



**68°** CONGRESSO NAZIONALE **SIGG**

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023  
PALAZZO DEI CONGRESSI



# **I Programmi di Sviluppo Clinico dell'Acido Bempedoico nell'Ipercolesterolemia dell'Anziano**



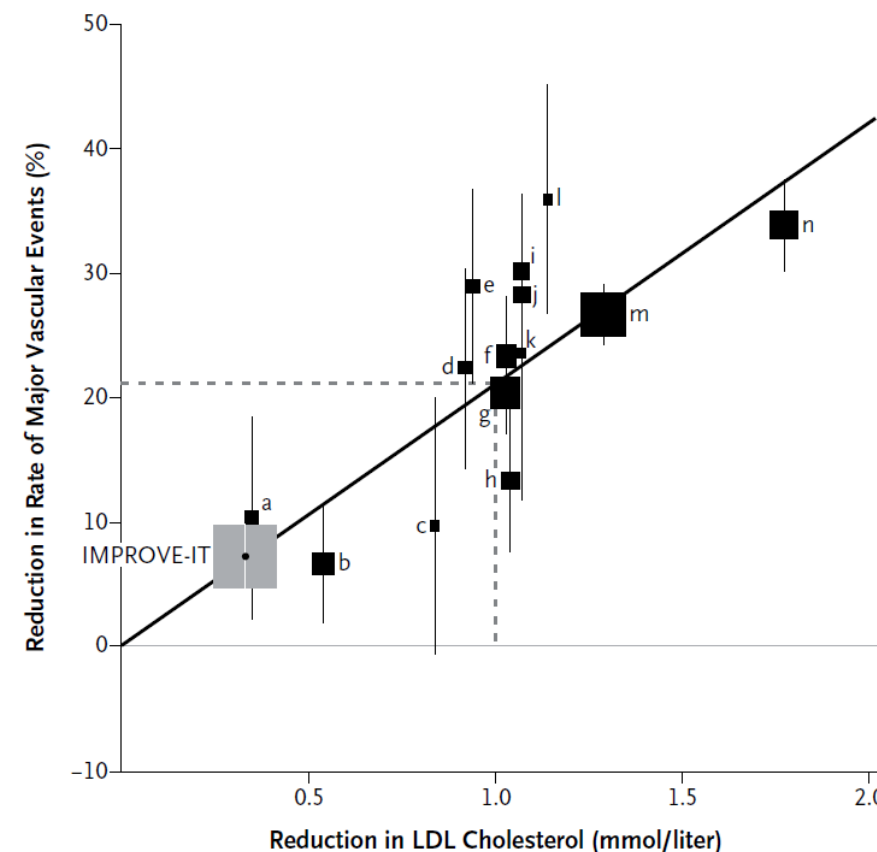
**Gianluigi Vendemiale**  
**Medicina Interna e dell'Invecchiamento**  
**Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche**



## Relazione lineare tra calo dei livelli plasmatici di LDL-C e riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori

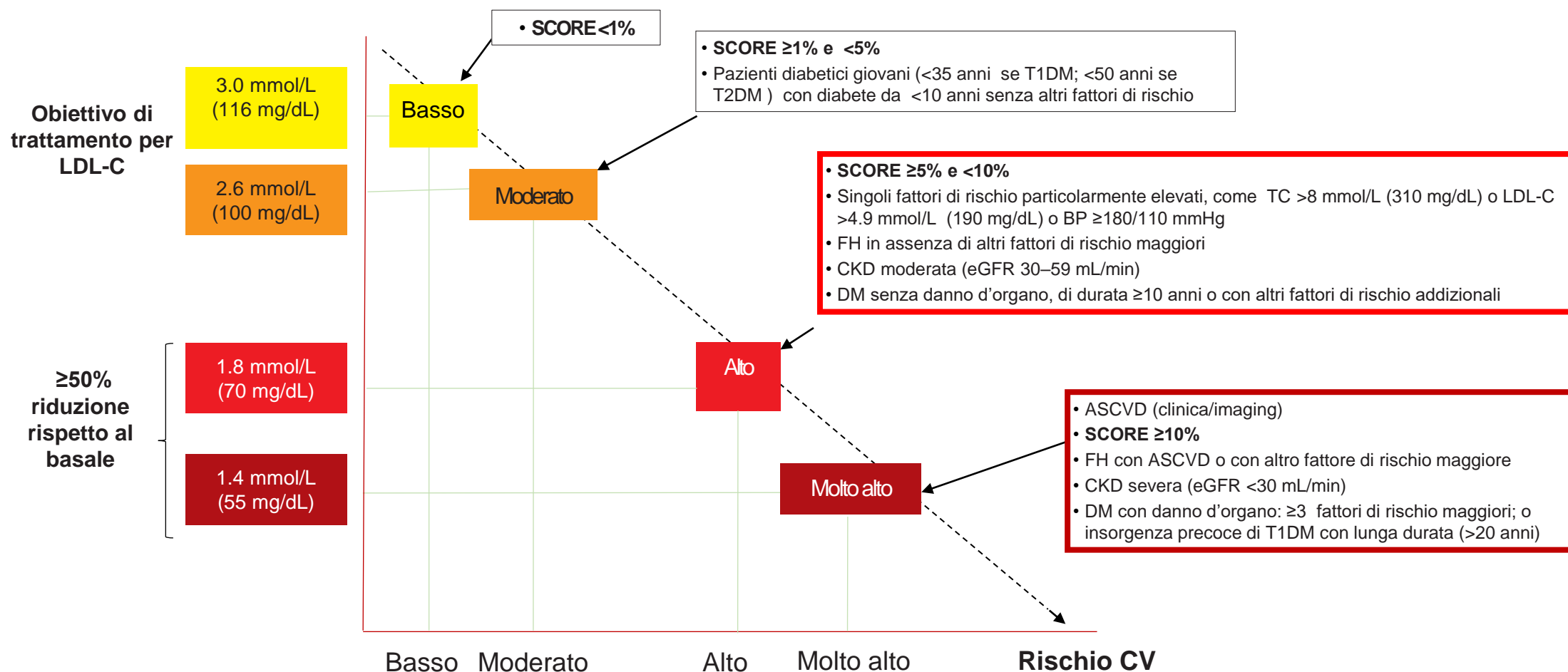
• La riduzione di 1.0 mmol/L (~39 mg/dL) di LDL-C comporta la riduzione di circa un quinto del tasso di eventi CV, e in particolare:

- Del 22% degli eventi vascolari maggiori
- Del 23% degli eventi coronarici maggiori



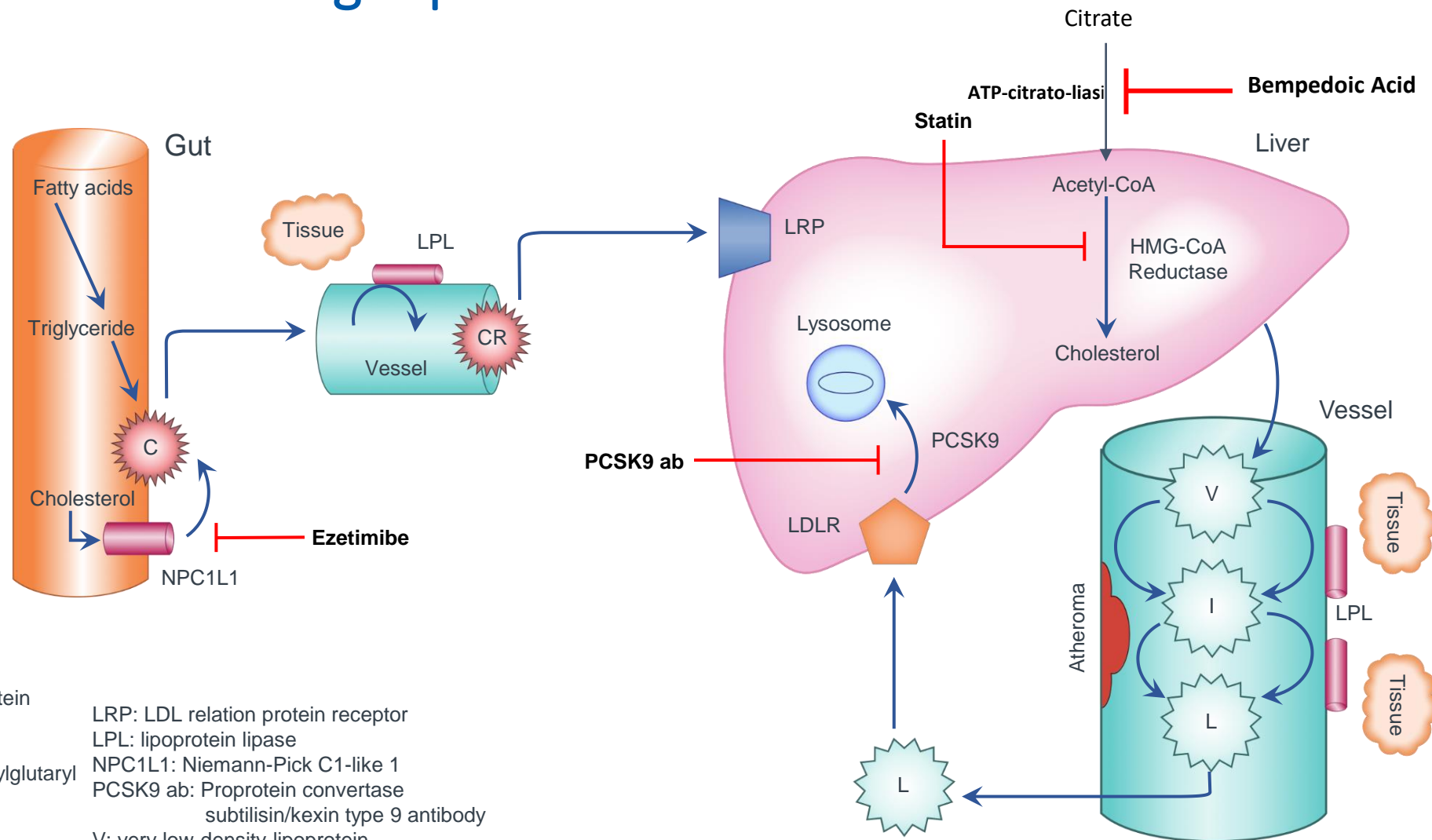


### Le ultime Linee Guida ESC/EAS raccomandano una riduzione di LDL-C $\geq 50\%$ e un obiettivo di LDL-C $< 70$ e $< 55$ mg/dL nei pazienti a rischio alto e molto alto rispettivamente

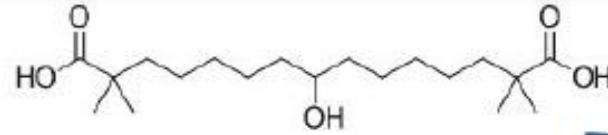


**LG 2019: per pazienti con ASCVD con un secondo evento vascolare in 2 anni può essere considerato un obiettivo di LDL-C  $< 40$  mg/dL**

## Approcci farmacologici per la riduzione del colesterolo LDL

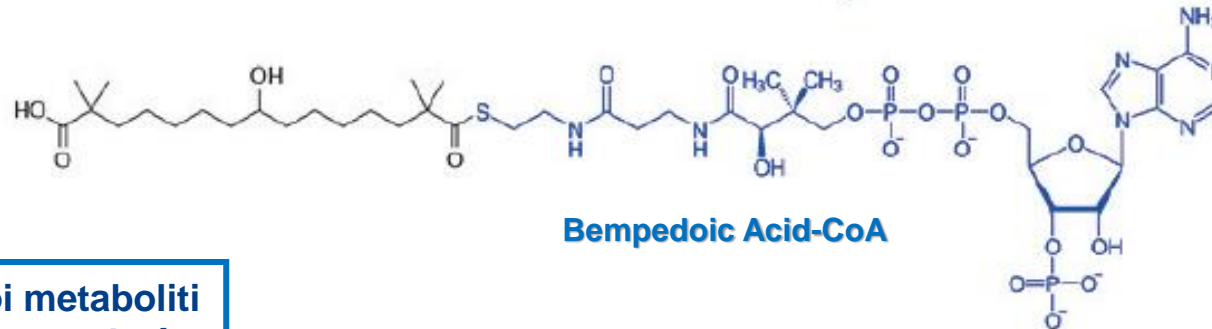
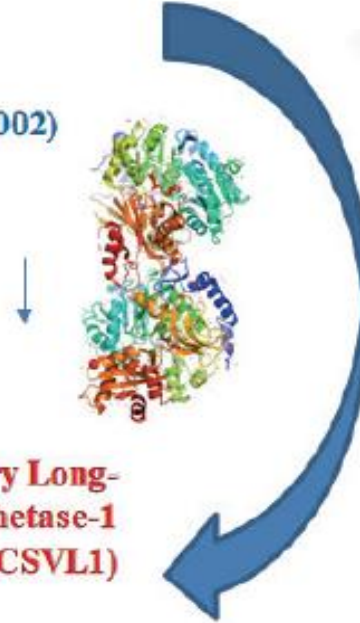


# METABOLISMO DELL'ACIDO BEMPEDOICO



Bempedoic Acid (ETC-1002)

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

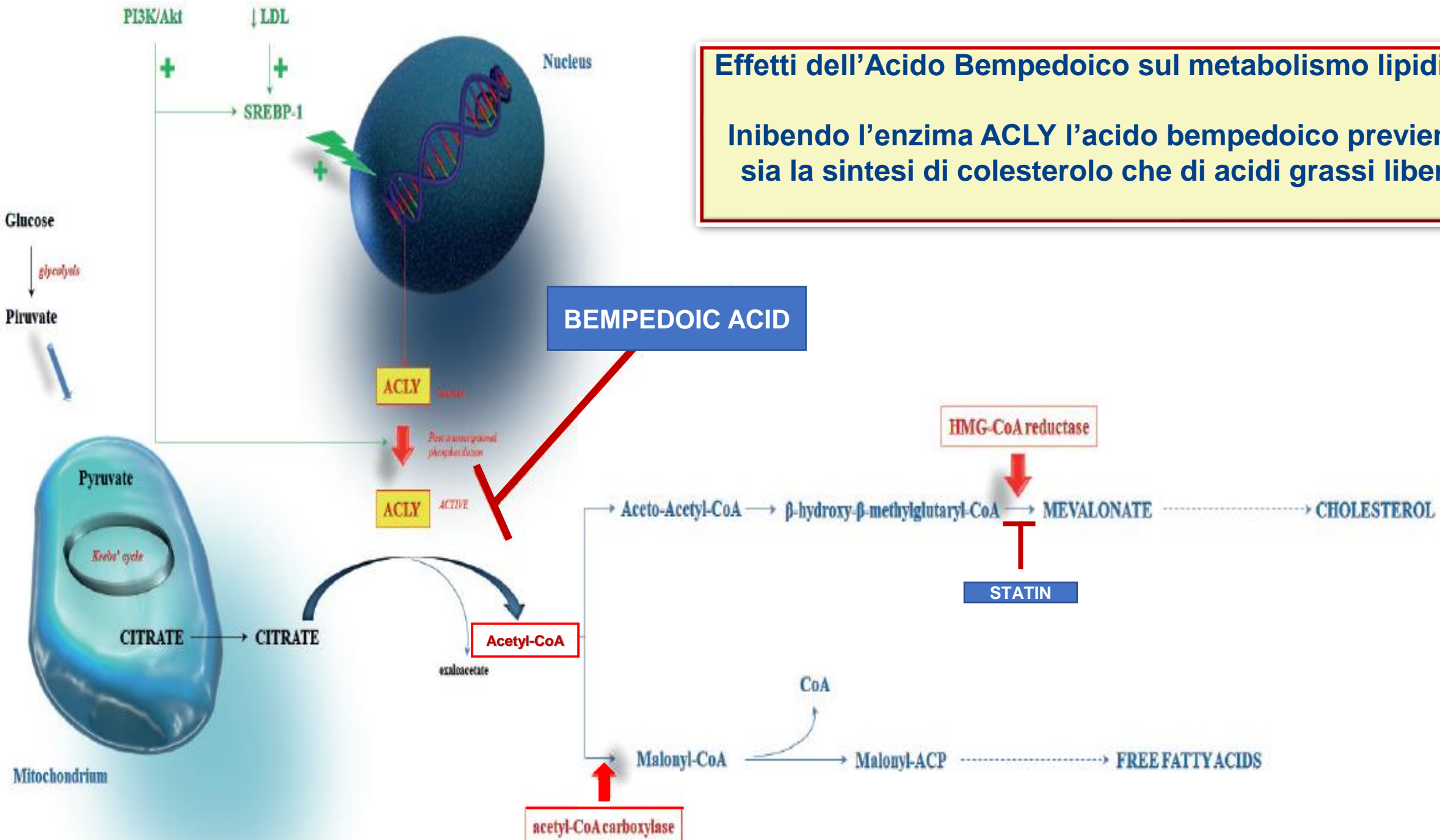


Bempedoic Acid-CoA

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

**Effetti dell'Acido Bempedoico sul metabolismo lipidico**

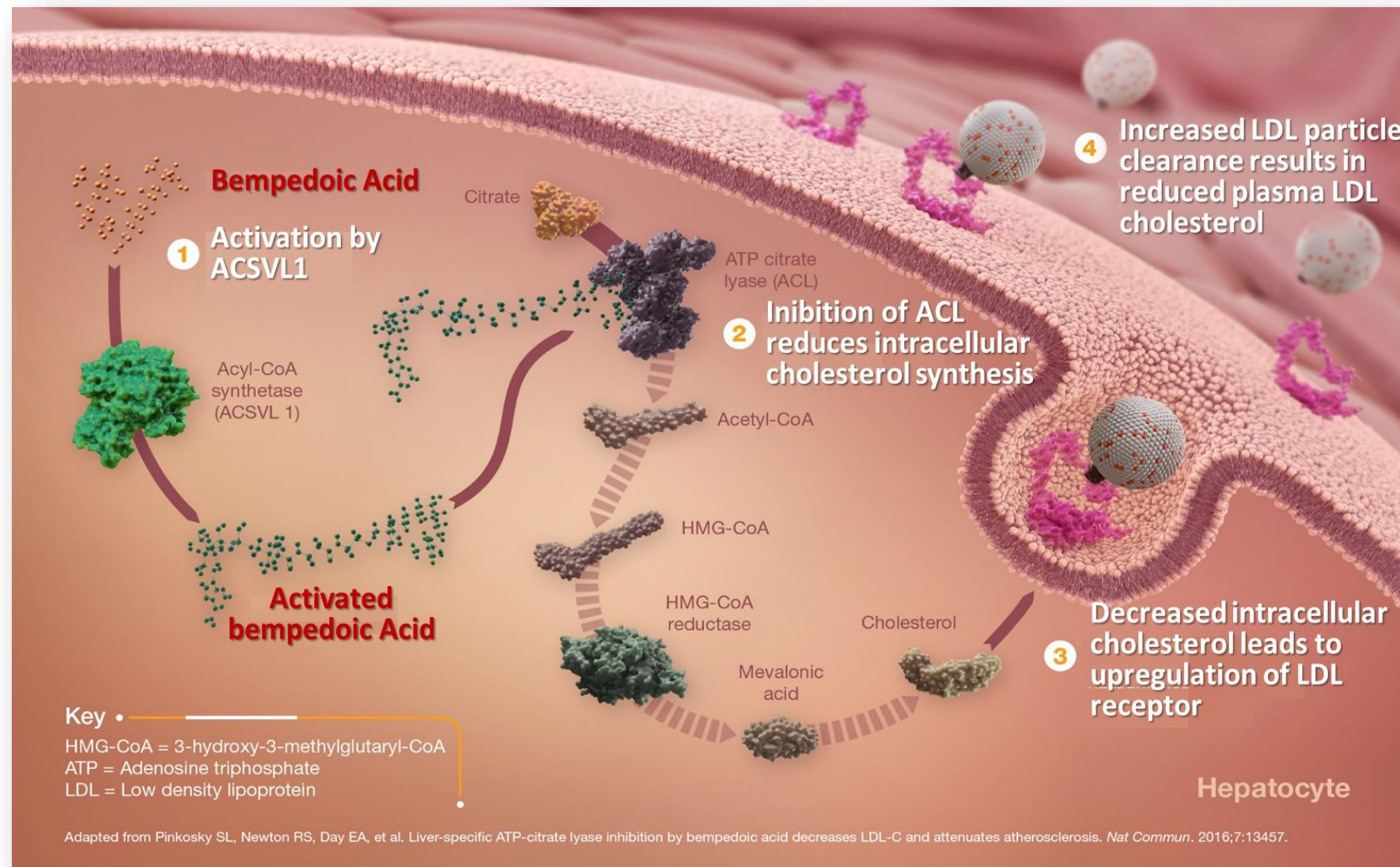
**Inibendo l'enzima ACLY l'acido bempedoico previene sia la sintesi di colesterolo che di acidi grassi liberi**





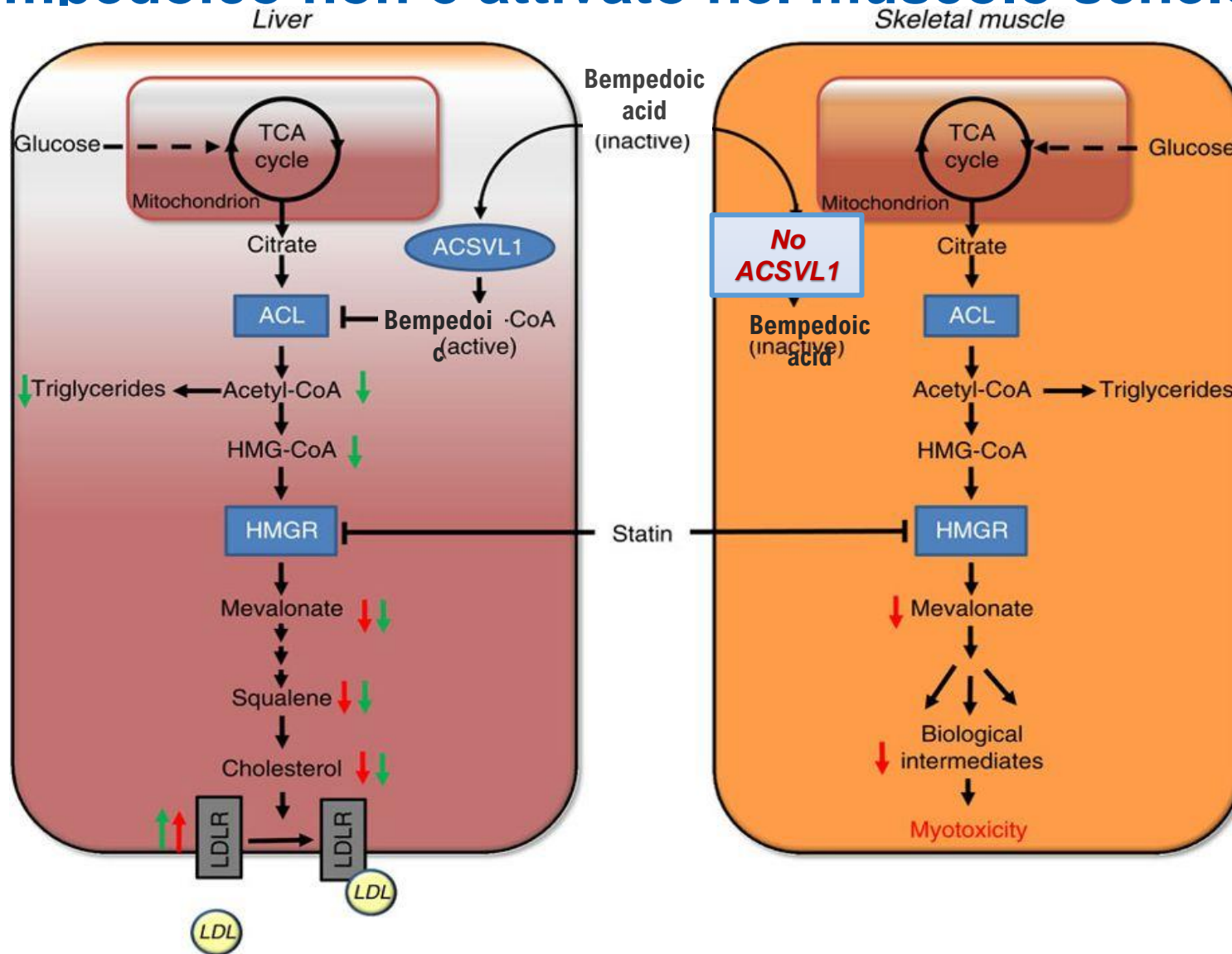
## MECCANISMO D'AZIONE DELL'ACIDO BEMPEDOICO

- 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-regulation dei recettori per le LDL determina un'umentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL





# L'Acido Bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico







## Fase 1

**15 studi**

biodisponibilità, PK/PD in differenti popolazioni, FDI, DDI

## Fase 2

**10 studi**

1160 pazienti, la maggior parte trattati per 12 settimane

## Fase 3

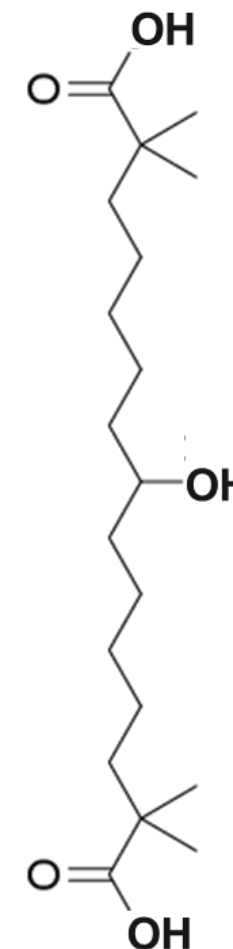
**5 studi randomizzati controllati vs placebo**

**1 studio di estensione in aperto**

Efficacia e sicurezza in oltre 5000 pazienti

**1 studio di outcome completato** (ACC/ NEJM, 2023)

- ≈14,000 pazienti intolleranti alle statine e a rischio CV alto o molto alto
- Trial *event driven* → almeno 1620 MACE a 4 componenti
- Follow up mediano 40 mesi



## Programmi di Sviluppo Clinico dell'Acido Bempedoico

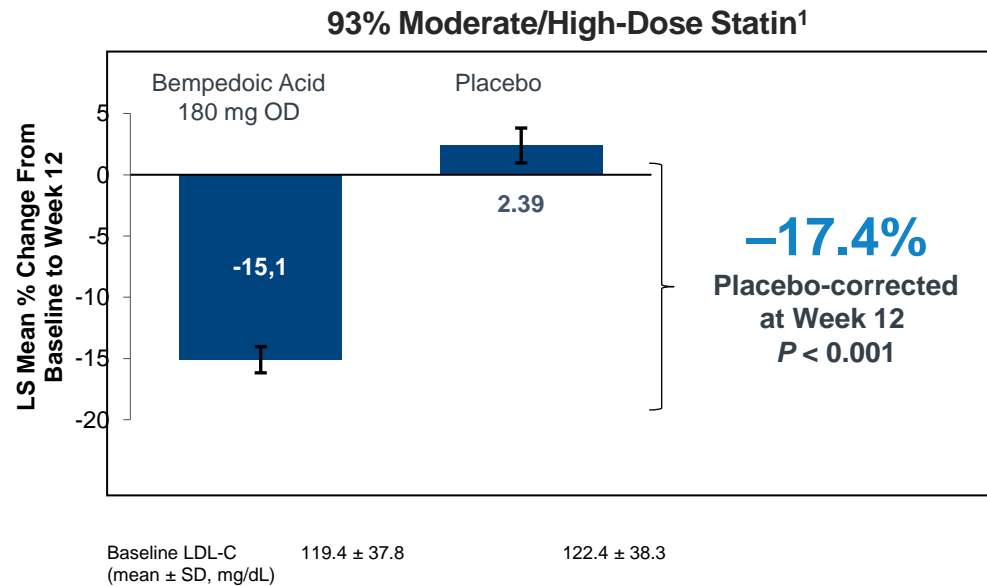


<b>CLEAR WISDOM</b> Statine + BA	Pts alto rischio CV e/o HeFH, C-LDL >100mg/dl (N=779)	12-week LDL-C 52-week safety	Pazienti in trattamento con statine ad intensità alta/moderata
<b>CLEAR HARMONY</b> CLEAR HARMONY ole Statine + BA	Pts alto rischio CV e/o HeFH C-LDL >70mg/dl (N=2230)	12-week LDL-C 52-week safety	
	CLEAR Harmony OLE: estensione in aperto (N=1462)	1.5-year safety	
<b>CLEAR SERENITY</b> BA - No Statine	ASCVD e/o HeFH C-LDL >100mg/dl (N=345)	12-week LDL-C 24-week safety	Pazienti intolleranti alle statine
<b>CLEAR TRANQUILITY</b> BA - No Statine, Si EZE	ASCVD e/o HeFH C-LDL >100mg/dl (N=269)	12-week LDL-C	
<b>FDC [AB + EZE]</b> in aggiunta a Statine	ASCVD e/o HeFH C-LDL >130mg/dl (N= 382)	12-week LDL-C 12-week safety	Associazione precostituita

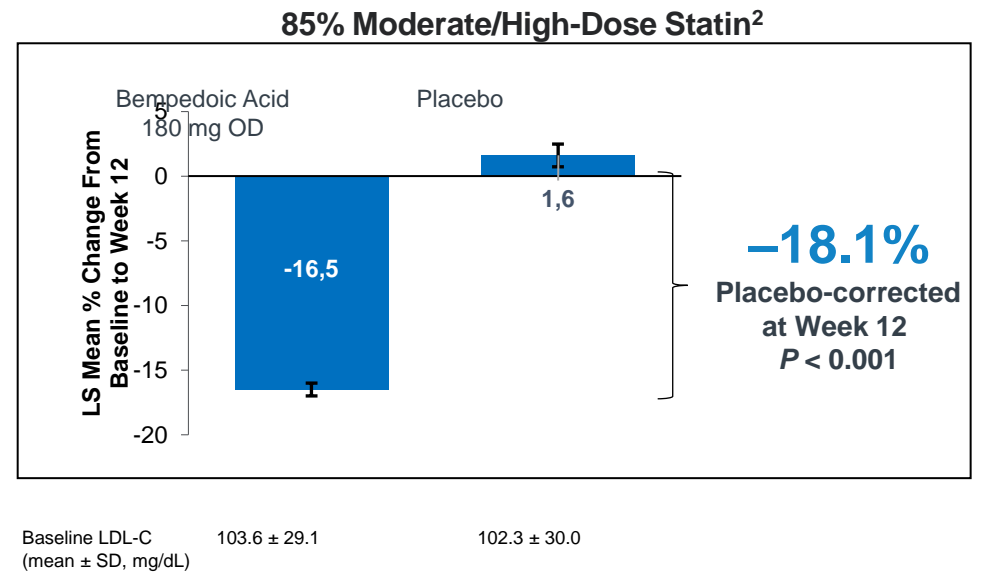
## STUDI CLINICI DI FASE 3 CON ACIDO BEMPEDOICO

# Pazienti a rischio alto e molto alto in trattamento con statine ad intensità alta/moderata: effetto dell'Acido Bempedoico sui livelli di LDL-C

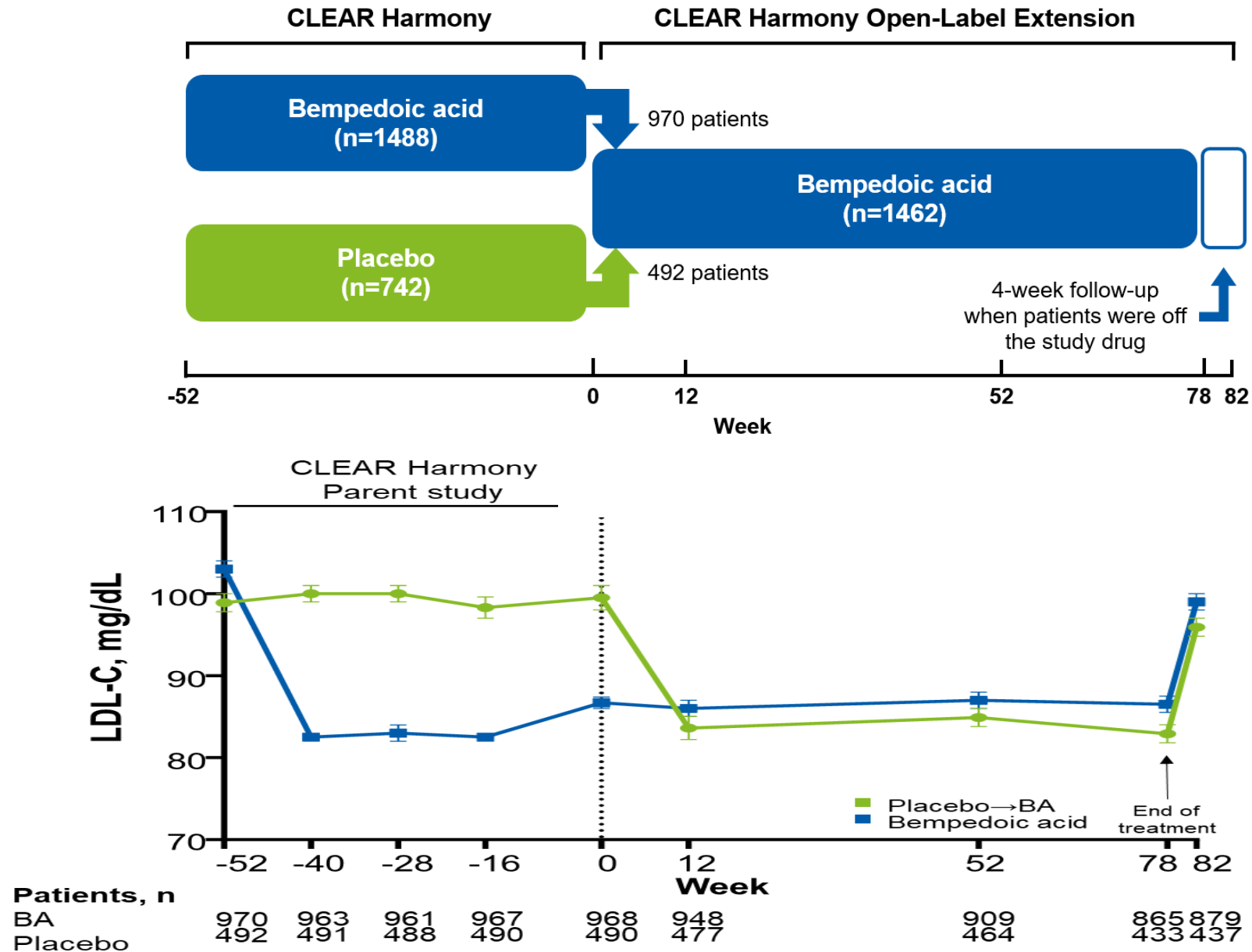
## CLEAR Wisdom



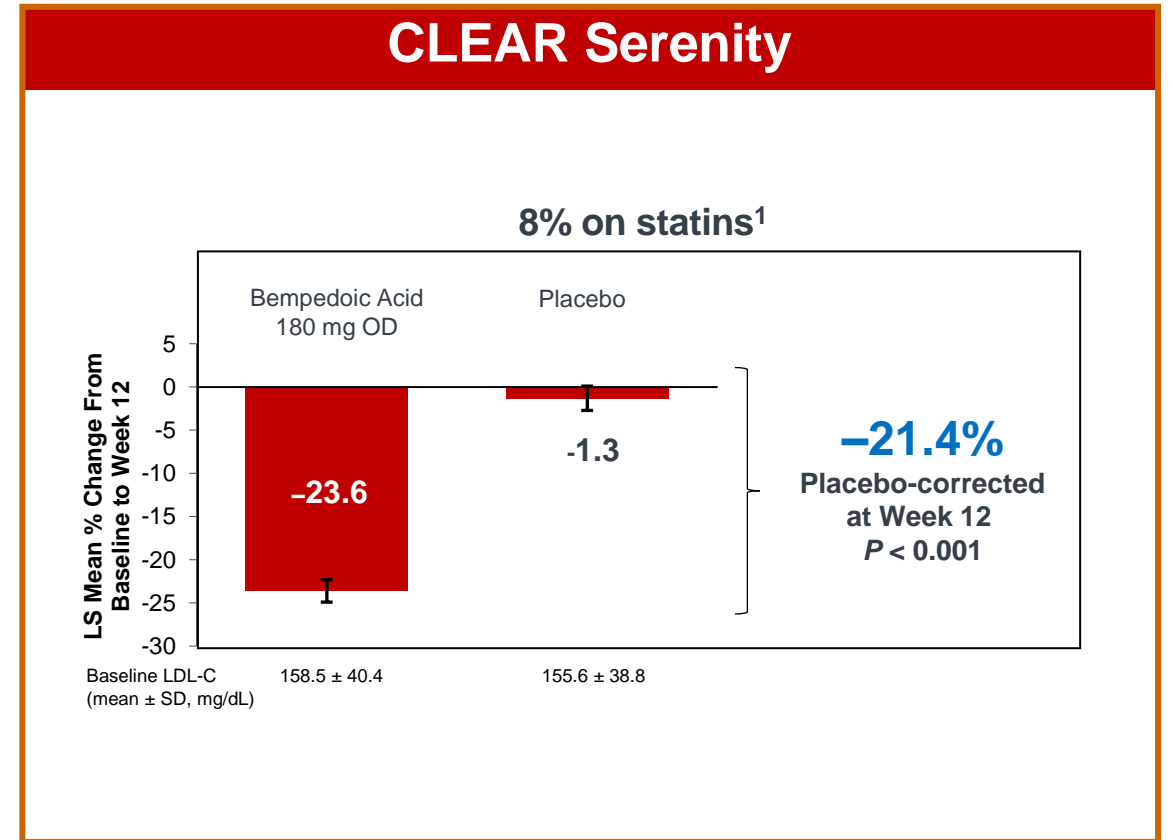
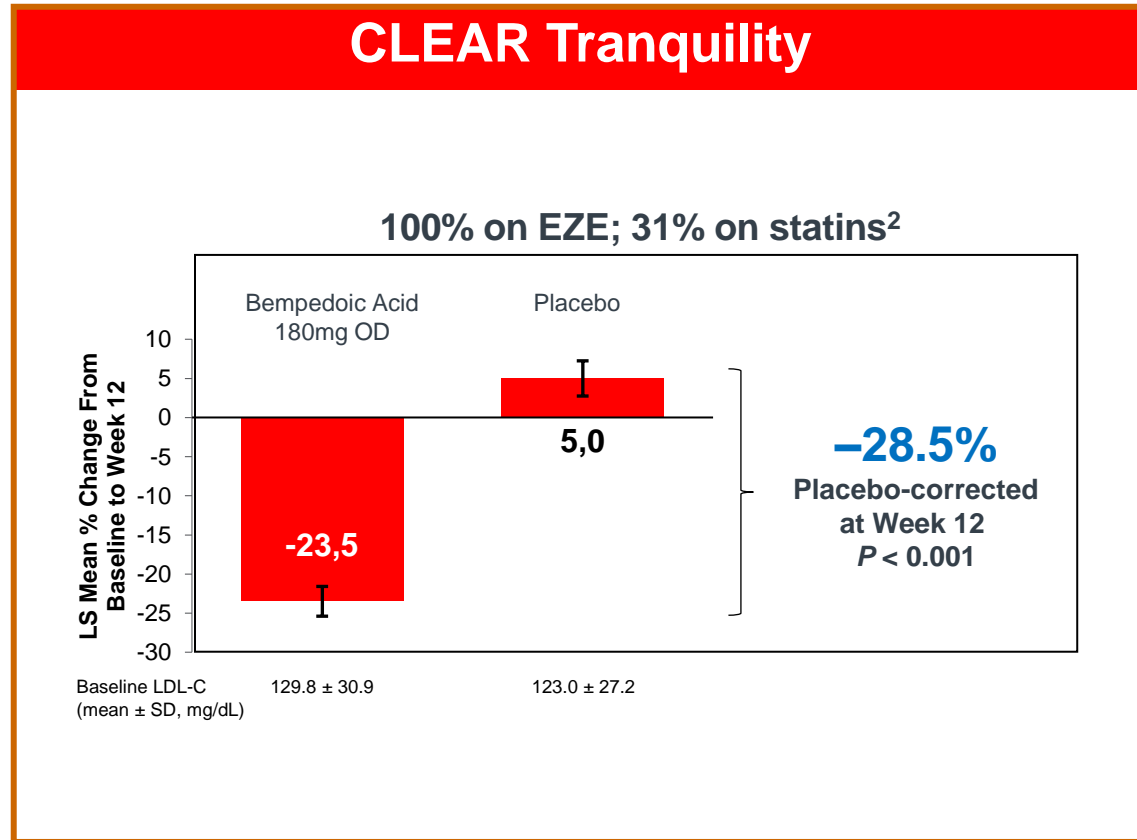
## CLEAR Harmony



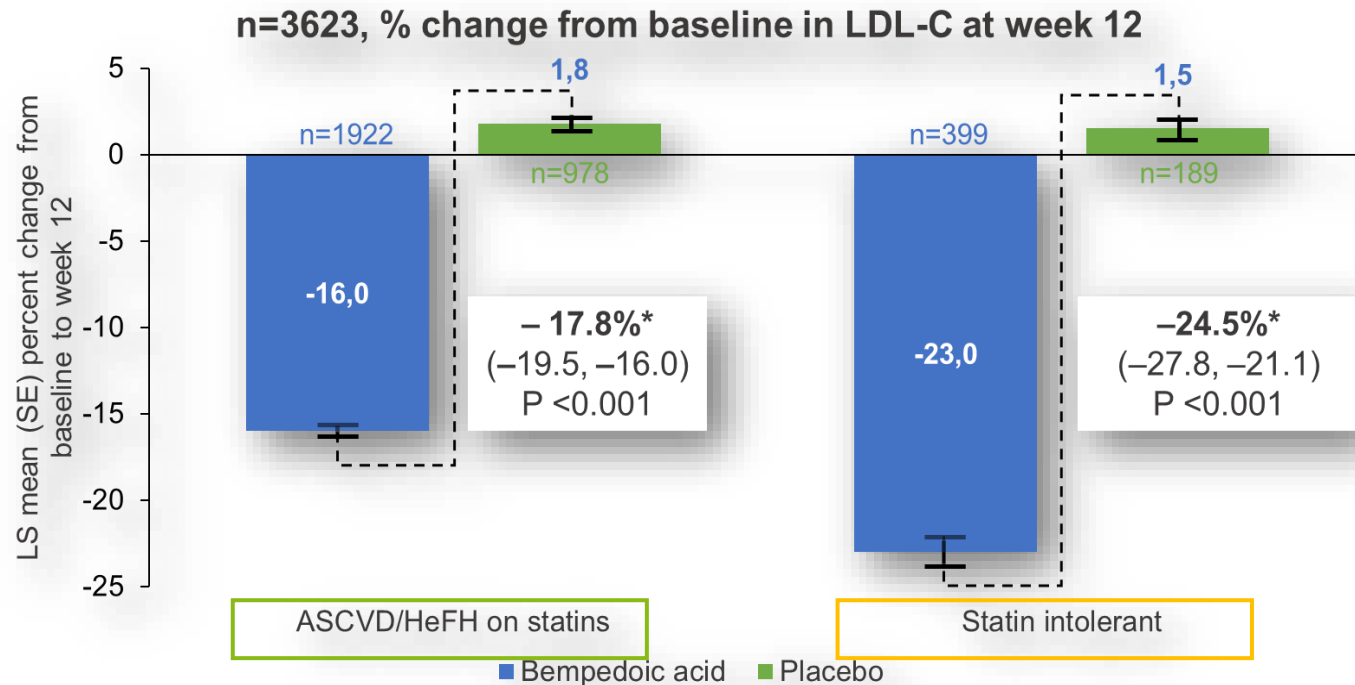
# Study design: phase 3 multicentre OLE study



# Pazienti con ASCVD o ad alto rischio CV intolleranti alle statine o con statina a basso dosaggio: effetto dell'Acido Bempedoico sui livelli di LDL-C



## 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'uso di acido bempedoico: **11%** e **21%** rispettivamente nelle due popolazioni studiate.

# Bempedoic Acid + Ezetimibe FDC

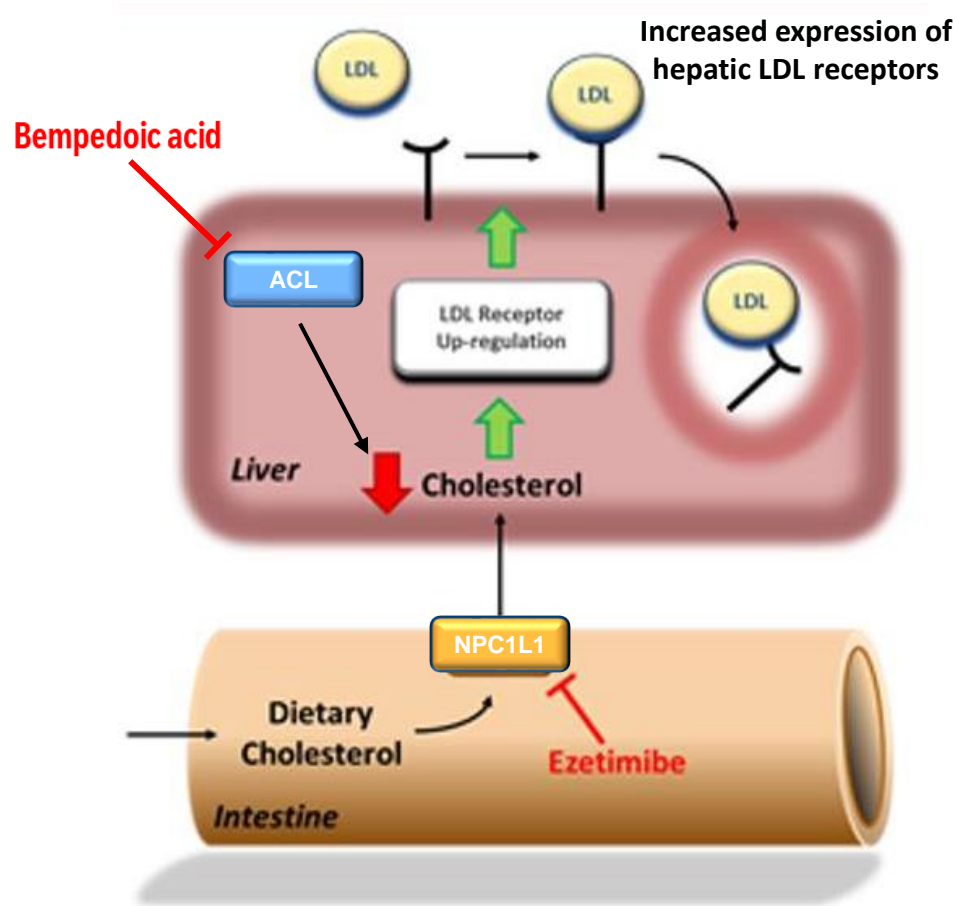
Poiché acido bempedoico ed ezetimibe riducono i livelli di LDL-colesterolo grazie a due diversi meccanismi, esiste un forte razionale per lo sviluppo di una combinazione a dose fissa (FDC) di questi due principi.

## Acido Bempedoico

Inibizione della sintesi epatica di colesterolo via ACL

## Ezetimibe

Inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo



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

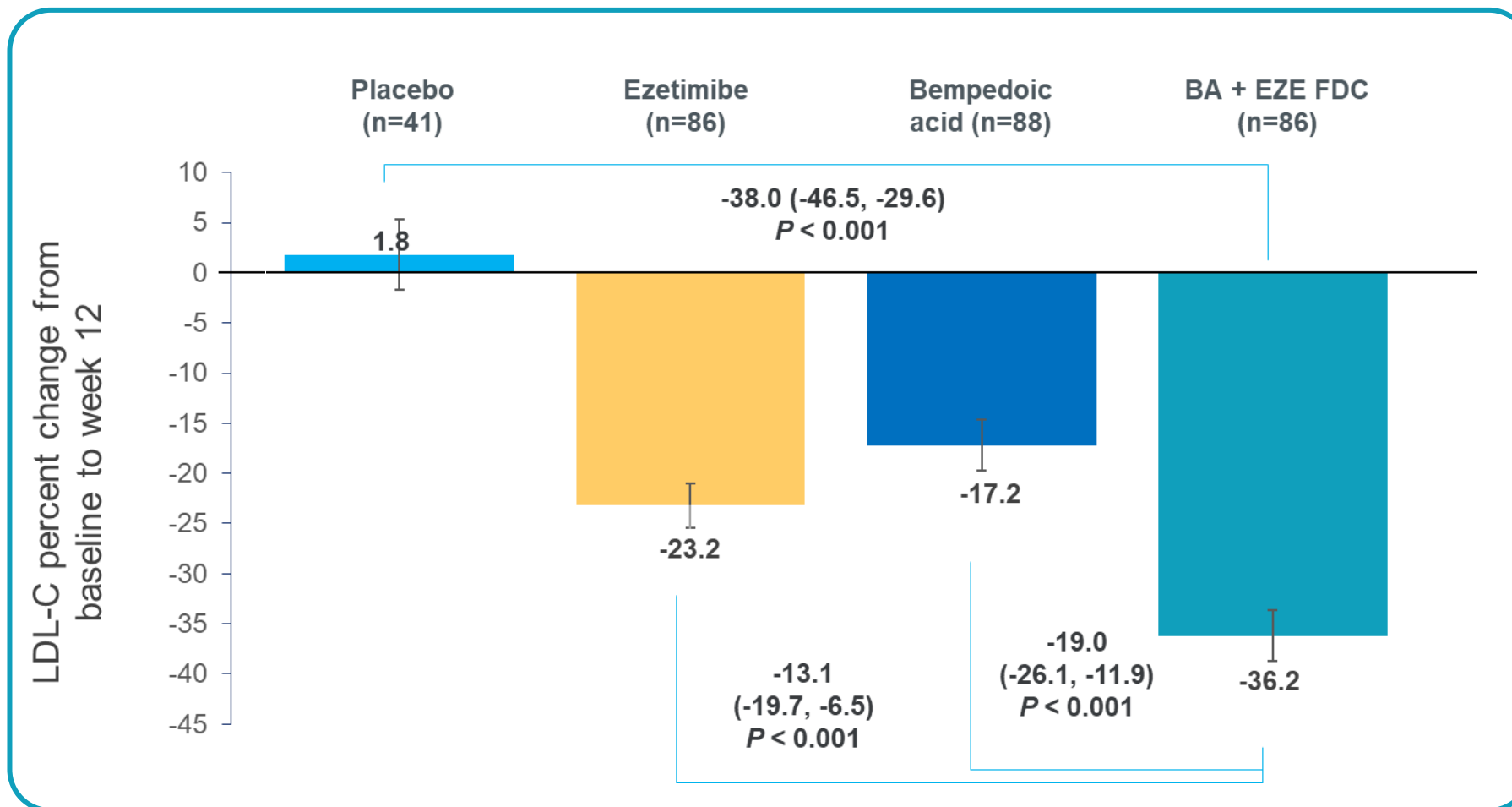
Caratteristica	Ac. B. 180mg + EZE 10mg FDC n = 86	Ac. Bemp. 180mg n = 88	EZE 10mg n = 86	Placebo n = 41
Età, media ± SD, anni	62.2 ± 9.5	65.0 ± 9.8	65.1 ± 8.4	65.4 ± 10.8
Donne, % (n)	51.2 (44)	54.5 (48)	50.0 (43)	41.5 (17)
ASCVD, % (n)	61.6 (53)	62.5 (55)	62.8 (54)	63.4 (26)
Multipli fattori di rischio 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)
<b>LDL-C, media ± SD, mg/dL</b>	<b>153.8 ± 40.5</b>	<b>145.1 ± 38.5</b>	<b>148.8 ± 41.8</b>	<b>152.8 ± 46.8</b>
<b>Statine al basale, % (n)</b>				
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.



# Studio FDC: Acido Bempedoico + Ezetimibe (180mg/10mg)

## Riduzione LDL-C 38% (vs placebo)



Al termine dello studio:  
67,5% pz FDC raggiungeva  
LDL-C < 100mg/dl

31,5% pz FDC raggiungeva  
LDL-C < 70mg/dl

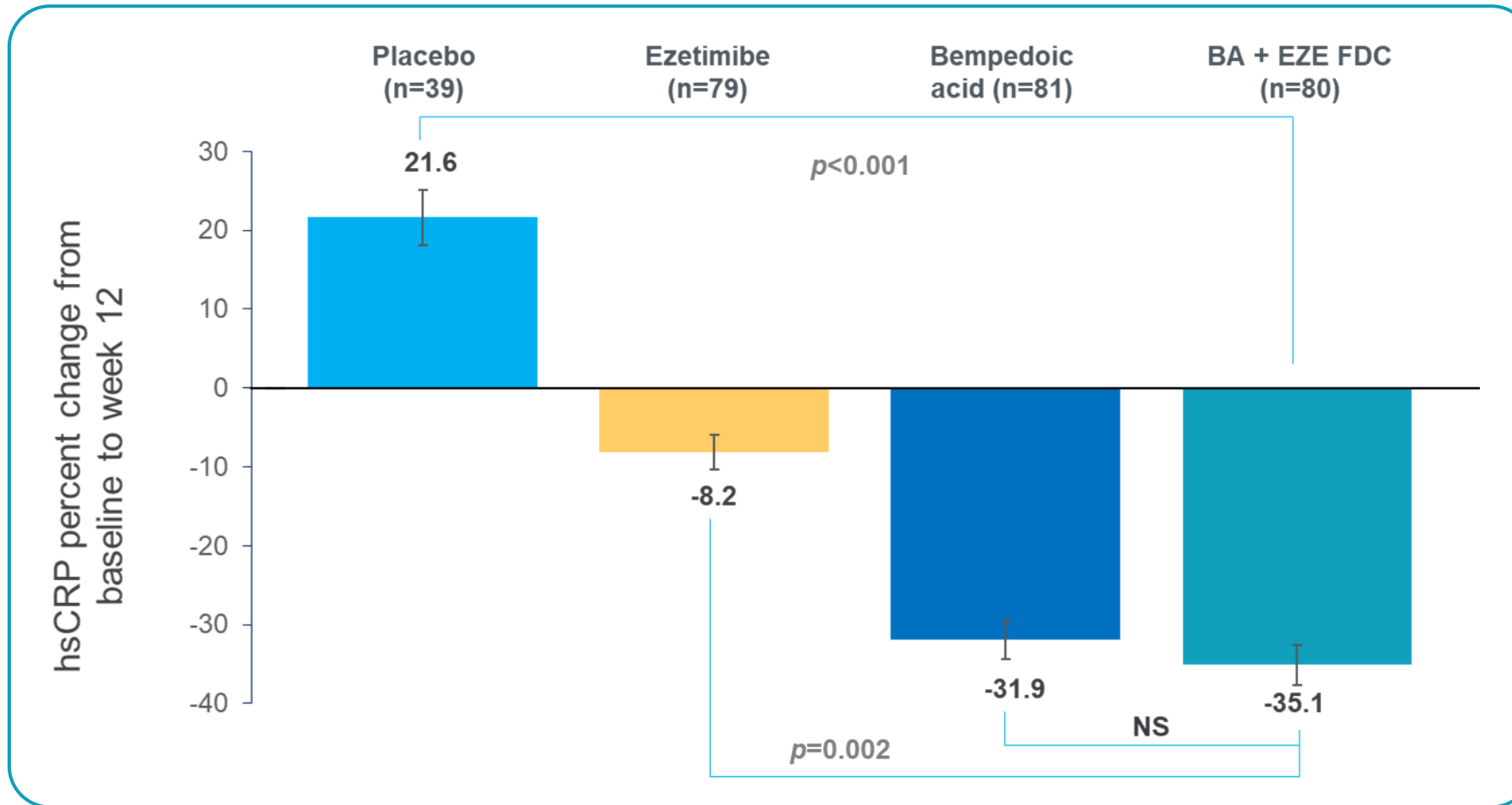
Il 33.7% dei pz FDC ha  
ottenuto una riduzione di  
LDL-C  $\geq$  50% rispetto al  
basale

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.

# Studio FDC: Acido Bempedoico + Ezetimibe (180mg/10mg): Livelli plasmatici di hsCRP



**L'acido bempedoico riduce hsCRP nei pazienti con ipercolesterolemia, indipendentemente dalla presenza o dall'intensità di una terapia con statine e/o ezetimibe**

Post hoc population

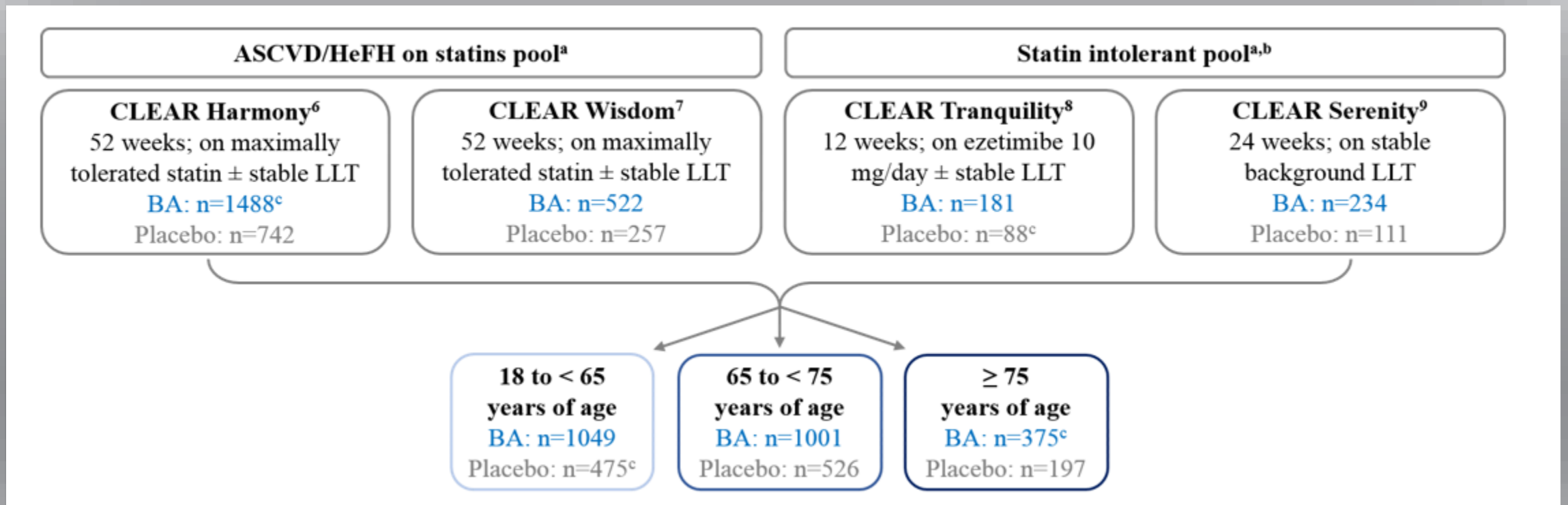
BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination; hsCRP, high-sensitivity C-Reactive Protein; NS, non-significant.

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

Erik S. G. Stroes, Presented at the American College of Cardiology/World Congress of Cardiology, Chicago, March 28 2020

# Acido bempedoico nei pazienti anziani

## Patients included in the pooled phase 3 CLEAR trials by age

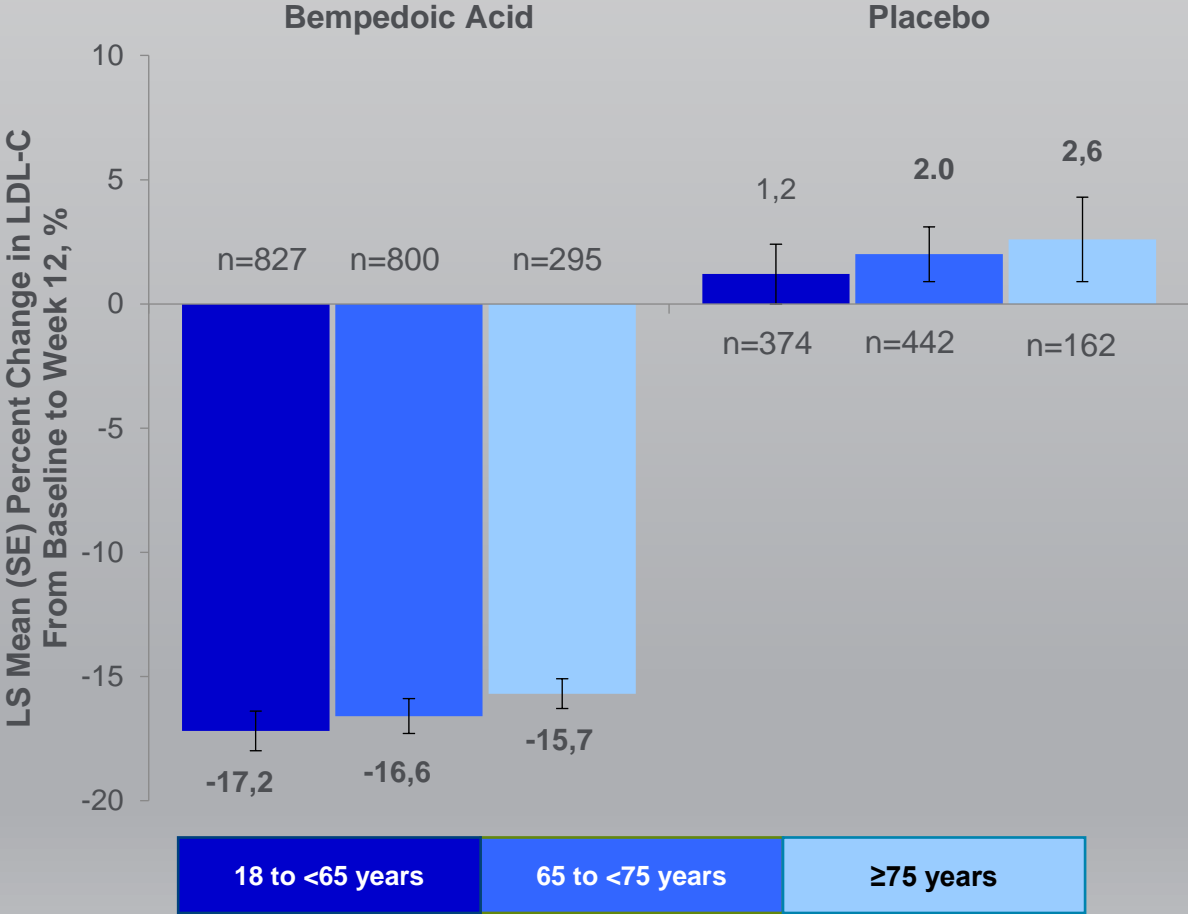


### References

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	<b>-18.4 (-21.3, -15.6)</b>
65 to <75 years	<b>-18.6 (-21.2, -16.1)</b>
≥75 years	<b>-18.3 (-22.2, 14.5)</b>

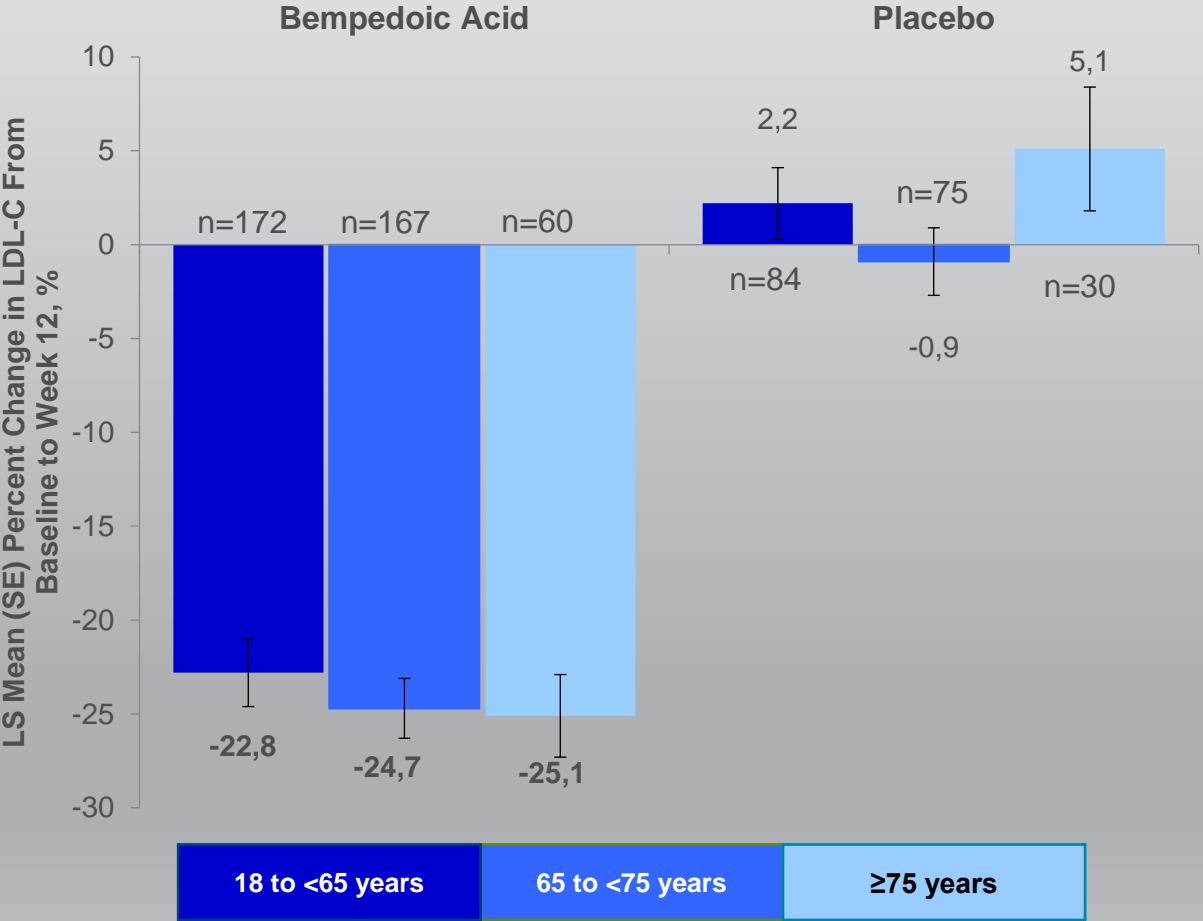
Age group and treatment Interaction p=0.51

**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.

# LDL-C Change from Baseline at Week 12

## Statin Intolerant Pool



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

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.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

March 4, 2023:.1-12

ORIGINAL ARTICLE

## Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

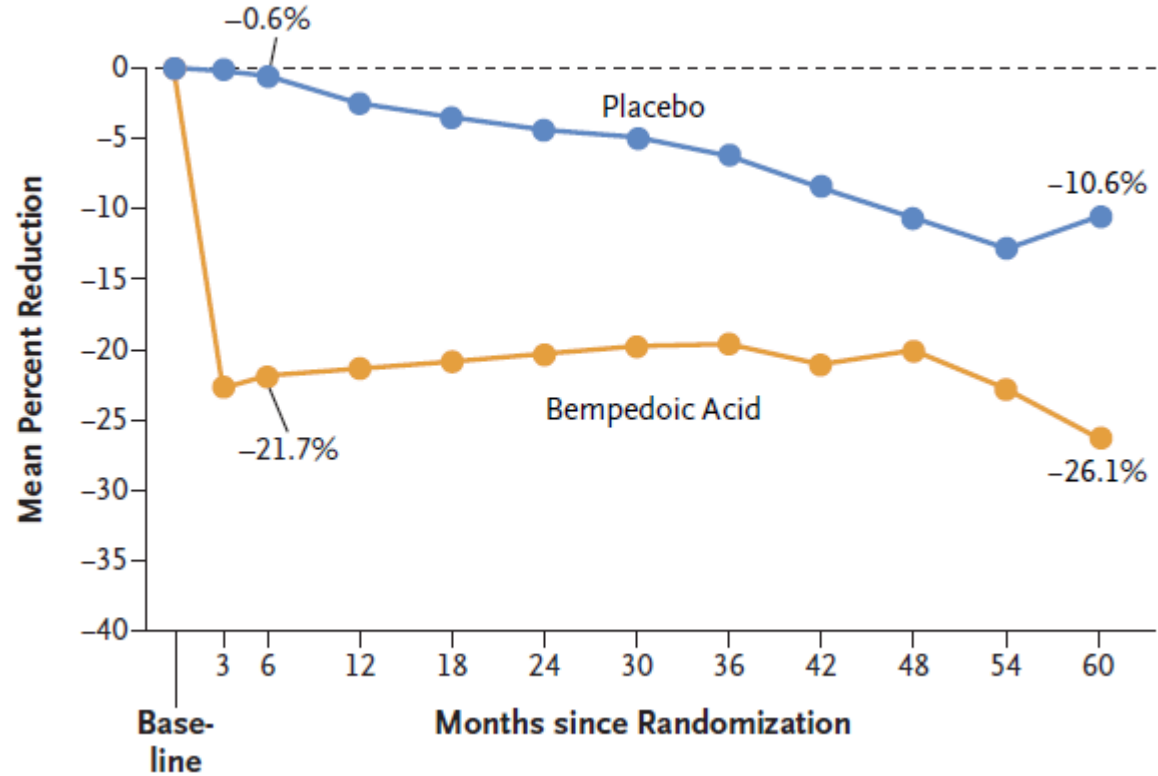
S.E. Nissen, A.M. Lincoff, D. Brennan, K.K. Ray, D. Mason, J.J.P. Kastelein, P.D. Thompson, P. Libby, L. Cho, J. Plutzky, H.E. Bays, P.M. Moriarty, V. Menon, D.E. Grobbee, M.J. Louie, C.-F. Chen, N. Li, L.A. Bloedon, P. Robinson, M. Horner, W.J. Sasiela, J. McCluskey, D. Davey, P. Fajardo-Campos, P. Petrovic, J. Fedacko, W. Zmuda, Y. Lukyanov, and S.J. Nicholls, for the CLEAR Outcomes Investigators\*

## DEMOGRAPHIC AND BASELINE PATIENTS CHARACTERISTICS IN THE INTENTION-TO-TREAT POPULATION

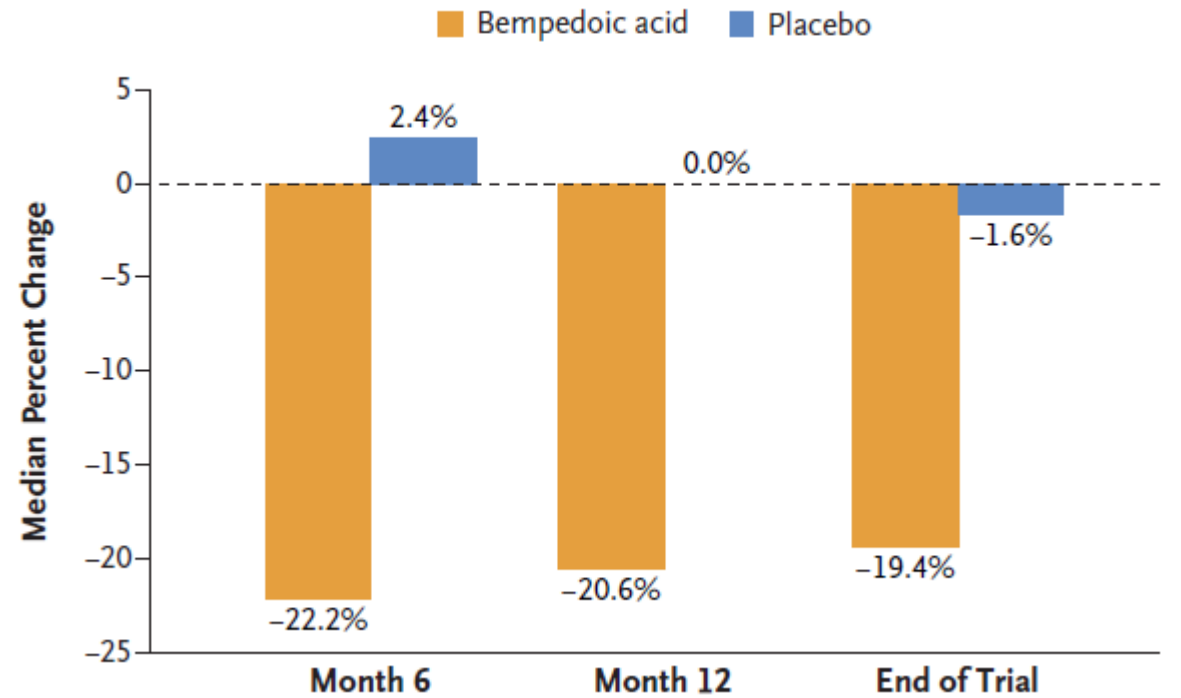
Characteristic	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)
<b>Age</b>		
Mean — yr	65.5±9.0	65.5±8.9
Distribution — no. (%)		
<65 yr	2859 (40.9)	2907 (41.7)
≥65 to <75 yr	3070 (43.9)	3027 (43.4)
≥75 yr	1063 (15.2)	1044 (15.0)
Female sex — no. (%)	3361 (48.1)	3379 (48.4)
<b>LDL cholesterol</b>		
Mean value — mg/dl	139.0±34.9	139.0±35.2
Distribution — no. (%)		
<130 mg/dl	3074 (44.0)	3089 (44.3)
≥130 to <160 mg/dl	2213 (31.7)	2250 (32.2)
≥160 mg/dl	1705 (24.4)	1639 (23.5)
<b>Cardiovascular risk category — no. (%)</b>		
Primary prevention	2100 (30.0)	2106 (30.2)
Secondary prevention	4892 (70.0)	4872 (69.8)
Coronary artery disease	3574 (51.1)	3536 (50.7)
Peripheral arterial disease	794 (11.4)	830 (11.9)
Cerebrovascular atherosclerotic disease	1027 (14.7)	1040 (14.9)
<b>Glycemic status — no. (%)</b>		
Diabetes§	3144 (45.0)	3229 (46.3)
Inadequately controlled diabetes¶	1356 (19.4)	1369 (19.6)
Statin use — no. (%)	1601 (22.9)	1573 (22.5)
Ezetimibe use — no. (%)	803 (11.5)	809 (11.6)

# Changes In LDL-Cholesterol and High Sensitivity CRP Levels Over Time

## A LDL Cholesterol Level

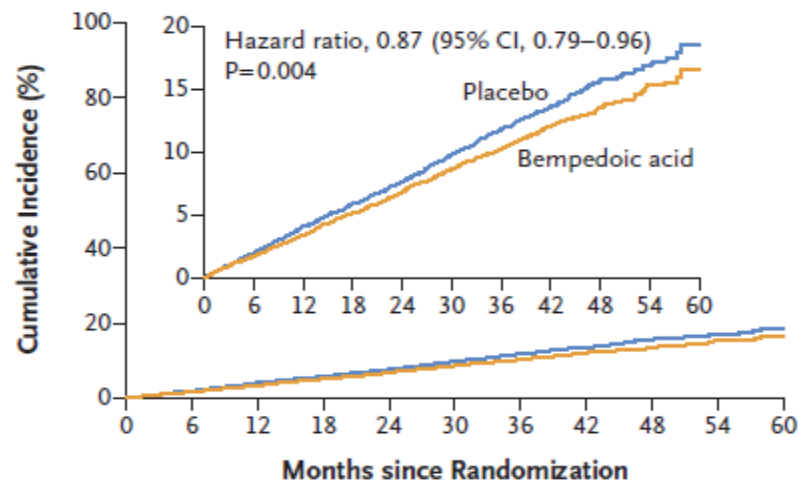


## B High-Sensitivity CRP Level





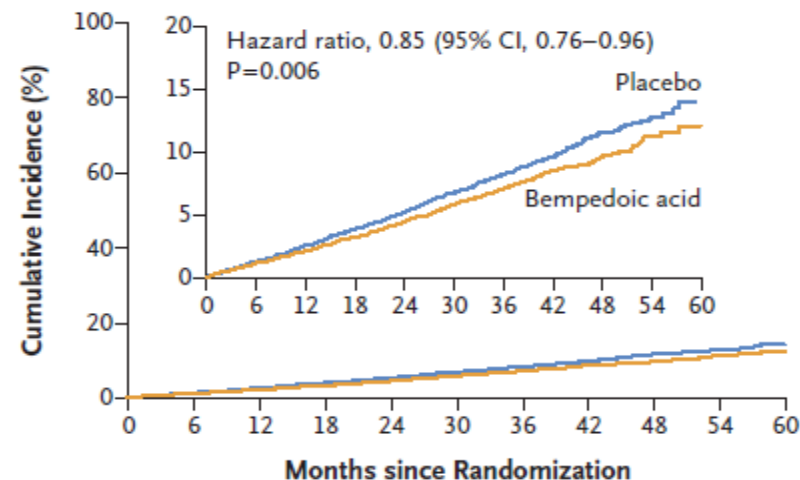
### A Four-Component MACE (Primary End Point)



#### No. at Risk

Placebo	6978	6779	6579	6401	6206	5995	5105	2524	1207	513	55
Bempedoic acid	6992	6816	6654	6472	6293	6106	5257	2601	1240	556	74

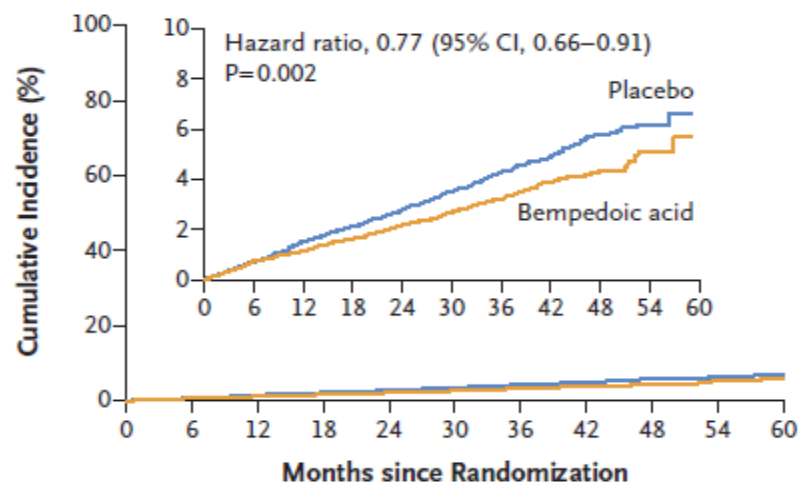
### B Three-Component MACE



#### No. at Risk

Placebo	6978	6828	6883	6536	6368	6193	5321	2649	1279	554	62
Bempedoic acid	6992	6859	6745	6604	6457	6298	5453	2724	1317	591	80

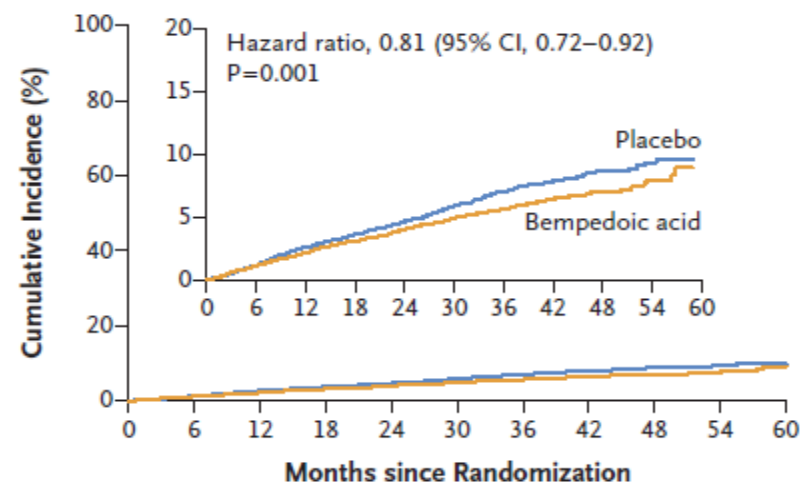
### C Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction



#### No. at Risk

Placebo	6978	6839	6704	6578	6420	6266	5388	2684	1304	562	64
Bempedoic acid	6992	6865	6767	6636	6498	6354	5516	2767	1337	603	81

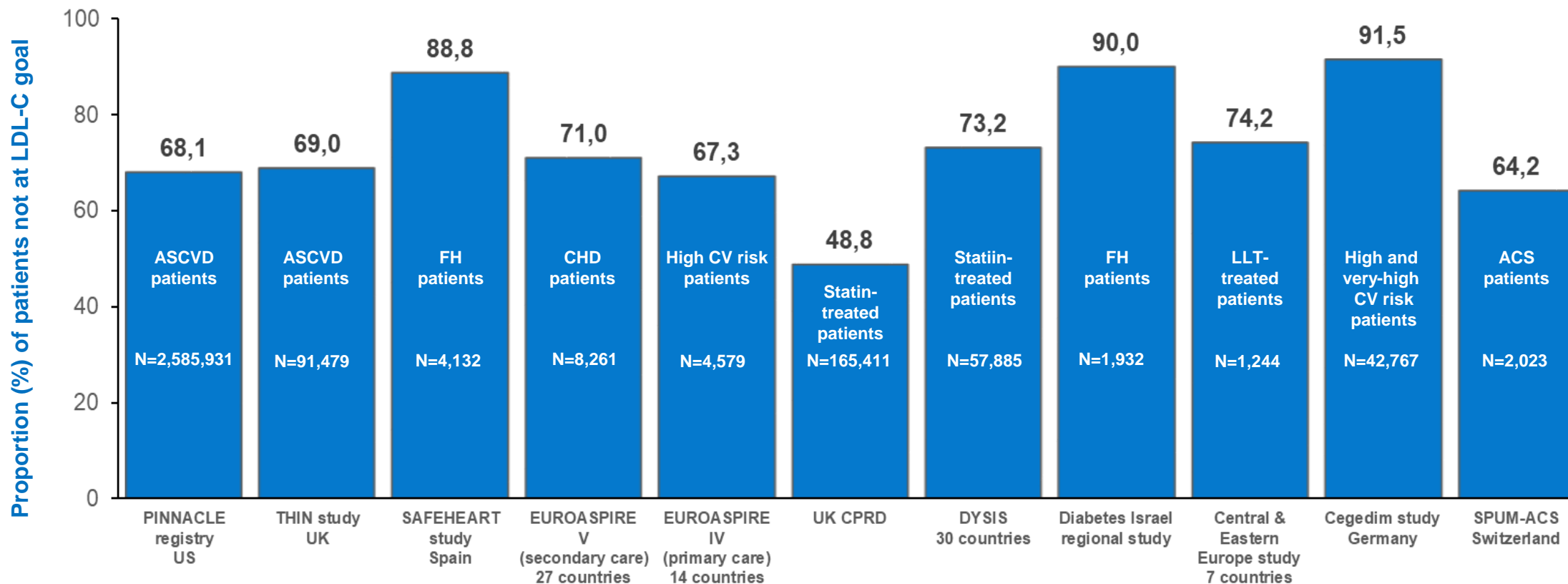
### D Coronary Revascularization



#### No. at Risk

Placebo	6978	6803	6623	6469	6289	6104	5200	2582	1247	527	57
Bempedoic acid	6992	6832	6689	6520	6355	6190	5346	2661	1273	573	74

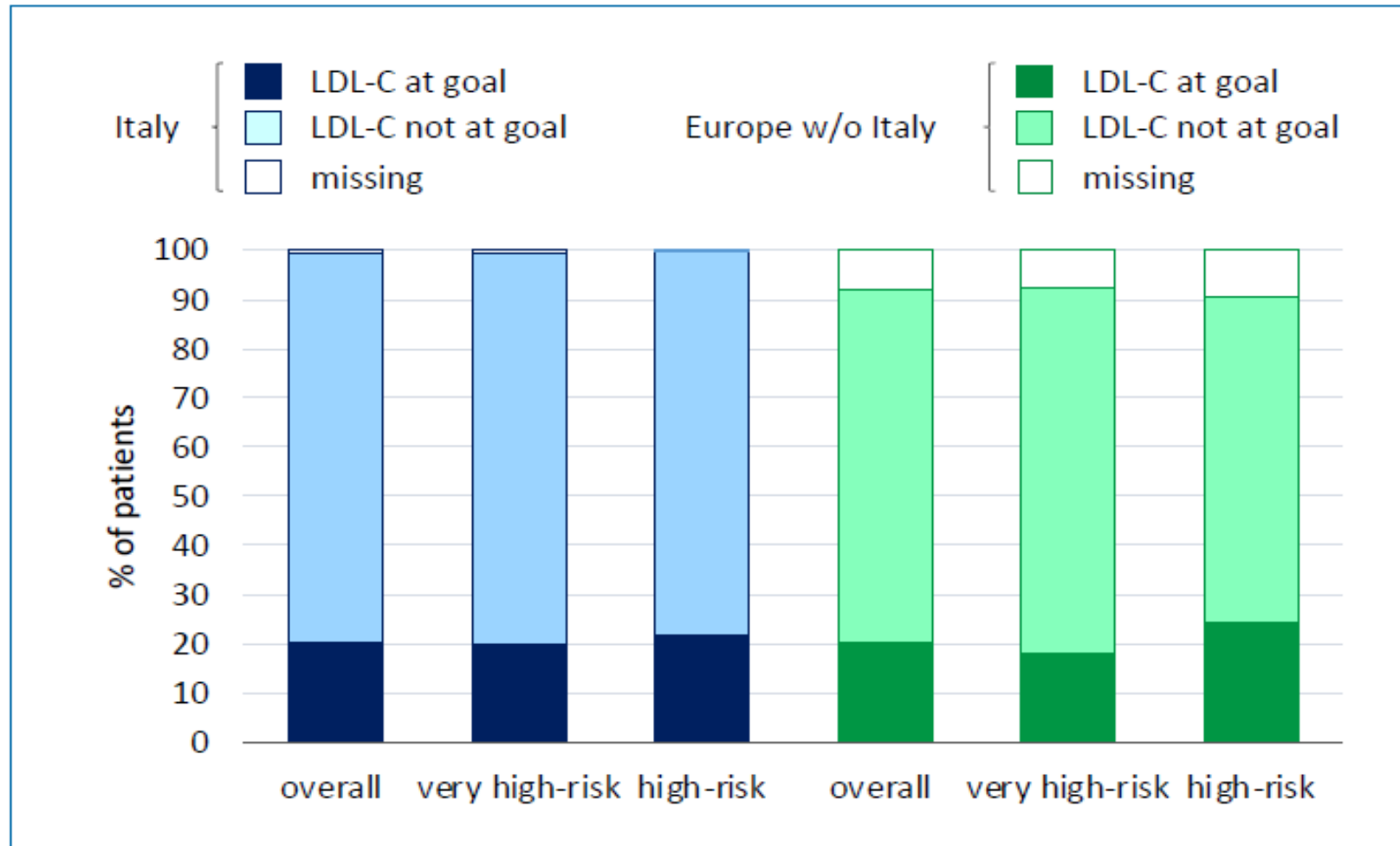
## OVERALL DISTRIBUTION OF PATIENTS NOT ACHIEVING LDL-C TARGET ACCORDING TO THEIR RESPECTIVE CLASS OF CV RISK



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

# Studio SANTORINI – dati al baseline

Pazienti che non raggiungono il proprio obiettivo di LDL-C: 79% e 71.7% in Italia e nel resto dell'Europa rispettivamente.



SANTORINI   
**TALIA**



## Linee Guida ESC/EAS:

**Riduzione di LDL-C  $\geq 50\%$  e un obiettivo di LDL-C  $< 70$  mg/dl pz a rischio CV alto;  
LDL-C  $< 55$  mg/dL pz a rischio CV molto alto**

### Intensity of lipid lowering treatment

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

## Prescrivibilità/Indicazioni alla Terapia con PCSK9i

### PREVENZIONE PRIMARIA $\leq 80$ ANNI



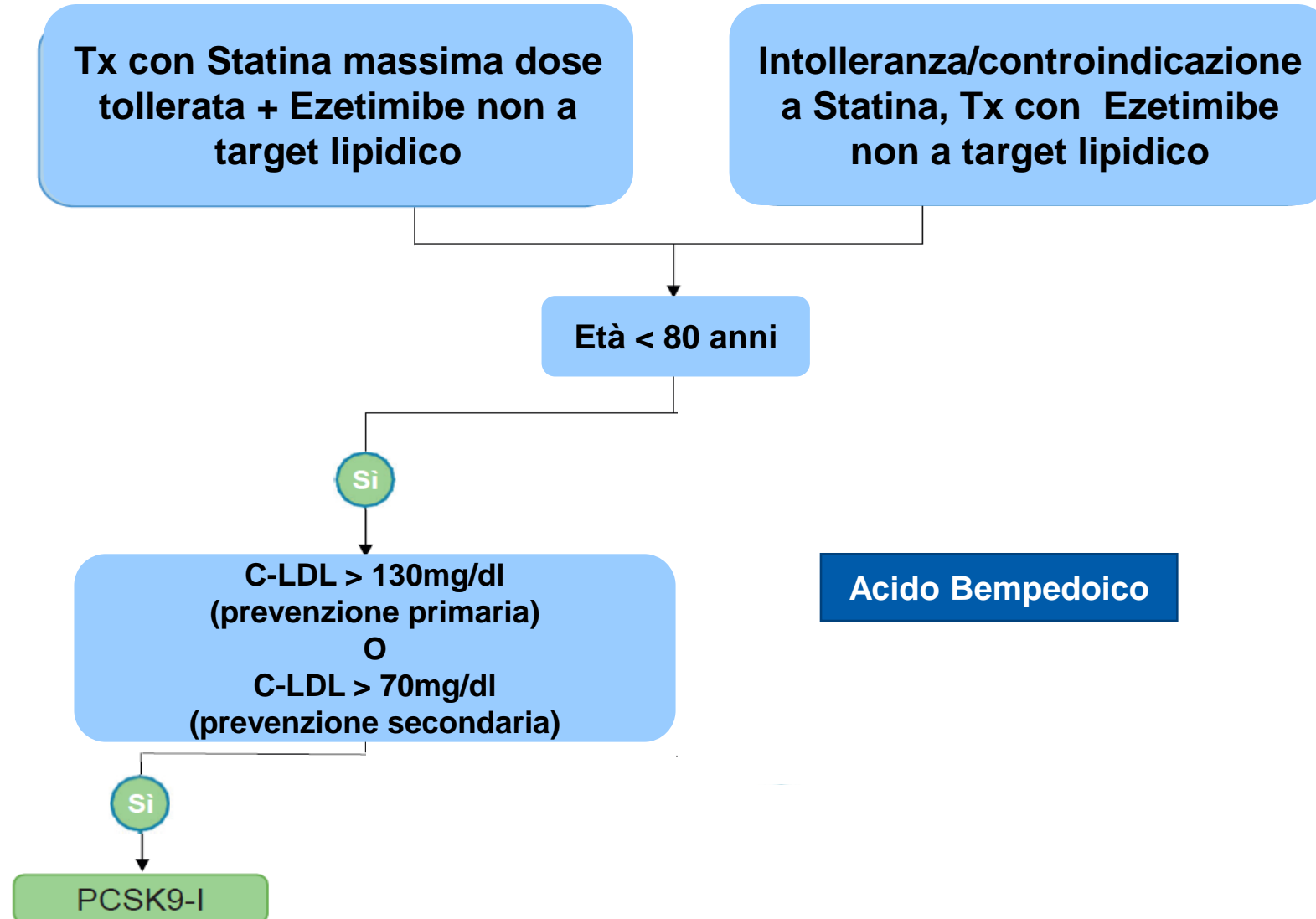
**Se LDL  $\geq 130$ mg/dl dopo massima dose statine + Ezetimibe o intolleranti a Statine**

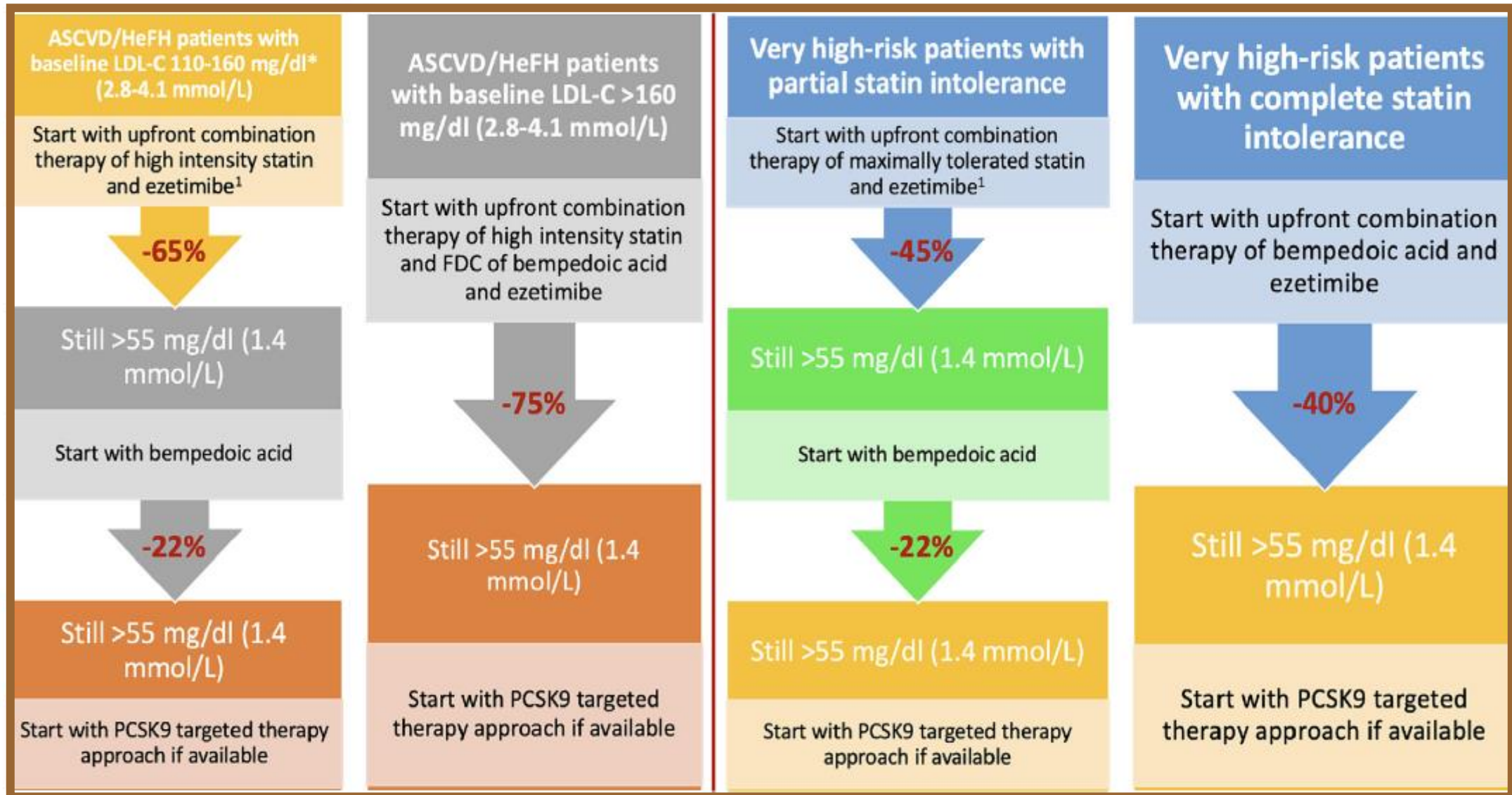
### PREVENZIONE SECONDARIA $\leq 80$ ANNI



**Se LDL  $\geq 70$ mg/dl dopo massima dose Statine + Ezetimibe o intolleranti a Statine**

# 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





ILEP recommended pathways on the application of bempedoic acid in different groups of patients at very high cardiovascular risk