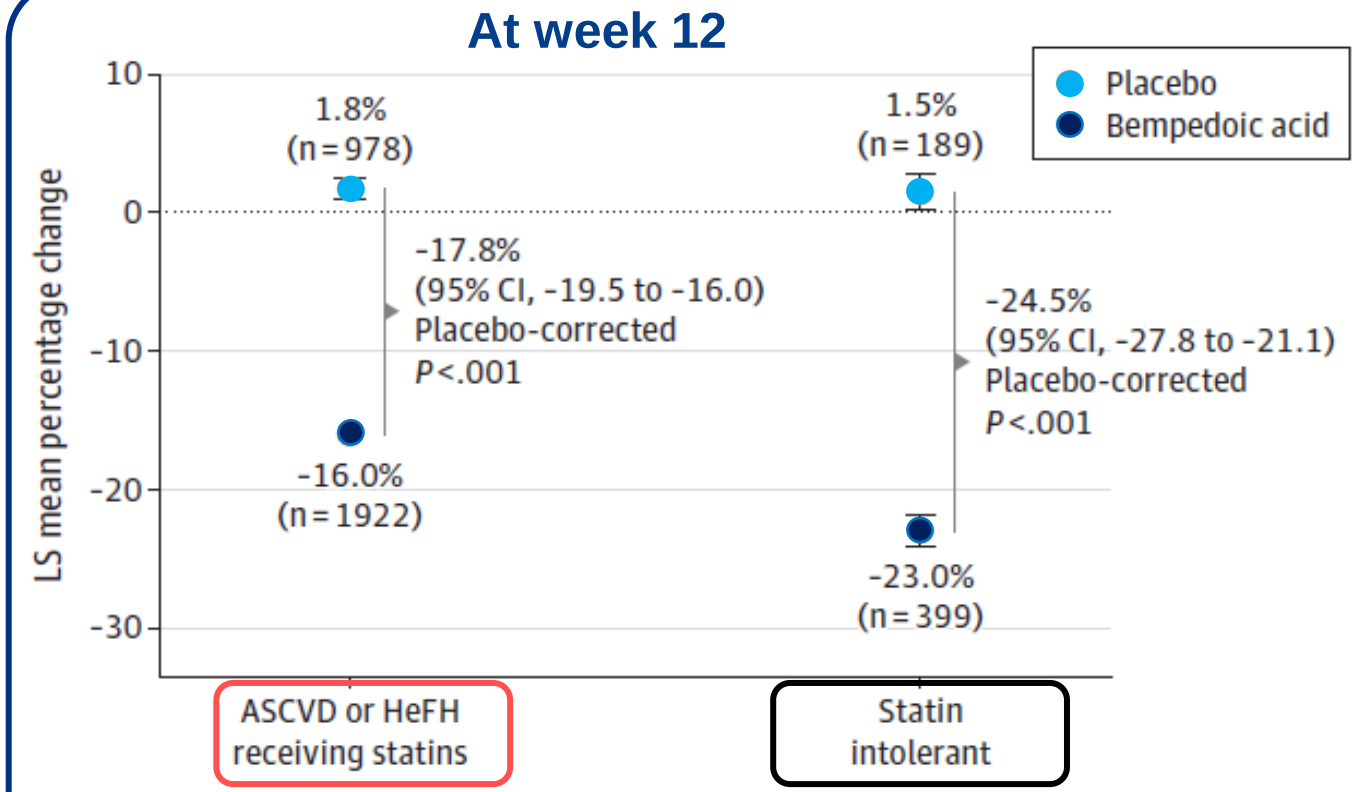
–21.4% (IC da –25.1 a –7.7%) p<0.001
(percentuale corretta per placebo)

CLEAR Tranquility[14]
100% trattati con EZE; 31% con statine



–28.5% (IC da –34.4 a –22.5%) p<0.001
(percentuale corretta per placebo)

Pooled analysis dei 4 studi CLEAR di fase 3 (N= 3623): pts in trattamento con la massima dose di statine / pts intolleranti a statine



Riduzione media assoluta dei livelli di LDL-C con acido bempedoico:
19.8 mg/dL nei pazienti con ASCVD e/o HeFH in trattamento con statine alla massima dose tollerata
36.5 mg/dL nei pazienti intolleranti alle statine.

Riduzione attesa del rischio di eventi CV a 5 anni con l'utilizzo di acido bempedoico: **11%** e **21%** rispettivamente nelle due popolazioni studiate.

Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314

Bempedoic Acid + Ezetimibe FDC

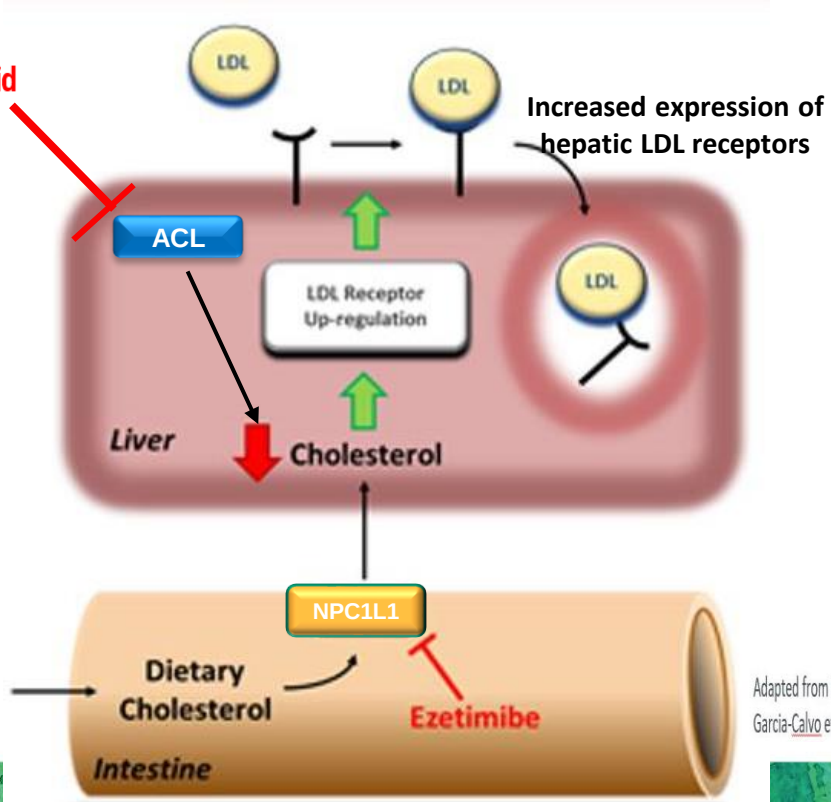
Poiché acido bempedoico ed ezetimibe riducono i livelli di C-LDLmediante sovraregolazione dell'espressione dei recettori per le LDL grazie a due diversi meccanismi, esiste un forte razionale per lo sviluppo di una combinazione a dose fissa (FDC) di questi due principi.

Acido Bempedoico

Inibizione della sintesi epatica di colesterolo

Ezetimibe

Inibizione assorbimento intestinale di colesterolo



Adapted from Pinkosky et al. Nature Communications. 2016 Nov 28; DOI: 10.1038/ncomms13457; Garcia-Calvo et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102:8132–8137; Ference et al. European Heart Journal. 2017 0, 1-14.

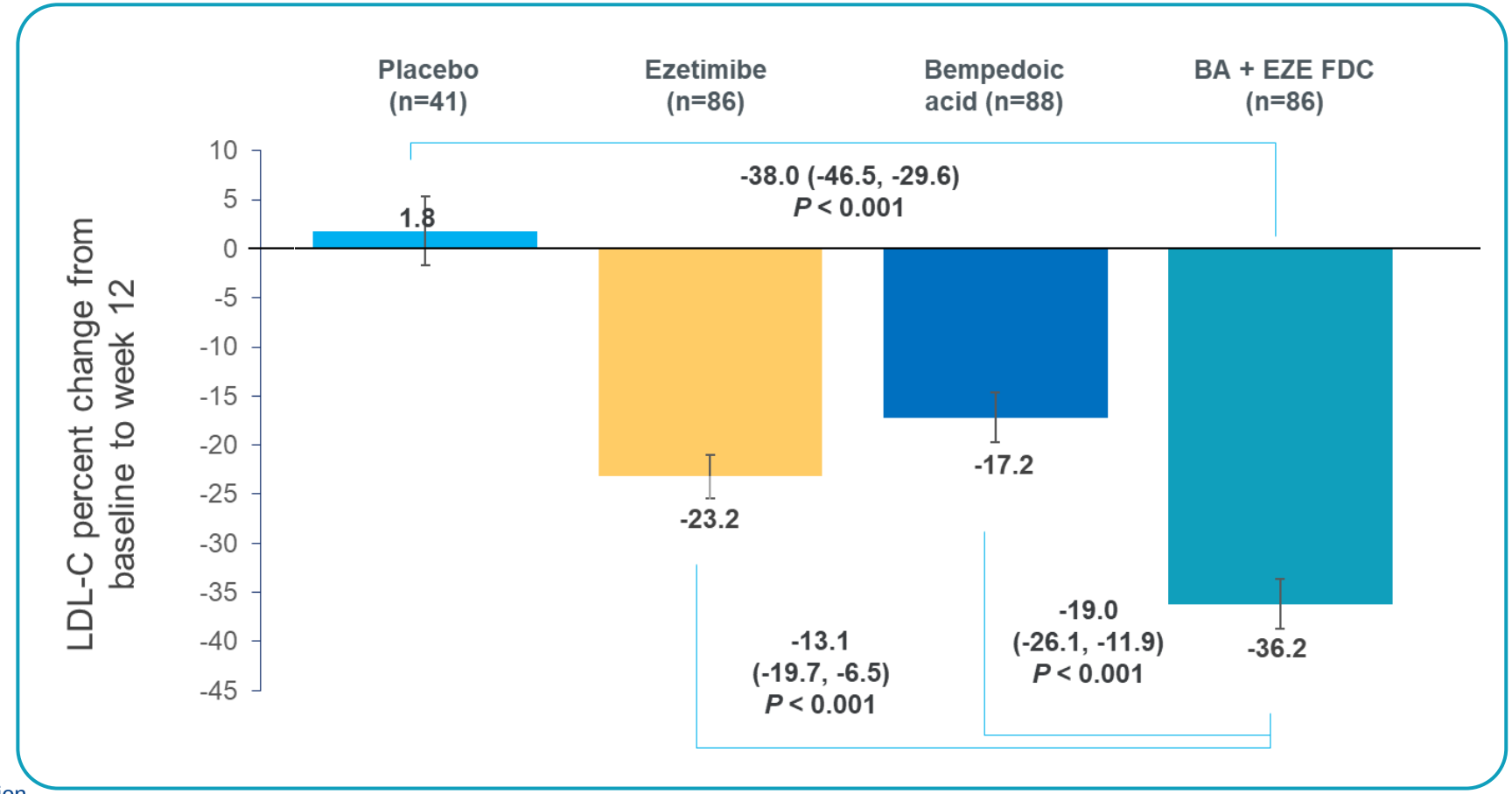
FDC STUDY (BA + EZE) : CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AL BASALE

Caratteristica	Ac. B. 180mg + EZE 10mg FDC n = 86	Ac. Bemp. 180mg n = 88	EZE 10mg n = 86	Placebo n = 41
Età, media ± SD, anni	62.2 ± 9.5	65.0 ± 9.8	65.1 ± 8.4	65.4 ± 10.8
Donne, % (n)	51.2 (44)	54.5 (48)	50.0 (43)	41.5 (17)
ASCVD, % (n)	61.6 (53)	62.5 (55)	62.8 (54)	63.4 (26)
Multipli fattori di rischio CV, % (n)	38.4 (33)	37.5 (33)	37.2 (32)	36.6 (15)
Storia di diabete, % (n)	40.7 (35)	51.1 (45)	50.0 (43)	41.5 (17)
Storia di ipertensione, % (n)	86.0 (74)	87.5 (77)	82.6 (71)	85.4 (35)
LDL-C, media ± SD, mg/dL	153.8 ± 40.5	145.1 ± 38.5	148.8 ± 41.8	152.8 ± 46.8
Statine al basale, % (n)				
Elevata intensità	36.0 (31)	33.0 (29)	32.6 (28)	39.0 (16)
Moderata Intensità	25.6 (22)	36.4 (32)	30.2 (26)	26.8 (11)
No statina	38.4 (33)	30.7 (27)	37.2 (32)	34.1 (14)

ASCVC = atherosclerotic cardiovascular disease;; BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;; SD = standard deviation.

Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

Acido Bempedoico 180mg ed Azetimibe 10mg - Combinazione a dose fissa

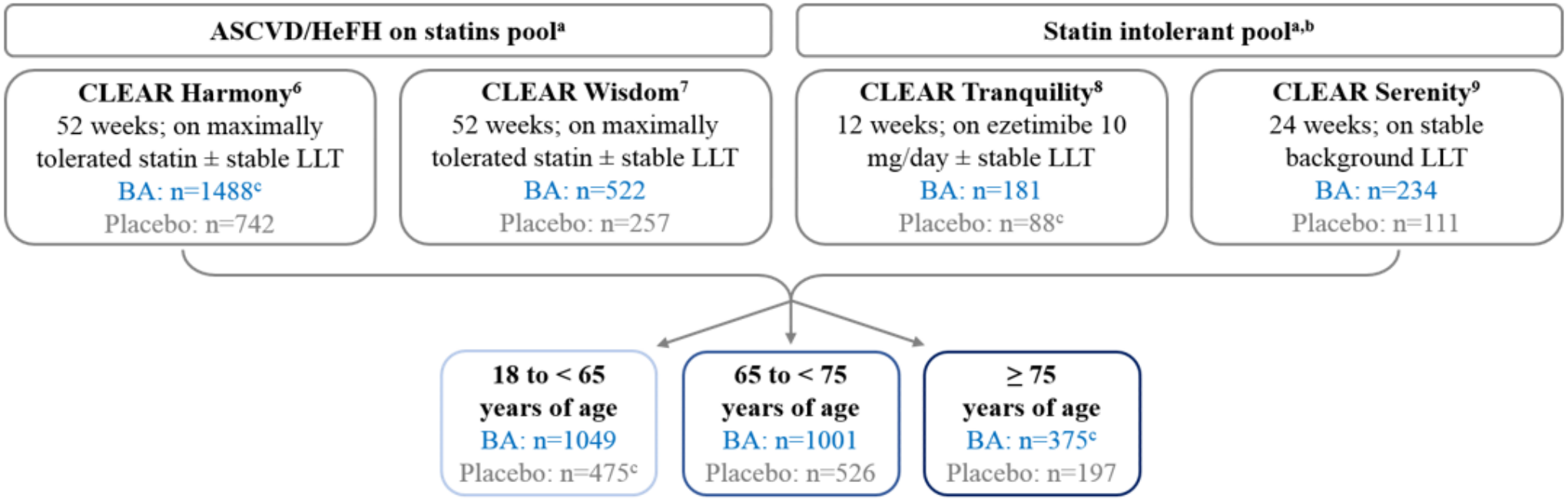


Post hoc population
BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination.

Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

Acido bempedoico e pazienti anziani

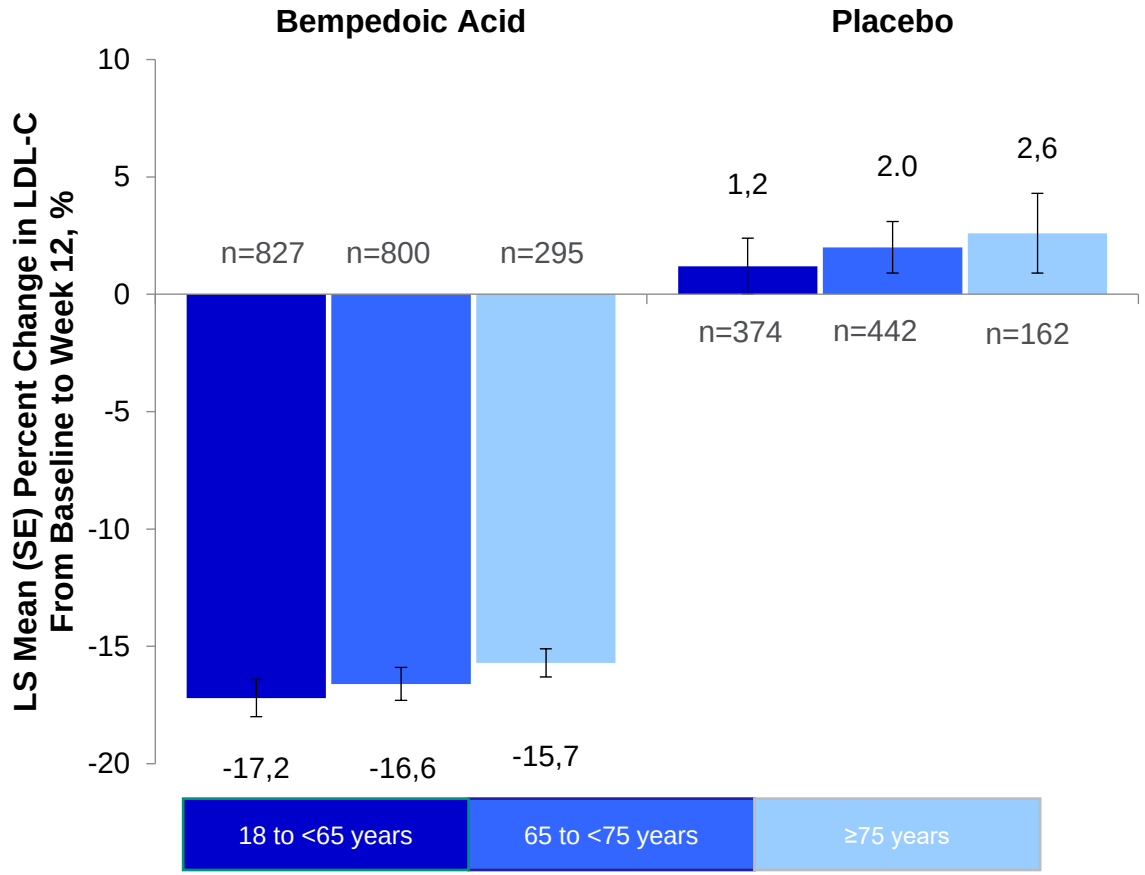
Patients included in the pooled phase 3 CLEAR trials by age



References
1. Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in the Elderly. Poster presented at the 2020 National Lipid Association Scientific Sessions. December 13-16 2020.

LDL-C Change from Baseline at Week 12

ASCVD and/or HeFH Statins Pool



Age, years	Placebo-corrected difference (95% CI)
18 to <65 years	**-18.4 (-21.3, -15.6)**
65 to <75 years	**-18.6 (-21.2, -16.1)**
≥75 years	**-18.3 (-22.2, 14.5)**

Age group and treatment Interaction p=0.51

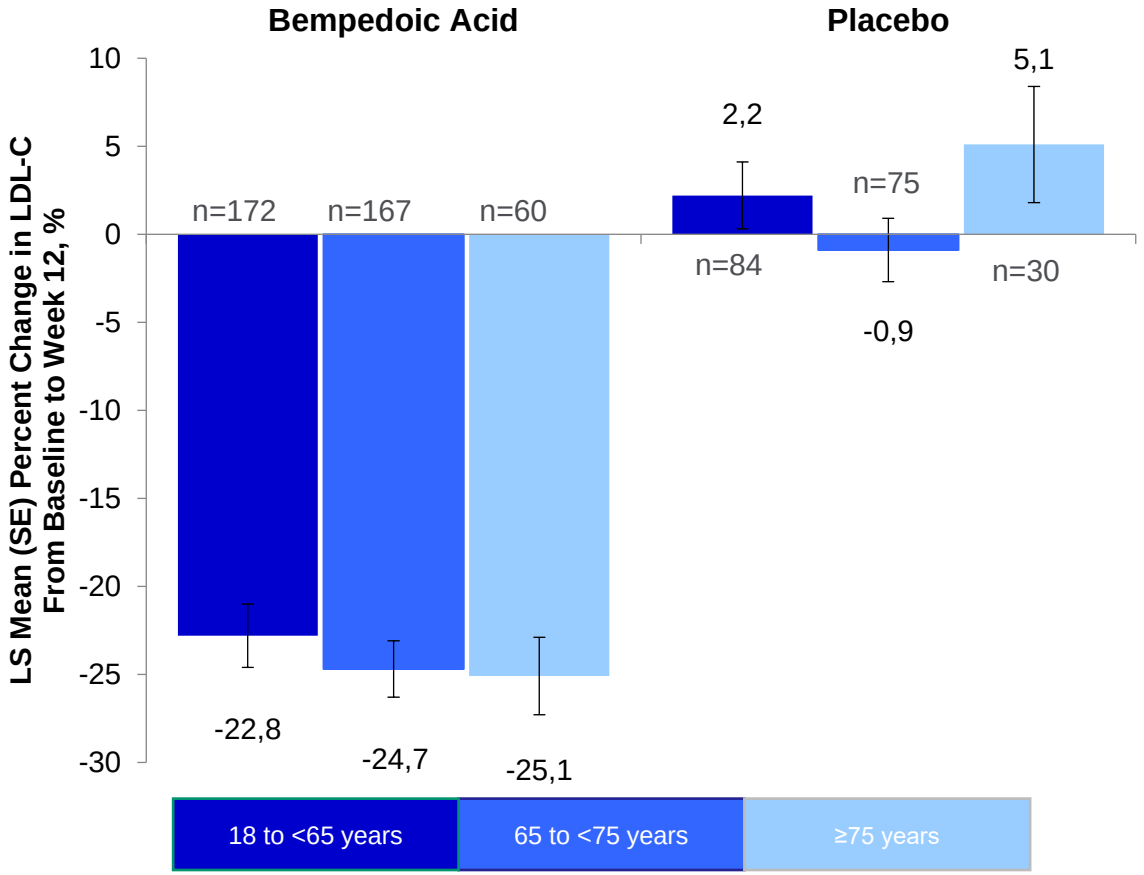
P<0.001 for BA vs placebo for all categories in both pools

Statistical analysis was based on an ANCOVA with percent change from baseline as the dependent variable, study and treatment as fixed factors, and baseline as a covariate. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CI = confidence interval; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares.

GBJ Mancini et al. NLA Scientific Sessions 2020.

LDL-C Change from Baseline at Week 12

Statin Intolerant Pool



Age, years	Placebo-corrected difference (95% CI)
18 to <65 years	**-25.0 (-30.3, -19.7)**
65 to <75 years	**-23.9 (-28.6, -19.2)**
≥75 years	**-30.2 (-38.8, -21.5)**

Age group and treatment Interaction p=0.51

P<0.001 for BA vs placebo for all categories in both pools

Statistical analysis was based on an ANCOVA with percent change from baseline as the dependent variable, study and treatment as fixed factors, and baseline as a covariate. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CI = confidence interval; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares.

GBJ Mancini et al. NLA Scientific Sessions 2020.

Analisi combinata di sicurezza dell'acido bempedoico (N= > 3600 pts)

Eventi avversi durante il trattamento	Acido Bempedoico N=2424, % (n)	Placebo N=1197, % (n)	*p*
Debolezza muscolare	0.5 (13)	0.6 (7)	0.82
Mialgie	4.9 (118)	5.3 (63)	0.10
Creatin Kinasi (>5 volte v.n.)	0.5 (7)	0.1 (1)	0.28
Iperuricemia	1.7 (40)	0.6 (7)	0.007
Gotta	1.4 (33)	0.4 (5)	0.008
Aumento di creatinina nel sangue	0.8 (19)	0.3 (4)	0.12
Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare	0.7 (16)	<0.1 (1)	0.02
Aumento degli enzimi epatici	2.8 (67)	1.3 (15)	0.004
> 3 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento	0.7 (18)	0.3 (3)	0.10
> 5 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento	0.2 (6)	0.2 (2)	> 0.99
Nuova insorgenza di diabete	4.0 (96)	5.6 (67)	0.03

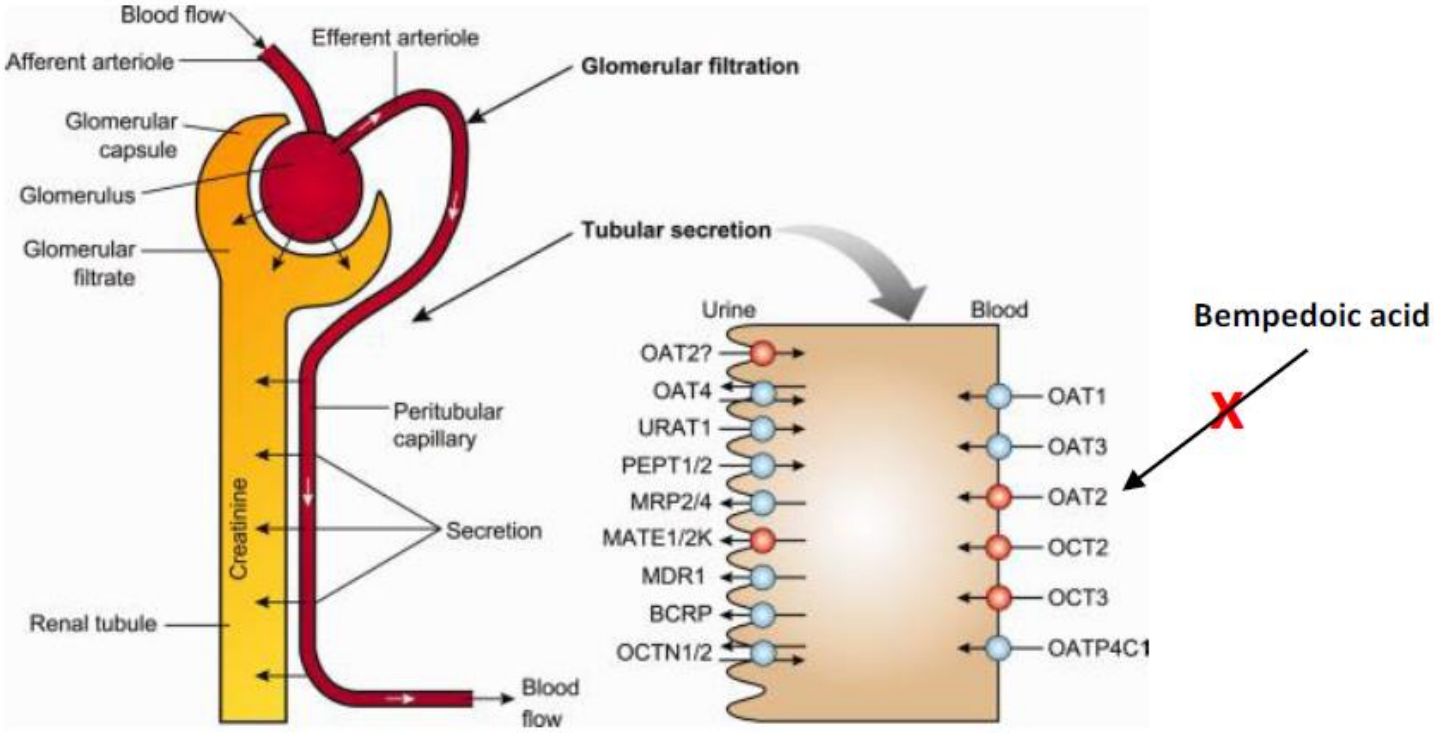
AE – adverse event; LLTs = lipid lowering therapies.

- L'incidenza di mialgia e debolezza muscolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento anche in pazienti con sottostante terapia statinica ad elevata intensità.
- Si sono osservate modeste variazioni dei livelli ematici di creatinina e acido urico, stabili nel tempo e reversibili dopo l'interruzione del farmaco.
- La maggior incidenza rispetto al placebo dei casi di gotta (peraltro molto contenuta) è stata riscontrata soprattutto in pazienti con una precedente diagnosi di gotta.

Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314

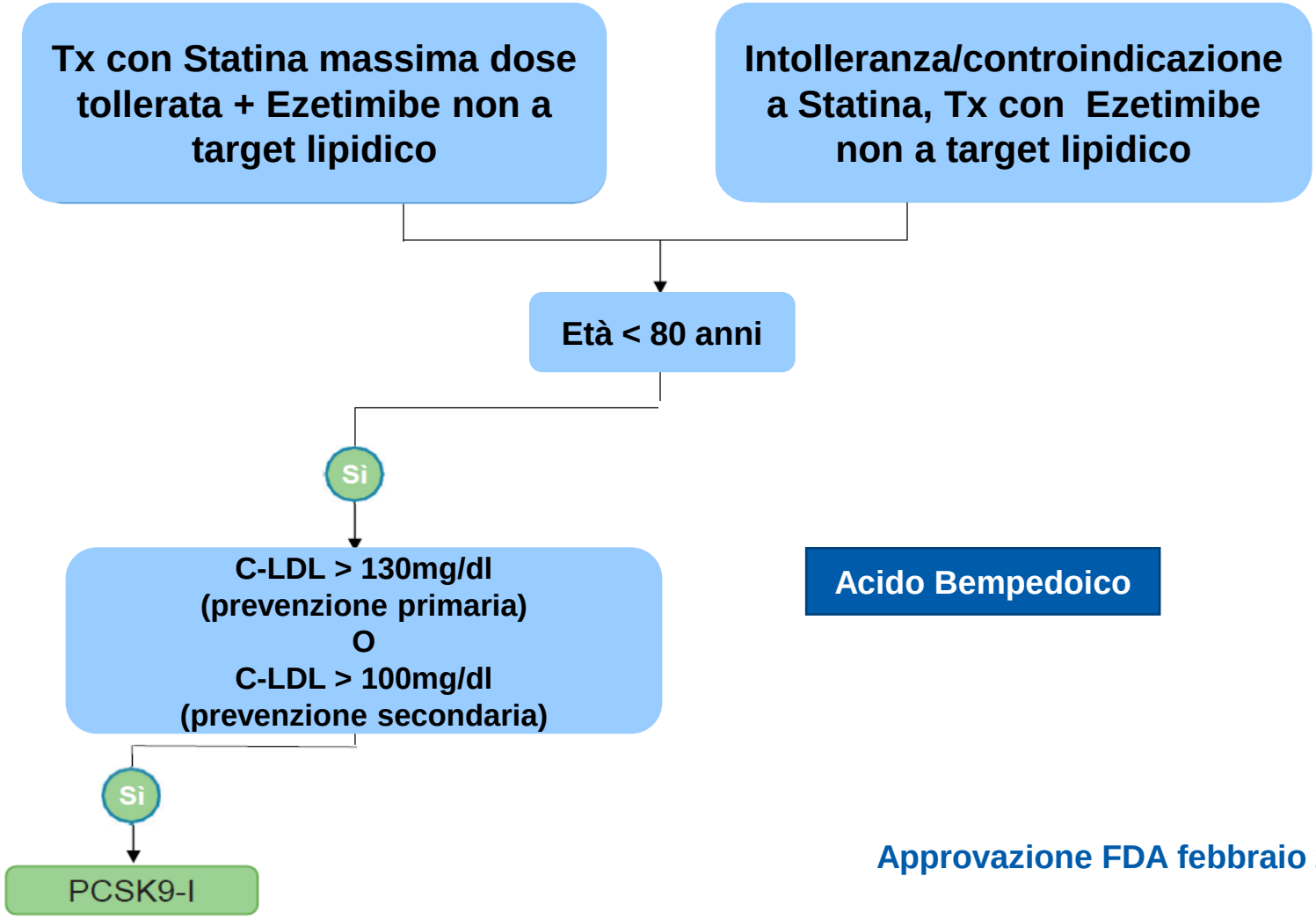
Gli aumenti di creatinina e acido urico osservati sono verosimilmente dovuti all'effetto dell'acido bempedoico sul trasportatore renale OAT2

- OAT2 è un trasportatore renale coinvolto nell'escrezione sia della creatinina che dell'acido urico
- Studi pre-clinici hanno dimostrato che l'acido bempedoico è un debole inibitore dell'OAT2, con effetti specifici sulla attività di trasporto di acido urico e creatinina come substrati (dati non pubblicati)



Bays HE et al., J Clin Lipidol 2020; 14:649-659.

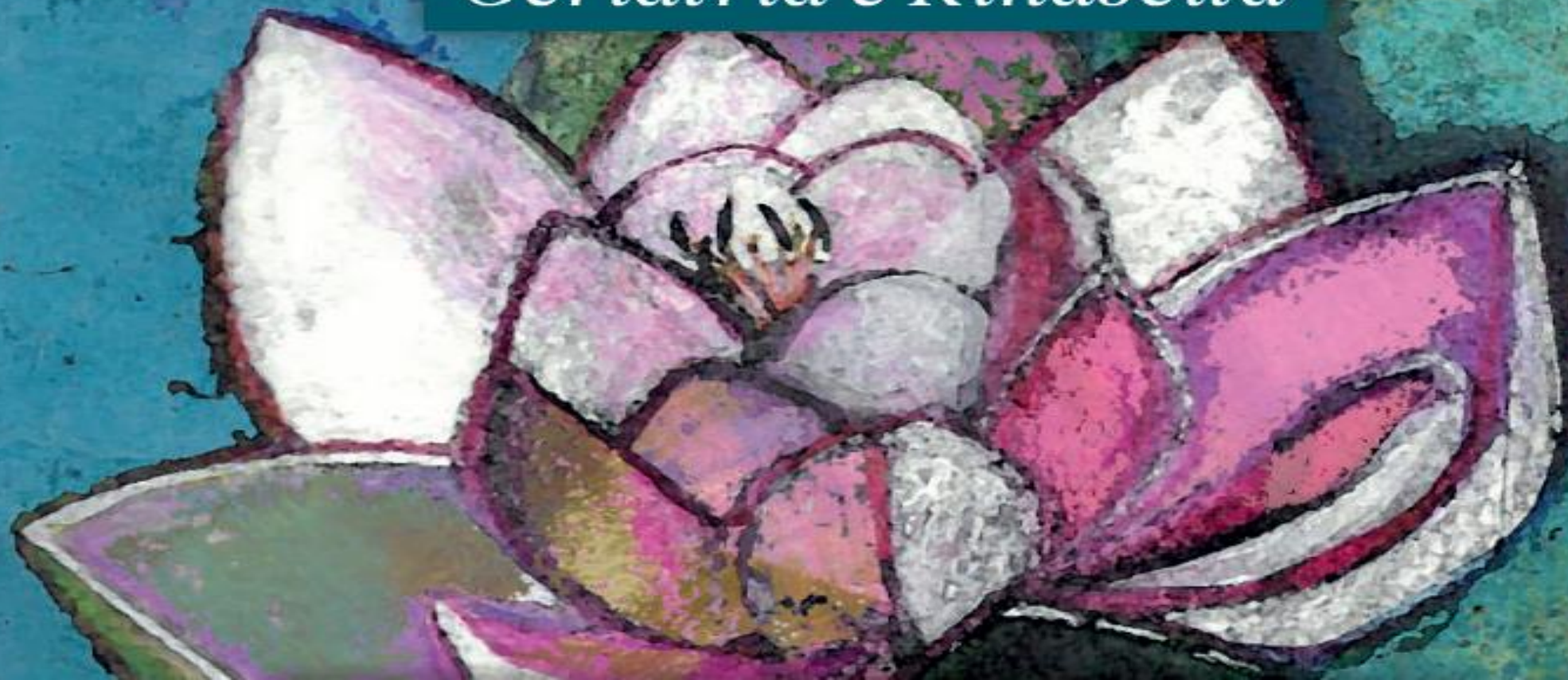
Algoritmo per l'impiego dell'acido bempedoico nel contesto delle attuali linee guida e delle indicazioni per la prescrivibilità e rimborsabilità degli inibitori dei PCSK9i



Approvazione FDA febbraio 2020/EMA marzo 2020

Colivicchi F. G Ital Cardiol 2021;22(4):301-310

SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

66° SIGG
CONGRESSO NAZIONALE

Geriatria e Rinascita