

# *Daiichi Sankyo Europe annuncia i risultati dello Studio 053*

*Publicati sull'EJPC i risultati di Fase III: l'associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe riduce significativamente i valori di colesterolo del 38%*



*L'Acido Bempedoico è un inibitore orale dell'adenosina trifosfato (ATP) citrato liasi (ACL), che in monosomministrazione giornaliera in associazione fissa con Ezetimibe, riduce la sintesi del colesterolo e degli acidi grassi nel fegato. Nei pazienti in trattamento con statine alla massima dose tollerata, la terapia con questa associazione ha ridotto i valori di colesterolo del 38% e quelli della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) del 35%, dimostrando di essere ben tollerata e di avere un profilo di sicurezza favorevole. I risultati del trial di Fase III sono stati pubblicati sull'European Journal of Preventive Cardiology.*

**Monaco, 30 luglio 2019** – Nei pazienti in terapia con statine alla massima dose tollerata, la associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe riduce i valori di colesterolo del 38% e quelli della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), un importante marker dell'infiammazione associato a malattia cardiovascolare, del 35%. Daiichi Sankyo Europe ha annunciato oggi che i risultati finali dello studio registrativo di Fase III sulla associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe somministrata a 382 pazienti per 12 settimane (noto anche come Studio 053), sono stati pubblicati sull'*European Journal of Preventive Cardiology*. L'acido bempedoico in monoterapia ed in associazione con ezetimibe sono attualmente in corso di valutazione da parte dell'Agenzia Europea

per i Medicinali (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Lo studio chiave di Fase III, 053, ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell'acido bempedoico in associazione ad ezetimibe per il trattamento di pazienti con malattia cardiovascolare ad alto rischio (CVD) già in terapia con statine alla massima dose tollerata (compreso chi non assumeva statine per intolleranza). La pubblicazione sull'*European Journal of Preventive Cardiology* mette in luce i risultati relativi all'endpoint primario (riduzione del colesterolo LDL) e agli endpoint chiave secondari a 12 settimane, che dimostrano che l'associazione ha significativamente ridotto i valori di colesterolo LDL del 38% rispetto al background ottenuto con le statine alla dose massima tollerata e ha significativamente ridotto del 35% la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), un importante marker dell'infiammazione sottostante associata a malattia cardiovascolare. Tale associazione ha dimostrato, inoltre, un profilo di sicurezza favorevole ed una buona tollerabilità quando aggiunta alla terapia con statine alla dose massima tollerata. Infine, l'incidenza di eventi avversi, di eventi avversi a carico dei muscoli, di eventi avversi seri, così come dell'interruzione del trattamento dovuta a un evento avverso, era simile nei gruppi con trattamento attivo. Tali evidenze supportano l'associazione fissa di acido bempedoico/ezetimibe come potente e conveniente terapia complementare all'attuale regime terapeutico ipolipemizzante.

*"I risultati di questo studio mostrano che l'associazione di acido bempedoico e ezetimibe ha ulteriormente ridotto, in modo significativo, i valori di colesterolo LDL-C e di hsCRP quando aggiunta alla terapia con statine alla dose massima tollerata - ha dichiarato **Christie M. Ballantyne MD**, professore di medicina presso il Baylor College of Medicine di Houston in Texas, e sperimentatore principale dello studio - Per i pazienti che non raggiungono i loro livelli target nonostante le terapie attualmente accessibili, la riduzione di LDL-C e di hsCRP osservata dopo somministrazione dell'associazione acido bempedoico/ezetimibe, fa di questa associazione un'opzione terapeutica molto importante."*

L'efficacia delle statine per trattare l'ipercolesterolemia è provata, tuttavia in Europa un elevato numero di soggetti che non raggiungono i livelli ottimali di LDL-C, perché intolleranti alle statine o perché in terapia con la massima dose tollerata<sup>1</sup>, rimane ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD). Anche nella fascia di pazienti ad altissimo rischio, solo il 22-32% raggiunge il livello target di LDL-C.<sup>2,3</sup>

*"Siamo lieti di presentare i benefici di riduzione di LDL-C e hsCRP che l'associazione fissa di acido bempedoico con ezetimibe ha comportato per i pazienti ad alto rischio di CVD in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata o per i quali le statine non costituivano un'opzione terapeutica possibile. Questi risultati si aggiungono al crescente numero di prove a supporto dell'acido bempedoico e della sua associazione fissa con ezetimibe per somministrazione orale. - Ha affermato **Wolfgang Zierhut, MD**, responsabile del dipartimento Antithrombotic and Cardiovascular Medical Affairs di Daiichi Sankyo Europe - Con la sua specifica modalità di azione sul fegato, l'acido bempedoico evita gli effetti collaterali debilitanti a carico dei muscoli spesso associati alle statine, e potrebbe rappresentare un'importante alternativa per i pazienti con ipercolesterolemia che non raggiungono i loro obiettivi con le opzioni di trattamento esistenti"*

### **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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>7</sup>

L'effetto dell'acido bempedoico sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato ancora determinato. L'azienda 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 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.<sup>6</sup>

### **Associazione Acido Bempedoico / Ezetimibe in compresse**

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.<sup>7</sup>

### **Disegno del Trial di Fase III (1002FDC-053) sulla associazione fissa Acido Bempedoico/Ezetimibe<sup>1</sup>**

Lo studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una associazione fissa di acido bempedoico (BA) ed ezetimibe (EZE) nella riduzione dei valori del colesterolo LDL nei pazienti ad alto rischio CVD che richiedono una riduzione aggiuntiva di LDL-C dopo le statine. Lo studio ha arruolato pazienti in terapia con statine alla massima dose tollerata (compreso chi non assumeva statine per intolleranza) affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o ipercolesterolemia familiare eterozigote e LDL-C  $\geq 2.6$  mmol / L, o con più fattori di rischio cardiovascolare e LDL-C  $\geq 3.4$  mmol / L. Un totale di 301 pazienti sono stati randomizzati (2:2:2:1) a BA 180 mg + EZE 10 mg (n = 86), EZE 10 mg (n = 86), BA 180 mg (n = 88), o placebo (n = 41). L'obiettivo principale era quello di valutare l'efficacia di una associazione fissa di BA + EZE nella riduzione dei valori di colesterolo LDL rispetto alle monoterapie con placebo, BA ed EZE. Gli obiettivi secondari comprendevano la valutazione dell'effetto sulla CRP ad alta sensibilità (hsCRP), sul non-HDL-C, sul colesterolo totale e sull'apolipoproteina B, e infine la sicurezza e la tollerabilità.

### **Daiichi Sankyo**

Daiichi Sankyo è un Gruppo attivamente impegnato nello sviluppo e nella diffusione di terapie farmalogiche innovative con la mission di migliorare gli standard di cura a livello globale e di colmare i diversi bisogni dei pazienti ancora non soddisfatti, grazie ad una ricerca scientifica e una tecnologia di prima classe. Con più di 100 anni di esperienza scientifica e una presenza in più di 20 Paesi, Daiichi Sankyo e i suoi 15.000 dipendenti in tutto il mondo, possono contare su una ricca eredità di innovazione e una valida linea di farmaci promettenti per aiutare le persone. Oltre a mantenere il suo solido portafoglio di farmaci per il trattamento delle malattie cardiovascolari, e con la Vision del Gruppo al 2025 di diventare una "Global Pharma Innovator con vantaggi competitivi in area oncologica", Daiichi Sankyo è impegnata nella ricerca di nuove terapie oncologiche e in altre aree terapeutiche incentrate su malattie rare e disordini immunitari.

Per maggiori informazioni visita il sito [www.daiichi-sankyo.it](http://www.daiichi-sankyo.it)

## Contatti

### **Daiichi Sankyo**

Elisa Porchetti

Tel.+39 0685255-202

[elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it](mailto:elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it)

Valeria Carbone Basile

Tel: +39 339 1704748

[valeria.carbonebasile@gmail.com](mailto:valeria.carbonebasile@gmail.com)

- 1 Rainer Z. *et al.* Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*, 2016; 246:243-250.
- 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 May 2019.
- 3 Gitt AK. *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*, 2016; 255:200-209.
- 4 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-bd00eccc6698d>. Last accessed March 8, 2019.
- 5 Pinkosky L *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016; 7:13457.
- 6 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 May 2019.
- 7 Top-Line Results from the Bempedoic Acid / Ezetimibe Combination Pill Phase 3 Study. Esperion Investor. JAHA 2019 Presentation. Aug 27, 2018. Available at <https://investor.esperion.com/static-files/1639de53-9494-4299-98a5-0b6f1317678a>. Last accessed May 2019.