Paixão pela Inovação.
Compromisso com os Pacientes.

Daiichi-Sankyo

São Paulo, 02 de setembro de 2024

1- Programa CLEAR - evidências de eficácia do ácido bempedoico como monoterapia, isolado ou em combinação livre com outras terapias hipolipemiantes.

O programa global de Fase 3 é robusto incluindo mais de 3.600 pacientes com hipercolesterolemia, múltiplas comorbidades cardiovasculares, terapias hipolipemiantes e alinhado ao uso pretendido. No geral, o programa de Fase 3 para ácido bempedoico, denominado CLEAR, consiste em 6 estudos envolvendo cerca de 17.000 pacientes (Figura 1). Dois desses estudos (Estudo 1002-040 (CLEAR Harmony) e Estudo 1002-047 (CLEAR Wisdom) envolvem cerca de 3.000 pacientes estudados por 52 semanas. **O estudo que avaliou a associação de ácido bempedoico e ezetimiba em único comprimido (FDC) é o estudo 1002-053.** Já o estudo CLEAR OUTCOME teve como objetivo avaliar a redução de eventos cardiovasculares maiores com o ácido bempedoico.

PROGRAMA DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DO ÁCIDO BEMPEDÓICO CONTEMPLA DIVERSAS SITUAÇÕES CLÍNICAS

População	Estudo	Número de pacientes	Duração
Doença cardiovascular aterosclerótica e/ou Hipercolesterolemia familiar heterozigótica Em adição à estatinas	**CLEAR Wisdom** (047): Pacientes de alto risco	779	12 semanas (LDL-C) 52 semanas (segurança)
	CLEAR Harmony (040): Segurança em longo prazo	2.230	52 semanas (segurança) 12 semanas (LDL-C)
	CLEAR Harmony OLE (050): Extensão	1.452	1,5 anos (segurança)
Doença cardiovascular aterosclerótica e/ou Hipercolesterolemia familiar heterozigótica Prevenção primária Dose baixa ou sem estatinas	**CLEAR Serenity** (046): Intolerância à estatina	345	24 semanas (segurança) 12 semanas (LDL-C)
	CLEAR Tranquility (048): Intolerância à estatina + ezetimiba	269	12 semanas (LDL-C)
Doença cardiovascular aterosclerótica e/ou Hipercolesterolemia Familiar heterozigótica ou Prevenção primária Adição à estatina	**Estudo 053**: Ácido Bempedóico+ ezetimiba em único comprimido (n = 382)	382	12 semanas (LDL-C) 12 semanas (segurança)
Avaliação de desfechos cardiovasculares em pacientes em dose baixa de estatinas ou sem estatinas (Intolerantes)	**CLEAR OUTCOME**: Pacientes de alto risco/prevenção primária ou secundária	13.970	40,6 meses (redução de eventos CV maiores)

Figura 1: Programa de desenvolvimento clínico do ácido bempedoico em apresentação livre ou FDC com ezetimiba.

Em cada estudo, a alteração percentual média no LDL-C na Semana 12 foi o desfecho de primário de eficácia, avaliada em 52 semanas em 2 estudos randomizados e controlados (Estudo 1002-040 e Estudo 1002-047), 24 semanas para o Estudo 1002-046 e 12 semanas para o Estudo 1002-048.

A população considerada no programa global CLEAR foi de alto e muito alto risco cardiovascular; LDL-C ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/L) que apresentavam Doença aterosclerótica estabelecida (ASCVD) e/ou Hipercolesterolima Familia Heterozigótica (HeFH), uma alta prevalência de outras fatores de risco de CVD e que estavam recebendo terapia com estatina em dose máxima tolerada. Um adicional de 614 pacientes incluiu aqueles com hipercolesterolemia que tinham um histórico de intolerância à estatina com uma variedade maior de fatores de risco para eventos CV. Os estudos 1002-040 e 1002-047 incluíram pacientes em risco alto e muito alto para eventos cardiovasculares (ASCVD e/ou HeFH) com hiperlipidemia (LDL-C ≥ 70 mg/dL para o Estudo 1002-040 na triagem e ≥ 100 mg/dL para o Estudo 1002-047 na triagem e LDL-C ≥ 100 mg/dL na Semana -1 após o período de adaptação) apesar de já estarem recebendo LMT de base estável, incluindo terapia com estatina maximamente tolerada (que pode ser nenhuma estatina). Nestes estudos de longo prazo 97,2% dos pacientes estavam recebendo estatina e > 50% dos pacientes incluídos estavam recebendo estatinas de alta intensidade.

Estudo 1002-048 (CLEAR Tranquility): Estudo de Fase 3 randomizado e controlado com ácido bempedoico, que comparou o ácido bempedoico ao placebo como terapia complementar à ezetimiba (e nenhuma dose ou dose baixa de estatinas) por 12 semanas.

Estudo 1002-040 (CLEAR Harmony) e Estudo 1002-047 (CELAR Wisdom): Combinação de alto risco/longo prazo do: Análises *post hoc* de subgrupo com uso de terapia de base com ezetimiba de dados compilados de dois estudos de Fase 3 randomizados e controlados com placebo por 52 semanas com ácido bempedoico adicionado a estatinas máximas toleradas com ou sem outra terapia modificadora de lipídeos (LMT) (que poderia incluir ezetimiba).

Estudo 1002-048 (CLEAR Tranquility) e Estudo 1002- 046 (CLEAR Serenity): Combinação de nenhuma dose ou dose baixa de estatina. Análises *post hoc* de subgrupo com uso de terapia de base com ezetimiba de dados compilados de dois estudos de Fase 3 randomizados e controlados com placebo por 12 e 24 semanas com ácido bempedoico em pacientes com intolerância à estatina, onde a dose máxima de estatina foi de nenhuma até doses muito baixas, e a terapia de base com ezetimiba era permitida (Estudo 1002-046) ou terapia de até dose baixa de estatina e de base com ezetimiba era necessária (Estudo 1002-048) em combinação a outras LMT não-estatina.

Os dados desses estudos demonstram claramente a capacidade do ácido bempedoico de atuar como inibidor de síntese de colesterol e de proporcionar reduções clinicamente significativas de LDL-C. Nos estudos de Fase 3, o ácido bempedoico resultou em alterações percentuais em relação ao período basal de -21,4% a -28,5%, em comparação com o placebo, quando administrado com principalmente outras terapias hipolipemiantes, inclusive ezetimiba ou sozinho, e de -17,4% a -18,1% em comparação ao placebo quando administrado com uma estatina máxima tolerada. O ácido

Documento classificado como "4-Confidencial" / Document marked "4-Confidential"

bempedoico produziu também redução estatisticamente significativa e durável de colesterol total, colesterol não-HDL, apo B e proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR). Esses resultados foram consistentes em todos os subgrupos estudados, incluindo idade, sexo, raça, etnia, região, histórico de diabetes, LDL-C no período basal, índice de massa corporal, *status* de HeHF e terapias de base, inclusive ezetimiba. Abaixo uma breve descrição do perfil da população em cada um dos estudos supramencionados.

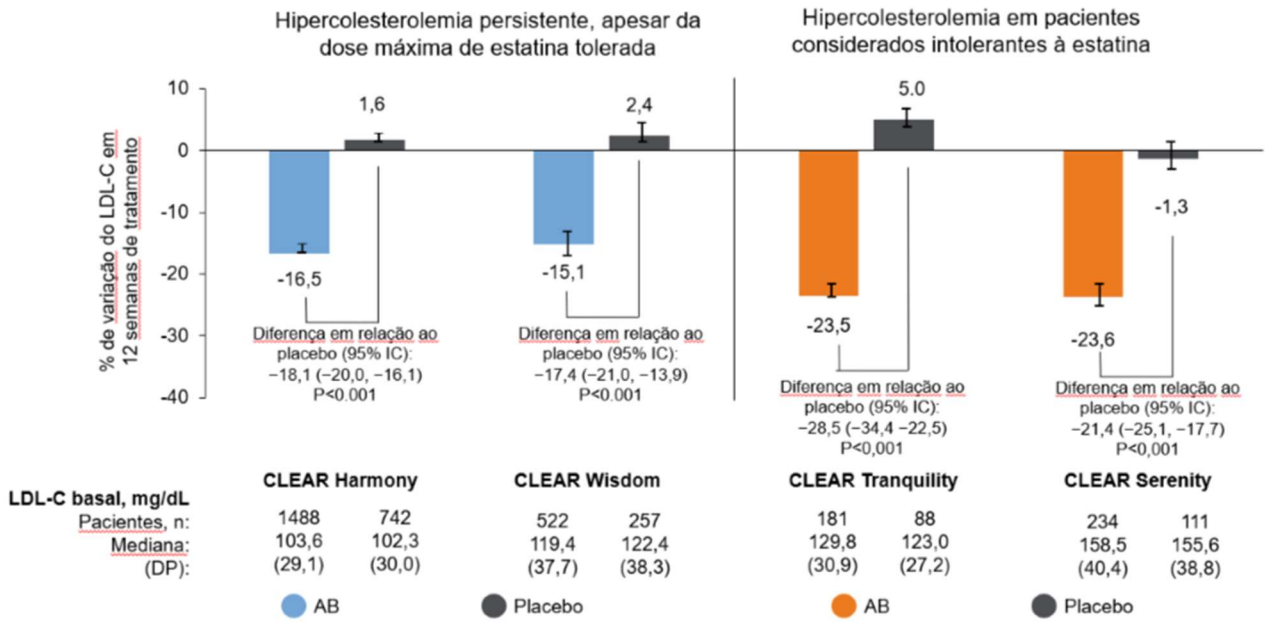

Figura 2: Redução % do LDL-C nos estudos Fase III de ácido bempedoico em pacientes com hipercolesterolemia em dose máxima tolerada de estatina (CLEAR Harmony e CLEAR Wisdom) ou considerados intolerantes a estatinas (Clear Tranquility e Clear Senrenity). **AB,** ácido bempedoico**; IC**, Intervalo de confiança; **LDL-C**, colesterol lipoproteína de baixa densidade cholesterol; **DS**, Desvio Padrão.

Estudo 1002-048 (CLEAR Tranquility): Dentro do programa Fase 3 de ácido bempedoico, podemos destacar o estudo CLEAR Tranquility como evidência adicional ao estudo FDC053, pois 100% dos pacientes estavam em uso de ezetimiba como terapia de base com ezetimiba 10 mg (período de *run-in* de 4 semanas antes da randomização para os grupos de investigação). Os pacientes incluídos não toleraram anteriormente 1 estatina em qualquer dose, onde a dose maximamente tolerada de estatina foi nenhuma ou, no máximo, uma dose diária média não superior à dose inicial mais baixa aprovada. Outras terapias hipolipemiantes sem estatina estáveis além de ezetimiba também eram permitidas, exceto por inibidores de PCSK9.

O tratamento com ácido bempedoico resultou em reduções significativamente maiores do valor basal para médias LS no LDL-C comparado ao placebo: –23,5% vs. 5,0%. A diferença do placebo para as médias LS foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (-28,5%). Dessa forma, a redução de LDL-C foi maior com ácido bempedoico, em comparação ao placebo adicionado à terapia de base

Documento classificado como "4-Confidencial" / Document marked "4-Confidential"

com ezetimiba, confirmando maior eficácia com a combinação (administrada em forma de comprimidos individuais) a pacientes que anteriormente receberam monoterapia com ezetimiba.

Referências:

1. **CLEAR Harmony -** Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032.

2. **CLEAR Serenity -** Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 2;8(7):e011662.

3. **CLEAR Tranquility -** Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:195-203.

4. **CLEAR Wisdom -** Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788.

5. **FDC 1002-053 -** Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ES, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603.

6. **CLEAR Harmony OLE -** Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, Robinson P, Lei L, Ray KK. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). Am J Cardiol. 2022 Jul 1;174:1-11.

7. **CLEAR OUTCOME -** Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.

Documento classificado como "4-Confidencial" / Document marked "4-Confidential"