

Meeting Nazionale ITACARE-P 2025

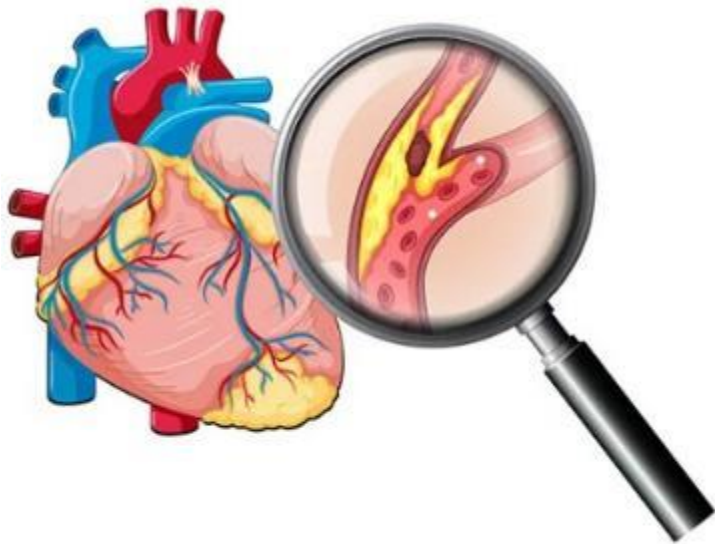
La Cardiologia Riabilitativa e Preventiva
come snodo fondamentale
della cura della persona con cardiopatia



CENTRO CONGRESSI FRENTANI
Roma, 21-22 novembre 2025



ACIDO BEMPEDOICO nella pratica clinica: quando le statine non bastano... (o non si possono usare)



Luigi Maresca
ASST CREMA

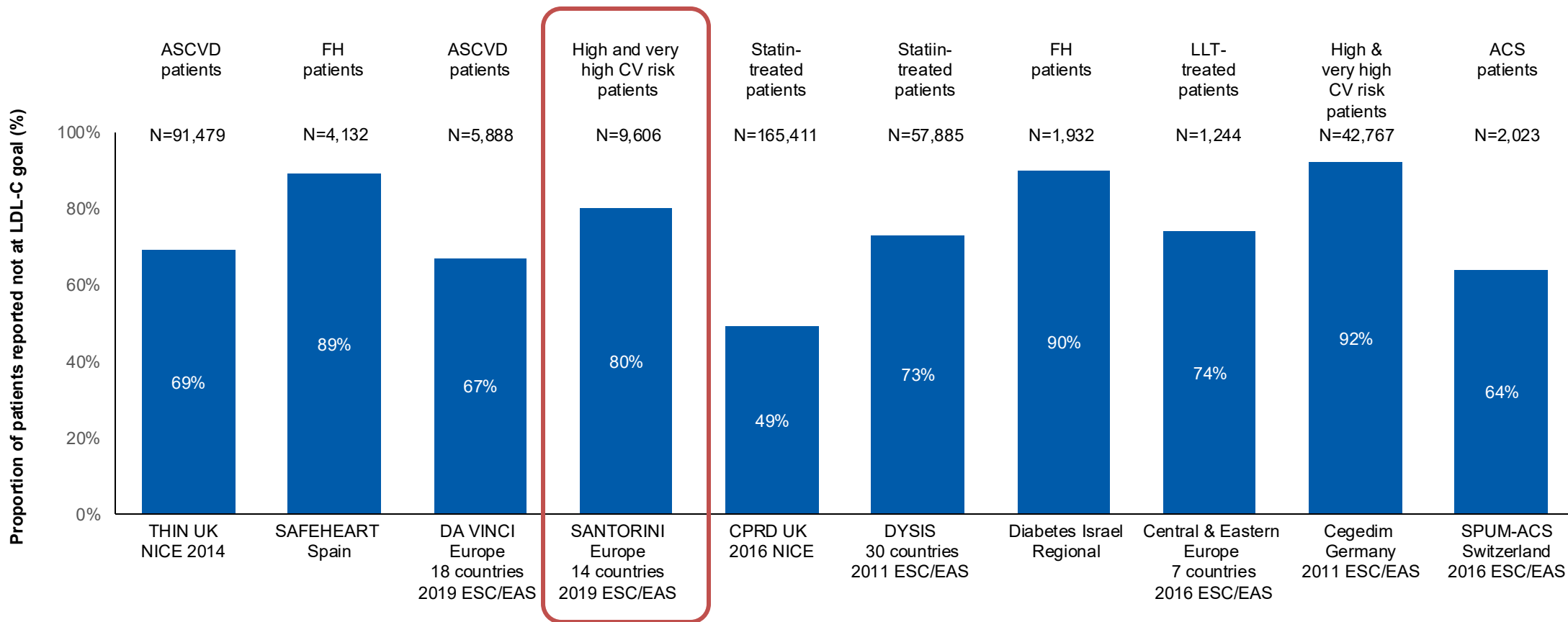


NOTHING TO DECLARE



Only a few patients reaches the LDL-C treatment goal

According to several studies, most patients receiving LLT for hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia do not achieve the LDL-C target

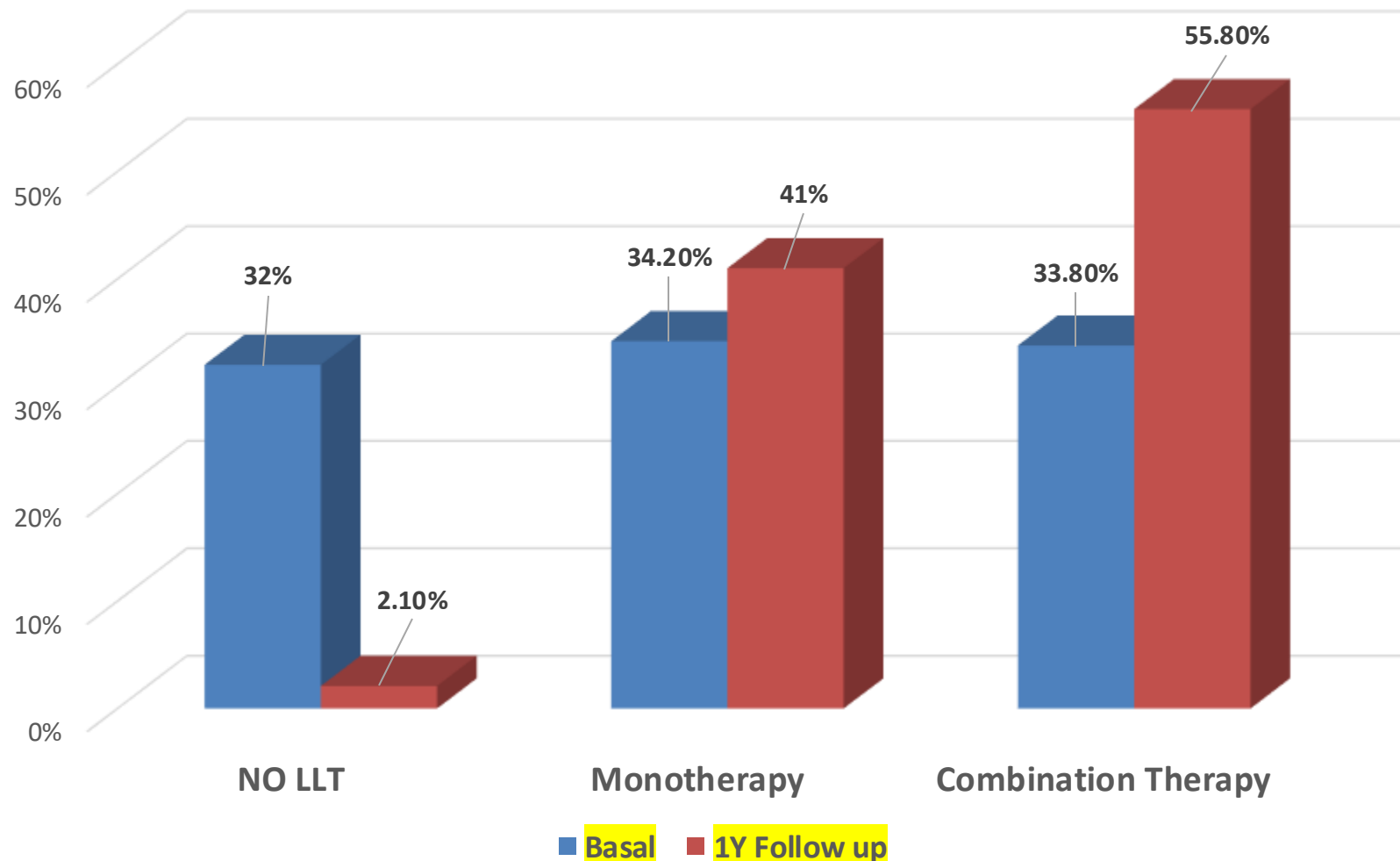


ACS, acute coronary syndrome; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; FH, familial hypercholesterolaemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy

1. Steen DL, et al. BMJ Open. 2017;7:e013255.
2. de Isla LP, et al. JACC. 2016;67:1278–1285.
3. Ray KK, et al. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:1279–1289.
4. Ray KK, et al. ESC congress 2021; poster 80441.
5. Akyea RK, et al. Heart. 2019;0:1–7.
6. Gitt AK, et al. Atherosclerosis. 2016;255:200–209.
7. Zafir B, et al. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:867–875.
8. Petrov I, et al. Adv Ther. 2019;36:608–20.
9. März W, et al. Atherosclerosis. 2018;268:99–107.
10. Gencer B, et al. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006537.
11. Mach F, et al. Eur Heart J. 2019;41(1):111–188



Challenges in achieving LDL-C goals Insights from the Italian SANTORINI study cohort



Corte ITALIA: circa 2000 pazienti

**Terapia di combinazione:
soprattutto statina + ezetimibe**

**Ad un anno:
LDL a target → dal 20.8% al 35%**

Conclusioni:

- **Miglioramento dell'utilizzo di terapia ipolipemizzante**
- **Maggiore sensibilità nel cercare il target per classe di rischio**
- **Nonostante ciò solo il 35% riesce a raggiungere il target LDL**



STATINE

EZETIMIBE

**INIBITORI
PCSK9**

**ACIDO
BEMPEDOICO**

*ACIDO
BEMPEDOICO*

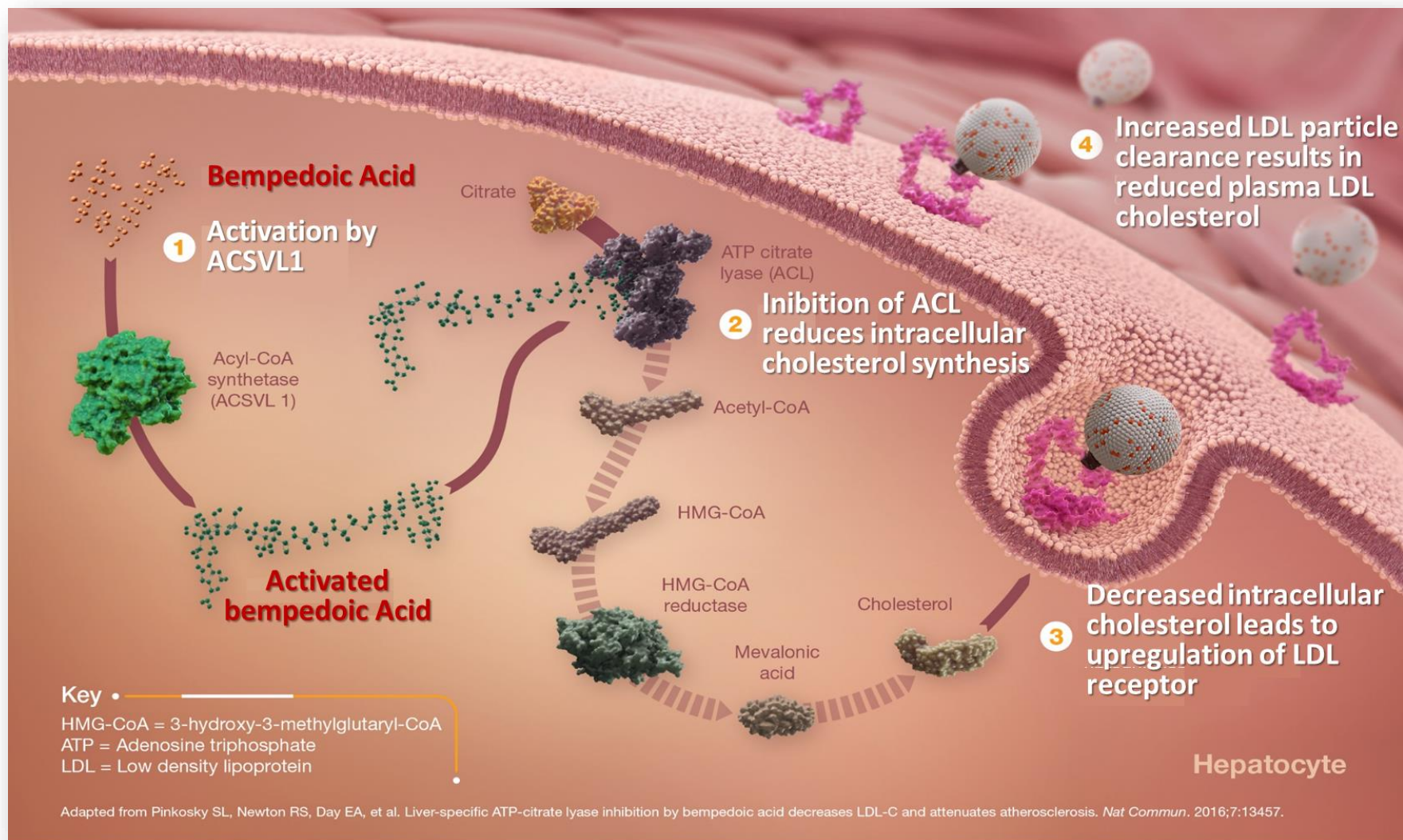
- ✓ **Classe Farmacologica**
- ✓ **Dati di Efficacia e Sicurezza**
- ✓ **Scelta del Paziente target**
- ✓ **Posizionamento in Italia**



Il meccanismo d'azione di **ACIDO BEMPEDOICO** è complementare
ma distinto da quello delle statine e delle altre LLT

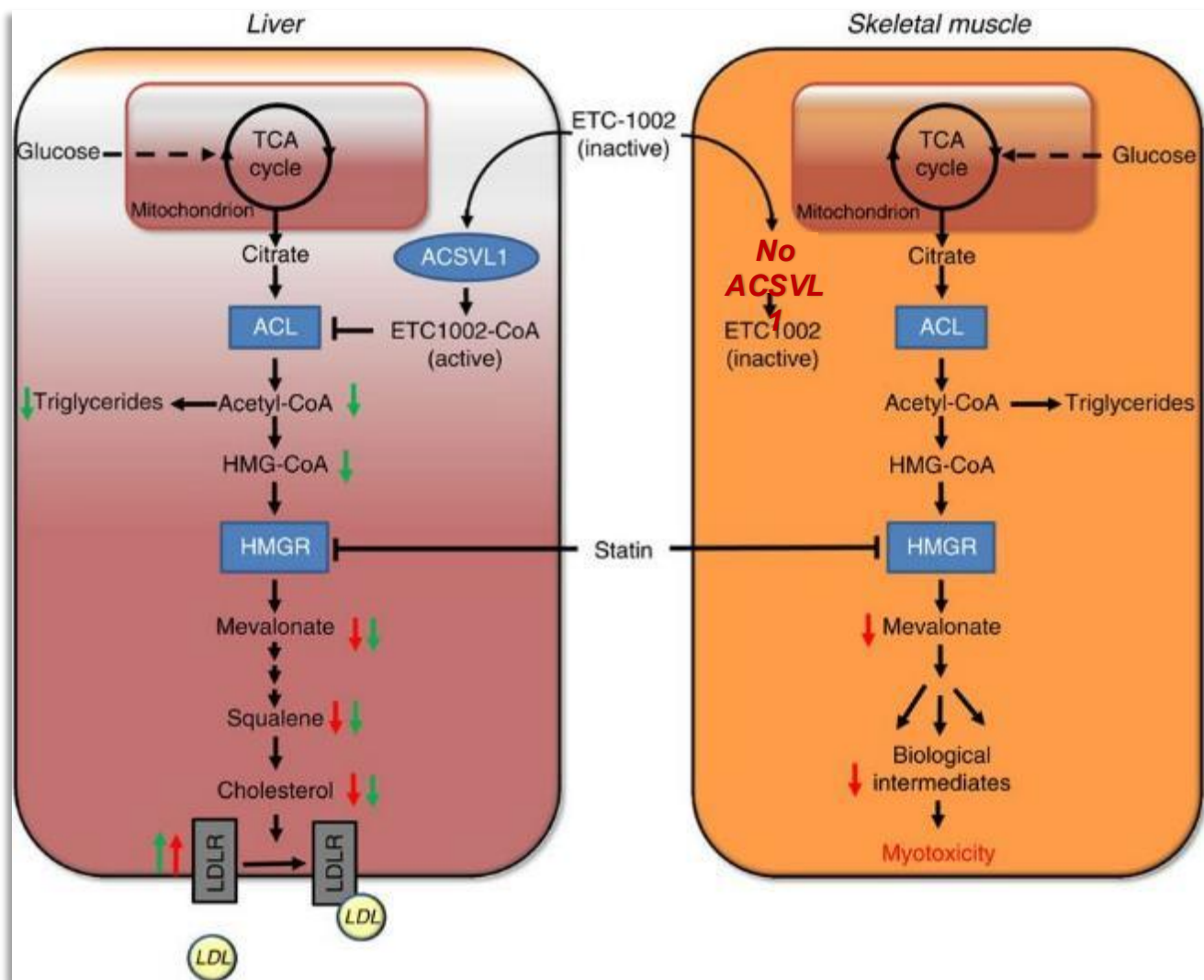
FIRST IN CLASS

- Attivato principalmente a livello epatico (pro-farmaco), l'acido bempedoico inibisce l'enzima **ATP CITRATO LIASI (ACL)** nella ben nota via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine
- L'up-regulation 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





VANTAGGIO: l'Acido Bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico



ACSVL1 (enzima) si trova principalmente nel **fegato e nei reni**; non è rilevabile nel muscolo scheletrico.

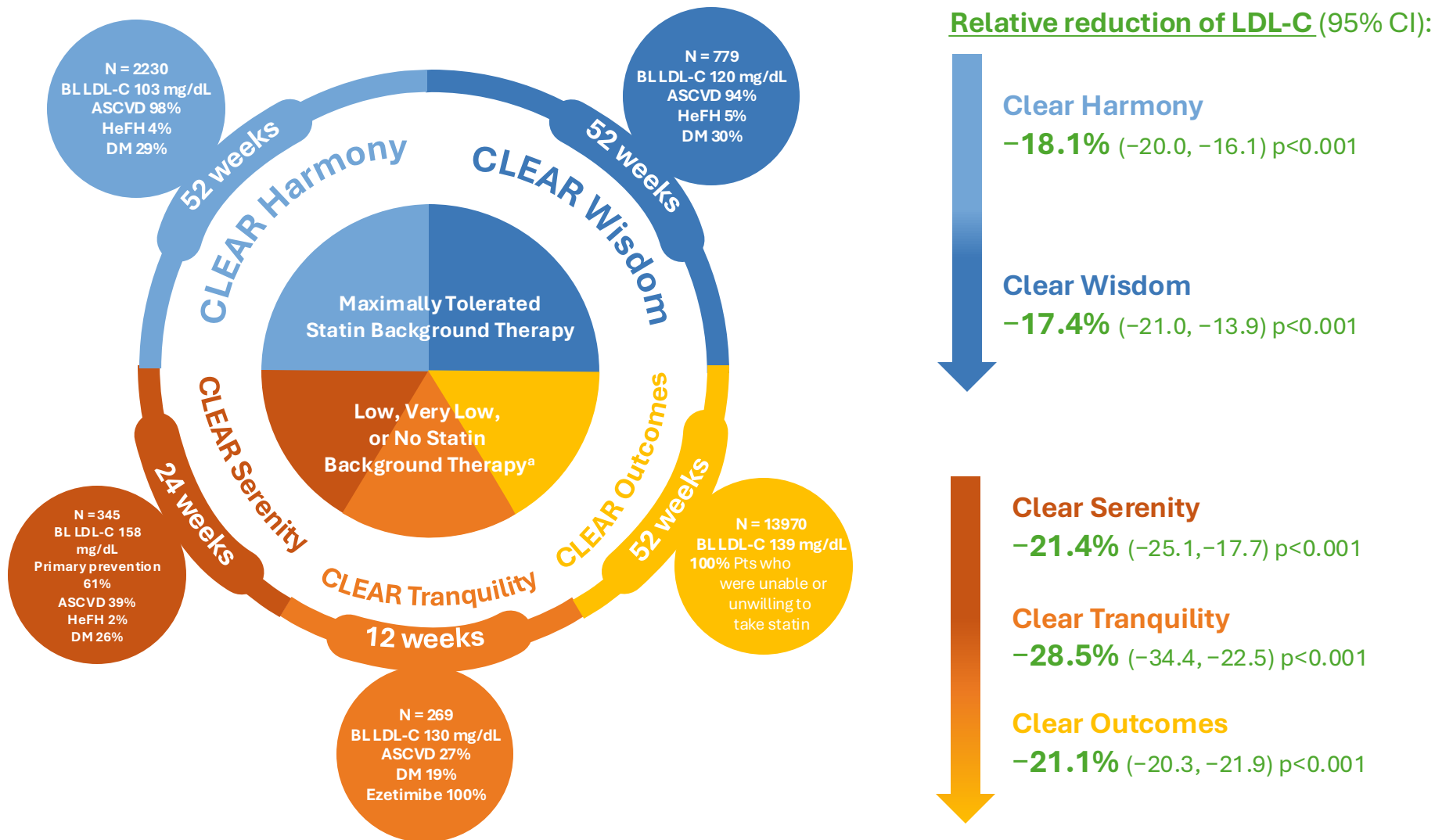
Pertanto, **non si prevede** che l'acido bempedoico causi significativa sintomatologia mialgica associata alle statine **(SAMS)**.



Bempedoic Acid Phase 3 Clinical Trials Summary

ASCVD and/or
HeFH on Statins

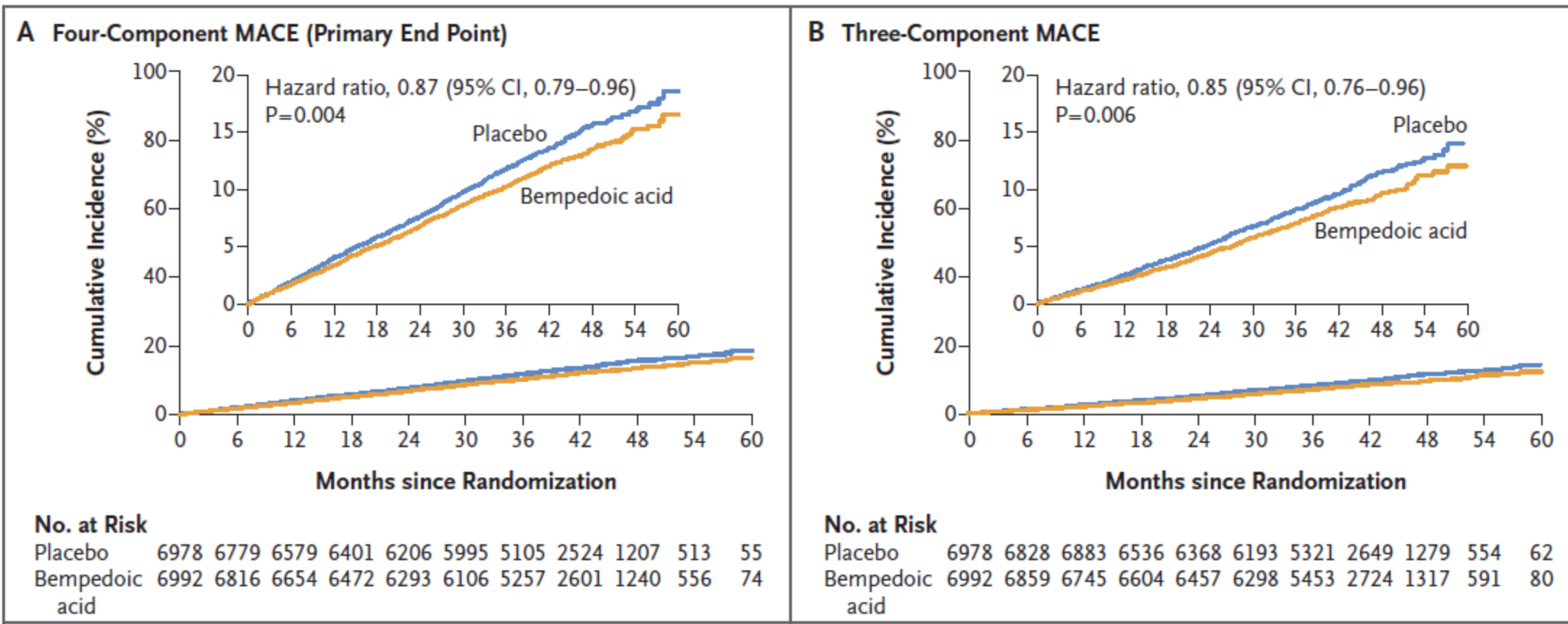
ASCVD and/or HeFH
or Primary Prevention
and Statin Intolerant



^a Low-dose statin therapy defined as average daily dose of rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg, or pitavastatin 2 mg. CLEAR Harmony (NCT02666664); CLEAR Wisdom (NCT02991118); CLEAR Serenity (NCT029881150); CLEAR Tranquility (NCT03001076). **ASCVD**, atherosclerotic cardiovascular disease; **BL**, baseline; **DM**, diabetes mellitus; **HeFH**, heterozygous familial hypercholesterolemia; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol;



CLEAR OUTCOMES: Cumulative Incidence of MACE



4-component MACE Including CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke;

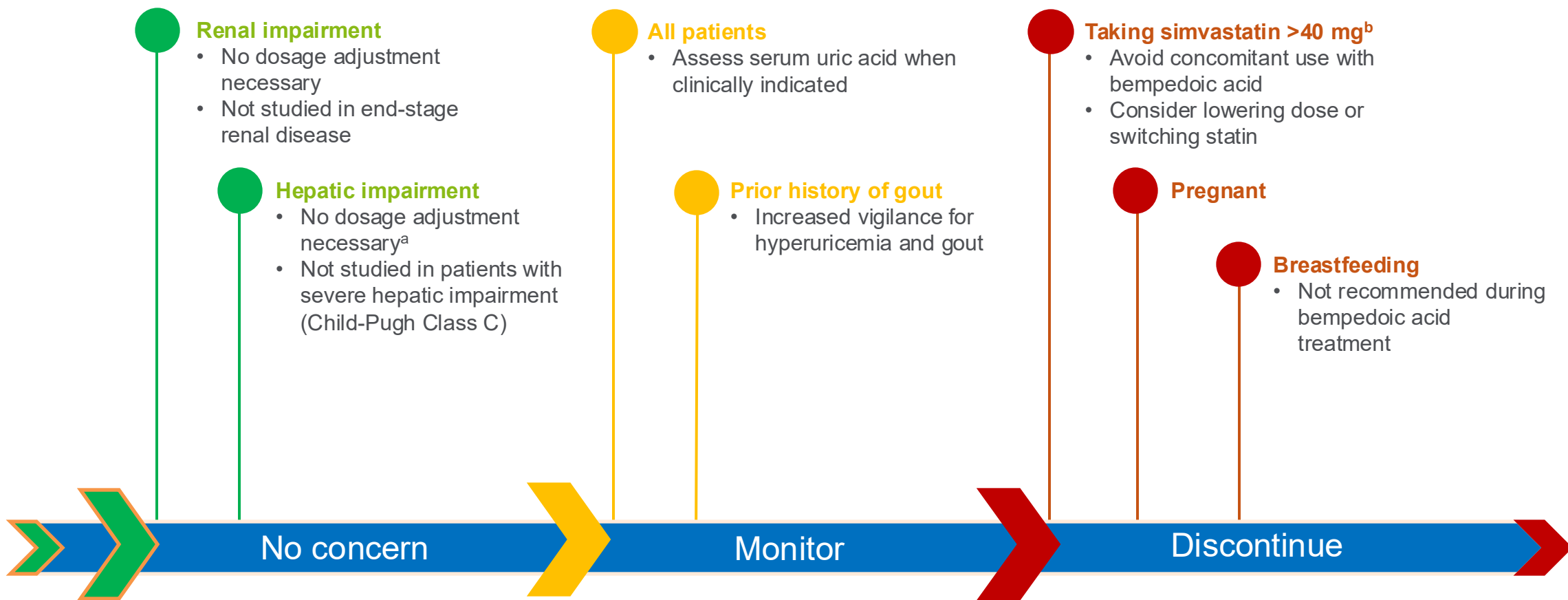
3-component MACE, CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke

A study on “Statin Intolerant Patients”

**Patients with ASCVD
or at high risk for**



Management of Patients Receiving Bempedoic Acid Therapy

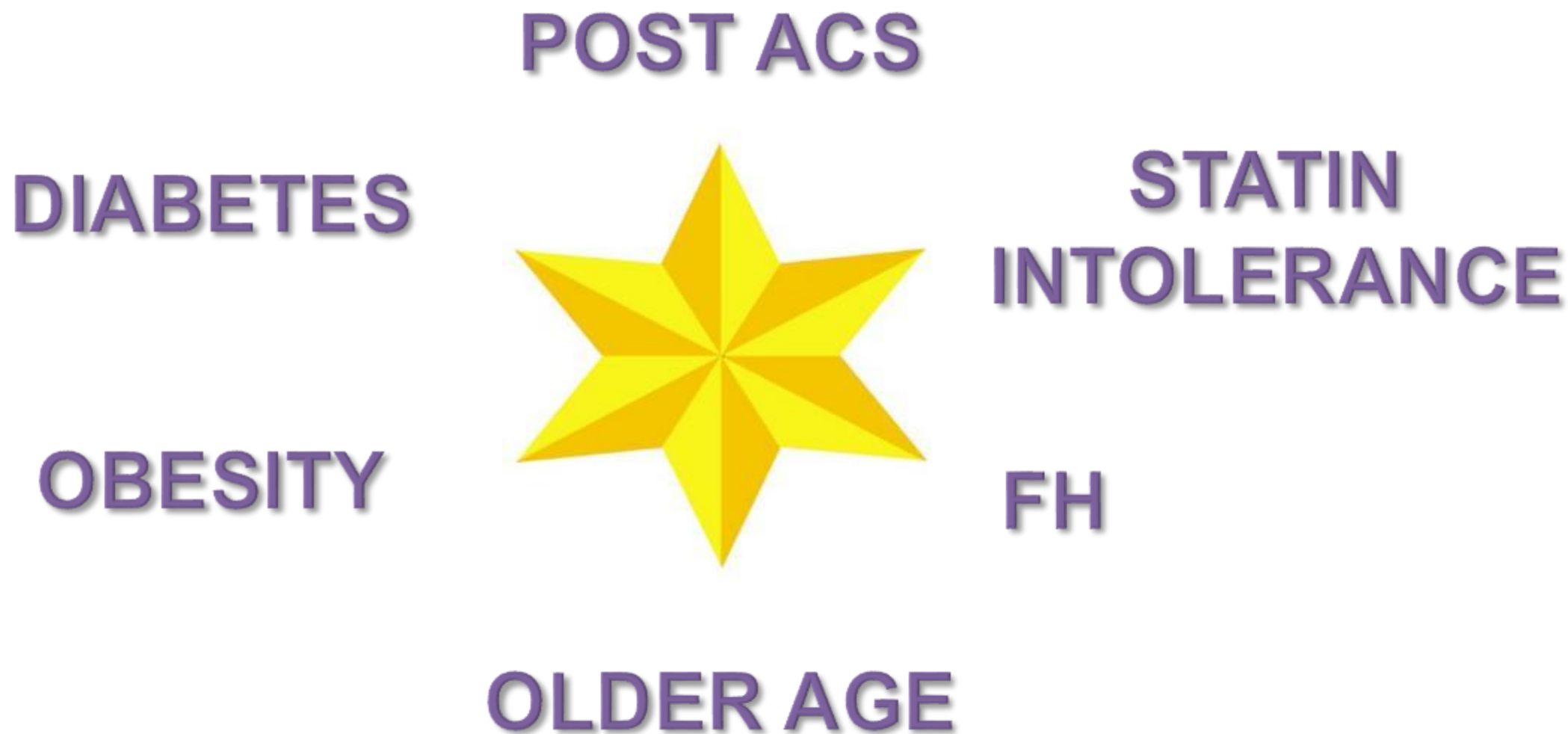


• ^aValid for both EMA and FDA labels. EMA label: Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment. ^bPlease note: EMA and FDA label differ. EMA label¹: BA + simvastatin >40 mg is contraindicated. FDA label²: Avoid use of BA + simvastatin >20 mg, and BA + pravastatin >40 mg

• Modified from Ballantyne et al. Cardiovascular Drugs and Therapy (2021) modified according to European Medicines Agency.
1. Bempedoic acid EU summary of product characteristics. 2020. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1425.htm> Accessed 12 April 2021. Accessed 12 April 2021.
2. Food and Drug Administration - Bempedoic acid US prescribing information. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf Accessed 12 April 2021.



Bempedoic Acid: Which Patient?





BRING-UP Prevenzione

Studio prospettico multicentrico osservazionale condotto in 189 centri italiani

Risultati

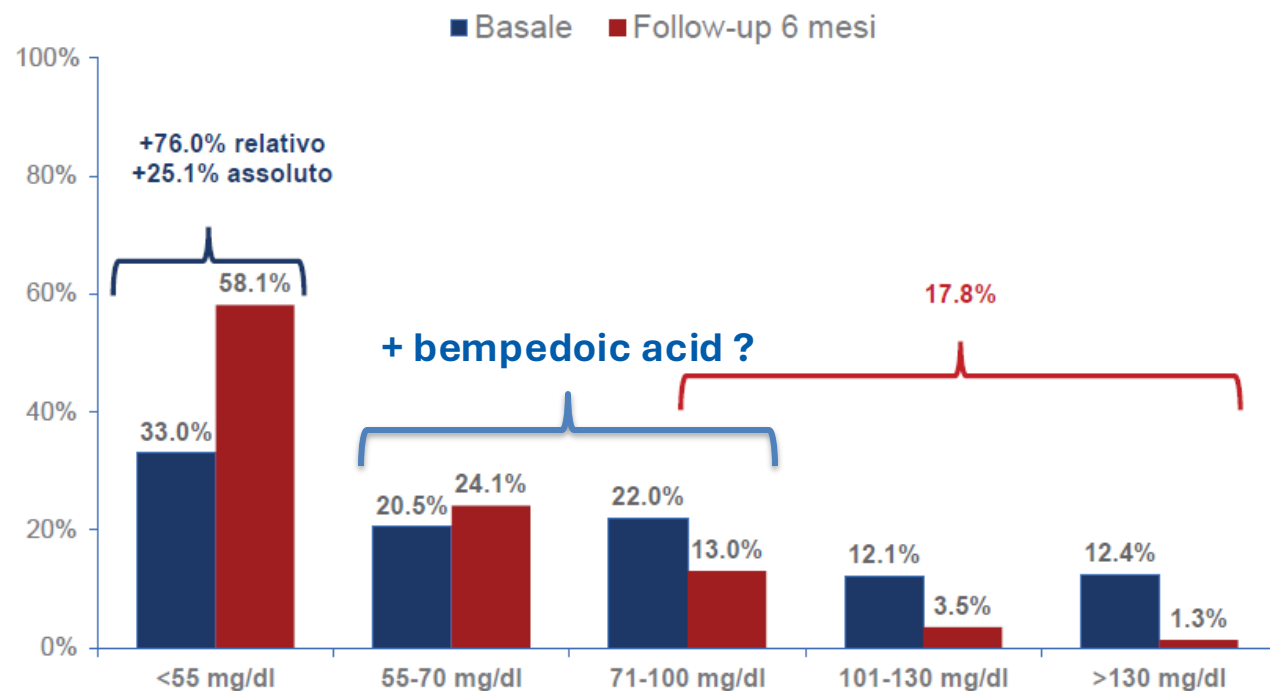
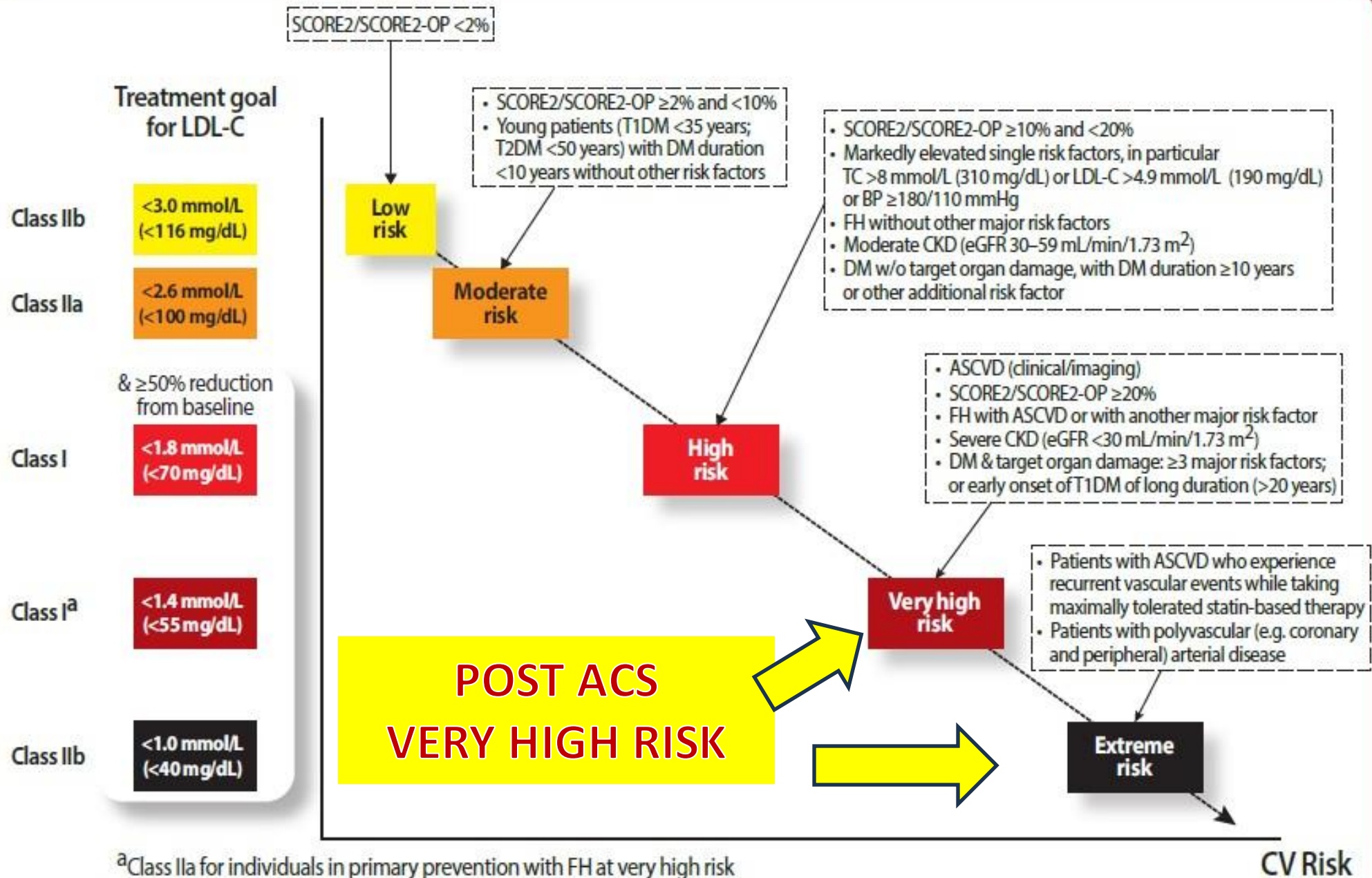


Figura 2. Livelli di colesterolo LDL al basale e al follow-up a 6 mesi: valutazione nei 4334 pazienti con dati sull'assetto lipidico disponibili al basale e al follow-up.

- ✓ E' stata riscontrata una prescrizione di acido bempedoico inferiore alle attese (solo nel 5% dei casi)
- ✓ Possibilità di azione e raggiungimento target su un significativo gruppo di pazienti





RIAB CARDIOLOGICA (FASE 2)

AMBULATORIO (I VISITA POST-SCA)



Ri-valutazione del
profilo lipidico



<70 mg/dL



ACIDO BEMPEDOICO (target sia <40 o <55)



$70 < 88$ mg/dL



ACIDO BEMP. (target <55) o PCSK9 (target <40)



>88 mg/dL



PCSK9 (target sia <40 o <55)

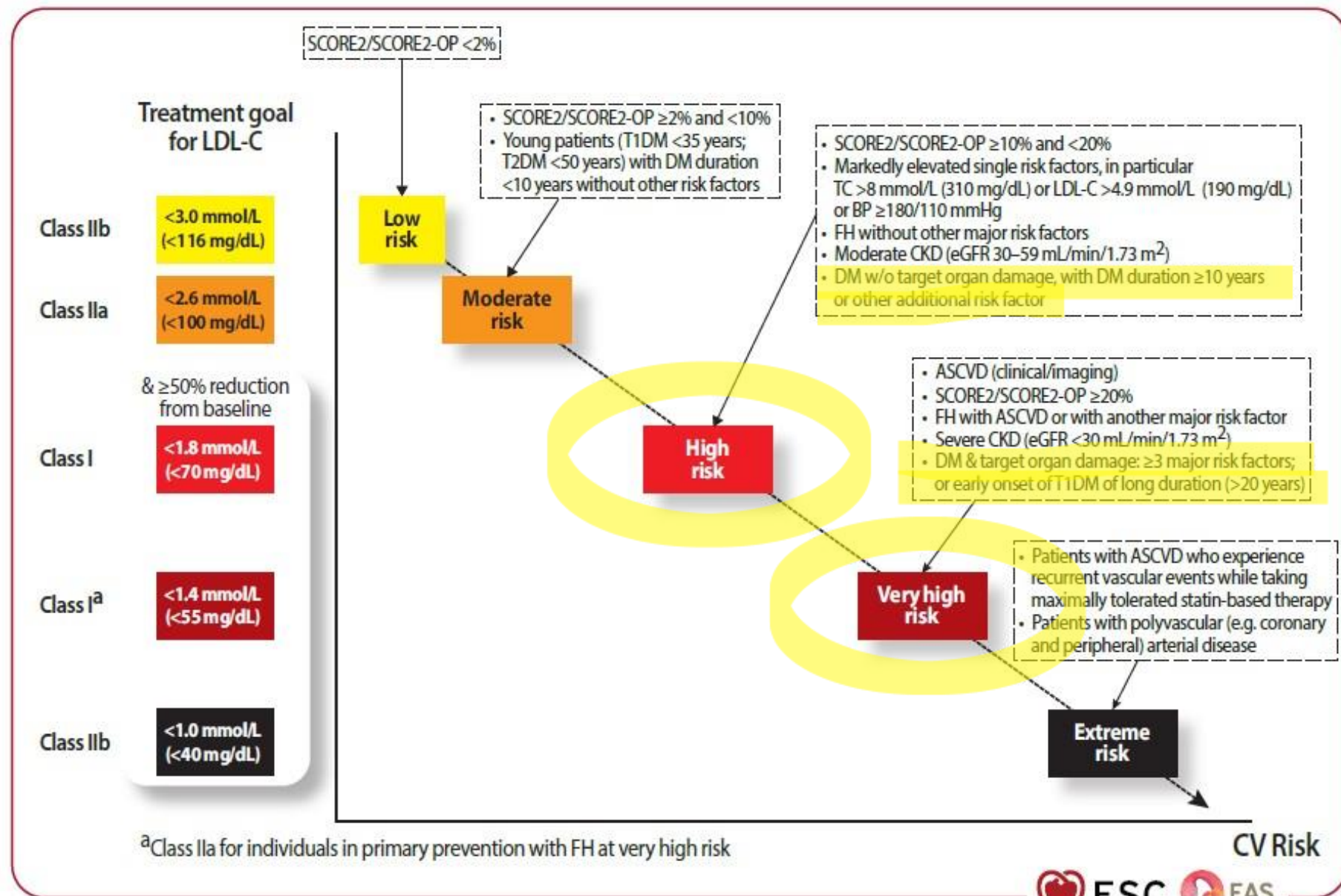




DIABETES

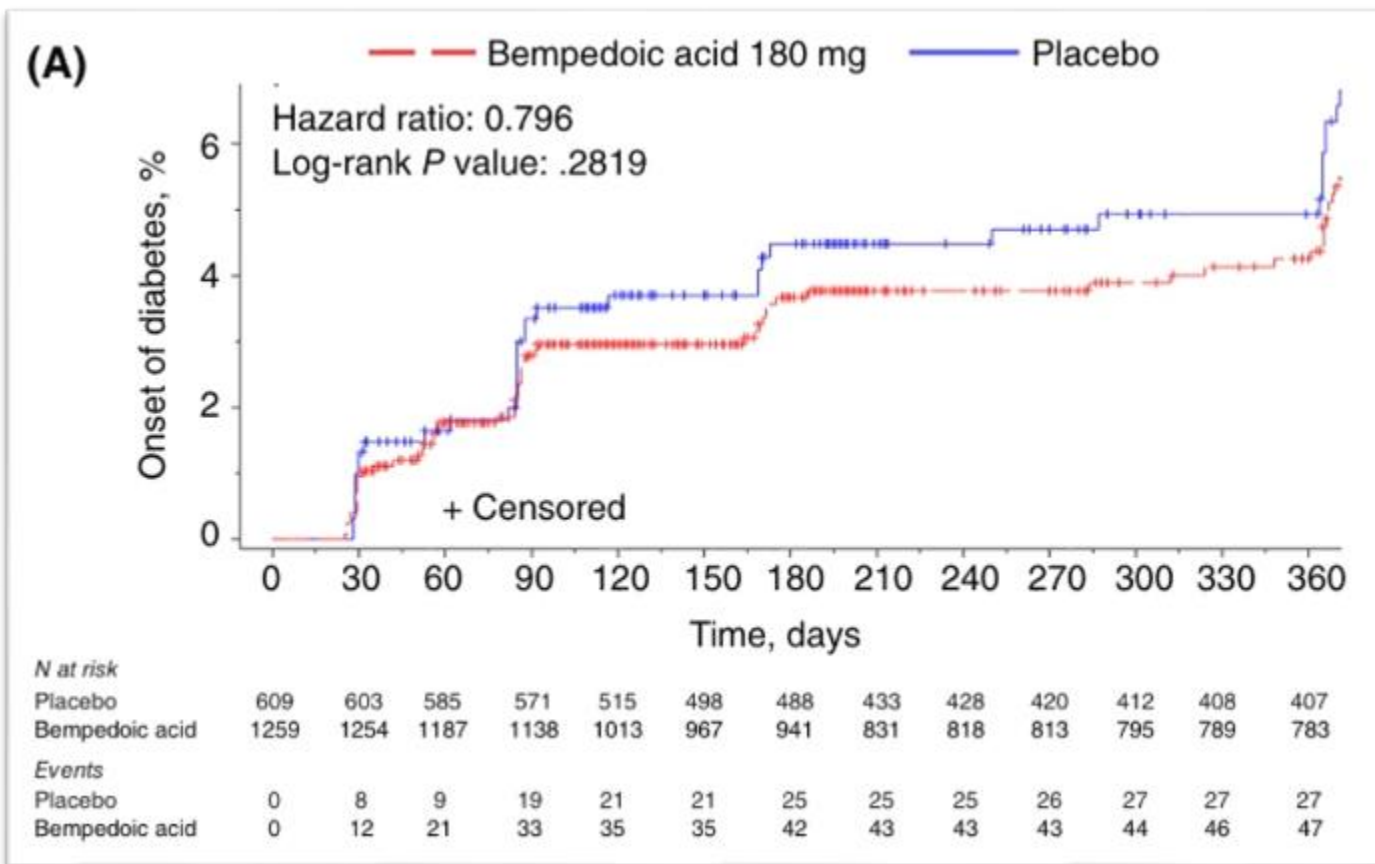
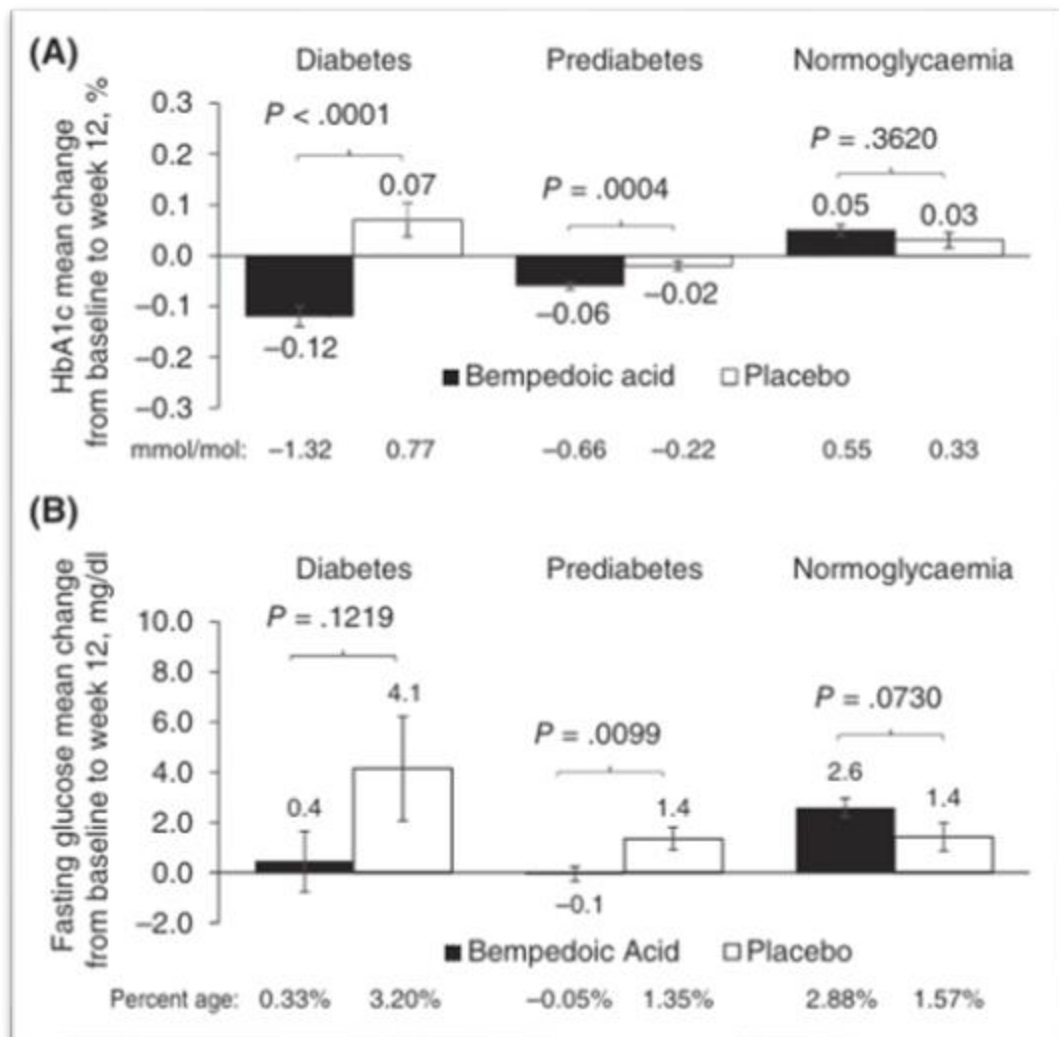
Profilo favorevole
dell'acido bempedoico
nel complesso
metabolismo glucidico:

Pensare all'impiego nei
pazienti con pre-diabete





DIABETES & BEMPEDOIC ACID



Ac. Bempedoico non peggiora parametri glicemici e non aumenta incidenza di DM di nuova insorgenza



BEMPEDOIC ACID IN OBESE PTS – CLEAR OUTCOMES SUBANALYSIS

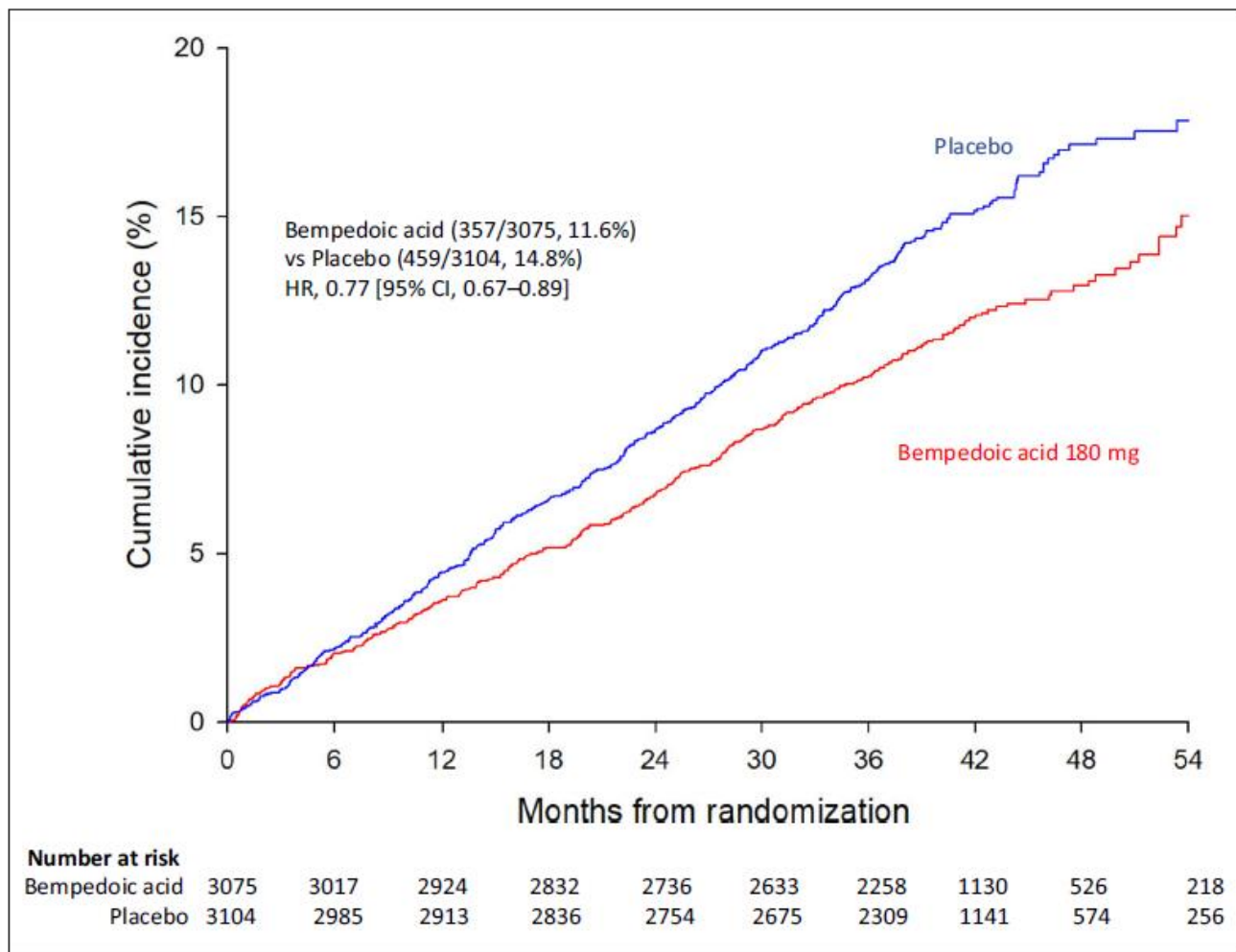


Figure 2. Kaplan–Meier curve of MACE-4 (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization) in patients with baseline BMI ≥ 30 kg/m². BMI indicates body mass index; HR, hazard ratio; and MACE, major adverse cardiovascular event.

Età media 65 aa; 51% femmine

68% ASCVD; 56% Diabete

✓ **Dopo follow-up medio di 40 mesi:**

- 1) Riduzione del 23% del MACE-4**
- 2) Riduzione del 27% dei MACE-3**
- 3) Riduzione del 32% di IMA**
- 4) Riduzione del 36% di ICTUS**



- ✓ Rischio cardiovascolare maggiore anche in prevenzione primaria (vedi SCORE2-OP)
- ✓ Necessità di considerare le comorbidità
- ✓ Necessità di ridurre il dosaggio di statina
- ✓ Limiti prescrittivi di rimborsabilità per farmaci iniettivi (inibitori PCSK-9)



**CONSIDERARE associazione:
BASSE DOSI STATINA (HI) + EZETIMIBE
+
ACIDO BEMPEDOICO**

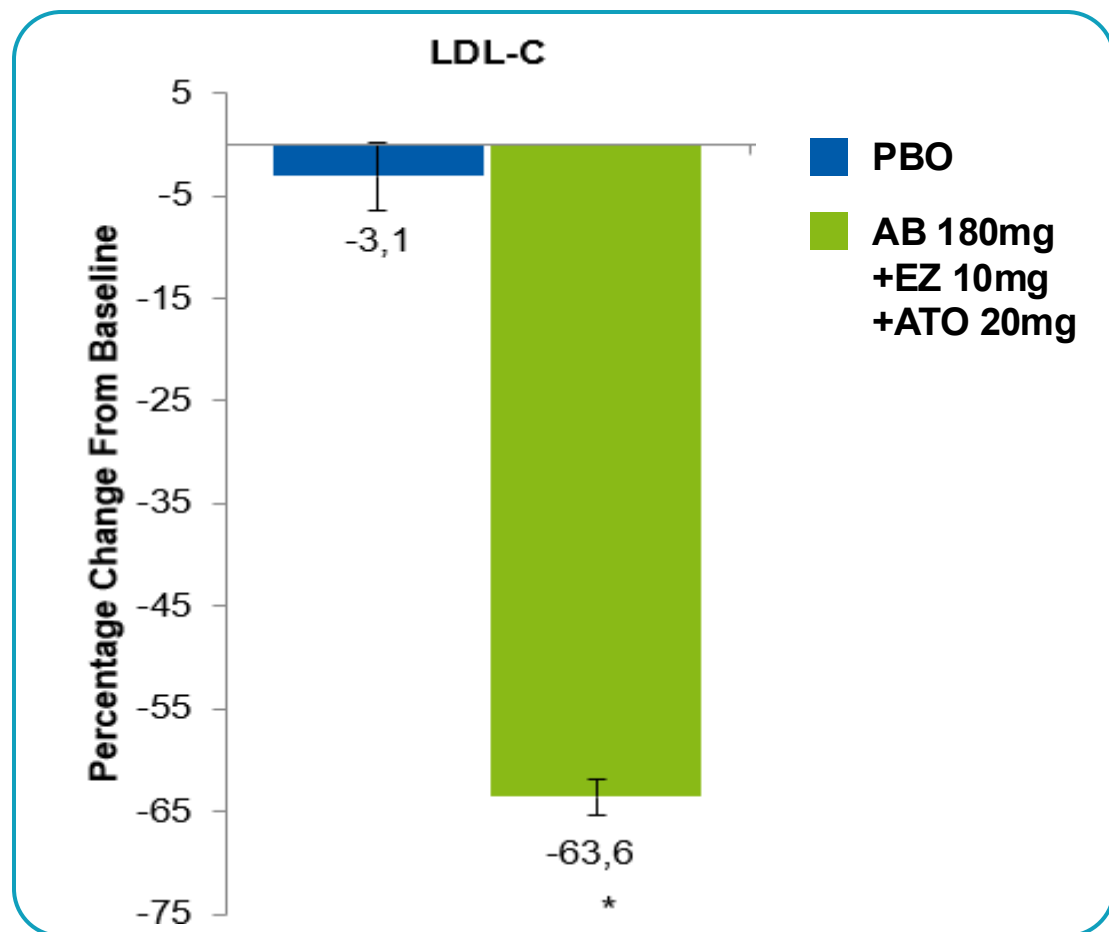
>80 anni





Triple Add-on: Acido Bempedoico, Ezetimibe e Atorvastatina 20 mg

In questo studio di fase 2 la terapia di *add-on* riduce i valori di LDL-C di oltre il 60%



Alla settimana 6:

- Nel 95% dei pazienti è stata raggiunta una riduzione di LDL-C $\geq 50\%$ rispetto al basale
- Il 90% dei pazienti ha raggiunto LDL-C < 70 mg/dL
- Il 58.5% dei pazienti ha raggiunto LDL-C < 55 mg/dL

Triplice terapia

Una potenziale strategia di combinazione per un efficace riduzione dei livelli di colesterolo LDL in pazienti ad alto rischio CV che non riescono a raggiungere gli obiettivi di trattamento con le terapie convenzionali.

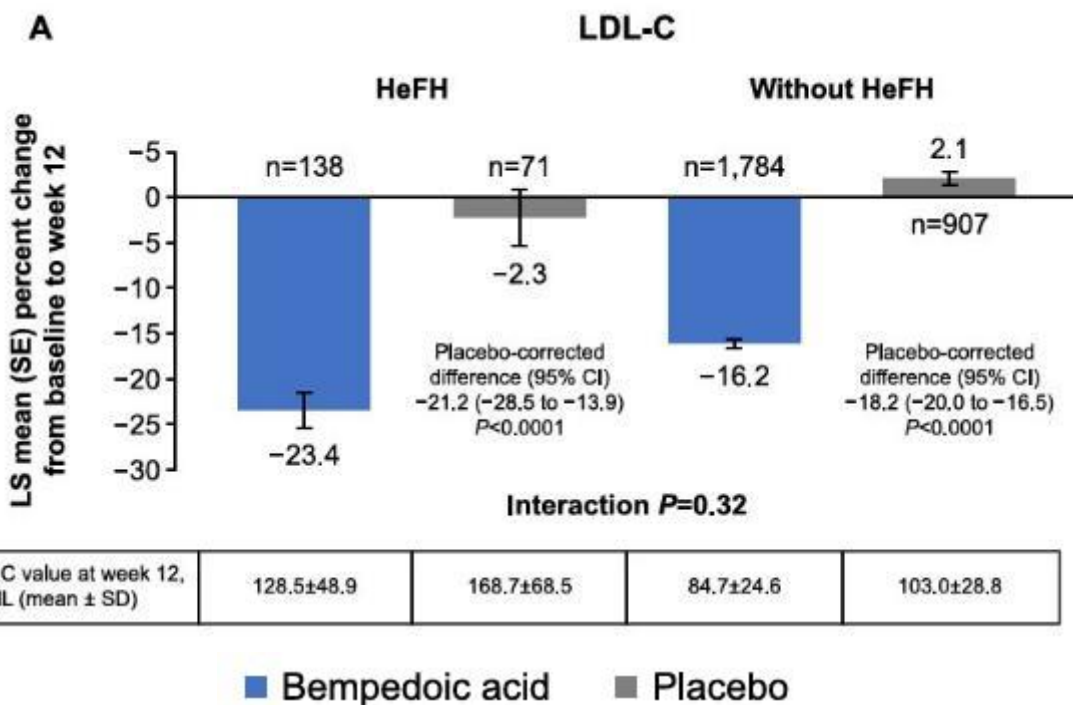


Original Research

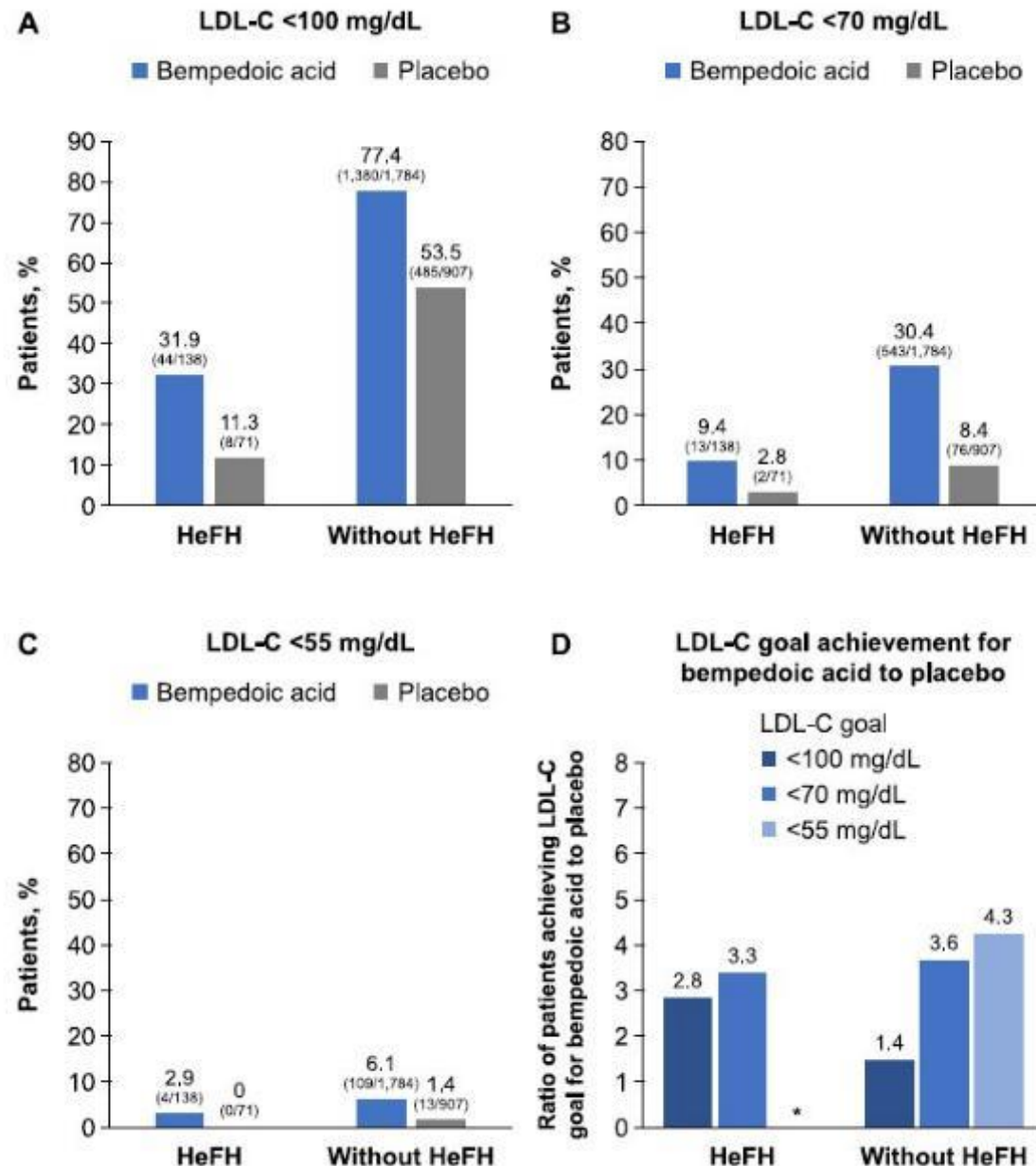
Journal of
Clinical
Lipidology

Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: analysis of pooled patient-level data from phase 3 clinical trials

Change in LDL-C from baseline to week 12



LDL-C threshold achievement





Soggetti già a rischio elevato, anche se non portatori ancora di ASCVD



STEP 1: STATINA (HI) + EZETIMIBE + PCSK9 INH



Fino al 60% di essi non raggiungono il target per classe di rischio

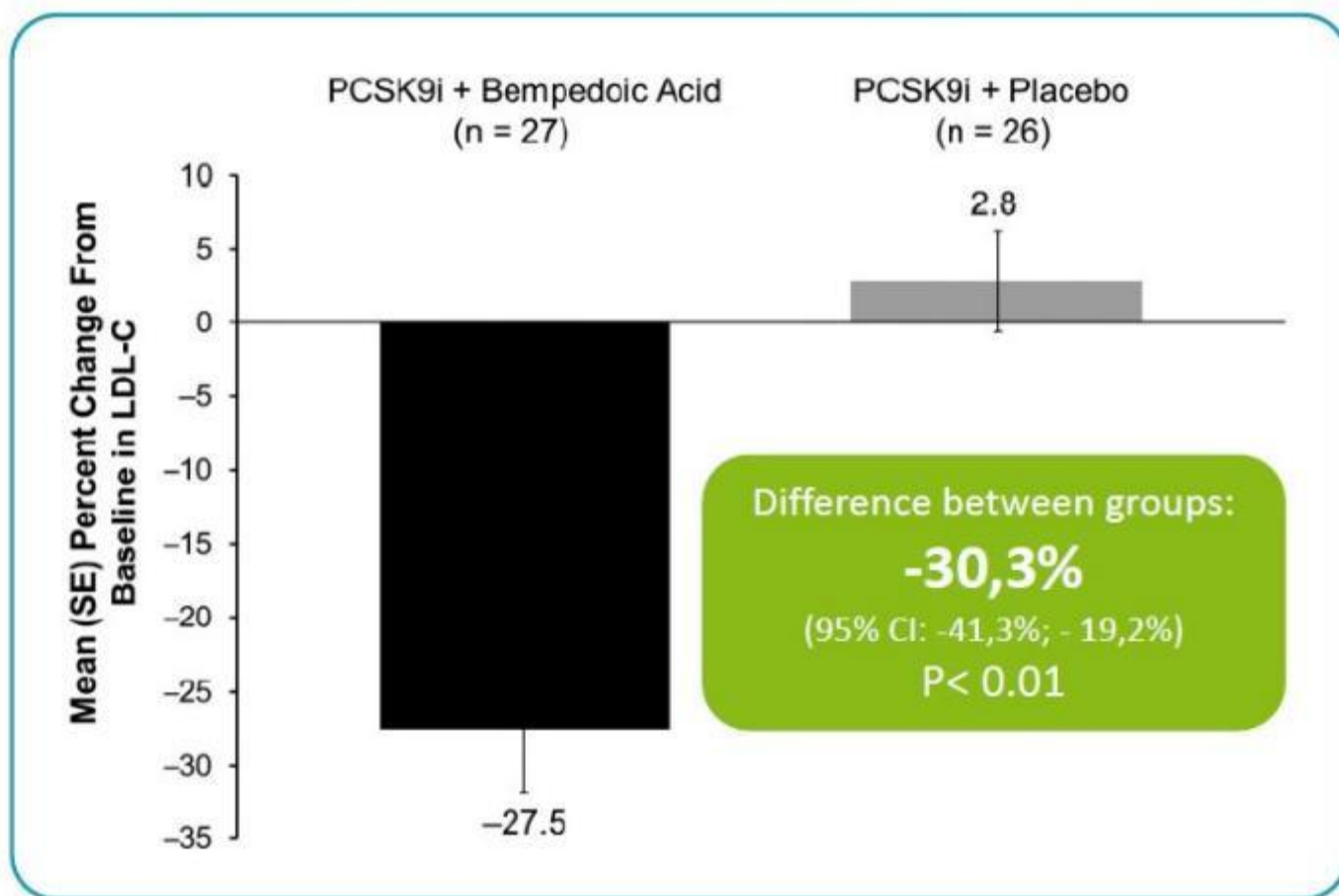


STEP 2: ACIDO BEMPEDOICO

Very high risk	People with any of the following: • Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), chronic coronary syndromes, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque^a on coronary angiography or CT scan or on carotid or femoral ultrasound or markedly elevated CAC score by CT^b • DM with target organ damage,^c or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years) • Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) • A calculated SCORE2 or SCORE2-OP ≥20% for 10 year risk of fatal or non-fatal CVD • FH with ASCVD or with another major risk factor
High risk	People with any of the following: • Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg • Patients with FH without other major risk factors • Patients with DM without target organ damage,^c with DM duration ≥10 years or another additional risk factor • Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²) • A calculated SCORE2 or SCORE2-OP ≥10% and <20% for 10 year risk of fatal or non-fatal CVD
Moderate risk	People with any of the following: • Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors • Calculated SCORE2 or SCORE2-OP ≥2% and <10% for 10 year risk of fatal or non-fatal CVD
Low risk	• Calculated SCORE2 or SCORE2-OP <2% for 10 year risk of fatal or non-fatal CVD

Bempedoic acid in patients treated with PCSK9i

Phase II data at 8 weeks



- The additional LDL-C lowering capability provided by bempedoic acid when added to a PCSK9i demonstrates **complementary mechanisms of these two treatments**.
- Bempedoic acid increases the expression of PCSK9 mRNA in primary human hepatocytes.¹
- In a similar manner, statins have been shown to increase circulating PCSK9 levels.²
- Although untested, it is reasonable to hypothesize that the complementary lowering of LDL-C with bempedoic acid in combination with a PCSK9i may be due to synergistic effects involving PCSK9 levels between the two treatments.

Least squares mean percentage changes from baseline to Month 2. Values are least-squares mean±SE. Data for high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) are medians

*p < 0.001; † p=0.029

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C: non-high-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; apoB: apolipoprotein B; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein.



Uno dei grandi vantaggi dell'acido bempedoico è l'ottimo profilo di tollerabilità:

**ASSENZA DI SINTOMATOLOGIA
MIALGICA / TOSSICITA' MUSCOLARE**



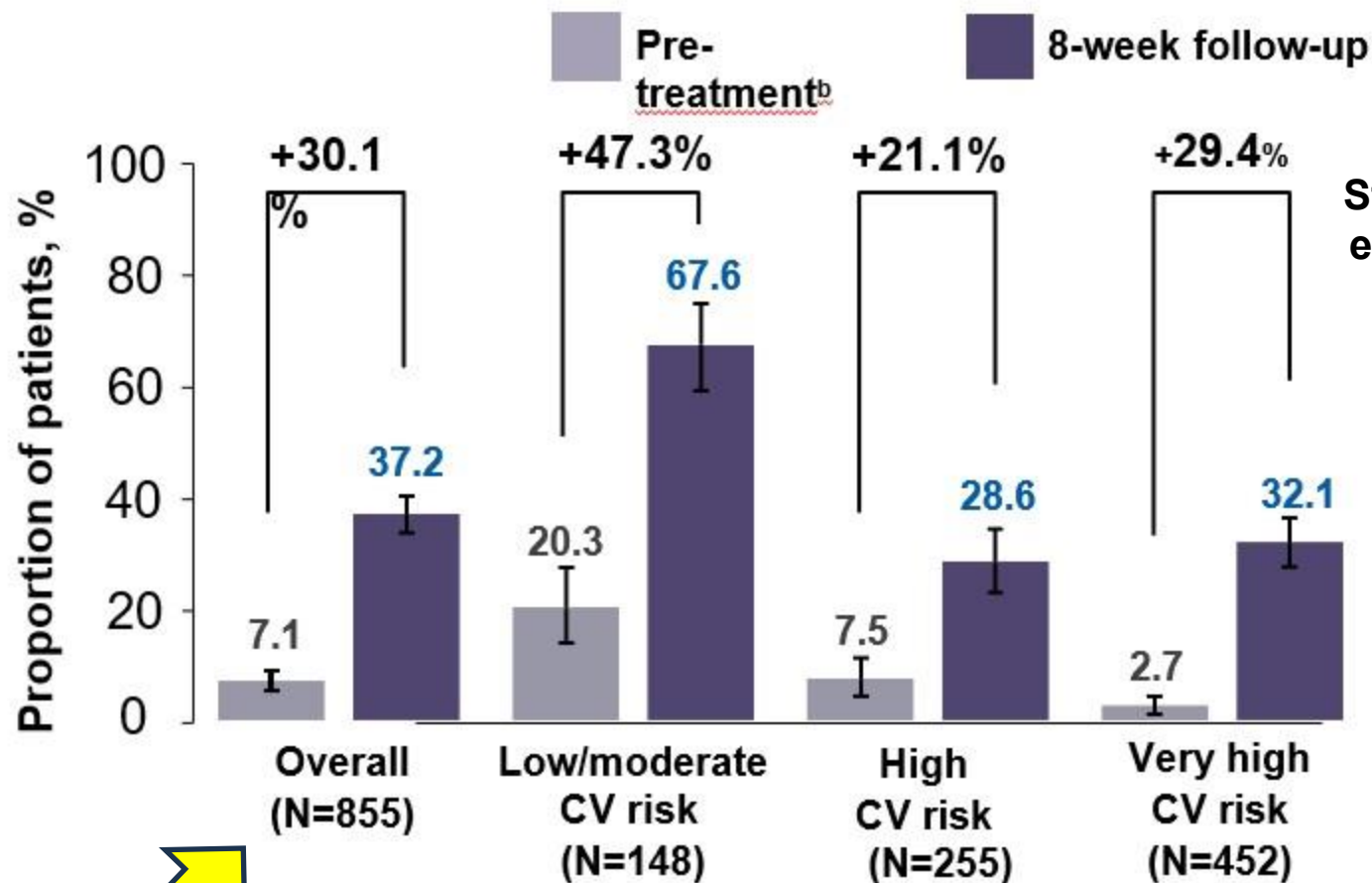
- ✓ Nel mondo reale fino al 10% di pazienti trattati con statine sospendono o riducono la terapia per intolleranza parziale o totale
- ✓ La scarsa aderenza al trattamento si traduce nel medio-lungo periodo in un aumento di eventi avversi
- ✓ La maneggevolezza di ACIDO BEMPEDOICO ne consente l'utilizzo nei soggetti «intolleranti alle statine»
- ✓ Tutto compatibilmente con le indicazioni di NOTA 13 (AIFA)



Risultati MILOS (COORTE ITALIANA) – Riduzione del colesterolo LDL e raggiungimento del target



LDL-C goal attainment by CV risk (N=855)



Studio osservazionale prospettico (FASE 4) su efficacia e sicurezza di BA e BA+ezetimibe (FDC) in pazienti con ipercolesterolemia o iperlipidemia combinata (prevenzione primaria o secondaria)

Conclusions: The data from the Italian cohort of the MILOS study showed that the addition of BA or BA + EZE for 8 weeks, with or without other LLTs, was associated with approximately a 5-fold increase in the proportion of patients achieving their LDL-C goal.

Attuali criteri di rimborsabilità dei farmaci per la gestione dell'ipercolesterolemia in Italia

Categoria di rischio	Definizione secondo la Nota 13 ^a	Obiettivi di C-LDL secondo la Nota 13	Obiettivi di C-LDL secondo le linee guida ESC/EAS 2019	Farmaci prescrivibili a carico del SSN			
				Trattamento di I livello	Trattamento di II livello	Criteri per la rimborsabilità di acido bempedoico	Criteri per la rimborsabilità di PCSK9i ^b
Molto alto	- Score di rischio $\geq 10\%$ - Malattia coronarica - Ictus ischemico - PAD - Pregresso infarto - Bypass aortocoronarico - Diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo (es. microalbuminuria) - IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73 m²)	<70 mg/dl (riduzione $\geq 50\%$)	Riduzione C-LDL $\geq 50\%$ dal basale e obiettivo di C-LDL <55 mg/dl	Atorvastatina ^c Pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina ^{c,d} Rosuvastatina nei pazienti con evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	Ezetimibe + statina (in associazione estemporanea o preconstituita) ^d	C-LDL ≤ 88 mg/dl	Prevenzione secondaria - C-LDL >70 mg/dl - Età ≤ 80 anni - Terapia da ≥ 6 mesi con statina alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe; oppure dopo una rilevazione di C-LDL in caso di IMA negli ultimi 12 mesi o eventi cardiovascolari multipli o intolleranza a statine e/o ezetimibe
Alto	- Score di rischio 5-10% - Dislipidemie familiari - Iperensione severa - Diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo - IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73 m²)	<100 mg/dl	Riduzione C-LDL $\geq 50\%$ dal basale e obiettivo di C-LDL <70 mg/dl	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina ^d Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione C-LDL >50%	Rosuvastatina Ezetimibe + statina (in associazione estemporanea o preconstituita) ^d	C-LDL ≤ 125 mg/dl	Prevenzione primaria - Ipercolesterolemia familiare eterozigote - C-LDL ≥ 130 mg/dl - Età ≤ 80 anni - Terapia da ≥ 6 mesi con statina alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con intolleranza a statine e/o ezetimibe
Moderato	Score di rischio 4-5%	<115 mg/dl	Obiettivo C-LDL <100 mg/dl	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina ^d		C-LDL ≤ 145 mg/dl	
Medio	Score di rischio 2-3%	<130 mg/dl	Obiettivo C-LDL <100 mg/dl	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina ^d	C-LDL ≤ 162 mg/dl	

Distanza dal target NON SUPERIORE AL 20%, nonostante trattamento di I e II livello

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; FG, filtrato glomerulare; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; PAD, arteriopatia periferica; PCSK9i, inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (alirocumab, evolocumab, inclisiran); SSN, Servizio Sanitario Nazionale.

^aÈ sufficiente la presenza di uno dei criteri elencati.

^bDevono essere soddisfatti tutti i criteri elencati come da piano terapeutico "web-based".

^cNei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥ 40 mg).

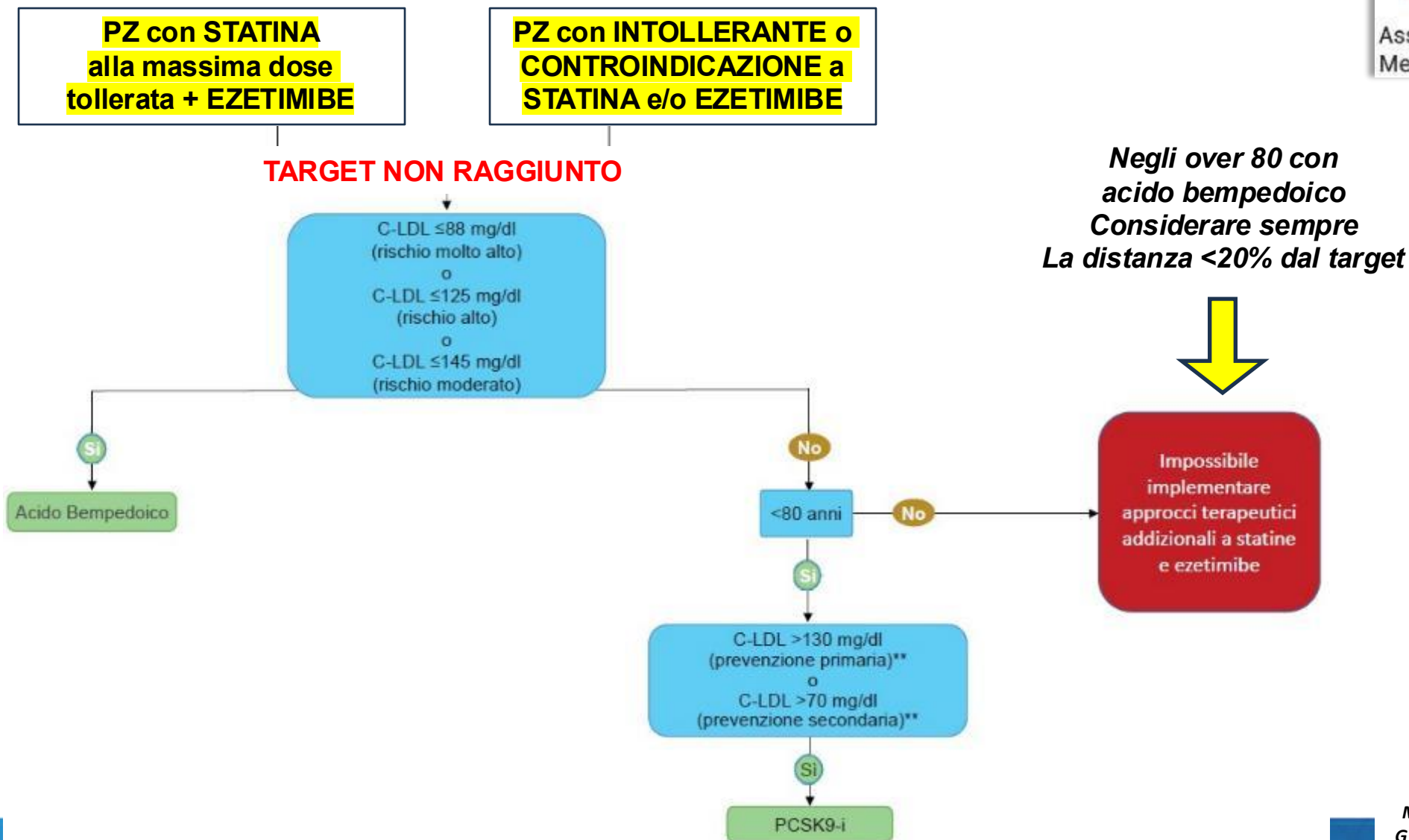
^dNei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.



POSIZIONAMENTO DI ACIDO BEMPEDOICO IN ITALIA



Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri

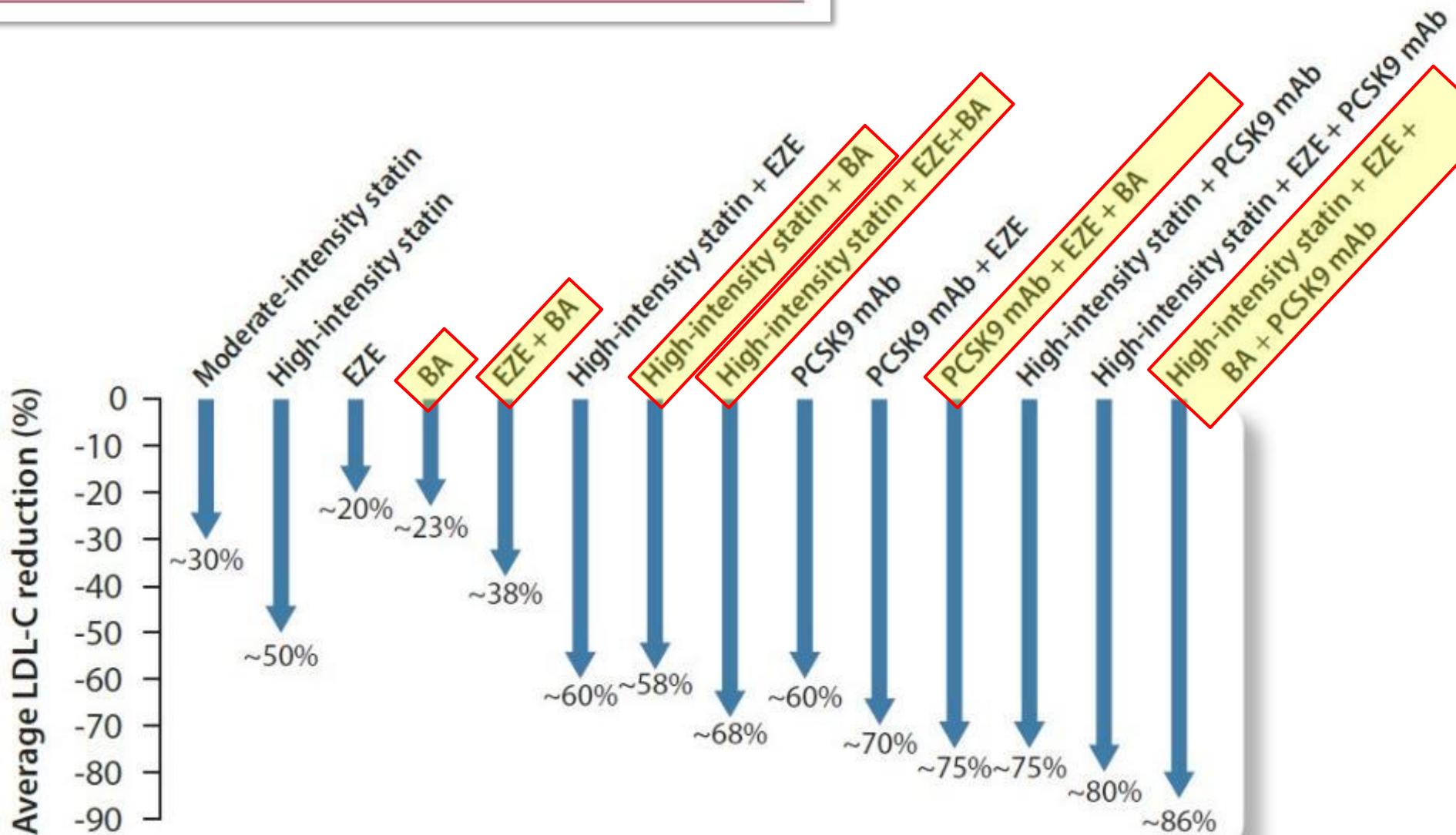




2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines

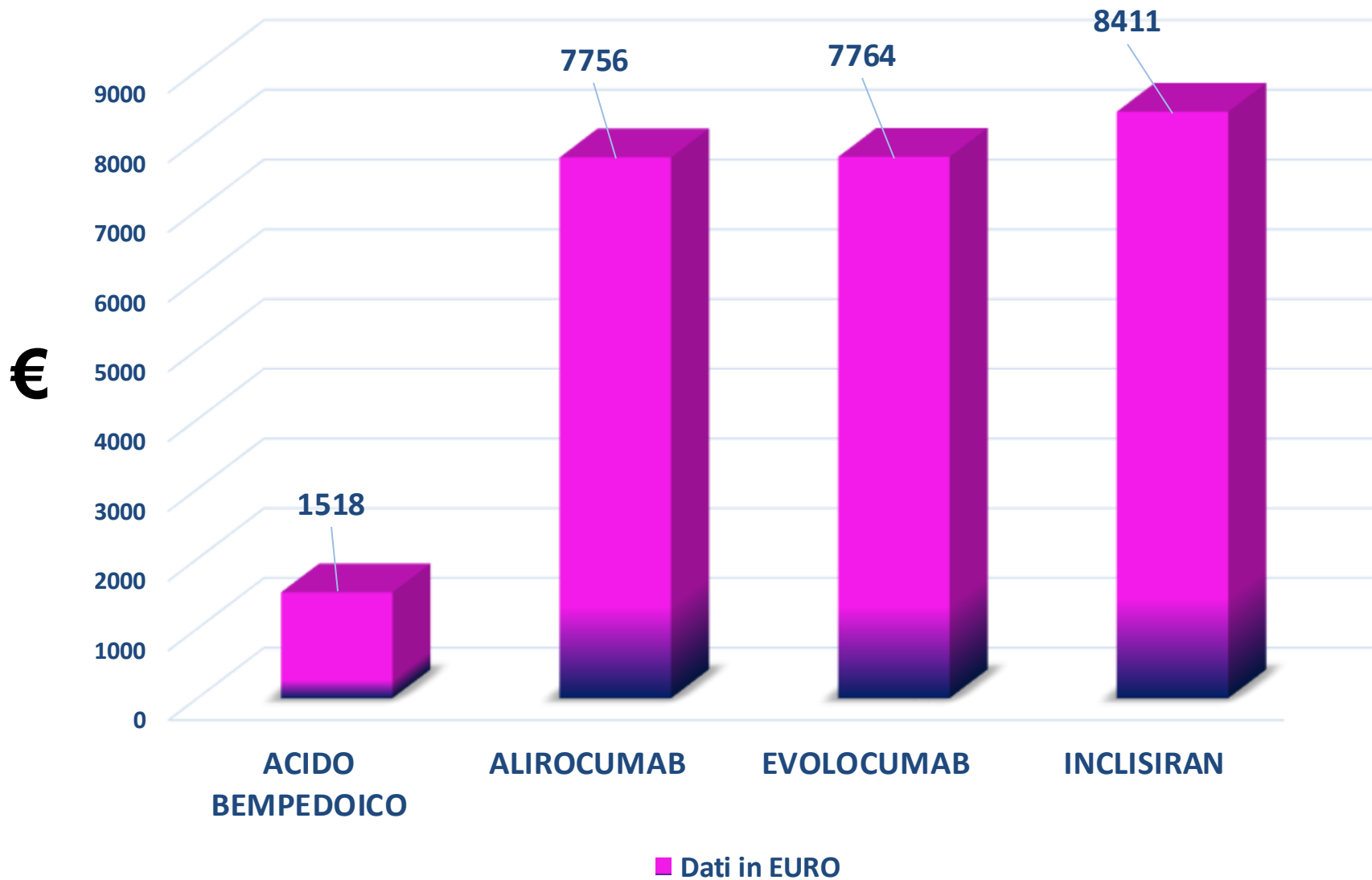
Recommendations for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering

Recommendations	Class	Level
Non-statin therapies with proven cardiovascular benefit, taken alone or in combination, are recommended for patients who are unable to take statin therapy to lower LDL-C levels and reduce the risk of CV events. The choice should be based on the magnitude of additional LDL-C lowering needed.	I	A
➔ Bempedoic acid is recommended in patients who are unable to take statin therapy to achieve the LDL-C goal	I	B
➔ The addition of bempedoic acid to the maximally tolerated dose of statin with or without ezetimibe should be considered in patients at high or very high risk in order to achieve the LDL-C goal.	IIa	C





COSTO (1 ANNO) TERAPIE NON STATINICHE*:





CONCLUSIONI:

1. **ACIDO BEMPEDOICO**: farmaco innovativo (*FIRST IN CLASS*), dalla metà del 2020 a disposizione per il trattamento dell'ipercolesterolemia (o dell'iperlipidemia combinata) per la **riduzione del RISCHIO CARDIOVASCOLARE**
2. **Valida opzione per i pazienti intolleranti alle statine** (o con controindicazione) e con possibilità di combinazione con altre terapie non statiniche
3. **Maneggevole nell'insufficienza renale (fino alla stadio IV) e nell'insufficienza epatica lieve e moderata;** dosaggio fisso che ne semplifica l'utilizzo
4. **Costo contenuto** per il Servizio Sanitario Nazionale
5. Possibilità di **intervento anche nei pazienti over 80** (per i quali gli inibitori PCSK-9 non sono prescrittibili)



Luigi Maresca





