

NUOVI FARMACI

ACIDO BEMPEDOICO: DALLA FARMACOLOGIA ALLA CLINICA

Bempedoic acid: from pharmacology to clinic

ANGELA PIRILLO^{1,2}, ALBERICO L. CATAPANO^{2,3}, GIUSEPPE D. NORATA^{1,3}

¹Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano;

²IRCCS MultiMedica, Milano;

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

SUMMARY

Elevated plasma LDL-cholesterol (LDL-C) levels are associated with an increased cardiovascular risk; the main pharmacological approach in the treatment of hypercholesterolemia is represented by statins, which, by inhibiting the endogenous synthesis of cholesterol, determine an increase in the expression of hepatic LDL receptor (LDLR) and a consequent reduction in the circulating levels of LDL-C. In addition to statins, several additional cholesterol-lowering drugs have been developed; among these, bempedoic acid is a new non-statin hypocholesterolemic drug that inhibits endogenous cholesterol synthesis by inhibiting the activity of the ATP citrate lyase (ACLY) enzyme; as a consequence, the hepatic expression of LDLR increases and plasma LDL-C levels decrease. Genetic studies showing that variants on the *ACLY* gene determining reduced *ACLY* activity are associated with lower LDL-C levels and lower cardiovascular risk further supported the activity of bempedoic acid.

Bempedoic acid is a prodrug which needs to be converted to its active form by the enzyme ACSVL1 (very-long-chain acyl-CoA synthetase-1); this enzyme is expressed in the liver, but not in adipose tissue, intestine or skeletal muscle, which should reduce the likelihood of adverse muscular events that may occur during treatment with statins.

Several clinical studies have shown the cholesterol-lowering efficacy of bempedoic acid in different groups of patients, including statin-intolerant patients. An ongoing phase 3 study is currently evaluating the effect of longer-term (3.5 years) treatment with bempedoic acid on the incidence of cardiovascular events.

Keywords: *bempedoic acid; ATP citrate lyase, cholesterol, LDL-cholesterol.*

Introduzione

Elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) sono associati ad aumento di rischio cardiovascolare; numerosi studi

clinici hanno mostrato che la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C si traduce in una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, e che, maggiore è la riduzione dei livelli di LDL-C, maggiore è il beneficio cardiovascolare che si ottiene (1, 2). Il principale approccio per il trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato

Indirizzo per la corrispondenza

Giuseppe D. Norata

E-mail: danilo.norata@unimi.it

monofosfato (AMPK) (12) e quindi potrebbe avere effetti positivi anche su glicemia e insulino-resistenza.

L'acido bempedoico è un pro-farmaco, che viene convertito nella forma attiva ad opera dell'enzima ACSVL1 (*very-long-chain acyl-CoA synthetase-1*). Questo enzima è presente nel fegato, ma non nel tessuto adiposo né nel muscolo scheletrico (11); di conseguenza, la forma attiva del farmaco è prodotta esclusivamente negli epatociti, con conseguente riduzione del rischio potenziale di eventi avversi di tipo muscolare, associati invece alla terapia con statine.

Farmacologia dell'acido bempedoico e studi preclinici

L'acido bempedoico è stato selezionato all'interno di uno screening di composti in grado di inibire la sintesi degli acidi grassi *in vitro* ed *in vivo*. Si tratta di un pro-farmaco che una volta convertito nel derivato coniugato con il coenzima A (CoA) è in grado di sopprimere la sintesi lipidica e stimolare la beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi.

Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato come il complesso acido bempedoico-CoA competa con il citrato per l'enzima ACLY e questo si associa ad una riduzione dei livelli di malonil-CoA e idrossi-3-metil-glutaril-CoA (i prodotti della conversione del citrato ad opera di ACLY) (*Figura 1*). L'acido bempedoico ha mostrato anche la capacità di attivare AMPK (12), una chinasi coinvolta nel controllo della sintesi di acidi grassi e del colesterolo attraverso la fosforilazione (associata ad inibizione) degli enzimi acetil-CoA carbossilasi e HMG-CoA reduttasi. L'attivazione sembra essere specifica per l'isoforma AMPK $\beta 1$ (11).

Di conseguenza, l'acido bempedoico può esercitare i suoi effetti attraverso un

doppio meccanismo d'azione, da un lato l'inibizione di ACLY e dall'altro l'attivazione di AMPK. Più di recente è diventato chiaro che AMPK $\beta 1$ è l'isoforma più importante nel fegato murino mentre AMPK $\beta 2$ prevale nel fegato umano. Questi dati limitano la rilevanza dell'attivazione di AMPK nell'uomo nello spiegare gli effetti dell'acido bempedoico. Quando l'acido bempedoico è stato somministrato a roditori privi contemporaneamente di apolipoproteina E (modelli sperimentali che sviluppano aterosclerosi) e di AMPK $\beta 1$, l'effetto di riduzione dei livelli di LDL-C e dell'aterosclerosi veniva mantenuto, suggerendo che il beneficio osservato con il farmaco fosse essenzialmente il risultato dell'inibizione di ACLY (11).

E' importante ricordare che la conversione di acido bempedoico da profarmaco a molecola attiva necessita dell'azione dell'enzima ACSVL1 (sintasi di acil-CoA a catena molto lunga) che è espresso nel fegato mentre è assente nel tessuto adiposo, nell'intestino o nel muscolo scheletrico (11). L'implicazione di questa osservazione è la possibilità che l'acido bempedoico non venga convertito a farmaco attivo a livello muscolare, di fatto non andando ad interferire con la sintesi di colesterolo, come invece avviene con le statine che bloccano l'azione di HMG-CoA reduttasi anche in quel tessuto. Ed infatti, quando miotubi muscolari umani in coltura sono stati incubati con acido bempedoico, non si è osservata inibizione della sintesi del colesterolo né segni di citotossicità, effetti al contrario osservati con le statine (11).

L'implicazione clinica di questa osservazione è che nonostante l'acido bempedoico inibisca la stessa via metabolica delle statine (sintesi endogena del colesterolo), esso possa rappresentare un importante approccio nei pazienti intolleranti alle statine, non essendo attivo a livello musco-

lare; gli studi di fase II e III al momento confermano questa osservazione.

A livello molecolare, la riduzione dei livelli circolanti di LDL-C indotta dal complesso acido bempedoico-acetil CoA è il risultato del blocco della sintesi endogena di colesterolo, che viene avvertito da un fattore di trascrizione specifico (SREBP2) a livello della cellula epatica che promuove la trascrizione del gene per il recettore LDL (11). In questo modo aumenta la captazione di LDL dal circolo che si associa alla riduzione dei livelli di LDL-C. Tuttavia è interessante notare come la somministrazione di acido bempedoico a modelli sperimentali privi di LDLR risulti comunque in una riduzione dei livelli di LDL-C e della lesione aterosclerotica (13,14), suggerendo che esistano altri meccanismi indipendenti dall'aumento di LDLR in grado di spiegare l'effetto del farmaco. Tra le ipotesi allo studio, si valuta la possibilità che l'acido bempedoico riduca anche la produzione di VLDL (già osservata in altre condizioni in cui ci sia inibizione della sintesi di colesterolo); tuttavia ad oggi non esistono studi di cinetica *in vivo* che confermino questa ipotesi. Un'altra possibilità è che l'acido bempedoico legandosi ad acetil-CoA nell'epatocita lo renda meno disponibile per altri enzimi associati alla funzionalità mitocondriale, di fatto influenzando il metabolismo cellulare. Anche se interessanti, sono necessari studi accurati per approfondire i potenziali effetti dell'acido bempedoico indipendenti dalla modulazione del recettore LDL.

Impatto delle varianti geniche di *acly* su profilo lipidico e rischio cardiovascolare

Lo studio dell'impatto di varianti nel gene *ACLY* su profilo lipidico e rischio cardiovascolare permette di valutare indiret-

tamente sulla popolazione gli effetti dell'inibizione dell'enzima da parte dell'acido bempedoico.

Partendo dai dati di un'amplessima popolazione (>600.000 soggetti), è stato disegnato uno score genetico tenendo conto di tutte le varianti presenti su *ACLY* e nelle 500 kilobasi prima o dopo il gene associate in modo significativo con i livelli di LDL-C e non in *linkage disequilibrium* tra loro (15). Per ciascuna variante, l'esposizione è stata definita come presenza dell'allele associato ai livelli più bassi di LDL-C a cui è stato assegnato il punteggio di 1 (nell'altro caso è stato assegnato il valore 0). Sono state valutate 9 differenti varianti di *ACLY* nello score e, anche se ciascuna variante singolarmente ha mostrato un effetto minimo, lo score è risultato associato in modo robusto con i livelli di LDL-C, mostrando che per ogni aumento di 1 unità di score si osserva una riduzione di 1,21 mg/dL di plasma LDL-C e di 1 mg/dL di apolipoproteina B (15). Questa osservazione conferma che l'inibizione di *ACLY* rappresenta un target genetico associato alla riduzione dei livelli di LDL-C. Un'osservazione interessante è che il profilo lipidomico associato allo score di *ACLY* è simile a quello osservato con lo score genetico di un altro enzima (HMG-CoA reduttasi, il target delle statine), a sostegno del fatto che la via metabolica interessata sia la stessa.

Un'osservazione ancora più interessante è legata al fatto che lo score genetico di *ACLY* è associato anche con la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (riduzione del 17,7% di eventi CV e 19,4% del rischio di infarto) (15); questo rafforza ulteriormente l'ipotesi che *ACLY* rappresenti un target terapeutico per ridurre i livelli di LDL-C ed il rischio cardiovascolare.

La stessa analisi ha permesso anche di rispondere ad una domanda scientifica ancora più interessante: è possibile predire

l'effetto della combinazione acido bempedoico/ezetimibe su profilo dei lipidi plasmatici e *outcome* cardiovascolare? La combinazione dello score per *ACLY* con quello per *NPC1L1* ha un effetto additivo sulla riduzione dei livelli di LDL-C e del rischio cardiovascolare (15).

Gli studi di genetica quindi hanno contribuito in modo determinante a chiarire i possibili effetti dell'inibizione di *ACLY* su profilo lipidico e rischio cardiovascolare.

Queste osservazioni supportano direttamente sicurezza ed efficacia dell'acido bempedoico? Prima di traslare queste osservazioni, è importante discutere alcuni limiti dell'analisi genetica; innanzitutto i soggetti con ridotta funzionalità di *ACLY* presentano già questo difetto alla nascita, e quindi è possibile che avvenga un adattamento a livello genico che va a compensare gli effetti; inoltre, è plausibile che l'effetto dell'esposizione per tutta la vita a ridotta funzionalità di *ACLY* abbia un impatto diverso sulla malattia rispetto all'inibizione farmacologica che generalmente inizierebbe più avanti nel corso della vita. Secondo, anche se lo score genetico di *ACLY* non ha mostrato alcuna associazione con aumento del rischio di altre patologie, non è detto che il farmaco possieda effetti slegati dal meccanismo d'azione principale ma propri della molecola che possano influenzare altri parametri biologici. Quest'ultimo aspetto può essere indagato negli studi clinici con acido bempedoico.

Studi clinici

Gli studi di fase 1 condotti in volontari sani hanno dimostrato l'effetto ipocolesterolemizzante dell'acido bempedoico, con una riduzione dei livelli di LDL-C del 36% alla dose di 220 mg dopo 2 settimane, a fronte di un aumento del 4% osservato

con placebo (16) (*Tabella 1*). In questi studi non si sono osservati effetti indesiderati.

I successivi studi di fase 2 (*Tabella 1*) hanno valutato l'effetto dell'acido bempedoico in monoterapia, o in aggiunta a terapia con statine, o in combinazione con ezetimibe. Nel primo studio di fase 2, soggetti con ipercolesterolemia (LDL-C 130-220 mg/dL) sono stati trattati per 12 settimane con acido bempedoico a diverse dosi (40-120 mg) o placebo: i livelli di LDL-C sono risultati ridotti in modo significativo e dose-dipendente (da -17,9% a -26,6%) (17). Il trattamento riduce in modo significativo anche i livelli di apoB e non-HDL-C e il numero particelle LDL, mentre altri parametri lipidici (HDL-C e TG) non sembrano essere influenzati (17). Riduzioni più marcate sono state osservate in pazienti ipercolesterolemici con diabete di tipo 2, in cui dopo 4 settimane di trattamento si è osservata una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 42,9%, rispetto alla riduzione del 4% osservata con placebo (18), con parallele riduzioni dei livelli di colesterolo totale e non-HDL-C. I livelli di tg HDL-C e acidi grassi liberi sono rimasti invariati (18). È interessante notare una significativa riduzione dei livelli di hs-CRP in seguito a trattamento con acido bempedoico (41% vs 11% con placebo) (18). Non si è osservato un peggioramento del controllo glicemico, con eventi avversi simili tra i gruppi di trattamento (18).

L'acido bempedoico è stato valutato in due studi in pazienti ipercolesterolemici con una storia di intolleranza alle statine. In uno di questi, studi l'acido bempedoico è stato somministrato a dosi crescenti (60, 120, 180 e 240 mg, 2 settimane per ogni dose): dopo 8 settimane di trattamento si è osservata una riduzione media del 32% nei livelli di LDL-C, con il 62% dei pazienti trattati con acido bempedoico in grado di

Tabella I - Studi clinici con acido bempedoico.

	Soggetti trattati N. totale (N. in acido bempedoico)	Dose (mg)	Durata trattamento	% riduzione LDL-C	Eventi avversi muscolari (acido bempedoico vs placebo)
Fase 1 Soggetti sani (16)	N=24 (18)	140, 180, 220 mg	2 settimane	Fino a -36% (placebo: 4%)	
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici (17)	N=177 (133)	40 mg 80 mg 120 mg	12 settimane	-17,9% -25,0% -26,6% (placebo: -2,1%)	5,3% vs 0%
Fase 2 Pazienti con ipercolesterolemia e diabete (18)	N=60 (30)	80 mg, 120 mg	4 settimane	-42,9% (placebo: -4,0%)	0% vs 0%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici e statino-intolleranti (19)	N= 56 (37)	60, 120, 180, 240 mg	8 settimane	-32% (placebo: -3,3%)	27% vs 32%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici (20)	N=349 (249)	120 mg 180 mg eze 120 mg±eze 180 mg±eze	12 settimane	-27,5% -30,1% -21,2% -43,1% -47,7%	2,8% vs 1%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici in trattamento con statine (21)	N=133 (44)	120 mg 180 mg	12 settimane	-17,3% -24,3% (placebo: -4,2%)	3,4% vs 13%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici in terapia con atorvastatina 80 mg (22)	N=64 (41)	180 mg	4 settimane	-13,0% (placebo: +9,2%)	4,4% vs 0
Fase 3 CLEAR Harmony (23)	N=2,230 (1,488)	180 mg	52 settimane	-16,5% (placebo: +1,6%)	13,1% vs 10,1%
Fase 3 CLEAR Wisdom (24)	N=779 (522)		12 settimane	-15,1% (placebo: +2,4%)	(dato non disponibile)
Fase 3 CLEAR Serenity (25)	N=345 (234)	180 mg	24 settimane	-23,6% (placebo: -1,3%)	12,8% vs 16,2%
Fase 3 CLEAR Tranquillity (26)	N=269 (181)	180 mg	12 settimane	-23,5% (placebo: +5,0%)	1,7% vs 2,3%

raggiungere il target (19). I livelli di non-HDL-C, colesterolo totale, apoB e hs-CRP sono risultati significativamente ridotti (19). L'incidenza di eventi avversi di tipo muscolare è risultata simile nei due gruppi (19). Nell'altro studio, l'acido bempedoico è stato comparato con ezetimibe o in associazione a ezetimibe in pazienti con o

senza intolleranza alle statine (20). In monoterapia, l'acido bempedoico induce una riduzione dei livelli di LDL-C fino al 30% (vs 21,2% di riduzione osservata con ezetimibe in monoterapia), mentre in combinazione con ezetimibe si è osservata una riduzione fino al 48% (20). Anche altri parametri lipidici sono risultati significativamente ri-

dotti con acido bempedoico e ancora di più quando somministrato in combinazione con ezetimibe (tabella) (20). Tutte queste variazioni sono risultate del tutto comparabili in pazienti con o senza intolleranza alle statine, e l'incidenza di eventi avversi muscolari è risultata comparabile tra i vari gruppi di trattamento, anche se maggiore nel gruppo di pazienti intolleranti alle statine (20).

L'acido bempedoico è anche stato testato in pazienti già in terapia statinica. Uno studio ha valutato l'effetto di due dosi (120 o 180 mg) di acido bempedoico in pazienti che assumevano atorvastatina (10 o 20 mg), simvastatina (5, 10 o 20 mg), rosuvastatina (5 o 10 mg) o pravastatina (10, 20 o 40 mg) da almeno 3 mesi e con livelli di LDL-C 115-220 mg/dL (21). Dopo 3 mesi di trattamento, l'acido bempedoico ha indotto una significativa riduzione dei livelli di LDL-C (17% con 120 mg e 24% con 180 mg) rispetto al placebo (4%), inducendo un miglioramento generale del profilo lipidico, con una buona tollerabilità (21). Risultati simili sono stati ottenuti quando l'acido bempedoico 180 mg è stato aggiunto alla terapia in corso con atorvastatina 80 mg in pazienti ipercolesterolemici: dopo 4 settimane di trattamento, si è osservata una ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C pari al 22%, e una concomitante riduzione di altri parametri quali colesterolo totale, apoB, non-HDL-C e hs-CRP (tabella) (22). Sono stati riportati 2 casi (4%) di mialgia nel gruppo trattato con acido bempedoico+atorvastatina, che però non hanno portato a sospensione del trattamento (22). Va sottolineato che l'aggiunta di acido bempedoico ha portato, in questo studio, a una maggiore esposizione (<30%) ad atorvastatina e al suo principale metabolita attivo (22), suggerendo una debole interazione tra i due farmaci, il cui meccanismo non è ancora stato chiarito; tuttavia,

l'aumento della concentrazione plasmatica di atorvastatina non sembra avere una rilevanza clinica. In generale, questi studi sembrano indicare che l'acido bempedoico potrebbe rappresentare un efficace farmaco da utilizzare in combinazione con le statine in quei pazienti che non riescono a raggiungere il target determinato per la loro categoria di rischio solo con la terapia statinica.

Il programma di fase 3 CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) include 5 studi, 4 dei quali sono stati completati (Tabella 1). Lo studio CLEAR Harmony (2230 pazienti con malattia cardiovascolare e/o ipercolesterolemia familiare) ha valutato efficacia e sicurezza del trattamento con acido bempedoico per 1 anno in pazienti con LDL-C>70 mg/dL (103,2±29,4 mg/dL) già in terapia con la massima dose tollerata di statina con o senza altri farmaci ipolipemizzanti (23). Dopo 52 settimane, l'effetto di riduzione dei livelli di LDL-C è ancora evidente e significativo, anche se attenuato rispetto alla settimana 12 (-12,6% vs -16,5%) (23); l'effetto di riduzione permane anche per gli altri parametri lipidici (colesterolo totale, non-HDL-C, apoB) e per hs-CRP (23). Non è stata osservata un'incidenza maggiore di eventi avversi rispetto al gruppo trattato con placebo (23). Lo studio CLEAR Wisdom, condotto in 779 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e livelli di LDL-C>100 mg/dL nonostante in terapia con dosi medio-alte di statine, ha mostrato una riduzione pari al 17,4% rispetto al placebo, e eventi avversi comparabili tra i due gruppi di trattamento (24) (Tabella 1). Lo studio CLEAR Serenity ha valutato l'effetto dell'acido bempedoico 180 mg (o placebo) in un gruppo di pazienti ipercolesterolemici con una storia di intolleranza ad almeno due statine, mostrando una

significativa riduzione dei livelli di LDL-C (-23,6% vs -1,3% con placebo) e degli altri parametri lipidici (25), con un'incidenza di eventi avversi simile nei gruppi di trattamento (Tabella 1). Allo stesso modo, il CLEAR Tranquillity ha dimostrato che l'acido bempedoico in combinazione con ezetimibe in pazienti in grado di tollerare solo la dose più bassa disponibile della statina e con LDL-C > 100 mg/dL induce una riduzione del 28,5% (vs ezetimibe da sola) dopo 12 settimane e riduce anche gli altri parametri lipidici e hs-CRP, con un profilo di tollerabilità paragonabile a quella del placebo (26), confermando l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico anche in pazienti che non possono utilizzare statine (Tabella 1).

È attualmente in corso uno studio (CLEAR Outcomes) per valutare l'effetto del trattamento con acido bempedoico (durata del trattamento: ~3,5 anni) sugli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con intolleranza

alle statine, con l'obiettivo di arruolare 12.600 pazienti in tutto il mondo. I risultati di questo studio sono attesi per il 2022.

Conclusioni

L'acido bempedoico è un nuovo inibitore di ACLY e necessita di una attivazione epato-specifica per generare il derivato coniugato con acetil-CoA. Gli studi di randomizzazione Mendeliana hanno confermato in popolazioni molto ampie che ACLY rappresenta un target per ridurre i livelli di LDL-C e il rischio cardiovascolare. Gli studi pre-clinici hanno mostrato che l'acido bempedoico migliora il profilo lipidico e la progressione della placca aterosclerotica in modelli sperimentali. Studi di fase 2 e fase 3 hanno confermato che il farmaco migliora il profilo lipidico in pazienti con ipercolesterolemia; rimane fondamentale aspettare i risultati dello studio di *outcome* per capire se questo si possa tradurre anche in un beneficio clinico.

RIASSUNTO

Elevati livelli plasmatici di colesterolo-LDL (LDL-C) sono associati ad aumentato rischio cardiovascolare; il principale approccio farmacologico nel trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato dalle statine, farmaci che, inibendo la sintesi endogena di colesterolo, determinano aumento dell'espressione del recettore per le LDL (LDLR) nel fegato e conseguente riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. Oltre alle statine, esistono numerosi altri farmaci ipocolesterolemizzanti; tra questi, l'acido bempedoico è un nuovo farmaco che inibisce la sintesi del colesterolo inibendo l'attività dell'enzima ATP citrato liasi (ACLY); ne consegue un aumento dell'espressione epatica di LDLR e riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. A sostegno dell'attività di questo nuovo farmaco, studi genetici hanno mostrato che varianti sul gene *ACLY* associate a una ridotta attività dell'enzima ACLY si associano a livelli ridotti di LDL-C e a un ridotto rischio cardiovascolare.

Un possibile vantaggio dell'acido bempedoico è che necessita di essere convertito da pro-farmaco a molecola attiva ad opera dell'enzima ACSVL1 (*very-long-chain acyl-CoA synthetase-1*), espresso nel fegato ma non nel tessuto adiposo, nell'intestino o nel muscolo scheletrico; questo dovrebbe ridurre la probabilità di eventi avversi di tipo muscolare che invece si possono presentare durante il trattamento farmacologico con statine.

Diversi studi clinici hanno mostrato l'efficacia ipocolesterolemizzante dell'acido bempedoico in diversi gruppi di pazienti, inclusi i pazienti intolleranti alle statine. Attualmente è in corso uno studio di fase 3 che sta valutando l'effetto del trattamento con acido bempedoico a più lungo termine (3,5 anni) sull'incidenza degli eventi cardiovascolari.

Parole chiave: acido bempedoico, ATP citrato liasi, colesterolo, colesterolo-LDL.

Bibliografia

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists, Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-1278.
- Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE, Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20: 641-657.
- Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011; 104: 109-124.
- Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011; 183: E1189-1202.
- Mills EJ, O'Regan C., Eyawo O., Wu P., Mills F., Bawanger O., Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1409-1415.
- Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124: 188-195.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD004816.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999-3058.
- Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 184-196.
- Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016; 7: 13457.
- Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, 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.
- Samsouard JP, Burke AC, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, et al. Prevention of Diet-Induced Metabolic Dysregulation, Inflammation, and Atherosclerosis in Ldlr(-/-) Mice by Treatment With the ATP-Citrate Lyase Inhibitor Bempedoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37: 647-656.
- Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Sawyez CG, Barrett PHR, et al. Bempedoic Acid Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Attenuates Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR+/-) and LDLR(-/-) Yucatan Miniature Pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38: 1178-1190.
- Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1033-1042.
- ClinicalTrials.gov. A multiple ascending dose study of ETC-1002 in healthy subjects. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146>. Accessed 20 January 2016.
- Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarolo LA, Rosenberg NL, 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.
- Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 676-683.

19. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, Newton RS. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015; 9: 295-304.
20. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, 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.
21. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC, Lalwani ND. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 1928-1933.
22. Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR, Cramer CT. Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2019.
23. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1022-1032.
24. https://www.esperion.com/wp-content/themes/esperion/assets/pdfs/2019_Goldberg_Efficacy-and-Safety-of-Bempedoic-Acid-Added-to-Maximally-Tolerated-Statins-in-Patients-with-Hypercholesterolemia-and-High-Cardiovascular-Risk_The-CLEAR-Wisdom-Trial_ACC-19.pdf.
25. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 e011662.
26. https://www.esperion.com/wp-content/themes/esperion/assets/pdfs/2018_Ballantyne_1002-048_ISA_SLIDE_PRESENTATION_Final_Presented_12June20.pdf.