

L'acido bempedoico, una nuova arma nell'arsenale farmaco-terapeutico del MMG



A cura del Dott. Ettore Marconi

Clinical Research Scientist, membro del board scientifico GPG - Genomedics srl

Le patologie cardiovascolari causano più di 4 milioni di decessi all'anno in Europa e rappresentano ancora la prima causa di morte nel nostro Paese. Il colesterolo, in particolare quello contenuto nelle LDL (LDL-C) gioca un ruolo chiave nello sviluppo delle patologie cardiovascolari aterosclerotiche e rappresenta uno dei target primari delle strategie farmaco-terapeutiche per la riduzione del rischio cardiovascolare (CV).

Le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione CV nella pratica clinica, indicano come il raggiungimento dei livelli target raccomandati di LDL-C è di fondamentale importanza nei pazienti a rischio elevato e molto elevato.

Tra l'arsenale farmaco-terapeutico del Medico di Medicina Generale recentemente è stata introdotta una nuova arma: **“l'acido bempedoico”**.

L'acido bempedoico è un nuovo agente ipolipemizzante che agisce inibendo la sintesi del colesterolo a livello dell'ATP citrato-liasi (ACLY), enzima che agisce a monte rispetto all'HMG-CoA reduttasi. Precisamente l'acido bempedoico è un profarmaco che viene convertito nella sua forma attiva a livello del fegato, evitando in tal modo gli effetti collaterali di tipo muscolare spesso associati alla terapia con statine. Il farmaco si è dimostrato efficace sia in aggiunta alle statine nei pazienti non a target di LDL, sia in monoterapia o in associazione con ezetimibe nei pazienti intolleranti alle statine, oltre a garantire una riduzione degli eventi CV.

In tal senso, dagli studi clinici autorizzativi (due dei quali svolti su pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) o con ipercolesterolemia familiare ereditaria (HeFH) ad elevato rischio CV in terapia con la massima dose tollerata di statine, e due su pazienti intolleranti alle statine), è emerso come il trattamento per circa 3 mesi con acido bempedoico fosse associato ad una riduzione significativa dei livelli di LDL-C rispetto al placebo.

Questo effetto sui valori di LDL-C si è mantenuto per tutto il follow-up (53 settimane), analogamente ad altri parametri lipidici, quali HDL-C, colesterolo totale, apolipoproteina B. Oltre alla terapia con acido bempedoico in monoterapia, è disponibile anche l'associazione preconstituita con ezetimibe. Difatti, ezetimibe è utilizzato in add-on alla terapia con statine o come alternativa per i pazienti intolleranti a questi farmaci.

Proprio un ulteriore trial di fase III ha valutato l'efficacia e la sicurezza della combinazione preconstituita di acido bempedoico + ezetimibe in pazienti ad elevato rischio CV (ASCVD, fattori di rischio CV multipli o HeFH). Tali pazienti sono stati randomizzati al trattamento con la combinazione fissa acido bempedoico + ezetimibe, acido bempedoico (monoterapia), ezetimibe in monoterapia o placebo.

La terapia con acido bempedoico + ezetimibe in duplice fissa ha determinato una riduzione dei livelli di LDL-C del 38% dopo 12 settimane di trattamento, rispetto a una riduzione del 25% con ezetimibe in monoterapia e del 19% con acido bempedoico in monoterapia.

Per quanto riguarda gli aspetti di safety, i più frequenti eventi avversi emergenti durante il trattamento sono state, infezioni del tratto urinario e artralgia, tutte registrate con una frequenza inferiore nei pazienti trattati con acido bempedoico rispetto a quelli con placebo.

Per quanto riguarda l'utilizzo in add-on alle statine, l'acido bempedoico non ha mostrato un aumento significativo dell'incidenza di eventi avversi di tipo muscolare tipicamente associati all'impiego di statine, quali la mialgia e la debolezza muscolare. Infine, è stato valutato l'effetto del trattamento con acido bempedoico sugli eventi CV.

Nello studio CLEAR Outcomes il rischio di incorrere di un evento incluso nell'endpoint primario combinato (morte per cause CV, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica) è risultato del 13% inferiore nei pazienti trattati con acido bempedoico rispetto a quelli ricevanti placebo.

Risultato analogo è emerso analizzando l'endpoint secondario. Pertanto, sulla base delle evidenze disponibili, l'acido bempedoico è stato approvato negli Stati Uniti e in Europa nel 2020.

In Italia, il farmaco è disponibile per l'impiego in monoterapia o in combinazione fissa con ezetimibe. AIFA, in data 27 gennaio 2023, ha approvato la rimborsabilità (classe A-PHT, distribuito in DD/DPC) dell'acido bempedoico e dell'associazione a dose fissa di acido bempedoico ed ezetimibe per il trattamento di elevati livelli di LDL-C in pazienti adulti.

Il trattamento con tali farmaci è rimborsato nei pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista, per i quali va individuata la classe di rischio cardiovascolare secondo quanto indicato in Nota 13 (Medio, Moderato, Alto e Molto Alto) e che presentino una distanza dal target terapeutico stabilito dalla suddetta classe di rischio CV, non superiore al 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello (per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio si fa riferimento ai target indicati a livello della Nota 13). La prescrizione necessita della compilazione di un piano terapeutico. La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi, sebbene sia necessario eseguire un primo follow-up entro i primi 3 mesi di terapia.

Alla luce di tali considerazioni, avere a disposizione degli strumenti che aiutino il MMG nella identificazione dei pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento con acido bempedoico, sia esso in monoterapia o combinazione fissa, nonché lo supportino nella compilazione del piano terapeutico e della relativa modulistica per il follow-up, rappresenta un significativo ai Medici di Medicina Generale in termini di appropriatezza e coerenza rispetto alle disposizioni contenute nella scheda di prescrizione.