

Daiichi-Sankyo

FDC-Studie Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib

Erweiterung des klinischen Studien-
programms CLEAR für die Fixkombination
aus Bempedoinsäure und Ezetimib

Christie M. Ballantyne, Ulrich Laufs, Kausik K. Ray, Lawrence A. Leiter, Harold E. Bays,
Anne C. Goldberg, Erik Sg. Stroes, Diane MacDougall, Xin Zhao, Alberico L. Catapano

Bempedoic acid plus ezetimibe
fixed-dose combination in patients with
hypercholesterolemia and high CVD
risk treated with maximally tolerated
statin therapy

FDC-Studie

Christie M. Ballantyne, Ulrich Laufs, Kausik K. Ray, Lawrence A. Leiter, Harold E. Bays, Anne C. Goldberg, Erik Sg. Stroes, Diane MacDougall, Xin Zhao, Alberico L. Catapano. 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.

„Bempedoinsäure und Ezetimib vermitteln beide eine vermehrte Expression von LDL-C-Rezeptoren – allerdings über unterschiedliche Wirkmechanismen.“

Hintergrund

In den letzten drei Jahrzehnten konnte die pharmakologisch herbeigeführte Lipidsenkung das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Hypercholesterinämie reduzieren.¹ Allerdings können viele Patienten ihren LDL-C-Spiegel nicht ausreichend senken – trotz verschiedenster lipidsenkender Therapien, etwa mit Statinen, Ezetimib und Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren.²⁻⁵ Besonders Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) und/oder heterozygot familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) verbleiben häufig bei dauerhaft erhöhten LDL-C-Werten und folglich einem hohen kardiovaskulären Risiko.^{6,7} Daher sind zusätzliche Therapieoptionen zur weiteren LDL-C-Senkung dringend notwendig.

Bempedoinsäure ist ein first-in-class, oraler, einmal täglich einzunehmender ATP-Citrat-Lyase(ACL)-Inhibitor und hemmt

die Cholesterin-Biosynthese¹³. Dies führt zur vermehrten Expression von LDL-C-Rezeptoren v. a. in der Leber, wodurch mehr Cholesterin aus dem Blut aufgenommen werden kann.⁶ Bempedoinsäure hat sich als Monotherapie oder zusätzlich zu einer Statin-basierten Vortherapie in der Vergangenheit bereits als signifikant wirksam erwiesen⁸⁻¹¹. Auch andere lipidsenkende medikamentöse Therapien wie Statine oder Ezetimib führen zu einer LDL-C-Senkung^{1,12} – allerdings über andere Ansatzpunkte: Während Statine ein Enzym innerhalb der Cholesterin-Biosynthese, nämlich unterhalb des Wirkansatzes von Bempedoinsäure, blockieren, hemmt Ezetimib die Absorption von Cholesterin aus dem Darm in die Leber. Die Kombination zweier sich ergänzender, jedoch unterschiedlicher Wirkmechanismen bildete eine starke Rationale für die Entwicklung einer Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib.

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

- Trotz vieler lipidsenkender, medikamentöser Therapien (z. B. Statine, Ezetimib, PCSK9) kann LDL-C und damit einhergehend das kardiovaskuläre Risiko vieler Patienten oft nicht ausreichend gesenkt werden.
- Bempedoinsäure hat sich als Monotherapie oder zusätzlich zu einer Statintherapie bereits als signifikant wirksam erwiesen.
- Die Kombination verschiedener, sich ergänzender Wirkmechanismen könnte ein Ansatzpunkt für neue Therapien sein, um LDL-C bei Patienten zu senken, bei denen bisherige Therapien keine Kontrolle von LDL-C erzielen konnten.

Methoden und Patienten

Studiendesign

Bei der FDC-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer Laufzeit von Oktober 2017 bis Juli 2018. Die Studie wurde an 78 Studienstandorten in den USA mit insgesamt 382 Studienteilnehmern durchgeführt. Weitere Details zum Studiendesign sind in Abbildung 1 dargestellt.

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung von LDL-C nach 12 Wochen.

Als sekundäre Endpunkte wurden die prozentualen Veränderungen von hochsensitivem C-reaktivem Protein (hsCRP), Non-High-density-Lipoprotein (Non-HDL-C), Gesamt-Cholesterin und Apolipoprotein B nach 12 Wochen festgelegt.

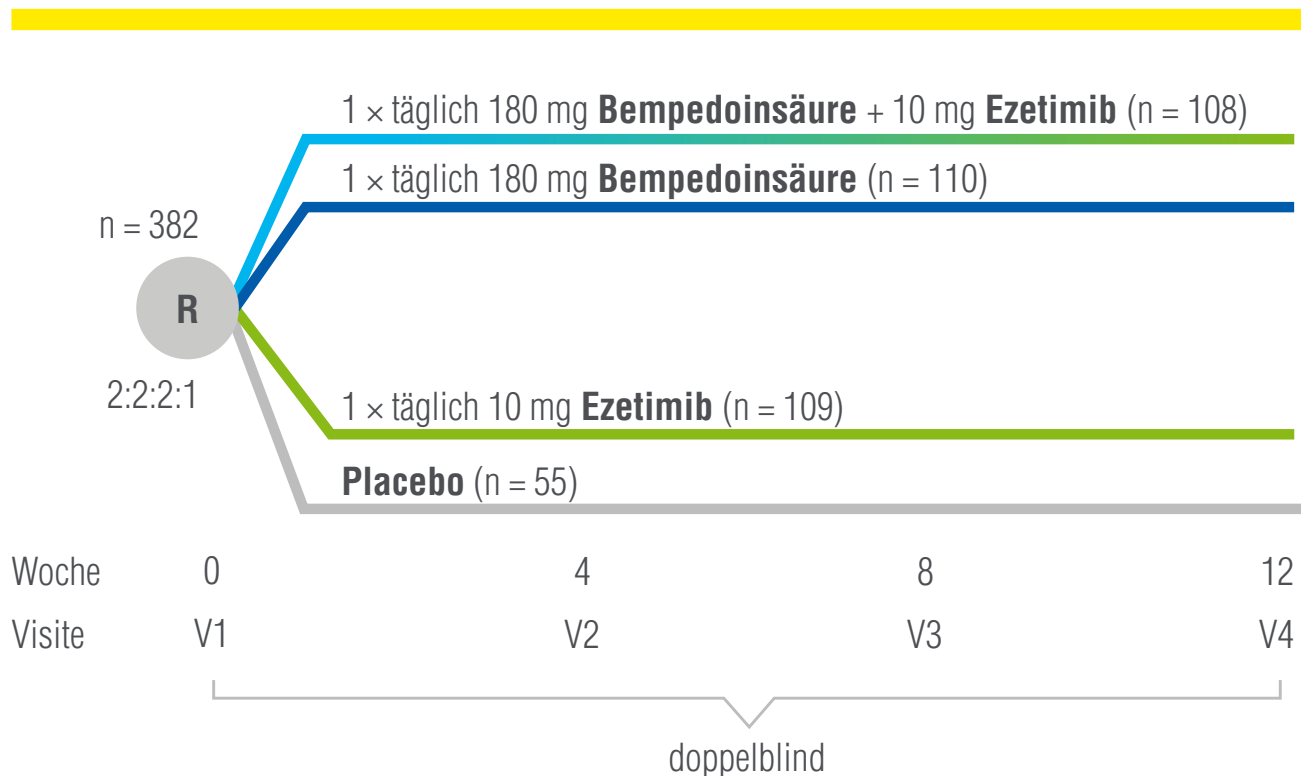


Abbildung 1: Studiendesign FDC-Studie.

R = Randomisierung

Modifiziert nach Ballantyne CM et al., 2020¹⁴

Patienten

In die Studie wurden erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit hohem kardiovaskulärem Risiko aufgrund von ASCVD, HeFH oder mehrfachen kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen. Die LDL-C-Werte mussten trotz maximal verträglicher Dosierung einer Statin-Therapie bei ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) bei Patienten mit ASCVD und/oder HeFH liegen und bei ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) bei Patienten ohne ASCVD aber mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. Die maximal verträgliche Statin-Dosis wurde vom Prüfarzt festgelegt und enthielt auch nicht-täglich-dosierte Statin-Therapien oder kein Statin.

Hauptausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren:

- Triglycerid-Werte von ≥ 500 mg/dl (5,6 mmol/l)
- Ein Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 40 kg/m²
- Ein kürzliches kardiovaskuläres oder zerebrovaskuläres Ereignis (innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening) oder andere klinisch relevante Erkrankungen, die eine Studienteilnahme beeinträchtigen könnten
- Die Einnahme von: Kortikosteroiden, täglich ≥ 40 mg Simvastatin, Fibraten, Niacin und deren Derivate, Sequestriermittel für Gallensäure, PCSK9-Inhibitoren, Mipomersen, Lomatipid, Cholesterinester-Transferprotein-Inhibitoren und Produkten, die rot fermentierten Reis enthalten
- Apherese-Termine während oder zu bestimmten Zeitpunkten vor Studienbeginn

AUF EINEN BLICK – STUDIENDESIGN

- Randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie
- Hochrisikopatienten mit ASCVD, HeFH oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und vorbestehender Hintergrundtherapie mit Statinen bei maximal verträglicher Dosierung
- LDL-C zu Baseline: ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) bei Patienten mit ASCVD oder HeFH
- LDL-C zu Baseline: ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,4$ mmol/l) bei Patienten ohne ASCVD/HeFH aber mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren
- $n = 382$
- Vier Untersuchungsgruppen:
 1. Fixkombination aus Bempedoinsäure + Ezetimib (BA + EZE FDC)
 2. Bempedoinsäure als Monotherapie (BA)
 3. Ezetimib als Monotherapie (EZE)
 4. Placebo
- Primärer Endpunkt: prozentuale Veränderung von LDL-C nach 12 Wochen
- Sekundäre Endpunkte: prozentuale Veränderung der Baseline-Werte von hsCRP, Non-HDL-C, Gesamt-Cholesterin, Apolipoprotein B nach 12 Wochen

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Die Randomisierung erfolgte mit insgesamt 382 Studienteilnehmern, von denen 108 zufällig der Gruppe Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib (BA + EZE FDC-Gruppe), 110 der Bempedoinsäure-Gruppe, 109 der Ezetimib-Gruppe und 55 der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden. Insgesamt schlossen 88,5 % der Studienteilnehmer die Studienbehandlung ab. Die Abbruchraten der Studienbehandlung waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Drei Studienstandorte wurden aus der Studie aufgrund von Datenmissbrauchs-Vorwürfen ausgeschlossen, wodurch die Post-hoc-Analysen zur Wirksamkeit nur Daten von 301 Teilnehmern enthalten. Ein Studienteilnehmer aus der BA + EZE FDC-Gruppe erhielt versehentlich keinen Wirkstoff und wurde daher aus den Sicherheitsanalysen ausgeschlossen.

62,5 % der Studienteilnehmer waren mit ASCVD und/oder HeFH vorbelastet, Bluthochdruck ($> 80\%$) und Diabetes mellitus ($> 40\%$) waren prävalente Begleiterkrankungen. Der mittlere LDL-C-Wert lag bei ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) trotz begleitender Statin-Therapie in hoher Dosierung (34,6 %), anderweitiger Dosierung (30,2 %) oder ohne Statine (35,2 %).

Wirksamkeit

LDL-C

Der LDL-C-senkende Effekt von BA + EZE FDC war nach 12 Wochen signifikant höher als in der Placebo-, Bempedoinsäure- und der Ezetimib-Gruppe ($p < 0,001$ für alle Vergleiche). Die Ergebnisse der Untersuchungsgruppen sind in Abbildung 2 näher dargestellt.

„Die Fixkombination BA + EZE FDC zeigte einen signifikanten LDL-C-senkenden Effekt unabhängig von der Intensität der vorbestehenden Statin-Therapie.“

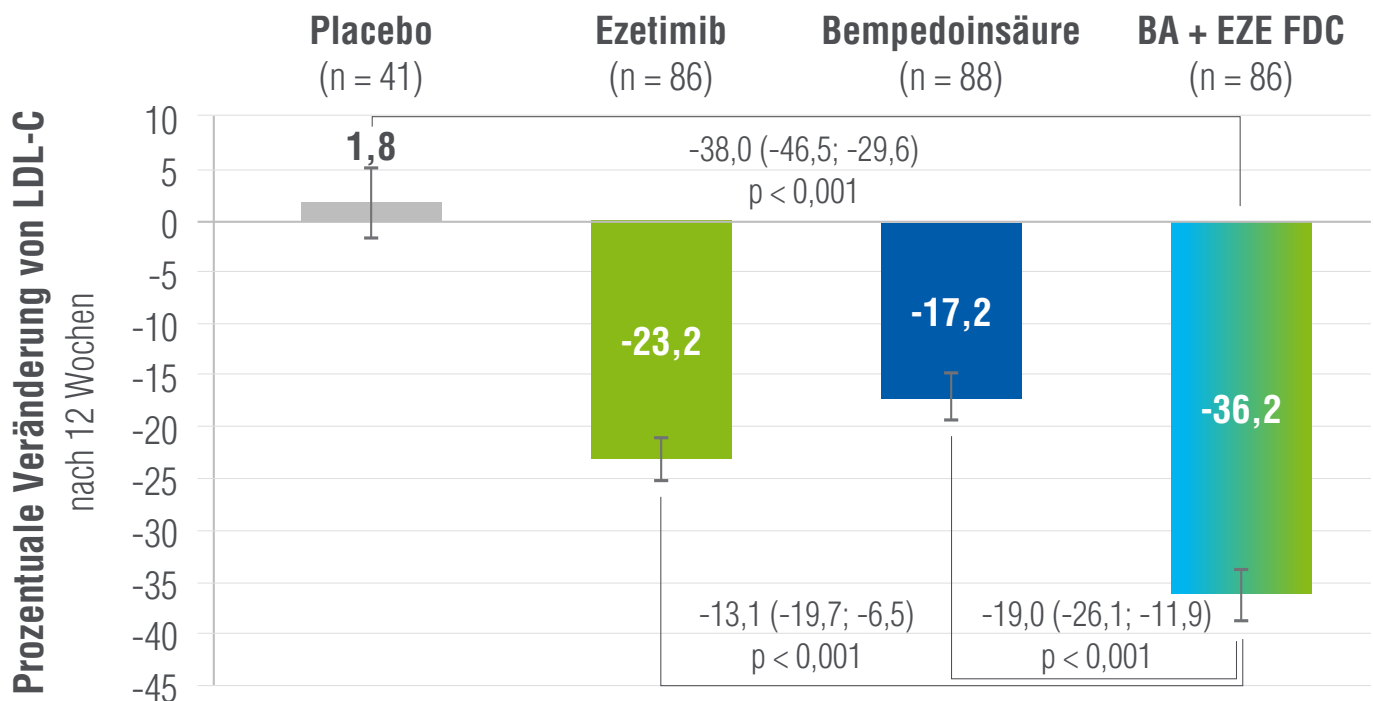


Abbildung 2: Prozentuale Veränderung von LDL-C nach 12 Wochen; Post-hoc-Population.
 BA + EZE FDC = Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
 Modifiziert nach Ballantyne CM et al., 2019¹⁴

LDL-C-Senkung in den Subgruppen

Der LDL-C-senkende Effekt der Gruppe Fixkombination BA + EZE FDC zeigte sich konsistent in allen Subgruppen, mit dem größten Effekt verglichen mit Placebo ($p < 0,001$). Der lipid-senkende Effekt zeigte sich darüber hinaus unabhängig von der Intensität der vorbestehenden Statin-Therapie: BA + EZE FDC senkte LDL-C in allen Statin-Intensitäts-Subgruppen. Über ein Drittel der Studienteilnehmer waren mit einer hochintensiven Statin-Therapie behandelt; BA + EZE FDC führte in dieser Untergruppe zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von 38,9%. In Patienten, die wegen ihrer Statin-Intoleranz nicht mit Statinen behandelt wurden, zeigte BA + EZE FDC eine LDL-C-Senkung von 38,8%.

Sekundäre Endpunkte

Die Veränderung der hsCRP-Werte im Studienverlauf sind in Abbildung 3 dargestellt, wobei die Fixkombination BA + EZE FDC den größten hsCRP-senkenden Effekt zeigte. Außerdem zeigte sich in der BA + EZE FDC-Gruppe eine stärkere Senkung von Non-HDL-C, Gesamt-Cholesterin und Apolipoprotein B verglichen mit Placebo ($p < 0,001$), Bempedoinsäure ($p < 0,001$) und Ezetimib ($p \leq 0,003$).

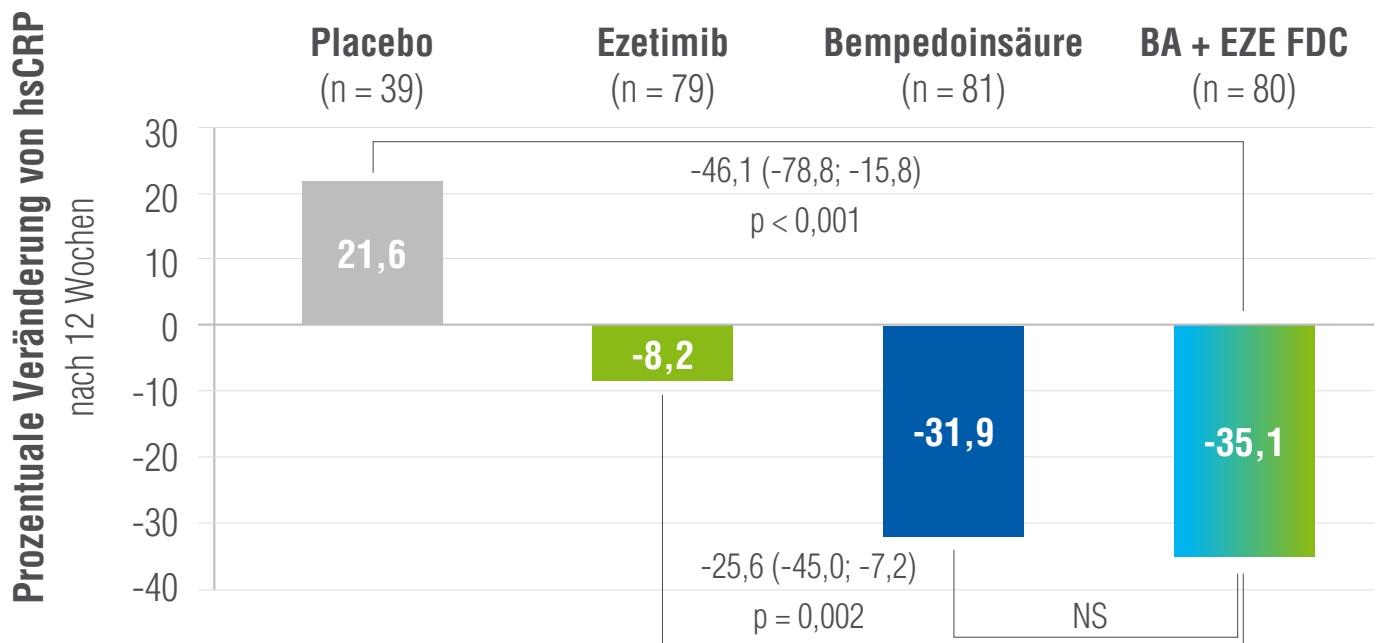


Abbildung 3: Prozentuale Veränderung von hsCRP nach 12 Wochen; Post-hoc-Population. Daten sind als Mittelwerte dargestellt, Unterschiede zwischen den Gruppen als prozentuale Konfidenzintervalle. Der Vergleich von BA + EZE FDC versus Placebo erfolgte mit $\alpha = 0,01$, die Vergleiche von BA + EZE FDC versus Ezetimib und BA + EZE FDC und Bempedoinsäure mit $\alpha = 0,02$. BA + EZE FDC = Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib; hsCRP = hochsensitives C-reaktives Protein; NS = nicht signifikant
 Modifiziert nach Ballantyne CM et al., 2019¹⁴

Sicherheit

Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse wurden von 176 Studienteilnehmern (58,7 %) berichtet, wobei die Inzidenzen in der BA + EZE FDC- und der Bempedoinsäure-Gruppe höher waren als in der Placebo- und der Ezetimib-Gruppe. Einzelne unerwünschte Ereignisse traten insgesamt selten auf (< 7 % pro Behandlungsgruppe) und waren im Allgemeinen gering bis mäßig ausgeprägt. Insgesamt traten während der Studie keine schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse oder unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang auf. Alle Details hierzu sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei der Analyse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise von BA + EZE FDC gegenüber der Monotherapie mit Bempedoinsäure oder Ezetimib beobachtet. Muskuläre Nebenwirkungen waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Ergebnisse zur Sicherheit in der Post-hoc-Population waren konsistent mit den Ergebnissen aus der Sicherheits-Population.

„Die Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib weist ein gutes Verträglichkeitsprofil auf: Es wurden keine neuen Sicherheitsbefunde im Vergleich zur Monotherapie mit Bempedoinsäure oder Ezetimib und Placebo gefunden.“

Parameter	BA + EZE FDC (n = 85)	Bempedoinsäure (n = 88)	Ezetimib (n = 86)	Placebo (n = 41)
Übersicht über UEs, % (n)				
Jegliches therapiassoziiertes UE	62,4 (53)	65,9 (58)	54,7 (47)	43,9 (18)
Schwerwiegende UEs	9,4 (8)	8,0 (7)	10,5 (9)	2,4 (1)
Mit der Prüfmedikation assoziierte UEs	15,3 (13)	13,6 (12)	10,5 (9)	9,8 (4)
Studienabbruch wegen UE	8,2 (7)	10,2 (9)	11,6 (10)	4,9 (2)
Tod durch UE	0	0	0	0
Allgemeine UEs, % (n)				
Harnwegsinfekt	5,9 (5)	3,4 (3)	2,3 (2)	2,4 (1)
Nasopharyngitis	4,7 (4)	6,8 (6)	4,7 (4)	0
Obstipation	4,7 (4)	0	2,3 (2)	0
Rückenschmerzen	3,5 (3)	3,4 (3)	2,3 (2)	4,9 (2)
Fatigue	3,5 (3)	2,3 (2)	1,2 (1)	0
Infekt der oberen Atemwege	3,5 (3)	1,1 (1)	0	0
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	3,5 (3)	1,1 (1)	0	0
Erhöhte Harnsäure im Blut	3,5 (3)	1,1 (1)	0	0
Bronchitis	3,5 (3)	0	3,5 (3)	0
Kopfschmerzen	2,4 (2)	3,4 (3)	1,2 (1)	2,4 (1)
Arthralgie	1,2 (1)	4,5 (4)	3,5 (3)	2,4 (1)
Hypertonie	1,2 (1)	3,4 (3)	2,3 (2)	0
Akuter Myokardinfarkt	1,2 (1)	2,3 (2)	3,5 (3)	0
Dyspnoe	0	0	1,2 (1)	4,9 (2)
Muskelerkrankungen, % (n)				
Muskelkrämpfe	2,4 (2)	1,1 (1)	4,7 (4)	0
Muskelschwäche	0	0	0	2,4 (1)
Myalgie	2,4 (2)	5,7 (5)	2,3 (2)	2,4 (1)
Schmerzen in den Extremitäten	2,4 (2)	2,3 (2)	1,2 (1)	2,4 (1)
Laborbefunde				
ALT oder AST > 3 × ULN, % (n) ^a	1,2 (1)	0	0	0
Kreatinkinase > 5 × ULN, % (n) ^a	0	0	0	0
Veränderung Kreatinin, µmol/l ^b	2,0 ± 10,2	5,6 ± 11,7	2,7 ± 17,4	-0,9 ± 8,3
Veränderung Harnsäure, µmol/l ^b	36,9 ± 67,2	51,7 ± 65,6	3,0 ± 46,0	-8,9 ± 47,6

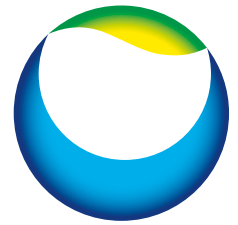
Tabelle 1: Sicherheitsrelevante Parameter und unerwünschte Ereignisse, Post-hoc-Population

^a Patienten mit wiederholt und bestätigt erhöhter Aminotransferase oder Kreatinkinase.

^b Daten zeigen Veränderungen von der Baseline bis Woche 12 als Mittelwerte ± Standardabweichung.

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BA + EZE FDC = Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = obere Grenze des Normalbereichs

Modifiziert nach Ballantyne CM et al., 2019¹⁴



Daiichi-Sankyo

AUF EINEN BLICK – FAZIT

- Die Fixkombination aus 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib (BA + EZE FDC) führte bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko zu einer signifikanten LDL-C-Reduktion von 38,0% sowie einer hsCRP-Reduktion von 46,0% gegenüber Placebo. Auch Non-HDL-C, Gesamt-Cholesterin und Apolipoprotein B konnten signifikant gesenkt werden.
- Die Fixkombination BA + EZE FDC zeigte einen signifikanten LDL-C-senkenden Effekt unabhängig von der Intensität der vorbestehenden Statin-Therapie.
- BA + EZE FDC weist ein gutes Verträglichkeitsprofil auf; die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen war mit denjenigen der anderen aktiven Behandlungsgruppen vergleichbar. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise verglichen mit Bempedoinsäure oder Ezetimib als Monotherapie beobachtet.
- Die Wirksamkeit von BA + EZE FDC zeigte sich konsistent über alle Subgruppen und unabhängig von der Intensität der begleitenden Statin-Therapie
- Die Fixkombination aus 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib könnte eine potenzielle Therapieoption für nicht kontrollierte Patienten, die ihren LDL-C-Wert durch eine Statin-Therapie allein nicht ausreichend senken können, darstellen.

Referenzen

1. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316:1289–1297.
2. Menzin J, Aggarwal J, Boatman B, et al. Ezetimibe use and LDL-C goal achievement: a retrospective database analysis of patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease or probable heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23:1270–1276.
3. Arca M, Ansell D, Aversa M, et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: insights from Italian general practice. *Atherosclerosis* 2018; 271: 120–127.
4. Ferrieres J, Gorcyca K, Iorga SR, et al. Lipidlowering therapy and goal achievement in high-risk patients from French general practice. *Clin Ther* 2018; 40: 1484–1495; e22.
5. Razek O, Cermakova L, Armani H, et al. Attainment of recommended lipid targets in patients with familial hypercholesterolemia: real-world experience with PCSK9 inhibitors. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1004–1009.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e285–e350.
8. 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.
9. 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.
10. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
11. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to maximally tolerated statins in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk: the CLEAR Wisdom trial. In: American College of Cardiology Annual Scientific Session, New Orleans, LA, USA, 2019.
12. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1566–1579.
13. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54: 134–151.
14. 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.

Fachinformation:

