

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## NILEMDO (ÁCIDO BEMPEDÓICO)

*Nilemdo é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:*

*- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4) ou*

*- isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

08/06/2022

---

Nilemdo (ácido bempedóico)

**DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO:** 27/05/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** ácido bempedóico

**Nome do medicamento:** Nilemdo

**Apresentação(ões):** 10 unidades, comprimido revestido por película, 180 mg, n.º registo 5798251; 28 unidades, comprimido revestido por película, 180 mg, n.º registo 5798244

**Titular da AIM:** Daiichi-Sankyo Europe GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nilemdo (ácido bempedóico) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4) ou
- isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas.

Recomenda-se que o ácido bempedoico não seja comparticipado nesta indicação por não ter sido possível avaliar como é que ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada se compara com terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente, em nenhuma das subpopulações definidas na matriz de avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

N/A

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, com um impacto considerável e crescente na saúde pública. Na Europa, são responsáveis por 45% de todas as mortes; 49% das mortes entre as mulheres e 40% entre os homens. Mais de 4 milhões de pessoas morrem de DCV na Europa a cada ano e 1,4 milhão dessas mortes ocorrem antes dos 75 anos de idade (1). Em Portugal, apesar da diminuição verificada nos últimos anos, as DCV continuam a ser a principal causa de morte, tendo representado 29,3% das mortes em 2017 (Fontes/Entidades: INE | DGS/MS, PORDATA; última atualização: 2019-06-14).

A relação entre o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) e a DCV parece linear (embora a relação pareça antes uma curva polinomial), com evidência suportando a hipótese "lower is better". Mas, mesmo com níveis de C-LDL considerados baixos, indivíduos de alto risco continuam a ter um risco residual elevado. No entanto, relativamente à redução farmacológica dos níveis de C-LDL, a questão fundamental não é só quanto vamos reduzir com determinado fármaco, mas sim, qual é a redução da morbidade e da mortalidade por DCV que vamos obter com esse fármaco? As medidas terapêuticas têm de ser seguras e efetivas.

Atualmente, os inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (estatinas) são os medicamentos de primeira linha para a redução dos níveis de C-LDL. Há muito que grandes ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados, controlados e em dupla ocultação, efetuados com estes medicamentos provaram, conclusivamente, que a redução do C-LDL com estatinas resulta numa significativa diminuição dos eventos CV, estabelecendo a segurança e a eficácia deste grupo de fármacos. Estudos recentes mostraram que a ezetimiba e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), em adição à terapêutica com estatinas, são também opções terapêuticas seguras e eficazes na redução dos eventos CV.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ácido bempedóico, um fármaco de administração oral, é um inibidor da adenosina trifosfato citrato liase (ACL), uma enzima que é responsável pela produção de colesterol no fígado. Pode ser utilizado isoladamente (em doentes intolerantes às estatinas) ou combinado com as estatinas e /ou ezetimiba,

para uma otimização dos valores de C-LDL, permitindo uma redução adicional do seu valor até 28%. A análise de segurança, envolvendo mais de 3600 doentes, confirmou que o ácido bempedóico é bem tolerado e, no geral, as taxas de eventos adversos foram similares às do grupo placebo. Os ensaios clínicos para avaliar a redução de eventos cardiovasculares com este fármaco ainda estão em curso. O estudo “Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes)” tem como data estimada de conclusão dezembro de 2022.

As estatinas são inibidores seletivos da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), a enzima fundamental na síntese do colesterol (COL). Esta inibição leva a uma redução do COL intracelular, com subsequente ativação da transcrição da proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2 (SREBP-2), que promove genes que codificam a síntese do recetor das LDL (1). Este recetor aumenta a taxa de catabolismo das lipoproteínas com apolipoproteína B-100 (ApoB), diminuindo assim o C-LDL, o colesterol não-HDL e as ApoB plasmáticas. Existem consideráveis diferenças entre as estatinas no que concerne às propriedades farmacocinéticas, ao coeficiente de hidrofiliabilidade, à via de metabolização, à semi-vida plasmática e à eficácia na redução lipídica. Em média, baixam o C-LDL de 18 a 55%, aumentam o C-HDL de 5 a 15% e reduzem os triglicéridos de 7 a 30%. A necessidade de metas mais agressivas na redução do C-LDL tem determinado a utilização de estatinas de primeira geração em doses mais elevadas, ou de fármacos mais recentes e mais efetivos. Atualmente a rosuvastatina e a atorvastatinas são as estatinas mais potentes disponíveis no mercado. Apesar das potenciais interações entre as estatinas e alguns fármacos de uso comum na prática clínica, os efeitos adversos são relativamente raros, tanto a nível hepático como muscular, sendo dose dependentes.

A ezetimiba e o seu principal metabolito inibem a absorção intestinal do COL (tanto o biliar quanto o proveniente da dieta) e dos esteróis vegetais, tendo como principal alvo de ação um mediador crítico da absorção do COL, a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), existente no epitélio das células intestinais (5), mas também nos hepatócitos. A redução da absorção intestinal de COL tem como consequência uma diminuição do seu aporte para o fígado pelos remanescentes das quilomicras, o que estimula a expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do recetor das LDL e a biossíntese de COL. Consequentemente, há uma maior expressão dos recetores hepáticos das LDL, o que aumenta a depuração do C-LDL plasmático, mas também um aumento compensatório na síntese de COL pelos hepatócitos. A ezetimiba é usada sobretudo em associação com as estatinas; a dupla inibição da absorção e da síntese do colesterol através da co-administração da ezetimiba e de uma estatina

proporciona uma redução média adicional do C-LDL de 23 a 24% (7, 8). No estudo Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT), observou-se que a associação ezetimiba/sinvastatina resultou na redução progressiva dos níveis de C-LDL e menos eventos CV, com uma redução de riscos relativo e absoluto de 6% e 2%, respetivamente, e um NNT de 50.

Os anticorpos monoclonais da PCSK9 são uma terceira linha de opção terapêutica na maioria das recomendações, estando indicados para indivíduos com um perfil de risco muito alto ou alto, com C-LDL acima dos objetivos recomendados, apesar de estarem a tomar estatina na dose máxima tolerada e ezetimiba. A sua disponibilização obedece a critérios rígidos definidos pelo Infarmed, não sendo utilizados na prática clínica corrente

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão avaliou o benefício adicional de ácido bempedoico no “tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina; ou isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraídicadas”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de ácido bempedoico. As Tabelas 2 e 3 mostram os termos de comparação, respetivamente, nas subpopulações 1 e 2.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1)	Ácido bempedoico + Terapêutica hipolipidemiante maximizada*	Terapêutica hipolipidemiante maximizada*
Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2)	Ácido bempedoico + Terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos)	Terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos)

\*Para definição de terapêutica hipolipidemiante maximizada ver pontos 2,5 e 2.6

Tabela 2: termos de comparação (sub-população 1)

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Ácido bempedoico</p> <p>Posologia: A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 180 mg tomado uma vez por dia.</p> <p>Duração do tratamento: Longo prazo.</p> <p>Acresce-se a terapêutica com outros hipolipidemiantes que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos)</p>
	Medicamento comparador	Terapêutica com outros hipolipidemiantes que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos).

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

Tabela 3: termos de comparação (sub-população 2)

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Ácido bempedoico</p> <p>Posologia: A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 180 mg tomado uma vez por dia.</p> <p>Duração do tratamento: Longo prazo.</p> <p>Acresce-se a terapêutica com outros hipolipidemiantes que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos)</p>
	Medicamento comparador	Terapêutica com outros hipolipidemiantes que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos).
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 4. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 4: Medida de resultados e classificação da sua importância

<b>Medidas de resultado</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Classificação da importância</b>
Mortalidade cardiovascular	9	Crítica
Avaliação da qualidade de vida	9	Crítica
Taxa de enfarte agudo do miocárdio	8	Crítica
Taxa de AVC ou AIT	8	Crítica
Taxa de angina instável com necessidade de hospitalização	8	Crítica
Taxa de revascularização coronária	7	Crítica
Taxa de isquemia das extremidades	7	Crítica
Variação dos níveis de c-LDL	6	Importante
Variação nos níveis de colesterol não HDL	4	Importante
Variação nos níveis de c-HDL	4	Importante
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1)

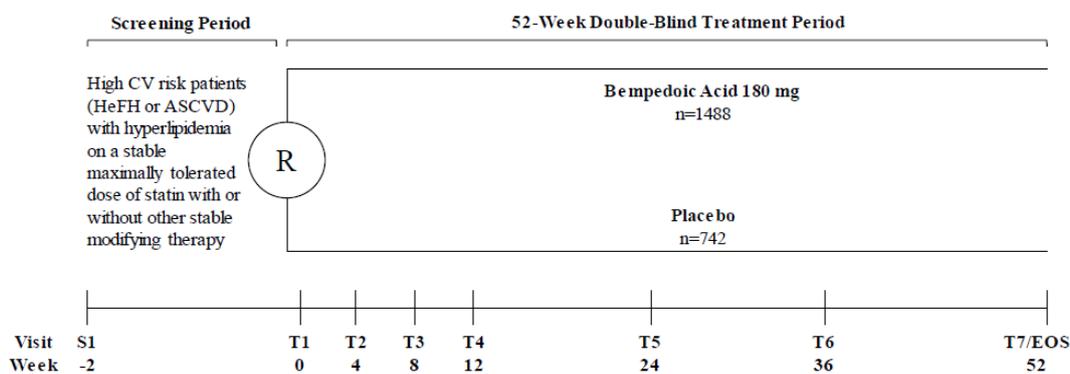
Estudo CLEAR Harmony (1002-040)2

Desenho de estudo

O estudo CLEAR Harmony (1002-040)2 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 52 semanas de duração, que incluiu 2230 doentes, com 18 ou mais anos, com doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou ambas, medicados com terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ácido bempedóico (n= 1487) ou placebo (n= 742), e avaliou a segurança global.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo CLEAR Harmony



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; EOS = end-of-study; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; R = randomization; S = Screening Visit; T = Treatment Visit

Fonte: Extraído de referência 2

## Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com alto risco cardiovascular, definido pela presença de doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou ambas. O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi feito por genotipagem ou por avaliação clínica usando os critérios da Organização Mundial de Saúde/Dutch Lipid Clinical Network (pontuação superior a 8), ou os critérios Simon Broome Register Diagnostic Criteria (hipercolesterolemia familiar heterozigótica definitiva). A doença cardiovascular aterosclerótica foi definida pela presença de enfarte agudo do miocárdio, angina instável, procedimentos de revascularização coronária (cirúrgicos ou endovasculares), doença coronária diagnosticada por testes invasivos ou não invasivos, doença arterial periférica, ou AVC isquémico. Os doentes tinham de apresentar um LDL colesterol igual ou superior a 70 mg/dL apesar de terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada. A definição de terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada foi determinada pelo investigador, e podia incluir estatinas em monoterapia ou em combinação com outras... [+] terapêuticas que reduzem o teor de lípidos.

Foram excluídos os doentes com triglicéridos superiores a 500 mg/dL, com um eGFR inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 'síndrome nefrítico ou história de nefrite', com índice de massa corporal igual ou superior a 50 Kg/m<sup>2</sup>, uso de sinvastatina em doses superiores a 40 mg/dia, uso de anticorpos monoclonais da PCSK9, hipertensão arterial não controlada (definida como uma PA sistólica igual ou superior a 160 mm Hg ou diastólica igual ou superior a 100 mm Hg, ou episódios nos últimos 3 meses de enfarte agudo do miocárdio, angina instável com necessidade de hospitalização, arritmia cardíaca sintomática, revascularização coronária endovascular ou cirúrgica, AVC, AIT, ou procedimentos de revascularização endovascular ou cirúrgica dos membros inferiores.

## Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1, para ácido bempedóico ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada por risco cardiovascular (se o doente tinha ou não um diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica) e intensidade de estatinas no basal. A Tabela 5 mostra os estratos de intensidade de estatinas. A Tabela 6 mostra os estratos de aleatorização.

Tabela 5: Estratos de intensidade de estatinas

Baseline Statin Dose Category	Statin Name and Dose
High intensity statins	atorvastatin 40-80 mg; rosuvastatin 20-40 mg
Moderate intensity statins	atorvastatin 10-20 mg; rosuvastatin 5-10 mg; simvastatin 20-40 <sup>a</sup> mg; pravastatin 40-80 mg; lovastatin 40 mg; fluvastatin XL 80 mg; fluvastatin 40 mg; pitavastatin 2-4 mg
Low intensity statins <sup>b</sup>	simvastatin 10 mg; pravastatin 10-20 mg; lovastatin 20 mg; fluvastatin 20-40 mg; pitavastatin 1 mg

Tabela 6: Estratos de aleatorização

HeFH (With or Without ASCVD)	ASCVD (Without HeFH)
HeFH + low intensity statins	ASCVD + low intensity statins
HeFH + moderate intensity statins	ASCVD + moderate intensity statins
HeFH + high intensity statins <sup>a</sup>	ASCVD + high intensity statins <sup>a</sup>

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia

<sup>a</sup> Starting with Amendment 5 of the protocol, simvastatin at doses  $\geq 40$  mg/day was not allowed in this study.

Fonte: Extraído de referência 2

O estudo teve um desenho em dupla ocultação, através do uso de comprimidos de ácido bempedico e placebo com aspeto idêntico.

#### Procedimentos

Os doentes receberam, ácido bempedico, na dose de 180 mg QD, ou placebo QD por via oral. Durante o estudo, foram permitidos ajustamentos na terapêutica hipolipidemiante prévia.

Os doentes foram avaliados na visita basal, e nas semanas 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 e 52.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Procedimentos ao longo do estudo

Visit	Screening	Treatment										
	S1 <sup>a</sup>	T1	T2	T3	T4	T4.1	T4.2 phone	T5	T5.1	T5.2 phone	T6	T7 EOS <sup>b</sup>
Week	-2	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	52
Day	-16 to -4	1	29±3	57±3	85±3	112±3	140±3	169±7	196±7	224±7	253±7	365±7
Informed consent	X											
Enrollment criteria	X											
Demographics	X											
Medical history	X											
HeFH status determination	X											
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse event recording		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical exam		X										X
Weight <sup>c</sup>	X	X	X	X	X			X			X	X
Height/BMI	X											
12-lead ECG <sup>d</sup>		X										X
Vital signs <sup>e</sup>	X	X	X	X	X			X			X	X
Serology <sup>f</sup>	X											
Serum pregnancy and/or FSH <sup>g</sup>	X											
Urine pregnancy test <sup>g</sup>		X										
TSH	X											
Clinical safety labs <sup>h</sup>	X	X	X	X	X			X			X	X
Additional clinical safety labs <sup>i</sup>						X			X			
Basic fasting lipids <sup>j</sup>	X	X	X	X	X			X			X	X
HbA <sub>1c</sub>	X	X			X							X
10 mL reserve sample <sup>k</sup>		X			X			X				X

Visit	Screening	Treatment										
	S1 <sup>a</sup>	T1	T2	T3	T4	T4.1	T4.2 phone	T5	T5.1	T5.2 phone	T6	T7 EOS <sup>b</sup>
Week	-2	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	52
Day	-16 to -4	1	29±3	57±3	85±3	112±3	140±3	169±7	196±7	224±7	253±7	365±7
Genetic sample		X										
apo B		X			X			X				X
hsCRP		X			X			X				X
Diet and exercise counseling <sup>l</sup>	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
Plasma PK <sup>m</sup>					X			X				X
Establish patient eligibility		X										
Randomization		X										
IWRS contact	X	X			X			X			X	X <sup>n</sup>
Double-blind drug dispensing <sup>o</sup>		X			X			X			X	
Drug return/compliance			X	X	X			X			X	X
Offer Study 1002-050												X
Schedule next visit	X	X	X	X	X			X			X	X <sup>p</sup>

Fonte: Extraído de referência 2

## Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi a segurança global.

As medidas de resultado secundárias foram a variação percentual entre o basal e a semana 12 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 24 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol não HDL, a variação percentual entre o basal e a semana 12

Nilemdo (ácido bempedóico)

nos triglicéridos, a variação percentual entre o basal e a semana 12 nas apo-B, e a variação percentual entre o basal e a semana 12 na proteína C reativa.

#### Análise estatística

As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam.

Foi selecionada uma amostra de 1300 doentes no grupo ácido bempedóico e 650 doentes no grupo placebo, permitindo ao estudo detetar um risco relativo de eventos adversos de 2,0 com taxas de eventos adversos entre 1,6% e 13,6%. Estimou-se que esta amostra seria capaz de detetar eventos raros com incidência de 0,5%.

De forma a controlar para um erro de tipo I global a um nível de significância de 5%, a análise estatística seguiu uma sequência hierárquica de testes com a seguinte ordem: variação percentual entre o basal e a semana 12 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 24 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol não HDL, a variação percentual entre o basal e a semana 12 nos triglicéridos, a variação percentual entre o basal e a semana 12 nas apo-B, e a variação percentual entre o basal e a semana 12 na proteína C reativa.

No caso de se observar uma diferença no efeito do tratamento na medida de resultado primária a um nível de significância de 0,05, era testada a primeira medida de resultado secundária a um nível de significância de 0,05. E assim por diante.

#### Resultados

O estudo teve lugar entre 18 de Janeiro de 2016 e 21 de Fevereiro de 2018.

#### Fluxo de doentes

O estudo CLEAR Harmony incluiu 2230 doentes, dos quais 1487 alocados ao grupo ácido bempedóico, e 742 alocados ao grupo placebo.

Completaram a medicação de estudo, 600 doentes (80,9%) no grupo placebo, e 1142 doentes (76,7%) no grupo ácido bempedóico. Descontinuaram tratamento, 345 doentes (23,2%) no grupo ácido bempedóico, e 142 doentes (19,1%) no grupo placebo, a maioria a pedido do doente (6,6%) ou por eventos adversos (9,6%).

Completaram o estudo, 706 doentes (95,1%) no grupo placebo, e 1404 doentes (94,4%) no grupo ácido bempedóico. Saíram do estudo, 84 doentes (5,6%) no grupo ácido bempedóico, e 36 doentes (4,9%) no grupo placebo, a maioria a pedido do doente (2,8%) ou por eventos adversos (2,2%).

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Fluxo de doentes

<b>Disposition</b>	<b>Placebo (N = 742) n (%)</b>	<b>Bempedoic Acid (N = 1488) n (%)</b>	<b>Total (N = 2230) n (%)</b>
Screened	-	-	3395
Screen failure <sup>a</sup>	-	-	1165 (34.3)
Randomized	742 (100.0)	1488 (100.0)	2230 (100.0)
<b>Study treatment (IMP) disposition</b>			
Completed IMP	600 (80.9)	1142 (76.7)	1742 (78.1)
Discontinuation of IMP	142 (19.1)	345 (23.2)	487 (21.8)
Adverse event	55 (7.4) <sup>b</sup>	160 (10.8)	215 (9.6)
Withdrawal by patient	51 (6.9)	96 (6.5)	147 (6.6)
Sponsor decision <sup>c</sup>	32 (4.3)	71 (4.8)	103 (4.6)
Physician decision	0	12 (0.8)	12 (0.5)
Protocol violation	2 (0.3)	3 (0.2)	5 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Other <sup>d</sup>	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
<b>Study disposition</b>			
Completed study	706 (95.1)	1404 (94.4)	2110 (94.6)
Withdrew from study	36 (4.9)	84 (5.6)	120 (5.4)
Withdrawal by patient	23 (3.1)	40 (2.7)	63 (2.8)
Adverse event	12 (1.6)	37 (2.5)	49 (2.2)
Lost to follow-up	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)

Fonte: Extraído de referência 2

## Características basais dos doentes

A idade média era de 66,1 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (73,0%), e raça branca (95,9%). Não se observaram diferenças nas características basais entre grupos de tratamento.

As características demográficas das populações incluídas no estudo CLEAR Harmony por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Características demográficas (população de segurança)

<b>Characteristic</b>	<b>Placebo (N = 742)</b>	<b>Bempedoic Acid (N = 1487)</b>	<b>Overall (N = 2229)</b>
<b>Age (years)</b>			
Mean (SD)	66.8 (8.64)	65.8 (9.10)	66.1 (8.96)
Median	67.0	67.0	67.0
<b>Gender, n (%)</b>			
Men	529 (71.3)	1099 (73.9)	1628 (73.0)
Women	213 (28.7)	388 (26.1)	601 (27.0)
<b>Race, n (%)</b>			
American Indian or Alaska Native	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Asian	8 (1.1)	14 (0.9)	22 (1.0)
Black or African American	15 (2.0)	42 (2.8)	57 (2.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (0.1)	2 (0.1)
White	716 (96.5)	1422 (95.6)	2138 (95.9)
Other	2 (0.3)	4 (0.3)	6 (0.3)
Multiple	0	1 (0.1)	1 (0.0)
<b>Ethnicity, n(%)</b>			
Hispanic or Latino	11 (1.5)	24 (1.6)	35 (1.6)
Not Hispanic or Latino	731 (98.5)	1463 (98.4)	2194 (98.4)
<b>Region, n (%)</b>			
North America	259 (34.9)	507 (34.1)	766 (34.4)
Europe	483 (65.1)	980 (65.9)	1463 (65.6)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mean (SD)	29.40 (4.935)	29.74 (4.919)	29.63 (4.926)
Median	28.90	29.10	29.00
Missing	1	2	3

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 47,6% tinham tido um enfarte do miocárdio, 11,2% um AVC, e 14,4% doença arterial periférica. No basal, 85,4% no grupo ácido bempedóico e 86,4% no grupo placebo estavam medicados apenas com estatinas, como terapêutica hipolipidemiante, sendo, nos grupos placebo e ácido bempedóico, atorvastatina em 55,1% e 57,4%, rosuvastatina em 19,5% e 17,6%, sinvastatina em 15,8% e 15,7%, pravastatina em 7,4% e 6,2%, e outras em menos de 2,0%. Estavam medicados com estatinas de baixa intensidade 6,6% dos doentes, de moderada intensidade 43,5% dos doentes, e de alta intensidade 49,9% dos doentes.

As características clínicas das populações incluídas no estudo CLEAR Harmony por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: História cardiovascular

	<b>Placebo (N = 742) n (%)</b>	<b>Bempedóic Acid (N = 1488) n (%)</b>	<b>Total (N = 2230) n (%)</b>
History of ASCVD <sup>a</sup>	727(98.0)	1449 (97.4)	2176 (97.6)
Diagnosis of HeFH (with/without ASCVD)	23 (3.1)	56 (3.8)	79 (3.5)
<b>Cardiovascular history or risk factors</b>			
Coronary revascularization procedure (PCI or CABG)	527 (71.0)	1065 (71.6)	1592 (71.4)
Clinically significant CHD diagnosed by invasive or non-invasive testing	381 (51.3)	758 (50.9)	1139 (51.1)
Acute myocardial infarction	322 (43.4)	740 (49.7)	1062 (47.6)
Peripheral artery disease	113 (15.2)	209 (14.0)	322 (14.4)
Unstable angina (as diagnosed by either an exercise or non-exercise stress test)	92 (12.4)	166 (11.2)	258 (11.6)
Ischemic stroke	87 (11.7)	162 (10.9)	249 (11.2)
Silent myocardial infarction	31 (4.2)	31 (2.1)	62 (2.8)
Abdominal aortic aneurysm	16 (2.2)	34 (2.3)	50 (2.2)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases; CABG = coronary artery bypass graft; CHD = coronary heart disease; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; PCI = percutaneous coronary intervention

<sup>a</sup> History of ASCVD is based on data entered in the cardiovascular history eCRF.

Fonte: Extraído de referência 2

Um resumo dos estratos de aleatorização é apresentado na Tabela 11.

Tabela 11: Estratos de aleatorização

	Placebo (N = 742)	Bempedoic Acid (N = 1488)	Total (N = 2230)
<b>Cardiovascular history or risk factor</b>			
ASCVD only	707 (95.3)	1415 (95.1)	2122 (95.2)
HeFH with/without ASCVD	35 (4.7)	73 (4.9)	108 (4.8)
<b>Baseline statin dose intensity</b>			
Low	48 (6.5)	100 (6.7)	148 (6.6)
Moderate	324 (43.7)	646 (43.4)	970 (43.5)
High	370 (49.9)	742 (49.9)	1112 (49.9)
<b>Randomization stratum</b>			
ASCVD only, low statin intensity	45 (6.1)	93 (6.3)	138 (6.2)
ASCVD only, moderate statin intensity	312 (42.0)	624 (41.9)	936 (42.0)
ASCVD only, high statin intensity	350 (47.2)	698 (46.9)	1048 (47.0)
HeFH with/without ASCVD, low statin intensity	3 (0.4)	7 (0.5)	10 (0.4)
HeFH with/without ASCVD, moderate statin intensity	12 (1.6)	22 (1.5)	34 (1.5)
HeFH with/without ASCVD, high statin intensity	20 (2.7)	44 (3.0)	64 (2.9)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia;

Fonte: Extraído de referência 2

## Segurança

Observaram-se eventos adversos em 1167/1487 doentes (78,5%) no grupo ácido bempedoico, e em 584/742 doentes (78,7%) no grupo placebo (p nominal 0,91).

Observaram-se eventos adversos graves em 216/1487 doentes (14,5%) no grupo ácido bempedoico, e em 104/742 doentes (14,0%) no grupo placebo (p nominal 0,80).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 162/1487 doentes (10,9%) no grupo ácido bempedoico, e em 53/742 doentes (7,1%) no grupo placebo (p nominal 0,005).

Mortalidade cardiovascular foi observada em 6/1487 doentes (0,4%) no grupo ácido bempedoico, e em 1/742 doentes (0,1%) no grupo placebo (p nominal 0,44).

Enfarte agudo do miocárdio foi observado em 19/1487 doentes (1,3%) no grupo ácido bempedoico, e em 13/742 doentes (1,8%) no grupo placebo (p nominal 0,45).

Nilemdo (ácido bempedóico)

AVC isquémico foi observado em 5/1487 doentes (0,3%) no grupo ácido bempedoico, e em 2/742 doentes (0,3%) no grupo placebo (p nominal 1,00).

Hospitalização por angina instável foi observada em 9/1487 doentes (0,6%) no grupo ácido bempedoico, e em 1/742 doentes (0,1%) no grupo placebo (p nominal 0,18).

Eficácia

Variação percentual entre o basal e a semana 12 no LDL-colesterol

A variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $1,6 \pm 0,86$  no grupo placebo, e de  $-16,5 \pm 0,52$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-18,1$ ; IC95%  $-20,0$  a  $-16,1$ ;  $P < 0,001$ ).

Estes resultados parecem ser razoavelmente mantidos a longo prazo: na semana 52, a variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $1,0 \pm 0,92$  no grupo placebo, e de  $-12,6 \pm 0,66$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,6$ ; IC95%  $-15,8$  a  $-11,3$ ;  $P < 0,001$ ).

Variação percentual entre o basal e a semana 24 no LDL-colesterol

A variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $1,2 \pm 0,88$  no grupo placebo, e de  $-14,9 \pm 0,60$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-16,1$ ; IC95%  $-18,2$  a  $-14,0$ ;  $P < 0,001$ ).

Variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol não HDL

A variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $1,5 \pm 0,76$  no grupo placebo, e de  $-11,9 \pm 0,48$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,3$ ; IC95%  $-15,1$  a  $-11,6$ ;  $P < 0,001$ ).

### **Estudo CLEAR Wisdom (1002-047)3**

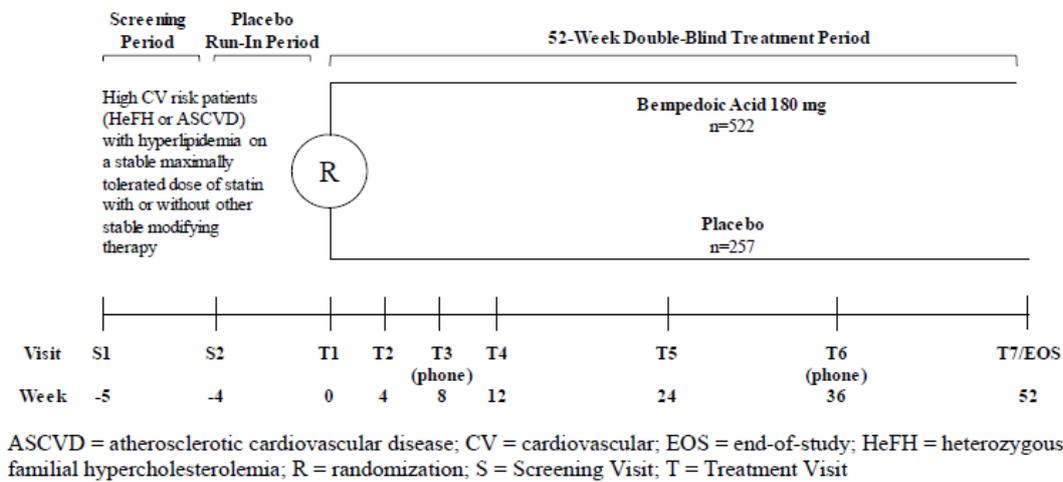
Desenho de estudo

O estudo CLEAR Wisdom (1002-047)3 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 52 semanas de duração, que incluiu 779 doentes, com 18 ou mais anos, com doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou ambas, medicados com terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada e que apresentavam um LDL-colesterol de 70 mg/dL ou superior, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ácido bempedoico (n= 522) ou placebo (n= 257), e avaliou a variação, em relação ao basal, nos níveis de LDL-colesterol.

Nilemdo (ácido bempedóico)

O desenho do estudo está representado na Figura 2.

Figura 2: Desenho do estudo CLEAR Wisdom



Fonte: Extraído de referência 3

### Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com alto risco cardiovascular, definido pela presença de doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou ambas. O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi feito por genotipagem ou por avaliação clínica usando os critérios da Organização Mundial de Saúde/Dutch Lipid Clinical Network (pontuação superior a 8), ou os critérios Simon Broome Register Diagnostic Criteria (hipercolesterolemia familiar heterozigótica definitiva). A doença cardiovascular aterosclerótica foi definida pela presença de enfarte agudo do miocárdio, angina instável, procedimentos de revascularização coronária (cirúrgicos ou endovasculares), doença coronária diagnosticada por testes invasivos ou não invasivos, doença arterial periférica sintomática, ou AVC isquémico. Os doentes tinham de apresentar um LDL colesterol igual ou superior a 70 mg/dL apesar de tratamento com estatina na máxima tolerada. A definição de tratamento com estatina na máxima tolerada foi determinada pelo investigador, e podia incluir as seguintes Estatinas: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina, simvastatina.

Foram excluídos os doentes com triglicéridos superiores a 500 mg/dL, com um eGFR inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 'síndrome nefrítico ou história de nefrite', com índice de massa corporal igual ou superior a 50 Kg/m<sup>2</sup>, uso de sinvastatina em doses superiores a 40 mg/dia, hipertensão arterial não controlada (definida como uma PA sistólica igual ou superior a 160 mm HG ou diastólica igual ou

Nilemdo (ácido bempedóico)

superior a 100 mm Hg, ou episódios nos últimos 3 meses de enfarte agudo do miocárdio, angina instável com necessidade de hospitalização, arritmia cardíaca sintomática, revascularização coronária endovascular ou cirúrgica, AVC, AIT, ou procedimentos de revascularização endovascular ou cirúrgica dos membros inferiores.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1, para ácido bempedoico ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada por risco cardiovascular (se o doente tinha ou não um diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica) e intensidade de estatinas no basal. A Tabela 12 mostra os estratos de intensidade de estatinas. A Tabela 13 mostra os estratos de aleatorização.

Tabela 12: Estratos de intensidade de estatinas

<b>Baseline Statin Dose Category</b>	<b>Statin Name and Dose</b>
High intensity statins	atorvastatin 40-80 mg; rosuvastatin 20-40 mg
Moderate intensity statins	atorvastatin 10-20 mg; rosuvastatin 5-10 mg; simvastatin 20-40 <sup>a</sup> mg; pravastatin 40-80 mg; lovastatin 40 mg; fluvastatin XL 80 mg; fluvastatin 40 mg; pitavastatin 2-4 mg
Low intensity statins <sup>b</sup>	simvastatin 10 mg; pravastatin 10-20 mg; lovastatin 20 mg; fluvastatin 20-40 mg; pitavastatin 1 mg

Tabela 13: Estratos de aleatorização

<b>HeFH (With or Without ASCVD)</b>	<b>ASCVD (Without HeFH)</b>
HeFH + low intensity statins	ASCVD + low intensity statins
HeFH + moderate intensity statins	ASCVD + moderate intensity statins
HeFH + high intensity statins <sup>a</sup>	ASCVD + high intensity statins <sup>a</sup>

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia

<sup>a</sup> Starting with Amendment 5 of the protocol, simvastatin at doses  $\geq 40$  mg/day was not allowed in this study.

Fonte: Extraído de referência 3

## Nilemdo (ácido bempedóico)

O estudo teve um desenho em dupla ocultação, através do uso de comprimidos de ácido bempedóico e placebo com aspeto idêntico. Os resultados dos lípidos séricos estavam ocultos para o investigador, doente, promotor e CRO.

### Procedimentos

Os doentes receberam, ácido bempedóico, na dose de 180 mg QD, ou placebo QD por via oral. Durante o estudo, foram permitidos ajustamentos na terapêutica hipolipemiante prévia.

Os doentes foram avaliados na visita basal, e nas semanas 4, 8, 12, 24, 36 e 52.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14: Procedimentos ao longo do estudo

Visit	Screen			Run-in		Treatment				
	S1 <sup>a</sup>	S2	S3	T1	T2	T3/phone	T4	T5	T6/phone	T7 EOS <sup>b</sup>
Week	-5	-4	-1	0	4	8	12	24	36	52
Day	-35±7	-28±3	-7±3	1	29±3	57±3	85±3	168±7	252±7	365±7
Informed consent	X									
Enrollment criteria	X									
Demographics	X									
Medical history	X									
HeFH status determination	X									
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse event recording		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical exam				X						X
Weight <sup>c</sup>	X			X	X		X	X		X
Height/BMI	X									
12-lead ECG <sup>d</sup>				X						X
Vital signs <sup>e</sup>	X	X	X	X	X		X	X		X
Serology <sup>f</sup>	X									
Serum pregnancy and/or FSH <sup>g</sup>	X									
Urine pregnancy test <sup>g</sup>				X						
TSH	X									
Clinical safety labs <sup>h</sup>	X			X	X		X	X		X
Basic fasting lipids <sup>i</sup>	X		X	X	X		X	X		X
HbA <sub>1c</sub>	X			X			X	X		X
apo B				X			X	X		X
hsCRP				X			X	X		X
Diet and exercise counseling <sup>j</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma PK								X		X
Establish patient eligibility				X						
Randomization				X						
IWRS contact	X	X		X			X	X		X <sup>k</sup>
Single-blind drug dispensing		X								
Double-blind drug dispensing <sup>l</sup>				X			X	X		
Drug return/compliance			X	X	X		X	X		X
Schedule next visit	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Fonte: Extraído de referência 3

### Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi a variação percentual, entre o basal e a semana 12, nos níveis de LDL-colesterol.

## Nilemdo (ácido bempedóico)

As medidas de resultado secundárias incluíram, entre outras, a variação percentual entre o basal e a semana 24 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol não HDL, a variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol total, a variação percentual entre o basal e a semana 12 nas apo-B, e a variação percentual entre o basal e a semana 12 na proteína C reativa.

## Análise estatística

Estimou-se que seriam necessários 750 doentes aleatorizados (500 alocados ao grupo ácido bempedóico e 250 alocados ao grupo placebo), para detetar uma diferença de 15% na variação percentual dos níveis de LDL-colesterol entre grupos de tratamento, com um poder de 95%, a um nível de significância de 5% (bilateral).

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

De forma a controlar para um erro de tipo I global a um nível de significância de 5%, a análise estatística seguiu uma sequência hierárquica de testes com a seguinte ordem: variação percentual entre o basal e a semana 12 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 24 no LDL-colesterol, a variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol não HDL, a variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol total, a variação percentual entre o basal e a semana 12 nas apo-B, e a variação percentual entre o basal e a semana 12 na proteína C reativa.

No caso de se observar uma diferença no efeito do tratamento na medida de resultado primária a um nível de significância de 0,05, era testada a primeira medida de resultado secundária a um nível de significância de 0,05. Era necessário existir significância estatística em cada passo, para testar a hipótese seguinte.

## Resultados

O estudo teve lugar entre Novembro de 2016 e Setembro de 2018.

## Fluxo de doentes

O estudo CLEAR Wisdom incluiu 779 doentes, dos quais 522 alocados ao grupo ácido bempedóico, e 257 alocados ao grupo placebo. Completaram a medicação de estudo, 214 doentes (83,3%) no grupo placebo, e 415 doentes (79,5%) no grupo ácido bempedóico. Descontinuaram tratamento, 107 doentes (20,5%) no grupo ácido bempedóico, e 43 doentes (16,7%) no grupo placebo, a maioria a pedido do doente (6,6%) ou por eventos adversos (9,6%). Completaram o estudo, 250 doentes (97,3%) no grupo placebo, e 490 doentes (93,9%) no grupo ácido bempedóico. Saíram do estudo, 32 doentes (6,1%) no grupo ácido bempedóico, e 7 doentes (2,7%) no grupo placebo.

Estes dados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Fluxo de doentes

Disposition	Placebo (N = 257) n (%)	Bempedoic Acid (N = 522) n (%)	Total (N = 779) n (%)
Screened	-	-	2300
Screen failure <sup>a</sup>	-	-	1521
Randomized	257 (100.0)	522 (100.0)	779 (100.0)
<b>Study treatment (IMP) disposition</b>			
Completed IMP	214 (83.3)	415 (79.5)	629 (80.7)
Discontinuation of IMP	43 (16.7)	107 (20.5)	150 (19.3)
Adverse event	21 (8.2)	54 (10.3)	75 (9.6)
Patient decision	11 (4.3)	22 (4.2)	33 (4.2)
Physician decision	6 (2.3)	5 (1.0)	11 (1.4)
Lost to follow-up	1 (0.4)	7 (1.3)	8 (1.0)
Protocol deviation	1 (0.4)	5 (1.0)	6 (0.8)
Withdrawal by patient	0	5 (1.0)	5 (0.6)
Sponsor decision	1 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.5)
Other	1 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.5)
Death <sup>b</sup>	1 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.5)
Completed study	250 (97.3)	490 (93.9)	740 (95.0)
Withdrew from study	7 (2.7)	32 (6.1)	39 (5.0)
Death <sup>b</sup>	3 (1.2)	8 (1.5)	11 (1.4)
Lost to Follow-up	1 (0.4)	9 (1.7)	10 (1.3)
Withdrawal by patient	1 (0.4)	6 (1.1)	7 (0.9)
Adverse event	2 (0.8)	2 (0.4)	4 (0.5)
Protocol deviation	0	3 (0.6)	3 (0.4)
Other	0	3 (0.6)	3 (0.4)
Physician decision	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Fonte: Extraído de referência 3

## Características basais dos doentes

A idade média era de 65,0 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (63,7%), e raça branca (94,4%). Não se observaram diferenças nas características basais entre grupos de tratamento.

As características demográficas das populações incluídas no estudo CLEAR Wisdom por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 16.

Tabela 16: Características demográficas

Characteristic	Placebo (N = 257)	Bempedoic Acid (N = 522)	Overall (N = 779)
Age (years)			
Mean (SD)	64.7 (8.73)	64.1 (8.82)	64.3 (8.79)
Median	65.0	64.0	65.0
Sex, n (%)			
Men	168 (65.4)	328 (62.8)	496 (63.7)
Women	89 (34.6)	194 (37.2)	283 (36.3)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Asian	0	4 (0.8)	4 (0.5)
Black or African American	12 (4.7)	24 (4.6)	36 (4.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	1 (0.1)
White	244 (94.9)	491 (94.1)	735 (94.4)
Multiple	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	19 (7.4)	43 (8.2)	62 (8.0)
Not Hispanic or Latino	238 (92.6)	479 (91.8)	717 (92.0)
Region, n (%)			
Europe	185 (72.0)	367 (70.3)	552 (70.9)
United States	68 (26.5)	145 (27.8)	213 (27.3)
Canada	4 (1.6)	10 (1.9)	14 (1.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Mean (SD)	30.64 (5.048)	30.01 (5.192)	30.22 (5.150)
Median	29.90	29.40	29.60

Fonte: Extraído de referência 3

Nilemido (ácido bempedóico)

Do total, 50,1% tinham tido um enfarte do miocárdio, 14,1% um AVC, e 14,5% doença arterial periférica. No basal, 94,4% no grupo ácido bempedóico e 94,9% no grupo placebo estavam medicados apenas com estatinas, como terapêutica hipolipidemiante, sendo, nos grupos placebo e ácido bempedóico, atorvastatina em 66,1% e 67,4%, rosuvastatina em 33,5% e 35,2%, sinvastatina em 26,1% e 26,1%, pravastatina em 8,9% e 8,2%, e outras em menos de 2,0%. Estavam medicados com ezetimibe, 9,3% dos doentes no grupo placebo, e 7,3% dos doentes no grupo ácido bempedóico. Estavam medicados com fibratos, 7,4% dos doentes no grupo placebo, e 5,0% dos doentes no grupo ácido bempedóico. Estavam medicados com estatinas de baixa intensidade 15,1% dos doentes, de moderada intensidade 31,8% dos doentes, e de alta intensidade 53,0% dos doentes.

As características clínicas das populações incluídas no estudo CLEAR Wisdom por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17: História cardiovascular

	<b>Placebo (N = 257) n (%)</b>	<b>Bempedoic Acid (N = 522) n (%)</b>	<b>Total (N = 779) n (%)</b>
ASCVD only (without HeFH) <sup>a</sup>	241 (93.8)	495 (94.8)	736 (94.5)
HeFH (with or without ASCVD) <sup>a</sup>	16 (6.2)	27 (5.2)	43 (5.5)
Documented history of CHD (includes 1 or more of the following)	205 (79.8)	432 (82.8)	637 (81.8)
Acute myocardial infarction	127 (49.4)	263 (50.4)	390 (50.1)
Silent myocardial infarction	4 (1.6)	9 (1.7)	13 (1.7)
Unstable angina	41 (16.0)	65 (12.5)	106 (13.6)
Coronary revascularization procedure	153 (59.5)	331 (63.4)	484 (62.1)
Clinically significant CHD by invasive or non-invasive testing	92 (35.8)	196 (37.5)	288 (37.0)
Peripheral artery disease	38 (14.8)	75 (14.4)	113 (14.5)
Previous ischemic stroke	39 (15.2)	71 (13.6)	110 (14.1)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases; CHD = coronary heart disease; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; PAD = peripheral artery disease

Fonte: Extraído de referência 3

Um resumo dos estratos de aleatorização é apresentado na Tabela 18.

Tabela 18: Estratos de aleatorização

	Placebo (N = 257)	Bempedoic Acid (N = 522)	Total (N = 779)
<b>Cardiovascular history or risk factor</b>			
HeFH with/without ASCVD	16 (6.2)	27 (5.2)	43 (5.5)
ASCVD only	241 (93.8)	495 (94.8)	736 (94.5)
<b>Baseline statin dose intensity</b>			
Low <sup>a</sup>	40 (15.6)	78 (14.9)	118 (15.1)
Moderate	82 (31.9)	166 (31.8)	248 (31.8)
High	135 (52.5)	278 (53.3)	413 (53.0)
<b>Randomization stratum</b>			
<b>HeFH (with or without ASCVD)</b>			
Low	6 (2.3)	8 (1.5)	14 (1.8)
Moderate	4 (1.6)	7 (1.3)	11 (1.4)
High	6 (2.3)	12 (2.3)	18 (2.3)
<b>ASCVD Only (without HeFH)</b>			
Low	34 (13.2)	70 (13.4)	104 (13.4)
Moderate	78 (30.4)	159 (30.5)	237 (30.4)
High	129 (50.2)	266 (51.0)	395 (50.7)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia;

IWRS = interactive web response system

Note: Randomization stratum were from IWRS data.

Fonte: Extraído de referência 3

## Eficácia

Varição percentual entre o basal e a semana 12 no LDL-colesterol

A variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $2,4 \pm 1,45$  no grupo placebo, e de  $-15,07 \pm 1,08$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-17,4$ ; IC95%  $-20,9$  a  $-13,9$ ;  $P < 0,001$ ).

Estes resultados parecem ser razoavelmente mantidos a longo prazo: na semana 52, a variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $-0,97 \pm 1,83$  no grupo placebo, e de  $-13,2 \pm 1,41$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-12,3$ ; IC95%  $-16,8$  a  $-7,7$ ;  $P < 0,001$ ).

Nilemdo (ácido bempedóico)

Variação percentual entre o basal e a semana 24 no LDL-colesterol

A variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $2,7 \pm 1,91$  no grupo placebo, e de  $-12,1 \pm 1,48$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-14,8$ ; IC95%  $-19,5$  a  $-10,0$ ;  $P < 0,001$ ).

Variação percentual entre o basal e a semana 12 no colesterol não HDL

A variação percentual média (média dos mínimos quadrados) foi de  $2,3 \pm 1,35$  no grupo placebo, e de  $-10,8 \pm 0,95$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,0$ ; IC95%  $-16,3$  a  $-9,8$ ;  $P < 0,001$ ).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 366/522 doentes (70,1%) no grupo ácido bempedoico, e em 182/257 doentes (70,8%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 106/522 doentes (20,3%) no grupo ácido bempedoico, e em 48/257 doentes (18,7%) no grupo placebo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 57/522 doentes (10,9%) no grupo ácido bempedoico, e em 22/257 doentes (8,6%) no grupo placebo.

**Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C e que são intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas estão contraindicadas (sub-população 2)**

Não foi submetido nenhum estudo relevante que permitisse avaliar o benefício adicional de ácido bempedoico nesta sub-população.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Para suportar o benefício adicional de ácido bempedoico na sub-população 1, o TAIM submeteu dois estudos (CLEAR Harmony e CLEAR Wisdom).

Existe sugestão de que o ácido bempedoico tem benefício adicional em relação ao efeito do tratamento nos níveis de LDL-colesterol e colesterol não HDL.

No estudo CLEAR Harmony, a variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $1,6 \pm 0,86$  no grupo placebo, e de  $-16,5 \pm 0,52$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-18,1$ ; IC95%  $-20,0$  a  $-16,1$ ;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 24, foi de  $1,2 \pm 0,88$  no grupo placebo, e de  $-14,9 \pm 0,60$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-16,1$ ; IC95%  $-18,2$  a  $-14,0$ ;  $P < 0,001$ ). Estes resultados parecem ser razoavelmente mantidos a longo prazo: numa análise exploratória na semana 52, a variação percentual média (média dos mínimos quadrados), nos níveis de LDL-colesterol, foi de  $1,0 \pm 0,92$  no grupo placebo, e de  $-12,6 \pm 0,66$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,6$ ; IC95%  $-15,8$  a  $-11,3$ ;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média no colesterol não HDL (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $1,5 \pm 0,76$  no grupo placebo, e de  $-11,9 \pm 0,48$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,3$ ; IC95%  $-15,1$  a  $-11,6$ ;  $P < 0,001$ ).

No estudo CLEAR Wisdom, a variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $2,4 \pm 1,45$  no grupo placebo, e de  $-15,07 \pm 1,08$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-17,4$ ; IC95%  $-20,9$  a  $-13,9$ ;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 24, foi de  $2,7 \pm 1,91$  no grupo placebo, e de  $-12,1 \pm 1,48$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-14,8$ ; IC95%  $-19,5$  a  $-10,0$ ;  $P < 0,001$ ). Estes resultados parecem ser razoavelmente mantidos a longo prazo: numa análise exploratória na semana 52, a variação percentual média (média dos mínimos quadrados), nos níveis de LDL-colesterol, foi de  $-0,97 \pm 1,83$  no grupo placebo, e de  $-13,2 \pm 1,41$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-12,3$ ; IC95%  $-16,8$  a  $-7,7$ ;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média no colesterol não HDL (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $2,3 \pm 1,35$  no grupo placebo, e de  $-10,8 \pm 0,95$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,0$ ; IC95%  $-16,3$  a  $-9,8$ ;  $P < 0,001$ ).

Não foi possível comparar o efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, enfarte agudo do miocárdio, AVC ou AIT, angina instável com necessidade de hospitalização, revascularização coronária, isquémia das extremidades, ou variação dos níveis de HDL-colesterol.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Como os estudos submetidos foram considerados não informativos para a tomada de decisão (ver secção 9), a qualidade da evidência não foi avaliada.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de ácido bempedoico no “tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina; ou isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ácido bempedoico em duas sub-populações: adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1), em que a intervenção era ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada, e o comparador era terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente; e adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2), em que a intervenção era ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos), e o comparador era terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (p.e. ezetimiba, fibratos).

Para suportar o benefício adicional de ácido bempedoico na sub-população 2, o TAIM não submeteu nenhum estudo relevante (ver secção 5). Para suportar o benefício adicional de ácido bempedoico na sub-população 1 o TAIM submeteu dois estudos (CLEAR Harmony and CLEAR Wisdom).

O estudo CLEAR Harmony (1002-040) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 52 semanas de duração, que incluiu 2230 doentes, com 18 ou mais anos, com doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou ambas, medicados com terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem

ácido bempedoico (n= 1487) ou placebo (n= 742), e avaliou a segurança global. Trata-se de um estudo que foi desenhado essencialmente para avaliar segurança.

O estudo CLEAR Wisdom (1002-047) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 52 semanas de duração, que incluiu 779 doentes, com 18 ou mais anos, com doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou ambas, medicados com terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada e que apresentavam um LDL-colesterol de 70 mg/dL ou superior, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ácido bempedoico (n= 522) ou placebo (n= 257), e avaliou a variação, em relação ao basal, nos níveis de LDL-colesterol.

Os resultados destes estudos sugerem que o ácido bempedoico adicionado a terapêutica hipolipidemiante tem benefício adicional em comparação com terapêutica hipolipidemiante isoladamente, em relação ao efeito do tratamento nos níveis de LDL-colesterol e colesterol não HDL.

No estudo CLEAR Harmony, a variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $1,6 \pm 0,86$  no grupo placebo, e de  $-16,5 \pm 0,52$  no grupo ácido bempedoico (diferença -18,1; IC95% -20,0 a -16,1;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 24, foi de  $1,2 \pm 0,88$  no grupo placebo, e de  $-14,9 \pm 0,60$  no grupo ácido bempedoico (diferença -16,1; IC95% -18,2 a -14,0;  $P < 0,001$ ). Estes resultados parecem ser razoavelmente mantidos a longo prazo: numa análise exploratória na semana 52, a variação percentual média (média dos mínimos quadrados), nos níveis de LDL-colesterol, foi de  $1,0 \pm 0,92$  no grupo placebo, e de  $-12,6 \pm 0,66$  no grupo ácido bempedoico (diferença -13,6; IC95% -15,8 a -11,3;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média no colesterol não HDL (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $1,5 \pm 0,76$  no grupo placebo, e de  $-11,9 \pm 0,48$  no grupo ácido bempedoico (diferença -13,3; IC95% -15,1 a -11,6;  $P < 0,001$ ). No estudo CLEAR Wisdom, a variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $2,4 \pm 1,45$  no grupo placebo, e de  $-15,07 \pm 1,08$  no grupo ácido bempedoico (diferença -17,4; IC95% -20,9 a -13,9;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média nos níveis de LDL-colesterol (média dos mínimos quadrados), entre o basal e a semana 24, foi de  $2,7 \pm 1,91$  no grupo placebo, e de  $-12,1 \pm 1,48$  no grupo ácido bempedoico (diferença -14,8; IC95% -19,5 a -10,0;  $P < 0,001$ ). Estes resultados parecem ser razoavelmente mantidos a longo prazo: numa análise exploratória na semana 52, a variação percentual média (média dos mínimos quadrados), nos níveis de LDL-colesterol, foi de  $-0,97 \pm 1,83$  no grupo placebo, e de  $-13,2 \pm 1,41$  no grupo ácido bempedoico (diferença -12,3; IC95% -16,8 a -7,7;  $P < 0,001$ ). A variação percentual média no colesterol não HDL (média dos mínimos

quadrados), entre o basal e a semana 12, foi de  $2,3 \pm 1,35$  no grupo placebo, e de  $-10,8 \pm 0,95$  no grupo ácido bempedoico (diferença  $-13,0$ ; IC95%  $-16,3$  a  $-9,8$ ;  $P < 0,001$ ).

Contudo, estes estudos apresentam graves limitações.

Em primeiro lugar, o estudo CLEAR Harmony, o estudo de maior dimensão, foi desenhado para avaliar segurança (a medida de resultado primária era a segurança), sendo as medidas de eficácia definidas como medidas de resultado secundárias. A Comissão considera que os resultados de eficácia deste estudo são menos sólidos do que os resultantes de um estudo desenhado primariamente para avaliar eficácia.

Outra limitação importante dos estudos submetidos resulta do facto de não reportarem o efeito do tratamento sobre nenhuma das medidas de resultado relevantes. Assim, não foi possível comparar o efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, enfarte agudo do miocárdio, AVC ou AIT, angina instável com necessidade de hospitalização, revascularização coronária, ou isquémia das extremidades.

Contudo, a limitação mais importante destes estudos resulta do facto de a intervenção e o comparador utilizados nestes estudos não coincidirem com a intervenção e comparador de interesse, que eram, respetivamente, ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada e terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente. Na verdade, os estudos CLEAR Harmony e CLEAR Wisdom incluíram doentes com 18 ou mais anos, com alto risco cardiovascular, que apresentavam um LDL colesterol igual ou superior a 70 mg/dL apesar de terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada. A definição de terapêutica hipolipidemiante máxima tolerada foi determinada pelo investigador, e podia incluir estatinas em monoterapia ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos. No entanto, no estudo CLEAR Harmony, no basal, estavam medicados apenas com estatinas como terapêutica hipolipidemiante, 85,4% dos doentes no grupo ácido bempedoico e 86,4% no grupo placebo. Neste estudo, estavam medicados com estatinas de baixa intensidade 6,6% dos doentes, de moderada intensidade 43,5% dos doentes, e de alta intensidade 49,9% dos doentes. No estudo CLEAR Wisdom, no basal, estavam medicados apenas com estatinas como terapêutica hipolipidemiante, 94,4% dos doentes no grupo ácido bempedoico e 94,9% no grupo placebo, e estavam medicados com ezetimibe 9,3% dos doentes no grupo placebo e 7,3% dos doentes no grupo ácido bempedoico; estavam medicados com fibratos 7,4% dos doentes no grupo placebo e 5,0% dos doentes no grupo ácido bempedoico. Neste estudo, estavam medicados com estatinas de baixa intensidade 15,1% dos doentes,

de moderada intensidade 31,8% dos doentes, e de alta intensidade 53,0% dos doentes. Embora a proporção de doentes com diferentes intensidades de estatinas seja de difícil interpretação, por não ser possível avaliar se corresponde a uma dose de estatina maximamente tolerada, a elevada proporção de doentes medicados em monoterapia com estatinas não levanta qualquer dúvida: este perfil de tratamento não corresponde ao perfil de tratamento dos doentes portugueses tratados com terapêutica hipolipidemiante maximizada (ver pontos 2.5 e 2.6). Por este motivo, consideraram-se estes estudos não informativos para a tomada de decisão.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o valor terapêutico acrescentado de ácido bempedoico no tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1); ou isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraíndicadas (sub-população 2).

A Comissão recomenda que o ácido bempedoico não seja compartilhado nesta indicação.

A Comissão fez esta recomendação por não ter sido possível avaliar como é que ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada se compara com terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente, em nenhuma das sub-populações definidas na matriz de avaliação.

## 10. Avaliação económica

N/A

## 11. Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de ácido bempedoico no tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em

combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1); ou isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lípidos nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2).

Recomenda-se que o ácido bempedoico não seja compartilhado nesta indicação.

Esta recomendação foi efetuada por não ter sido possível avaliar como é que ácido bempedoico mais terapêutica hipolipemiente maximizada se compara com terapêutica hipolipemiente maximizada isoladamente, em nenhuma das sub-populações definidas na matriz de avaliação.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ácido bempedoico). INFARMED IP. 21 de Setembro de 2021
2. Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy. 21 December 2018 (1002-040 CLEAR Harmony)
3. Clinical Study Report. A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy of bempedoic acid (ETC-1002) in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk not adequately controlled by their lipid-modifying therapy. 7 January 2019
4. Clinical Study Report. A randomized, double-blind, parallel group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) 180 mg compared to placebo added to background lipid-modifying therapy in patients with elevated LDL-C who are statin intolerant. 11 December 2018
5. Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study to evaluate efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) 180 mg/day as add-on to ezetimibe therapy in patients with elevated LDL-C on low dose or less than low dose statins (1002-048 CLEAR Tranquility).