

Bempedinsyra

vid primär hyperkolesterolemi eller dyslipidemi hos patienter som är statintoleranta eller där statin är kontraindicerad (monoterapi eller tillsammans med ezetimib)

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-12-04

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Bempedinsyra identifierades från en substans katalog och selekterades på grund av dess förmåga att inhibera fetttsyre- och kolesterolsyntes i levern *in vitro* och *in vivo*. Bempedinsyra omvandlas till bempedinsyra-koenzym A, vilket är en hämmare av enzymet ATP-citrat lyas (ACL). ACL katalyserar omvandlingen av citrat och koenzym-A till oxaloacetat och acetylkoenzym-A (acetyl-CoA) i en ATP-krävande process. Acetyl-CoA är ett substrat för många centrala biologiska processer, inkluderat i syntesen av kolesterol och fettsyror, varför bempedinsyra har potential att sänka blodfetter. En annan effekt av bempedinsyra är aktiveringen av adenosinfostataktiverat proteinkinase (AMPK). Ökade nivåer av AMPK i immunceller leder till ett minskat uttryck av proinflammatoriska kemo- och cytokiner, vilket antyder en antiinflammatorisk effekt [1, 2]. Bempedinsyra har tagits fram av Esperion. I fas 3-studierna doseras bempedinsyra med 180 mg substans peroralt dagligen.

Ezetimib har studerats i kombination med bempedinsyra. Substansen hämmar absorptionen av kolesterol i tarmen genom hämning av transportören Niemann-Pick C1-Like 1 [3].

Förväntat godkännande

Godkännande förväntas komma under 2020 första kvartalet.

Kliniskt behov och patientpopulation

I Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel anges att statiner förskrivits till strax över 960 000 individer och expedierats vid över 4,4 miljoner tillfällen under 2018 i Sverige. Samtidigt påvisar observationella studier och registerstudier att 7-29 procent av statinbehandlade individer utvecklar muskelrelaterade biverkningar som kan påverka behandlingsfölsamheten [4]. Det är svårt att predicera vilket antal patienter som skulle kunna vara aktuella för behandling med bempedinsyra, men ovan nämnda siffror talar för att 70 000 - 280 000 potentiella patienter skulle kunna bli berörda.

Förskrivarkategori

Initialt förväntas preparatet i huvudsak bli aktuellt för förskrivning inom specialiserad kardiologisk vård men kan på sikt bli aktuell inom primärvård då primär- och sekundärprevention av hjärtkärlsjukdomar till stor del sköts inom primärvården.

Rekommenderad behandling idag

I Sverige används läkemedel som minskar halten av blodfetter för att förhindra eller senarelägga primära och sekundära insjuknanden i manifest aterosklerotisk sjukdom. Lipidsänkande terapi ska enligt läkemedelsverkets rekommendationer övervägas hos individer med hög eller mycket hög risk för kardiovaskulära händelser. Statiner är den viktigaste farmakologiska behandlingsmodaliteten för sänkning av lipider, men andra läkemedelsgrupper såsom kolesterolupptagshämmare, hämmare av gallsyraabsorption och fibrater kan övervägas vid otillräcklig effekt eller ohanterliga biverkningar [5].

Klinisk effekt

Bempedinsyra har studerats avseende dess lipidsänkande effekt på patienter med hyperkolesterolemi med eller utan statinintolerans i några fas 2- och fas 3-studier. Denna rapportens fokus ligger på behandling med bempedinsyra av personer med statinintolerans och för kombinationen med ezetimib varför studier med dessa frågeställningar redovisas nedan. Studier med kliniska utfallsparametrar som huvudkriterium (exempelvis antal kardiovaskulära händelser eller långtidsöverlevnad) har dock inte publicerats.

NCT01751984:

Denna randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblindade multicenterstudie [7] utvärderade bempedinsyras effekt på lipidparametrar. Studien inkluderade statinintoleranta deltagare med hyperkolesterolemi som hade reagerat med muskelrelaterade biverkningar vid tidigare statinbehandling. Studien inleddes med fyra veckors screening och wash-out av andra lipidsänkare. Screeningperioden inkluderade också en enkel-blindad placebobehandling, och patienter som då utvecklade muskelrelaterade biverkningar exkluderades. Därefter randomiserades patienter till antingen placebo eller bempedinsyra (i ökande doser på 60 mg till 240 mg dagligen). Behandlingen pågick i åtta veckor.

Det primära utfallsmåttet var procentuell sänkning av LDL (low density lipoprotein-kolesterol) från utgångsvärdet till vecka åtta. Sekundära utfallsmått inkluderade procentuell förändring i andra lipidparametrar, samt vilken andel patienter som uppnådde sina LDL-mål i de olika grupperna. 56 patienter kunde inkluderas (19 st till placebogruppen), varav 46 genomförde hela studien.

I interventionsgruppen fick 70 procent av deltagarna någon form av biverkan, medan 79 procent upplevde en biverkan i placebogruppen. Illamående, urinvägsinfektion, yrsel och nasofaryngit uppträdde endast i behandlingsgruppen. Muskelbiverkningar var vanliga i båda grupper (27 % drabbades i behandlingsgruppen, 32 % i placebogruppen). LDL gick ner i medel 28,7 procent mer med aktiv substans än med placebo ($p < 0,0001$) och triglycerider gick ner 18,7 procent mer än med placebo vid vecka åtta. För fler detaljer avseende studien samt resultat för utfallsmåtten, var god se tabell 1.

NCT01941836:

Denna randomiserade, dubbelblindade multicenterstudie [8] med aktiv kontroll jämförde effekt och säkerhet av bempedinsyra i olika doseringar (120 respektive 180 mg dagligen) med ezetimib 10 mg dagligen hos hyperkolesterolema patienter med eller utan statinintolerans.

Andra mål med studien inkluderade att beskriva dosresponsförhållandet för bempedinsyra samt att jämföra kombinationsterapi av bempedinsyra och ezetimib med monoterapi med ezetimib.

Studien inleddes med en sex veckor lång screeningfas, under vilken alla lipidsänkande läkemedel samt kosttillskott sattes ut. Patienter exkluderades om de utvecklade muskelrelaterade biverkningar under en enkel-blindad placebobehandling. Efter screeningperioden randomiserades patienterna i förhållandet 4.4:4:1:1 till en av följande grupper: bempedinsyra 120 mg dagligen, bempedinsyra 180 mg dagligen, ezetimib 10 mg dagligen, bempedinsyra 120 mg och ezetimib 10 mg dagligen eller bempedinsyra 180 mg och ezetimib 10 mg dagligen. Grupperna var substratifierade i statintoleranta och statinintoleranta. Uppföljningstiden var tolv veckor. Det primära utfallsmåttet var skillnad i procentuell förändring i LDL från utgångsvärdet till vecka tolv mellan patienter som behandlades med bempedinsyra i monoterapi jämfört med patienter som behandlades med ezetimib i monoterapi. 349 patienter kunde inkluderas, varav 40 avslutade studien.

Patienter behandlade med bempedinsyra i monoterapi eller i kombination med ezetimib uppvisade större sänkningar i LDL än patienter som behandlats med monoterapi ezetimib (-27 % och -30 % för bempedinsyra 120 mg respektive 180 mg dagligen mot -10 % för ezetimib i singelterapi). Var god se tabell 1 för ytterligare resultat. En patient behandlad med bempedinsyra 120 mg avled av okänd anledning under studiens gång. Tre andra allvarliga händelser inträffade (hemotorax, recidiv av pankreatit, TIA) under studien i olika behandlingsgrupper, men bedömdes inte bero på studieläkemedlet. Biverkningar var vanligast i gruppen behandlad med bempedinsyra 180 mg och ezetimib 10 mg (71 % jämfört med drygt 50 % i de andra grupperna). Den vanligaste biverkan var förstoppning. Muskelrelaterade biverkningar var relativt ovanliga.

Följande fas 3-studier har funnits mest relevanta för denna rapports fokus:

CLEAR Tranquility:

Denna multicenter, randomiserad, dubbelblindade, placebokontrollerade studie [9] utvärderade effekten och säkerheten av bempedinsyra som tillägg till annan lipidsänkande terapi hos personer med statinintolerans. Patienter i studien kunde stå på statiner i låg dos. Studien inleddes med en screeningperiod på en vecka, fortsatte med en fyra veckor lång period med singelblindad placeboperiod då patienter också sattes in på ezetimib. Om patienter upplevde en biverkan eller uppvisade dålig behandlingsföljksamhet under denna period exkluderades de. Därefter randomiserades patienter till tillägg av bempedinsyra i dosering 180 mg dagligen eller placebo. Behandlingen fortsatte i 12 veckor. Det primära utfallsmåttet var den procentuella förändringen i LDL från utgångsvärdet till vecka tolv.

Patienterna som behandlats med bempedinsyra i kombination med ezetimib och resterande bakgrundsterapi uppvisade större sänkningar i LDL vid vecka tolv i förhållande till utgångsvärdet i jämförelse med gruppen som placebobehandlats. Placebojusterad procentuell förändring i LDL -28,5 procent ($p < 0,001$) för gruppen med bempedinsyra. Var god se tabell 2 mer detaljerade resultat.

Biverkningar rapporterades i ungefär lika hög grad i båda grupperna (49 % i bempedinsyregruppen, 45 % i placebogruppen). De flesta var milda eller medelsvåra. Inga dödliga biverkningar uppträdde under studiens gång och inga allvarliga biverkningar uppträdde mer än en gång i respektive grupp. Muskelrelaterade bekymmer uppträdde i likartad frekvens i båda grupperna (3,3 % i bempedinsyregruppen, 3,4 % i placebogruppen). Tre patienter avbröt studien på grund av muskelrelaterade biverkningar, varav två stod på statinterapi. Stegring av urat sågs oftare i gruppen med bempedinsyra (7,7 % respektive 2,3 %), men ingen av

patienterna drabbades av gikt. Stegring av leverenzymerna uppträdde hos 3,9 % av patienter i bempedinsyregruppen. Försöksledaren ansåg att dessa stegringar kunde vara kopplade till studieläkemedlet.

CLEAR Serenity:

Detta var en multicenter, placebokontrollerad, dubbelblindad och randomiserad studie [10] som utvärderade effekten av bempedinsyra hos patienter med hyperkolesterolemi och statinintolerans under 24 veckor. Studien inleddes med en fem veckors screeningperiod, som inkluderade en fyra veckors singelblindad placebobehandling under vilken patienter som inte tolererade behandlingen exkluderades. Patienter kunde behandlas med andra lipidsänkare (inklusive statiner i lågdos). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till bempedinsyra 180 mg eller placebo. Patienterna stratifierades utifrån behandlingsindikation (primär-/sekundärprevention eller familjär heterozygot hyperkolesterolemi). Det primära utfallsmåttet var skillnaden i den procentuella sänkningen i LDL mellan behandlingsgrupperna från utgångsvärdet till behandlingsvecka 12. Var god se tabell 2 för ytterligare utfallsmått och resultat.

602 patienter screenades och 345 patienter kunde inkluderas i studien. 327 patienter genomförde studien. En större andel patienter avbröt studien i bempedinsyre-gruppen (58 patienter/24,8 % mot 18 patienter/16,2 % i placebogruppen). Fler patienter med indikationen primärprevention inkluderades i studien än för sekundärprevention. Två procent av patienterna i studien hade indikationen heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Gruppen behandlad med bempedinsyra hade lägre LDL-halter vid 12:e respektive 24:e behandlingsveckan (för närmare detaljer och resultat för andra utfallsmått, var god se tabell 2).

Andelen biverkningar var jämförbar i grupperna, men det verkar ha förelegat fler allvarliga, läkemedelsrelaterade biverkningar i bempedinsyre-gruppen. De vanligaste biverkningarna var muskelrelaterade symtom, artralgi, hypertension och trötthet. I bempedinsyre-gruppen var nydebuterad diabetes mellitus, ökat fasteglukos och ökat HbA1c mindre vanligt än i placebogruppen. Fyra patienter från bempedinsyre-gruppen hade ökade nivåer av leverenzymerna som gick tillbaka efter läkemedelsseponering. I bempedinsyre-gruppen ökade nivåerna av urat. I bempedinsyre-gruppen förelåg nio allvarliga kliniska händelser, såsom koronar revaskularisering, hjärtinfarkt och stroke. Dessa patienter hade bakomliggande anamnes för kardiovaskulär sjukdom. Sådana händelser uppträdde inte i placebogruppen.

Kliniska observanda

Studierna som ovan redovisats har påvisat en sänkning av LDL och andra lipidparametrar i de behandlade populationerna. LDL utgör dock bara en surrogatmarkör och alla studier var av kort varaktighet förutom en säkerhetsstudie på 52 veckor. Studier som skulle kunna påvisa det egentliga kardiovaskulära skyddet som preparatet kan tänkas ha, har inte ännu publicerats. Studierna redovisar inte alltid absoluta värden för utfallsmåtten vilket förefaller aningen dubiöst.

I de studier som redovisats var medelåldern mellan 56 och 67 år och det är därmed svårt att dra slutsatser om hur effekt och biverkningsprofil skulle se ut på en äldre population.

Ökad kardiovaskulär dödlighet, ökad dödlighet i cancersjukdom, minskad totalöverlevnad, stegring av urat, sänkning av eGFR och associerad förekomst av gikt är viktiga observandum som bör inkluderas i bedömningen av preparatet och föranleda en bevakning av preparatet vid dess lansering. Patienter som utvecklade biverkningar på placebo uteslöts från vissa av studierna

vilket talar för att biverkningsprevalensen för bempedinsyra kommer att vara högre i en allmän population.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Bempedinsyra utvärderades i en fas 2- proof-of-concept-studie där bempedinsyras effekt och säkerhet utvärderades på patienter med hyperkolesterolemi. Den visade att LDL sänktes hos personer som behandlats med bempedinsyra i doserna 40, 80 och 120 mg dagligen med 18,9 procent, 25,0 respektive 26,6 procent jämfört med 2,2 procents sänkning i placebogruppen, men även effekt på den del andra metabola parametrar. Man fann att biverkningsprofilen var jämförbar med placebo [11].

Bempedinsyra i doseskalering mot 120 mg dagligen utvärderades i en fas 2-studie på patienter med typ 2 diabetes. Denna studie visade på en sänkning av LDL vid behandling med aktiv substans på 43 procent jämfört med en sänkning med fyra procent med placebo. Man noterade inte någon försämring i glykemisk kontroll vid behandling med BS [12].

En annan fas 2-studie utvärderade effekt av bempedinsyra som tillägg till statiner hos patienter som trots statinbehandling hade höga LDL- och triglyceridnivåer. 134 patienter randomiserades till tilläggsbehandling med placebo, bempedinsyra 120 mg eller 180 mg dagligen. Fem patienter avslutade studien på grund av biverkningar under behandling. Inga biverkningar som uppträdde i studien var isolerade till grupperna med aktiv substans, med jämförbara frekvenser. Gruppen med lägst andel biverkningar var den behandlad med bempedinsyra i 120 mg dagligen (35 % utvecklade en biverkning) i förhållande till 62 procent i grupperna behandlade med placebo och bempedinsyra 180 mg dagligen. En patient behandlad med 180 mg bempedinsyra utvecklade ökade leverenzymmer [13].

Bempedinsyra utvärderades i den randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade fas-3-studien CLEAR-Harmony. Studien undersökte effekt och säkerhet med bempedinsyra 180 mg som tillägg till max tolererad dos av statin under 52 veckor hos 2 230 patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, heterozygot familjär hyperkolesterolemi, eller en kombination av båda indikationerna. I denna studie framkom att dödligheten i behandlingsgruppen var högre med 13 dödsfall bland bempedinsyre-behandlade (bland annat på grund av kardiovaskulära händelser och cancersjukdom) och två i placebogruppen. Urat och eGFR gick också upp i behandlingsgruppen [14]. CLEAR Harmony OLE (NCT03067441, fas 3-studie) vars syfte är att utvärdera effekten och säkerheten med bempedinsyra under en uppföljningstid på 78 veckor och som inkluderat patienter som fullföljt CLEAR Harmony, är ännu opublicerad.

CLEAR-Wisdom (NCT02991118, fas 3-studie) är för närvarande inte publicerad, men har för avsikt att kartlägga effekten av bempedinsyra hos patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser men som inte uppnått sina lipidmål på annan lipidsänkande behandling. CLEAR-Outcomes (NCT02993406, fas 3-studie) är för närvarande i rekryteringsfas och ska utvärdera huruvida behandling med bempedinsyra minskar risken för kardiovaskulära händelser hos personer med hög risk för sådana och statinintolerans.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Det finns flera substanser i pipeline som potentiellt kan påverka lipidnivåerna. Bempedinsyra förefaller dock vara den enda som riktar sig mot statinintoleranta patienter.

Pris

Eftersom preparatet ännu inte är godkänt på någon marknad är prisläget osäkert för närvarande.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Med hänsyn till hur ofta muskelrelaterade biverkningar uppträder vid statinbehandling och den stora befolkningens mängd som verkar uppfylla indikationer för lipidsänkande behandling torde ett stort antal patienter kunna bli aktuella för behandling om preparatet godkänns. En eventuell introduktion av preparatet torde dock inte kräva nya rutiner, utbildning eller uppföljningsförfarande.

Uppföljningsmöjligheter

I Sverige finns ett antal register där patienter som behandlas med bempedinsyra skulle kunna följas. Exempel inkluderar Nationella Diabetesregistret, SWEDEHEART och Riksstroke.

Andra marknader

Substansen är inte godkänd på andra marknader.

Troliga framtida försäljningsargument

Det förefaller sannolikt att företaget, utöver det faktum att bempedinsyra har visat sig sänka LDL och andra lipidparametrar, kommer att hålla fram preparatets unika verkningsmekanism och dess lägre risk för muskelrelaterade biverkningar i de kliniska studierna i förhållande till observationella data för statiner. Sannolikt kommer det framhållas att omvandlingen av bempedinsyra till dess aktiva form inte verkar ske i skelettmuskulatur [15]. En annan marknadsföringsstrategi som kanske kommer att framhållas är det faktum att preparatet i studierna varit associerat till en minskning av hsCRP, när kopplingen mellan inflammation och ateroskleros på senaste år diskuterats.

Författare

Astrid Ecorcheville, ST-läkare klinisk farmakologi, Lund
Arne Reimers, PhD, överläkare, spec. i klin. Farmakologi, Lund

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell

Tabell 1: Fas 2-studier		
	NCT-01751984 [7]	NCT01941836[8]
Studietyper	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad	Randomiserad, dubbellblindad multicenterstudie med aktiv kontroll
Antal patienter	56	349
Inklusionskriterier	Män och kvinnor mellan 18 och 80 år med: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkolesterolemi • Muskelrelaterad statinintolerans 	Män och kvinnor mellan 18 och 80 och BMI mellan 18 och 45 kg/m ² med: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkolesterolemi • Muskelrelaterad statinintolerans/ej statinintolerans
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Icke-kontrollerad typ 2 diabetes eller medicinerad med metformin eller tiazolidoner • Typ 1 diabetes • Allvarlig hjärt-kärl händelse under det gångna året • Okontrollerad hypertoni • Kronisk artrit eller atralgi som ej kunde differentieras från myalgi • Okontrollerad hypotyreos • Allvarliga tecken på leverdysfunktion • Allvarliga tecken på njurdysfunktion (inklusive estimerat kreatininclearance <60 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk signifikant kardiovaskulär sjukdom • Typ 1 diabetes • Okontrollerad typ 2 diabetes • Obehandlad hypotyreos • Leversvikt • Njursvikt • Oklara CK-stegring • Behandling med antikoagulatina • Intag av single-run-in placebo mindre än 80% än ordinerad dos. • Behandling med systemiska steroider, metformin cyklosporin, metformin eller tiazolidoner.
Jämförelsearmar	<ul style="list-style-type: none"> • BS i eskalerande dos (60 - 240 mg dagligen) (n=35) • Placebo (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> • BS 120 mg dagligen (n=97) • BS 180 mg dagligen (n=99) • EZE 10 mg dagligen (n=98) • BS120 mg + EZE 10 mg dagligen (n=24) - BS180 mg + EZE 10 mg dagligen (n=22) <p>Grupperna stratifierades på statintoleranta respektive statinintoleranta</p>
Uppföljningstid	8 veckor	12 veckor
Primär utfallsvariabel	Procentuell förändring i LDL från baseline till vecka 8	Procentuell förändring i LDL från baseline till vecka 12 (jämförelse mellan patienter behandlade med bempedinsyra ensamt eller i kombination och ezetimib i monoterapi)

Sekundär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> • Procentuell förändring i icke-HDL, totalkolesterol, HDL, apo(B), apo(A1), fria fettsyror, hsCRP. • Antal personer om uppnådde LDL-mål i respektive arm • procentuell förändring i lipider för v 2, 4, 6 och 8 	<ul style="list-style-type: none"> • dosresponsförhållandet mellan bempedinsyra 120 eller 180 mg och procentuell förändring av LDL i vecka 12 i jämförelse med baseline • jämförelse av procentuell förändringar av LDL från baseline till vecka 12 i grupper med kombinationsbehandling i förhållande till ezetimib monoterapi • procentuell förändring i antal LDL-partiklar, apolipoprotein B total kolesterol icke- HDL, antal HDL-partiklar, apolipoprotein A-I , triglycerider, VLDL, partikelantal och hsCRP, från baseline till vecka 12 i alla behandlingsgrupper
Bortfall	6 patienter av 37 patienter i bempedinsyregruppen 4 patienter av 19 patienter i placebogruppen	40 patienter sammanlagt: <ul style="list-style-type: none"> • BS 120 mg (n=11) • BS 180 mg (n=13) • EZE 10 mg (n=9) • BS 120 mg + EZE 10 mg (n=5) • BS180 mg + EZE 10 mg (n= 2)
Resultat	<p>Placebojusterad förändring i vecka 8 i interventionsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL= -28,7 % (p <0,001) • Icke-HDL =-20,9 % (p< 0,001) • Totalkolesterol =-18,4 % (p< 0,001) • Apo(B) =-15,3 % (p=0,002) • hsCRP = -42% (p=0,002) • TG =-18,7 % (p=0,1) • HDL= -5,8 % (p=0,199) • Apo(A1) =-4,2 % (p=0,25) • Lipoprotein (a) = 0 % (p=0,43) • Fria fettsyror= - 5 % (p=0,95) <p>Placebojusterad förändring vid andra tidpunkter i interventionsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL i vecka 2 =-18 % (p <0,001) • LDL i vecka 4 = -28,5 % (p <0,001) • LDL i vecka 8 =-30 % (p <0,001) <p>I bempedingruppen uppnådde 62% av studiedeltagarna sina LDL-mål, medan inga placebobehandlade gjorde det (p<0,0001).</p>	<p>Procentuell förändring i LDL från baseline till vecka 12 vid monoterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -27% för BS 120 mg (p=0,0008 jmf med EZE) • -30% för BS 180 mg (p<0,0001 jmf med EZE) • -20% för EZE 10 mg. <p>Procentuell förändring i LDL från baseline till vecka 12 i kombinationsterapigrupperna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -43% BS 120 mg +EZE 10 mg • -48% BS 180 mg+ EZE 10 mg <p>(p<0,001 för jämförelsen med EZE monoterapi, båda jämförelser)</p> <p>Större sänkning i LDL partikelantal, apo B, totalkolesterol och icke-HDL vid BS i monoterapi eller kombinationsterapi i jämförelse med monoterapi EZE.</p> <p>Större sänkning av hsCRP i BS 120 mg (-30 %) och BS 180 mg (-40 %) än EZE-monoterapi (-10 %) (p<0,01 för båda jämförelser).</p> <p>Effekt av BS ensamt eller i kombination med EZE på triglycerider, VLDL-partikelantal, HDL-C, HDL-partikelantal, apolipoprotein A-I var av små magnituder.</p>

Medel-LDL vid baseline	Bempedinsyregrupp = 176 mg/dl ± 37 Placebogrupp = 185 mg/dl ± 33	BS 120 mg dagligen = 164 mg/dl ± 28 BS 180 mg dagligen = 166 mg/dl ± 24 EZE 10 mg dagligen = 165 mg/dl ± 25 BS 120 mg + EZE 10 mg dagligen = 162 mg/dl ± 26 BS 180 mg + EZE 10 mg dagligen = 162 mg/dl ± 27
Medel-LDL vid studiens slut	Bempedinsyregrupp = 119,0 mg/dl Placebogrupp = 174,7 mg/dl	BS 120 mg dagligen = 120 mg/dl* BS 180 mg dagligen = 116 mg /dl* EZE 10 mg dagligen = 132 mg /dl * BS 120 mg + EZE 10 mg dagligen = 92 mg/dl* BS 180 mg + EZE 10 mg dagligen = 84 mg/dl *

*Beräknat av rapportförfattaren, ej angivet i publikationen.

Tabell 2: Fas 3-studier

	CLEAR-Tranquility[9]	CLEAR-Serenity[10]
Studietyyp	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie
Antal patienter	269 patienter (88 till placebo)	345 patienter (111 patienter randomiserade till placebo)
Inklusionskriterier	Vuxna män och kvinnor med <ul style="list-style-type: none"> • Statintolerans • Faste-LDL $\geq 2,6$ mmol/L 	Vuxna män och kvinnor med <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkolesterolemi • Statintolerans Stabil dos med annan lipidmodifierande terapi kunde accepteras (inklusive statiner i lågdos).
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Statinbehandling i normaldos inom 4 veckor från screening • Anamnes på klinisk signifikant kardiovaskulär sjukdom under perioden föregående screening. • BMI > 50 kg/m² • fTG ≥ 500 mg/dL • HbA_{1c} ≥ 10 % • Okontrollerad hypotyreos • Renal dysfunktion eller glomerulonefrit • Gastrointestinala tillstånd med försämrad absorption som konsekvens • Oförklarad CK-stegring • Hematologiska eller koagulationsavvikelser • Aktiv malignitet • Behandling med följande före screening: kolestin, fermenterat ris, lomitapid, probenecid, aferes, cyklosporin och PCKS9-inhibitor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardo-/cerebrovaskulär händelse inom 3 månader • Genomgången endovaskulärt/kirurgiskt ingrepp pga perifer arteriell sjukdom inom 3 månader • fTG ≥ 500 mg/dL • renal dysfunktion • BMI ≥ 50 kg/m² • Okontrollerad hypertension • Okontrollerad hypotyroidism • Leversjukdom/-dysfunktion • Gastrointestinala tillstånd med försämrad absorption som konsekvens • Hematologiska eller koagulationsavvikelser • Aktiv malignitet • Oförklarad CK-stegring
Jämförelsearmar	EZE 10 mg + BS 180 mg dagligen mot EZE 10 mg + placebo dagligen	BS 180 mg dagligen mot placebo Patienter substratifierades baserat på behandlingsindikation, baseline LDL, anamnes på diabetes, ålderskategori, ras, kön, BMI-kategori, bakgrundslipidmodifierande terapi.
Uppföljningstid	12 veckor	24 veckor

Primär utfallsvariabel	Procentuell förändring i LDL från baseline till vecka 12.	Procentuell förändring mellan behandlingsgrupperna i LDL från baseline till vecka 12
Sekundär utfallsvariabel	<p>Skillnad i procentuell förändring från baseline till vecka 12 i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ickeHDL • totalkolesterol • apoB • hsCRP • triglycerider • HDL <p>Procentuella och absoluta förändringar från baseline till vecka 4 och 8 i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL • Icke-HDL • Totalkolesterol • Triglycerider • HDL <p>Absoluta förändringar från baseline till vecka 12 i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL • Icke-HDL • Totalkolesterol • Triglycerider • HDL 	<p>Skillnad i procentuell förändring mellan behandlingsgrupperna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Från baseline till vecka 24 i LDL • Från baseline till vecka 12 och 24 non-HDL, totalkolesterol, apoB och hs CRP • Från baseline till vecka 24 i non HDL, totalkolesterol, apoB och hsCRP. • Från baseline till vecka 12 och 24 i triglycerider och HDL. <p>Skillnad i absolut förändring mellan behandlingsgrupperna från baseline till vecka 12 och 24 i LDL</p>
Bortfall	17 patienter i BS-gruppen (9,4 %) 8 patienter i placebogruppen (9,1 %)	58 patienter i BS-gruppen (24.8 %) 18 patienter i placebogruppen (16.2 %)
Resultat	<p>Placebojusterad förändring i vecka 12 i interventionsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL: -28,5 % (95 % KI: -34,4,-22,5%); p<0,001 • Icke-HDL:-23,6 % (±2,8 %); p<0,001 • HDL: -5.9 % (±1,2 %); p=0,002 • Totalkolesterol: -18,0 % (±2,0 %); p<0,001 • apoB: -19,3 % (±2,3 %); p<0,001 • hsCRP: -31,0 %; p<0,001 • Triglycerider : -9,2 % 	<p>Placebojusterad förändring i interventionsgruppen i vecka 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL:-21,4 % (KI -25,1 till -17,7%); p<0,001 • Non-HDL:-17,9 % (KI -21,1 till -14,8%); p oklart • Totalkolesterol: - 14,8 % (KI -17.3 till -12,2%) ; p oklart • apoB: - 15.0 % (KI-18,1 till -11,9%) p oklart • hsCRP: -25,4 % (asymtotiska konfidensgränser -36,9 till -12,7%); <p>Placebojusterad förändring i interventionsgruppen i vecka 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL: - 18,9 % (-23,0, -14,9 %); p<0,001 • Non-HDL: -17,1 % (-20,5,-013,7); p<0,001 • Totalkolesterol: -14,5 (-17,2,0-11,8 %) ; p<0,001

		<ul style="list-style-type: none"> • apoB: -15,5 % (-18,8 till 12,2%); p<0,001 • hsCRP: -27,1 % (asymtotiskt konfidensintervall -40,5 till 13,7%); p<0,001 • HDL: -4,5% (KI -7,5 och -1,6%); p<0,003 <p>Triglycerider verkade öka i båda behandlingsgrupper utan statistisk säkerställd skillnad.</p>
Medel-LDL vid baseline	EZE 10 mg + BS 180 mg dagligen = 129,8 mg/dl EZE 10 mg + placebo dagligen = 123,0 mg/dl	Bempedinsyregruppen = 158,5 mg/dl Placebogruppen = 155,6 mg/dl
	EZE 10 mg + BS 180 mg dagligen = 96,2 mg/dl EZE 10 mg + placebo dagligen = 128,8 mg/dl	Bempedinsyregruppen = 121,0 mg/dl* Placebogruppen = 153,6 mg/dl*

*Beräknat av författaren.

Referenser

- [1] S. E. Gryn and R. A. Hegele, "New oral agents for treating dyslipidemia," (in eng), *Curr Opin Lipidol*, vol. 27, no. 6, pp. 579-584, Dec 2016.
- [2] A. C. Burke and M. W. Huff, "ATP-citrate lyase: genetics, molecular biology and therapeutic target for dyslipidemia," (in eng), *Curr Opin Lipidol*, vol. 28, no. 2, pp. 193-200, Apr 2017.
- [3] (190904). *Ezetimib- Produktresumé*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150917000045&docType=6&scrollPosition=576>
- [4] E. S. Stroes *et al.*, "Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management," *European Heart Journal*, vol. 36, no. 17, pp. 1012-1022, 2015.
- [5] (2014). *Information från läkemedelsverket 5:2014, Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel-behandlingsrekommendation*.
- [6] S. M. Grundy *et al.*, "2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA
Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, no. 24, pp. 3168-3209, Jun 25 2019.
- [7] P. D. Thompson *et al.*, "Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance," (in eng), *J Clin Lipidol*, vol. 9, no. 3, pp. 295-304, May-Jun 2015.
- [8] P. D. Thompson *et al.*, "Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance," (in eng), *J Clin Lipidol*, vol. 10, no. 3, pp. 556-67, May-Jun 2016.
- [9] C. M. Ballantyne *et al.*, "Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study," (in eng), *Atherosclerosis*, vol. 277, pp. 195-203, Oct 2018.
- [10] U. Laufs *et al.*, "Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance," (in eng), *Journal of the American Heart Association*, vol. 8, no. 7, pp. e011662-e011662, 2019.
- [11] C. M. Ballantyne *et al.*, "Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, no. 13, pp. 1154-62, Sep 24 2013.
- [12] M. J. Gutierrez *et al.*, "Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus," (in eng), *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 34, no. 3, pp. 676-83, Mar 2014.
- [13] C. M. Ballantyne *et al.*, "Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy," (in eng), *Am J Cardiol*, vol. 117, no. 12, pp. 1928-33, Jun 15 2016.
- [14] K. K. Ray *et al.*, "Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 380, no. 11, pp. 1022-1032, Mar 14 2019.
- [15] Pinkosky SL *et al.*, "Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis", (in eng), *Nat Commun*, 2016 Nov 28;7:13457. doi: 10.1038/ncomms1345