Paixão pela Inovação.
Compromisso com os Pacientes.

Daiichi-Sankyo

São Paulo, 30 de agosto de 2024

1. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et 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; 27(6): 593–603.

A principal corroboração da eficácia da associação de ácido bempedoico 180mg + ezetimiba 10mg é fornecida pelo estudo **1002FDC-053**, um estudo de 4 braços, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e multicêntrico da FDC em comparação ao ácido bempedoico, ezetimiba e placebo como componentes individuais uma vez ao dia adicionados a um contexto de estatinas máximas toleradas em pacientes com alto risco cardiovascular (CV) e hiperlipidemia.

Os pacientes apresentavam doença coronariana ateroscletórica (ASCVD), Hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) e/ou múltiplos fatores de risco CV subjacentes, e não haviam controlado adequadamente o LDC-L com sua terapia atual com máxima estatina tolerada. O LDL-C na seleção teria que ser ≥ 100 mg/dL para pacientes com ASCVD e/ou HeHF e ≥ 130 mg/dL para pacientes que apresentavam somente múltiplos fatores de risco de CV. Os pacientes elegíveis foram randomizados 2:2:2:1 para receberem a FDC, o ácido bempedoico 180 mg, a ezetimiba 10 mg, ou o placebo, uma vez ao dia por 12 semanas.

A randomização foi estratificada com base na intensidade da estatina no período basal (alta intensidade x outras) e características da doença (ASCVD e/ou HeFH x múltiplos fatores de risco de CV). Somente a atorvastatina 40 mg/dia a 80 mg/dia e a rosuvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia foram consideradas estatinas de alta intensidade; todas as outras estatinas forma consideradas "outras" para finalidades de randomização; a sinvastatina em doses diárias médias ≥ 40 mg foi proibida. Os pacientes precisavam estar em terapia com estatina máxima tolerada com doses estáveis por pelo menos 4 semanas antes da seleção.

A porcentagem de alteração em LDL-C do período basal até a semana 12 foi o desfecho primário. Os principais desfechos secundários incluíram a porcentagem de alteração do período basal até a semana 12 em hsPCR (proteína C reativa de alta sensibilidade), não HDL-C, apo B e colesterol total. Como características da população do estudo, o grupo alocado para a FDC tinha idade média de 62 anos, 62% com Doença aterosclerótica e/ou Hipercolesterolemia familiar e 38% com múltiplos fatores de risco cardiovasculares. A respeito da terapia de base com estatinas, no grupo FDC, 36% dos pacientes estavam em uso de estatina de alta potência, 26% de outra intensidade e 38% sem uso de estatinas.

Na análise de ITT (*Intention to Treat*), a diferença entre a FDC e o placebo em alteração percentual média de LS em LDL-C do período basal até a Semana 12 foi -29,0% (IC de 95%: -36,8%, -21,3%; p < 0,001). Os efeitos máximos de redução de LDL-C foram observados já na semana 4, e a eficácia foi mantida durante o estudo. A diferença na alteração percentual média de LS em LDL-C

com a FDC também foi estatisticamente diferente (p ≤ 0,001) das alterações observadas com o ácido bempedoico (diferença -13,8%) e ezetimiba (diferença -10,5%) sozinhos. Foram observadas também diferenças estatisticamente significativas em comparação ao placebo nos desfechos secundários de de eficácia (hsPCR, não HDL-C, CT e apo B).

Os resultados foram consistentes nas análises de sensibilidade *post hoc*. A diferença entre a FDC e o placebo em alteração percentual média de LS em LDL-C do período basal até a semana 12 foi de -38,0% (IC de 95%: -46,5%, -29,6%; p < 0,001) (Figura 1). Essa diferença na alteração em LDL-C com a FDC também foi estatisticamente diferente (p ≤ 0,001) das alterações observadas com ácido bempedoico (diferença -19%) e ezetimiba (diferença de -13,1%) sozinhos (Figura 1). Foram observadas também diferenças estatisticamente significativas em comparação ao placebo nos principais desfechos de eficácia secundários (Proteína C Reativa de alta sensibilidade - hsPCR, não HDL-C, colesterol total e apo B) (Figura 2e Tabela 1)[1].

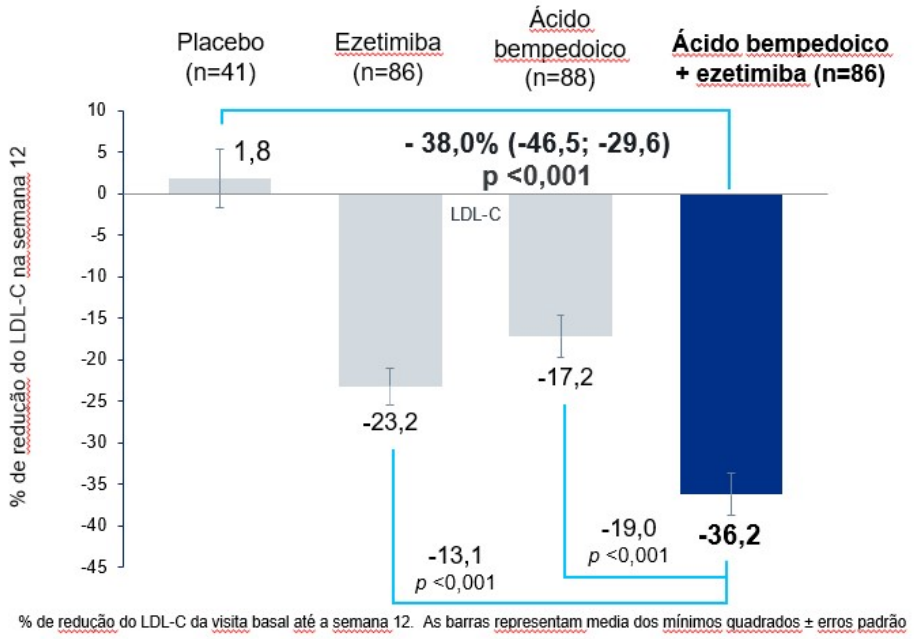

Figura 1: % de redução do LDL-C da visita basal até a semana 12. As barras representam média dos mínimos quadrados ± erros padrão. **AB**, ácido bempedoico; **AB + EZE**, ácido bempedoico + ezetimiba; **FDC**, *Fixed dose combination*; **LDL-C**: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

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

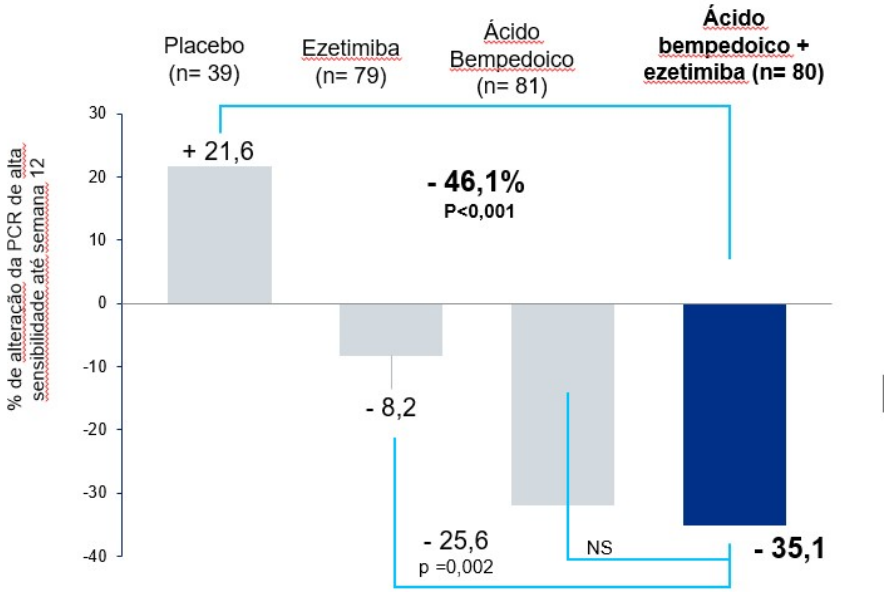

Figura 2: % de variação da hs-PCR da visita basal até a semana 12 por análise não paramétrica (Wilcoxon rank sum test) com estimativa Hodges-Lehmann e intervalos de confiança. **AB**, ácido bempedoico; **AB + EZE**, ácido bempedoico + ezetimiba; **FDC**, *Fixed dose combination*; **LDL-C**: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Parâmetro tratamento	n	Média LS ± SE	Diferença (IC)[a]	P valor
Não-HDL-C				
AB + EZE FDC vs	86	- 31,9 ± 2,2		
Placebo	41	+ 18 ± 3,3	- 33,7 (-43,9, -23,4)	< 0,001[c]
Ezetimibe	86	- 19,9 ± 2,1	- 12,1 (-19,1, -5,0)	< 0,001[d]
Ácido Bempedoico	88	- 14,1 ± 2,2	- 17,8 (-25,1, -10,5)	< 0,001[d]
Colesterol Total				
AB + EZE FDC vs	86	- 26,4 ± 1,9		
Placebo	41	- 0,7 ± 2,5	- 27,1 (- 35,1, -19,1)	< 0,001[c]
Ezetimibe	86	- 16,0 ± 1,6	- 10,4 (- 16,1, - 4,6)	< 0,001[d]
Ácido Bempedoico	88	- 12,1 ± 1,8	- 14,2 (- 20,4, - 8,1)	< 0,001[d]
Apolipoproteína B[b]				
AB + EZE FDC vs	82	- 24,6 ± 2,4		
Placebo	38	+ 5,5 ± 3,0	- 30,1 (- 39,9, - 20,3)	< 0,001[c]
Ezetimibe	84	- 15,3 ± 2,0	- 9,3 (- 16,5, - 2,1)	0,003[d]
Ácido Bempedoico	85	- 11,8 ± 2,2	- 12,8 (- 2,03, -5,3)	< 0,001[d]

Tabela 1: Percentual de variação nos desfechos secundários da visita de base até a semana 12, população *post hoc*.

[a] Intervalo de confiança (I – alpha) percentual; [b] Apolipoproteína B basal definida como valor documentado pré-dose no dia 1; [c] AB+EZE FDC versus placebo. Comparação considerando alpha = 0,01; [d] AB + EZE FDC versus ezetimibe e AB + EZE FDC versus AB. Comparações considerando alpha = 0,02. **AB**, ácido bempedoico, **EZE**, ezetimiba; **FDC**, *Fixed dose combination;* **IC**, Intervalo de confiança; **LDL-C**, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; **HDL**, Lipoproteína de alta densidade; **LS**, *Least-squares*; **SE**, *Standard error*.

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