



Daiichi-Sankyo

CLEAR Harmony-Studie Bempedoinsäure

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Harold E. Bays, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D.,
Narendra D. Lalwani, Ph.D., M.B.A., LeAnne T. Bloedon, M.S., R.D., Lulu R. Sterling,
Ph.D., Paula L. Robinson, M.S., and Christie M. Ballantyne, M.D.,
for the CLEAR Harmony Trial

Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol

The New England Journal
of Medicine 2019
380:1022-1032

CLEAR Harmony-Studie

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Harold E. Bays, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D., Narendra D. Lalwani, Ph.D., M.B.A., LeAnne T. Bloedon, M.S., R.D., Lulu R. Sterling, Ph.D., Paula L. Robinson, M.S., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the CLEAR Harmony Trial*. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Eng J Med 2019;380:1022-1032.

„Je niedriger, desto besser“ – so die Empfehlung der ESC/EAS-Leitlinie für LDL-C, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren.“

Hintergrund

Lipidsenkende Therapien – insbesondere mit Statinen – zählen zu den effektivsten Methoden erhöhte LDL-C-Werte zu senken und somit das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu minimieren¹. Nach den Empfehlungen der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie aus dem Jahr 2019 liegt der Zielwert für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko derzeit bei <70 mg/dl (<1,8 mmol/l), für Patienten mit sehr hohem Risiko bei <55 mg/dl (<1,4 mmol/l).² Besonders Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko können die empfohlenen LDL-C-Zielwerte mit der Statin-Therapie alleine nicht erreichen,^{3,4} weswegen der klinische Bedarf an zusätzlichen lipidsenkenden Therapien groß ist. Bempedoinsäure, ein ATP-Citrat-Lyase-Inhibitor, hat sich als Add-on-Therapie zu Statinen als wirksam erwiesen.⁵⁻⁹

Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das über das Enzym sehr langkettige Acyl-CoA-Synthetase 1 (ACSVL1) aktiviert wird. Die Aktivierung erfolgt spezifisch in der Leber, da ACSVL1 kaum in der Skelettmuskulatur vorhanden ist.¹⁰ In Kurzzeit-Studien konnte bereits seine LDL-C-senkende Wirkung und ein gutes Sicherheitsprofil über 12 Wochen gezeigt werden.⁵⁻⁹

Die vorliegende CLEAR Harmony-Studie (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) untersuchte die Verträglichkeit, Wirksamkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Bempedoinsäure bei Hochrisikopatienten mit einer begleitenden Statin-Therapie in einer maximal verträglichen Dosis über ein Jahr.¹¹

* Eine vollständige Liste aller Prüfarzte der CLEAR Harmony-Studie befindet sich im ergänzenden Appendix, abrufbar auf NEJM.org.

AUF EINEN BLICK – AKTUELLE SITUATION BEI PATIENTEN MIT ERHÖHTEM LDL-C UND HOHEM KARDIOVASKULÄREM RISIKO:

- Statin-Therapie alleine senkt LDL-C oft nicht ausreichend, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.
- LDL-C-Zielwert bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko: < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
- LDL-C-Zielwert bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko: < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
- Zusätzliche lipidsenkende Therapien sind notwendig

Methoden und Patienten

Studiendesign

Bei der CLEAR Harmony-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppen und einer Laufzeit von einem Jahr (52 Wochen). Die Studie wurde an 114 Studienstandorten in 5 Ländern mit insgesamt 2.230 Studienteilnehmern durchgeführt. Bempedoinsäure wurde oral in einer Dosis von 180 mg 1 x täglich verabreicht. Der Fokus der Studie wurde auf Hochrisikopatienten gelegt, die trotz der maximal verträglichen Statin-Therapie LDL-C nicht ausreichend senken konnten.

Primärer Endpunkt der Studie war die allgemeine Sicherheit von Bempedoinsäure, die an die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie Veränderungen in sicherheits-

spezifischen Laborwerten über 52 Wochen festgemacht wurde. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum der ersten Dosisverabreichung bis 30 Tage nach der letzten Dosisverabreichung. Die benannten Endpunkte einschließlich aller schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse cardiac events, MACE) und nicht-MACE-Ereignisse wurden von einem verblindeten und unabhängigen Expertenkomitee beurteilt.

Als sekundäre Endpunkt wurde die Veränderung vom LDL-C-Spiegel nach 12 und 24 Wochen festgelegt. Zusätzlich wurden die Veränderungen weiterer Werte des Lipidstoffwechsels, wie Non-High-density-Lipoprotein (non-HDL-C), Gesamt-Cholesterin, Apolipoprotein B und hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) nach 12 Wochen als sekundäre Endpunkte bestimmt.

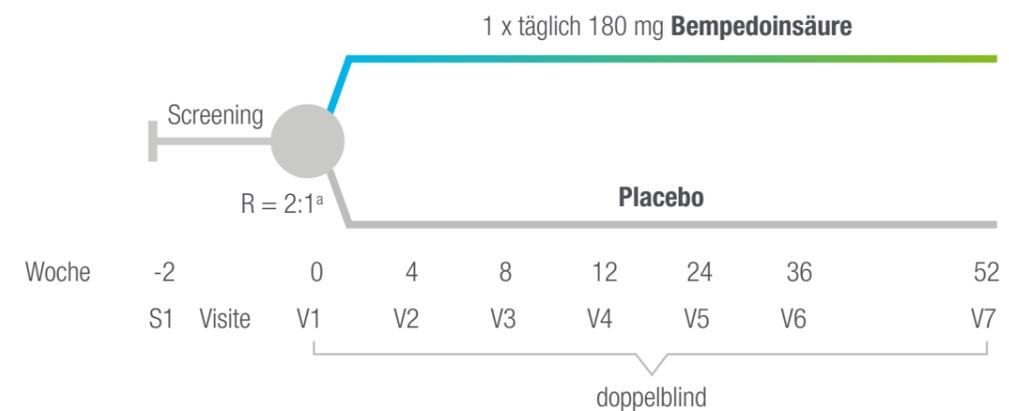


Abbildung 1: Studiendesign CLEAR Harmony-Studie. Modifiziert nach Ray KK et al., 2019¹¹

^aDie Randomisierung (R) erfolgte anhand der Intensität der Hintergrundtherapie mit Statinen (niedrig, mäßig intensiv, hoch) und dem Status der heterozygot familiären Hypercholesterinämie (vorhanden oder abwesend)

AUF EINEN BLICK – STUDIENDESIGN

- Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppen
- Hochrisikopatienten mit ASCVD und/oder HeFH und vorbestehender Hintergrundtherapie mit Statinen bei maximal verträglicher Dosierung
- LDL-C Baseline von ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l)
- Laufzeit: 52 Wochen
- n = 2.230
- Bempedoinsäure vs. Placebo
- Primärer Endpunkt: Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach 52 Wochen
- Sekundäre Endpunkte:
 - Veränderung des Baseline-LDL-C-Wertes nach 12 und 24 Wochen
 - Veränderung der Baseline-Werte von Non-HDL-C, Gesamt-Cholesterin, Apolipoprotein B und hsCRP nach 12 Wochen

Patienten

Die Studie schloss erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) und/oder heterozygot familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) ein, die mindestens 4 Wochen vor der Screening-Phase mit der maximal verträglichen Dosis von Statinen entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie mit weiteren lipidsenkenden Präparaten behandelt wurden. Die Dosishöhe war bei allen Studienteilnehmern mindestens 4 Wochen vor der Screening-Phase unverändert. Zusätzlich musste der LDL-C-Wert trotz Statin-Therapie innerhalb der 2-wöchigen Screening-Phase bei ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) liegen.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Die Randomisierung erfolgte mit insgesamt 2.230 Studienteilnehmern, von denen 1.488 zufällig der Bempedoinsäure-Gruppe und 742 der Placebo-Gruppe zugeordnet wurden. 97,6% der Studienteilnehmer waren mit ASCVD und 3,5% mit HeFH vorbelastet. 6,6% aller Studienteilnehmer wurden mit einer niedrig-dosierten Statin-Therapie behandelt, 43,5% mit einer mäßig intensiven Statin-Therapie und 49,9% mit einer hoch intensiven Statin-Therapie. 7,7% der Teilnehmer nahmen Ezetimib alleine oder in Kombination mit Statinen ein, 3,6% erhielten Fibrate. Der durchschnittliche LDL-C-Wert aller Teilnehmer zur Baseline lag bei $103,2 \pm 29,4$ mg/dl ($2,67 \pm 0,76$ mmol/l).

Sicherheit und Verträglichkeit

Leichte bis mäßige unerwünschte Ereignisse traten – unabhängig von den Ursachen – insgesamt bei 78,5% der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 78,7% der Placebo-Gruppe auf (Tabelle 1). Häufigste unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von $>4\%$ in mindestens einer Patientengruppe waren: Nasopharyngitis, Myalgie, Entzündungen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Arthralgie, Schwindel, Muskelspasmen und Diarrhoe. Die Inzidenz an schwerwiegenden unerwünschten

Hauptausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren die gleichzeitige Einnahme von täglich >40 mg Gemfibrozil oder Simvastatin sowie die Einnahme eines PCSK9-Inhibitors weniger als 4 Wochen vor der Screening-Phase.

Die Randomisierung erfolgte anhand der Intensität der Statin-Therapie (niedrig, mäßig intensiv, hoch) und der An- oder Abwesenheit der HeFH. Die Follow-up-Untersuchungen beinhalteten die Blutentnahme zur Messung von LDL-C sowie weiteren Parametern des Lipidstoffwechsels und wurden in den Wochen 4, 8, 12, 24, 36 und 52 durchgeführt.

Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar (14,5% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 14,0% in der Placebo-Gruppe). Bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten trat häufiger eine Gicht auf (1,2% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 0,3% in der Placebo-Gruppe), die Harnsäure-Werte waren entsprechend in der Bempedoinsäure-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe ($0,73 \pm 1,11$ mg/dl und $-0,06 \pm 0,87$ mg/dl). Ursache der höheren Harnsäure-Werte unter Bempedoinsäure sind Metabolite der Bempedoinsäure und der Harnsäure, die

„Die Kombination von Bempedoinsäure mit einer Statin-Therapie weist ein gutes Verträglichkeitsprofil auf. Bempedoinsäure zeigt als Add-on eine vergleichbare Verträglichkeit zu Placebo“

um denselben Transporter in der Niere konkurrieren. Bei Placebo trat ein neu manifestierter Diabetes mellitus oder eine Verschlechterung des vorhandenen Diabetes häufiger auf (3,3% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 5,4% in der Placebo-Gruppe). Insgesamt war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen unabhängig von der Intensität der begleitenden Statin-Therapie.

Keine vermehrten muskulären Nebenwirkungen

Die Inzidenz an muskulären Nebenwirkungen wie Myalgie und Muskelschwäche (Myalgie: 6,0% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 6,1% in der Placebo-Gruppe; Muskelschwäche: 0,6% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 0,5% in der Placebo-Gruppe) war in beiden Gruppen gleich häufig.

Parameter	Bempedoinsäure (n = 1.488)	Placebo (n = 742)	p-Wert*
UE, n (%)			
Jegliches UE	1.167 (78,5)	584 (78,7)	0,91
Schwerwiegende UEs	216 (14,5)	104 (14,0)	0,80
Studienabbruch wegen UE	162 (10,9)	53 (7,1)	0,005
Tod	13 (0,9)	2 (0,3)	0,17
Adjudizierte größere kardiovaskuläre Ereignisse	68 (4,6)	42 (5,7)	0,30
Adjudizierte schwere kardiovaskuläre Ereignisse, n (%)			
Kardiovaskulär bedingte Todesursachen	6 (0,4)	1 (0,1)	0,44
Nichttödlicher Myokardinfarkt	19 (1,3)	13 (1,8)	0,45
Nichttödlicher Schlaganfall	5 (0,3)	2 (0,3)	1,00
Koronare Revaskularisierung	38 (2,6)	24 (3,2)	0,41
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	14 (0,9)	11 (1,5)	0,29

Tabelle 1: Verträglichkeit von Bempedoinsäure: Unerwünschte Ereignisse

Daten zeigen Ereignisse zwischen der ersten Verabreichung und 30 Tage nach der letzten Verabreichung.

* P-Werte sind ohne Anpassungen für Mehrfachvergleiche angegeben und dienen ausschließlich deskriptiven Zwecken. P-Werte für die jeweiligen Anteile wurden mit einem zweiseitigen exakten Fisher-Test berechnet; p-Werte für Veränderungen nach der Baseline wurden mittels t-Test nach Welch berechnet. Modifiziert nach Ray KK et al., 2019¹¹

Studienabbrüche und Todesfälle

Studienabbrüche aufgrund berichteter unerwünschter Ereignisse waren in der mit Bempedoinsäure behandelten Gruppe höher als bei Placebo (10,9% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 7,1% in der Placebo-Gruppe), jedoch nicht kausal durch die Therapie bedingt. Die Zusatztherapie mit Bempedoinsäure führte nicht zu einem Anstieg von Studienabbrüchen aufgrund berichteter muskulärer Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo (2,1% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 1,9% in der Placebo-Gruppe).

Unter Bempedoinsäure traten insgesamt 13 Todesfälle auf, 5 krebbsbedingt, 5 kardiovaskulär bedingt, außerdem 3 wegen einer Sepsis (0,9% in der Bempedoinsäure-Gruppe und 0,3% in der Placebo-Gruppe). Krebsbedingte Todesfälle traten vergleichsweise früh im Studienverlauf auf und waren daher sehr wahrscheinlich schon vor Studienbeginn manifest. Zudem zeigten sich keine Unterschiede im Auftreten nicht-tödlicher Neoplasien.

Die Langzeitverträglichkeit von Bempedoinsäure wird aktuell in der offenen Erweiterungsstudie CLEAR Harmony OLE über weitere 1,5 Jahre hinweg untersucht.

Wirksamkeit – Reduktion LDL-C

Die Add-on-Therapie mit Bempedoinsäure zusätzlich zu einer vorbestehenden lipidsenkenden Therapie führte zu einer Sen-

kung von LDL-C um 19,2 mg/dl (0,5 mmol/l) nach 12 Wochen gegenüber einem Anstieg von LDL-C unter Placebo-Gabe um 0,1 mg/dl. Bempedoinsäure konnte als Zusatztherapie den LDL-C-Wert im Vergleich zu Placebo um zusätzliche 18,1% senken (Woche 12; 95% KI, $p < 0,001$) (Abbildung 1).

Bempedoinsäure beeinflusste auch weitere Werte des Lipidstoffwechsels günstig. So konnten Non-HDL-C (-13,3%), Gesamt-Cholesterin (-11,1%), Apolipoprotein B (-11,9%) und hsCRP (-21,5%) signifikant im Vergleich mit Placebo reduziert werden: (95% KI, $p < 0,001$ für alle Vergleiche).

Der LDL-C-senkende Effekt von Bempedoinsäure war auch im langfristigen Therapieverlauf bis Woche 52 zu beobachten (Abbildung 2). Dabei war die Wirksamkeit unabhängig von der Art und Intensität der begleitenden lipidsenkenden Hintergrundtherapie und von verschiedenen Patientencharakteristika mit Ausnahme des Geschlechts: Bempedoinsäure erwies sich bei Frauen wirksamer als bei Männern.

Post-hoc-Analysen zeigten, dass Veränderungen der Art und Intensität der lipidsenkenden Hintergrundtherapie, die nach der Randomisierung erfolgten, den LDL-C-senkenden Effekt von Bempedoinsäure nicht wesentlich beeinflussten.

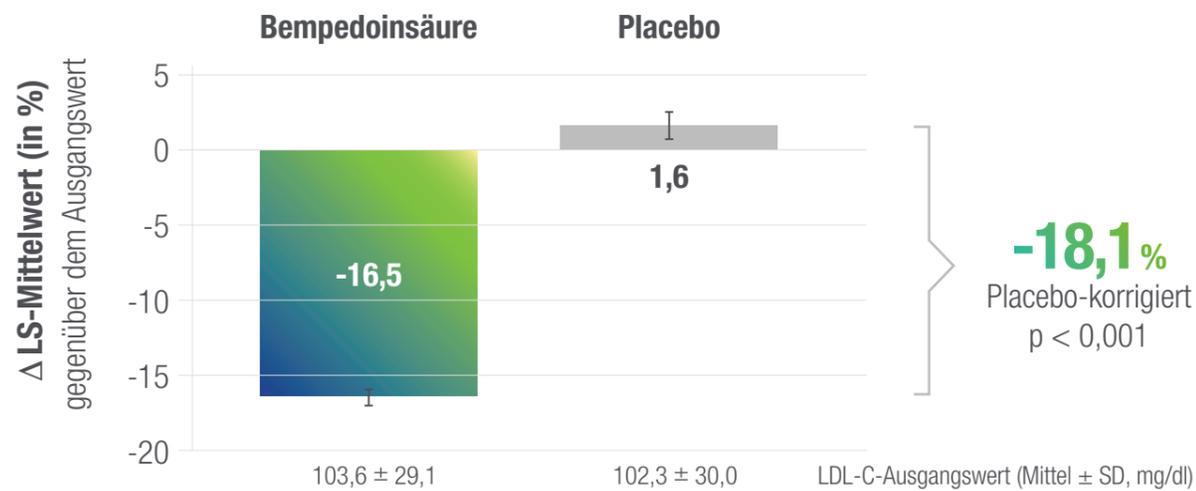


Abbildung 2: Veränderung der LDL-C-Werte durch Bempedoinsäure vs. Placebo nach 12 Wochen. Modifiziert nach Ray KK et al., 2019¹¹

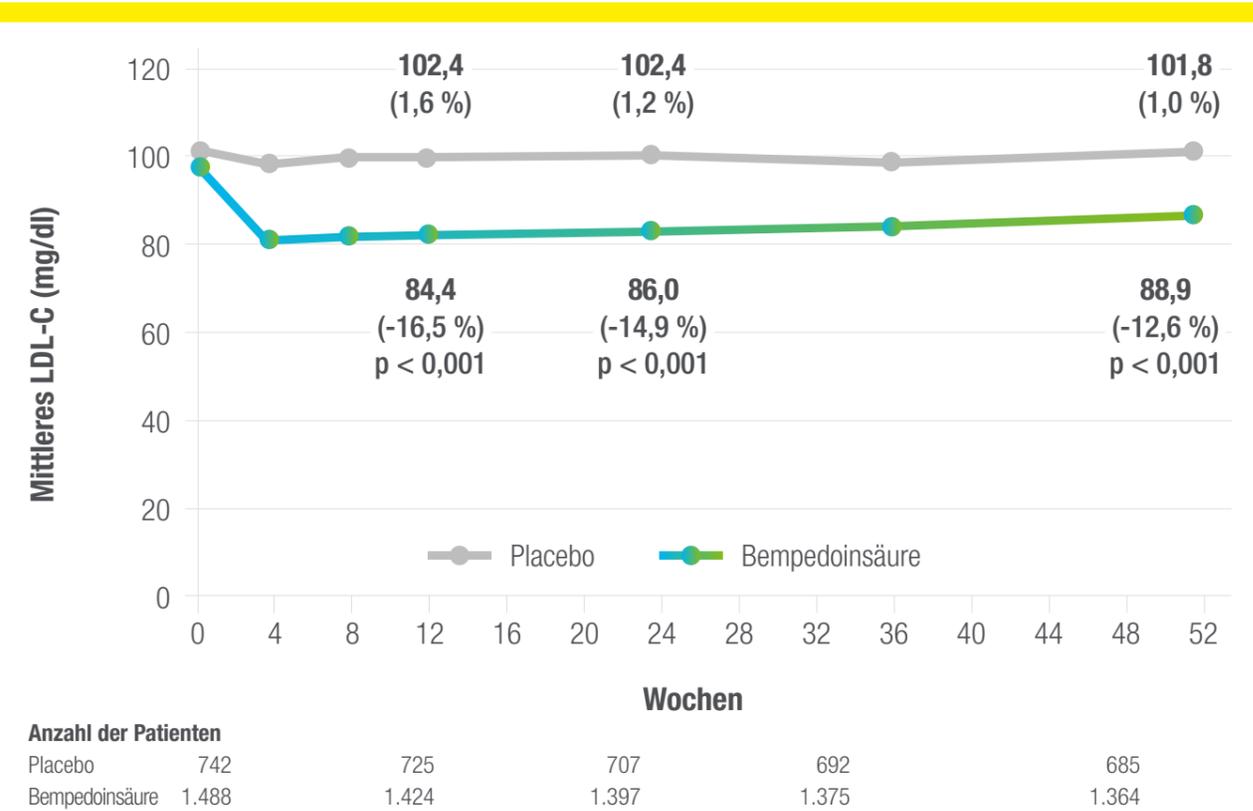


Abbildung 3: Veränderung der LDL-C-Werte durch Bempedoinsäure vs. Placebo über 52 Wochen. Modifiziert nach Ray KK et al., 2019¹¹

AUF EINEN BLICK – FAZIT

- Die Kombination von Bempedoinsäure mit einer Statin-Therapie weist ein gutes Verträglichkeitsprofil auf; die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen ist mit derjenigen von Placebo vergleichbar.
- Aufgrund des Fehlens der ACSVL1 (sehr langkettigen Acyl-CoA-Synthetase 1) in Skelettmuskelzellen ist die Inzidenz an muskulären Nebenwirkungen unter Bempedoinsäure im Vergleich mit Placebo nicht erhöht.
- Die Add-on-Therapie mit Bempedoinsäure führte zu einer signifikanten Senkung von LDL-C um zusätzliche 18,1% im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen; weitere Parameter des Lipidstoffwechsels wie Non-HDL-C, Gesamt-Cholesterin, Apolipoprotein B und hsCRP konnten ebenfalls signifikant gesenkt werden.
- Die Wirksamkeit von Bempedoinsäure war unabhängig von der Art oder Intensität der lipidsenkenden Hintergrundtherapie.
- Bempedoinsäure als wirksame und gut verträgliche Add-on-Therapie zu Statinen.

Referenzen

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; 41: 111-188.
3. Danese MD, Gleeson M, Kutikova L, et al. Management of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular events in the UK: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e013851.
4. Steen DL, Khan I, Ansell D, Sanchez RJ, Ray KK. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines. *BMJ Open* 2017; 7: e013255.
5. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1154-1162.
6. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 295-304.
7. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, et al. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1928-1933.
8. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 556-567.
9. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195-203.
10. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457.
11. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-1032.

Fachinformation:

