

Daiichi Sankyo Europe: accordo per la commercializzazione in Europa di acido bempedoico/ezetimibe per la riduzione del colesterolo LDL (C-LDL)

Daiichi Sankyo Europe commercializzerà le formulazioni orali di acido bempedoico e della associazione acido bempedoico/ezetimibe in Europa e Svizzera.



Roma, 8 gennaio 2019 – Daiichi Sankyo Europe ha stretto un accordo di licenza esclusiva con Esperion Therapeutics (NASDAQ: ESPR) per la commercializzazione delle compresse di acido bempedoico e della associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe, nell'area economica europea e in Svizzera. Daiichi Sankyo Europe si occuperà della commercializzazione in questi territori, mentre Esperion sarà responsabile della produzione e dello sviluppo di questo inibitore orale dell'adenosina trifosfato (ATP) citrato liasi (ACL) in monosomministrazione giornaliera che riduce il colesterolo e la sintesi degli acidi grassi nel fegato¹. L'accordo rafforzerà il portfolio cardiovascolare di Daiichi Sankyo in Europa e sfrutterà le sinergie create nella commercializzazione dell'anticoagulante orale in monosomministrazione giornaliera LIXIANA® (edoxaban) e dell'antiaggregante in monosomministrazione giornaliera Efient® (prasugrel).

¹ Pinkosky L. *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature*. 2016: 10.1038.

Vi è una significativa necessità di ulteriori opzioni di trattamento per l'elevato numero di pazienti in Europa con ipercolesterolemia che non raggiungono il livello ottimale di colesterolo LDL. Anche nei pazienti ad altissimo rischio, solo il 32% raggiunge il livello target di C-LDL², e ciò è particolarmente vero per i pazienti che sperimentano reazioni avverse ai farmaci a base di statine e sono così costretti ad assumerne solo alla massima dose tollerata o addirittura a non prenderne affatto.³ L'acido bempedoico è un profarmaco che richiede l'attivazione da parte della acil-CoA sintetasi-1, enzima assente nel tessuto muscolare, e quindi non presenta il rischio potenziale di reazioni avverse a carico dei muscoli associato alla terapia con statine. L'acido bempedoico può essere usato in associazione con altri farmaci ipolipemizzanti e offrirà un'opzione orale, in monosomministrazione giornaliera, per i pazienti che non raggiungono il target di C-LDL.⁴

Il robusto programma di sviluppo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico è stato completato nell'ottobre 2018. Gli studi di fase 2 e di fase 3 sono stati condotti su quasi 4.800 pazienti; circa 3.100 sono stati trattati con acido bempedoico e hanno ottenuto una riduzione di C-LDL fino al 30% se utilizzato in monoterapia e fino al 48% se in associazione con ezetimibe. I risultati dimostrano che l'acido bempedoico è ben tollerato e ne confermano l'efficacia su un lungo periodo di tempo. La frequenza di eventi avversi osservati durante il trattamento, di eventi avversi a carico dei muscoli e di interruzioni della terapia, è risultata sovrapponibile nel gruppo trattato con acido bempedoico e in quello trattato con placebo.⁵

"Siamo molto lieti di annunciare questo accordo di licenza commerciale per l'acido bempedoico, un trattamento innovativo che affronterà un importante bisogno insoddisfatto per i pazienti che non raggiungono il livello ottimale di colesterolo LDL ed hanno opzioni terapeutiche limitate" dichiara **Rodney Smith**, ricercatore e capo del Medical Affairs di Daiichi Sankyo Europe. *"Il team di Esperion ha condotto un programma di sviluppo robusto e di alta qualità su 4.000 pazienti dimostrando che l'acido bempedoico è un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata. Ciò supporta la nostra grande fiducia in questo prodotto che completa e rafforza il nostro attuale portfolio cardiovascolare, costruito sul successo di LIXIANA[®]"*, aggiunge **Benoit Creveau**, capo del dipartimento del Marketing Cardiovascolare di Daiichi Sankyo Europe.

Secondo i termini dell'accordo, Daiichi Sankyo Europe verserà a Esperion un anticipo di 150 milioni di dollari, a cui aggiungerà versamenti successivi, inclusi 150 milioni di dollari sulle prime vendite commerciali e royalties. Il totale di queste tranche potrebbe potenzialmente arrivare fino a 900 milioni di dollari.

"Siamo molto felici di collaborare con Daiichi Sankyo Europe per rendere l'acido bempedoico l'opzione di trattamento ipolipemizzante preferita dopo le statine, sia per i pazienti che per i medici europei. Daiichi Sankyo Europe, con la sua organizzazione commerciale composta da 1000 dipendenti dedicati all'area cardiovascolare, vanta una serie di successi nella vendita di farmaci, incluso quello del suo anticoagulante orale LIXIANA[®], che hanno come target gli stessi specialisti a cui è rivolto l'acido

² De Backer G. *et al.* Lipid Management of Patients with Coronary Heart Disease in 27 Countries in Europe: Results of EUROASPIRE V Survey of the European Society of Cardiology. Presented at EAS 2018. Available at <https://www.eas-society.org/news/399857/EAS2018-Late-Breaking-Clinical-Trial-EUROASPIRE-V.htm>. Last accessed 20 December 2018.

³ Rosei EA *et al.* Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23(3): 217–230.

⁴ Thompson PD *et al.* Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016; 10:5560567.

⁵ Phase 3 Top-Line Results from Study 2 & Cumulative Phase 3 Program Results. Esperion Investor Presentation. Oct 29, 2018. Available at <https://investor.esperion.com/static-files/32936da0-96f9-40e5-a12b-bd00ece6698d>. Last accessed December 12, 2018.

bempedoico”, dichiara **Tim Mayleben**, presidente e CEO di Esperion. “*Questo accordo rappresenta il primo passo nell’evoluzione di Esperion, da pioniera ad azienda commerciale di successo*”.

Esperion ha completato il suo programma di sviluppo di Fase III di acido bempedoico in monosomministrazione ed associato ad ezetimibe nell'ottobre 2018. La società prevede di presentare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio alla Food and Drug Administration (FDA) durante il primo trimestre del 2019 e all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) durante il secondo trimestre del 2019. Le decisioni sull' approvazione da parte della FDA e dell'EMA sono attese nella prima metà del 2020. CLEAR Outcomes, il trial globale sull'acido bempedoico e gli eventi cardiovascolari, è attualmente in corso e i dati sulla riduzione del rischio cardiovascolare sono attesi nel 2022.

Associazione Acido Bempedoico / Ezetimibe

L'associazione di acido bempedoico e ezetimibe è una terapia non-statinica, disponibile per via orale (compresse), in monosomministrazione giornaliera, per ridurre i livelli di C-LDL, mediante i meccanismi di azione complementari di inibizione della sintesi del colesterolo (acido bempedoico) e inibizione dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe). L'inibizione dell'adenosina trifosfato (ATP) citrato liasi (ACL) da parte dell'acido bempedoico riduce la biosintesi del colesterolo e riduce il C-LDL agendo sul recettore LDL. L'inibizione del gene NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), grazie a ezetimibe, si traduce in un ridotto assorbimento del colesterolo dal tratto gastrointestinale che, di conseguenza, riduce l'apporto di colesterolo al fegato, con effetti conseguenti sui recettori LDL. I dati di Fase III hanno dimostrato che questa associazione ben tollerata determina una riduzione del 35% del C-LDL quando utilizzato con statine alla massima dose tollerata, una riduzione del 43% del C-LDL quando usato in monoterapia, e una riduzione del 34% della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP). La frequenza di eventi avversi osservati durante il trattamento, di eventi avversi a carico dei muscoli e di interruzioni del trattamento, è risultata sovrapponibile nel gruppo trattato con acido bempedoico e in quello trattato con placebo.⁶

Acido Bempedoico

Con un meccanismo d'azione mirato, l'acido bempedoico è il primo farmaco appartenente alla classe degli inibitori dell'(ATP) citrato liasi (ACL), orale, in monosomministrazione giornaliera, che riduce la biosintesi del colesterolo e degli acidi grassi e riduce il C-LDL agendo sul recettore LDL. Come le statine, l'acido bempedoico riduce anche la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), un marcatore chiave dell'infiammazione associato alla malattia cardiovascolare.⁵ L'acido bempedoico è un profarmaco che è attivato dalla acil-CoA sintetasi a catena molto lunga-1 (ACSVL1). Inoltre, è stato dimostrato che l'assenza di ACSVL1 nel muscolo scheletrico permette all'acido bempedoico di non provocare la miotossicità associata alla terapia con le statine. Destinazione non trovata! Gli studi di fase II e di fase III condotti su quasi 4.800 pazienti, con circa 3.100 pazienti trattati con acido bempedoico, hanno messo in evidenza una ulteriore riduzione del colesterolo LDL del 20% quando utilizzato con statine alla massima dose tollerata, fino al 30% quando utilizzato in monoterapia, e una riduzione del 35% in associazione ad ezetimibe se usato con statine alla massima dose tollerata, e fino al 48% di C-LDL in associazione ad ezetimibe senza somministrazione concomitante di statine.⁵

L'effetto dell'acido bempedoico sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato ancora determinato. Esperion ha avviato uno studio globale sugli eventi cardiovascolari, al fine di valutare gli effetti dell'acido bempedoico sulla frequenza di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio, che non tollerano neanche la più bassa dose giornaliera di statine approvata, e dunque sono considerati "statino-intolleranti". Il trial - noto come CLEAR Outcomes - è uno studio event-driven, randomizzato, in

⁶ Top-Line Results from the Bempedoic Acid / Ezetimibe Combination Pill Phase 3 Study. Esperion Investor Presentation. Aug 27, 2018. Available at <https://investor.esperion.com/static-files/1639de53-9494-4299-98a5-0b6f1317678a>. Last accessed December 12, 2018.

doppio cieco, controllato con placebo che prevede l'arruolamento di circa 12.600 pazienti con ipercolesterolemia ad elevato rischio di malattia cardiovascolare, in oltre 1.000 centri distribuiti in circa 30 Paesi.⁷

Contatti

Daiichi Sankyo

Elisa Porchetti

Tel.+39 0685255-202

elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it

Valeria Carbone Basile

Tel: +39 339 1704748

valeria.carbonebasile@gmail.com

Fonte: [Daiichi Sankyo Europe](#)

⁷ Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated with Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406?term=bempedoic+acid&rank=4>. Last accessed December 12, 2018.