

SICUREZZA DELL'ACIDO BEMPEDOICO NEI PAZIENTI INTOLLERANTI ALLE STATINE

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare (CVD) è una delle principali cause di mortalità e morbilità in tutto il mondo¹. Circa 92.1 milioni di americani adulti vivono con una forma di CVD. Nell'aggiornamento dell'*Heart Disease and Stroke Statistics - 2017* dell'*American Heart Association*, i costi diretti ed indiretti della CVD, comprese le spese sanitarie e la perdita di produttività, sono stati stimati in un totale di oltre 316 miliardi di dollari. La patogenesi della CVD è in gran parte determinata dal processo aterosclerotico, di cui una delle cause più importanti è la dislipidemia. I dati epidemiologici confermano un'associazione positiva indipendente tra colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) e CVD². Negli studi genetici, l'esposizione persistente a bassi livelli di LDL-C nei primi anni di vita ha mostrato una riduzione tre volte maggiore del rischio di malattia coronarica rispetto al trattamento con una statina iniziato più tardi nell'arco della vita³. Sulla base delle evidenze provenienti da ampi studi osservazionali e trial clinici randomizzati, l'abbassamento dei livelli di LDL-C determina una riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare⁴. Le statine limitano la sintesi del colesterolo attraverso l'inibizione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi; pertanto, rappresentano lo standard terapeutico per la gestione della dislipidemia e sono gli agenti di prima linea per la riduzione dei livelli di LDL-C. Gli alti livelli di aderenza alla terapia con statine hanno dimostrato di indurre risultati positivi nelle popolazioni in prevenzione primaria e secondaria⁵. Sebbene le statine siano raccomandate per i soggetti ad alto rischio come quelli con CVD clinica, diabete e livelli molto elevati di LDL-C (pari o superiori a 190 mg/dL), numerose indagini mostrano che la maggior parte dei pazienti non si attiene alle dosi raccomandate dalle linee guida⁶. Inoltre, il trattamento con questi farmaci può produrre una serie di disturbi muscolari che variano dalla semplice mialgia o miosite alla rara ma pericolosa rhabdomiolisi⁷. Un'ampia indagine osservazionale ha riportato che circa il 29% degli utilizzatori di statine manifesta effetti collaterali associati al farmaco e ciò ha indotto il 15% di questi individui ad interrompere la terapia⁸. Per di più, in una percentuale significativa di pazienti non si è ottenuta una risposta terapeutica sufficiente. Pertanto, sono necessari ulteriori farmaci ipolipemizzanti in questo ampio gruppo di individui che sono risultati intolleranti alle statine o continuano ad avere livelli elevati di LDL-C nonostante il trattamento con statine alle massime dosi tollerate. L'*acido bempedoico* è una nuova piccola molecola orale, prima nella sua classe, che blocca la sintesi del colesterolo inibendo l'azione dell'ATP citrato liasi (ACL), un enzima citosolico che agisce a monte del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA-reduttasi).

ACIDO BEMPEDOICO: PROFILO FARMACOLOGICO

L'acido bempedoico (ETC-1002) è un nuovo farmaco che regola i livelli lipidici, agendo sullo stesso percorso biosintetico del colesterolo ma con un meccanismo d'azione unico ⁹. È un profarmaco che viene convertito in acido bempedoico - CoA, un inibitore competitivo dell'enzima ACL. L'ATP citrato liasi (ACL) è l'enzima responsabile della produzione epatica di acetyl-coenzima A citosolico, il precursore della via del mevalonato nella biosintesi del colesterolo. Pertanto, l'ACL costituisce un target unico per la riduzione dei livelli di LDL-C e del rischio di CVD, perché produce precursori necessari per la sintesi sia degli acidi grassi che del colesterolo ¹⁰. La manifestazione biochimica predominante della terapia con acido bempedoico consiste in un aumento dell'attività dei recettori delle lipoproteine a bassa densità ¹¹, ciò determina un aumento dell'assorbimento e della rimozione delle particelle LDL da parte del fegato ed una successiva riduzione delle concentrazioni plasmatiche di LDL-C ¹².

I tentativi condotti in precedenza, per inibire l'ACL in vitro, sono stati ostacolati dalla scarsa capacità dei composti di attraversare le membrane cellulari, dalla loro ridotta affinità per l'ACL e dall'inibizione non specifica di altri enzimi essenziali in vivo. L'ETC-1002 oggi con la sua migliorata biodisponibilità e specificità è l'inibitore dell'ACL clinicamente più avanzato. Il meccanismo con cui l'acido bempedoico viene convertito nella sua forma attiva, ETC-1002-CoA, è stato ampiamente studiato in esperimenti preclinici ¹³. È stato dimostrato che tale conversione avviene preferenzialmente nel fegato mediante l'azione dell'acil-CoA sintetasi epatica endogena (ACS) ¹⁴, enzima che catalizza la tioesterificazione del Coenzima A degli acidi grassi, regolando quindi la distribuzione ed il trasporto di questi ultimi in lipidi complessi ¹⁵. In particolare, l'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1) è stata identificata come l'isoforma specifica di ACS responsabile dell'attivazione dell'acido bempedoico in ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 è altamente espressa nei microsomi del fegato umano, solo modestamente nel rene, mentre non è stata rilevata nelle cellule muscolari scheletriche. Pertanto, la distribuzione di ACSVL1, e quindi il sito dell'attività di ETC-1002-CoA, sembra essere ideale per poter interferire con la sintesi del colesterolo epatico, determinando effetti minimi in altri tessuti. In particolare, l'assenza di ACSVL1 (e quindi di ETC-1002-CoA) nel muscolo scheletrico può consentire un abbassamento efficace di LDL-C con una riduzione del rischio di eventi avversi correlati ai muscoli. Tali eventi sono stati associati alla terapia con statine e possono derivare dalla deplezione nel muscolo scheletrico dei prodotti della via del mevalonato, a valle del HMG-CoA-reduttasi¹⁶.

EFFICACIA CLINICA E SICUREZZA DELL'ACIDO BEMPEDOICO

Numerosi studi clinici, per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico, sono stati condotti o sono attualmente in corso in una varietà di popolazioni tra cui pazienti con ipercolesterolemia e trigliceridi normali o elevati ¹⁷, soggetti con ipercolesterolemia e diabete mellito di tipo 2 (DMt2) ¹⁸, pazienti con ipercolesterolemia ed intolleranza alle statine ¹⁹, ipercolesterolemia ed ipertensione ²⁰. Inoltre, sono stati condotti trial in cui l'acido bempedoico è stato somministrato in combinazione con statine ²¹ o ezetimibe ²².

STUDI DI FASE I

Negli studi di fase I condotti su ETC-1002 sono state valutate la sicurezza e la tollerabilità su un piccolo numero di soggetti sani rispetto al placebo. Lo studio ETC-1002-001 ha dimostrato la sicurezza del farmaco in 18 soggetti sani²³, mentre lo studio ETC-1002-002, un trial di fase Ib a 2 settimane e 4 settimane ha valutato la tolleranza del dosaggio multiplo in 53 soggetti²⁴. Le dosi del farmaco impiegate nel corso di tale studio sono state 20, 60, 100 o 120 mg. La tollerabilità e la sicurezza di dosi superiori a 120 mg/giorno sono state valutate in ETC-1002-004, studio clinico di fase Ib a 2 settimane che ha esaminato la tolleranza a dosi multiple in 24 soggetti, 18 dei quali hanno ricevuto dosi differenti di ETC-1002 (140, 180 o 220 mg) per un totale di 14 giorni²⁵. I pazienti in trattamento con ETC-1002 hanno mostrato una riduzione media del colesterolo LDL del 36% (dose di 220 mg/giorno) rispetto ad un aumento del 4% nel braccio placebo, inoltre l'acido bempedoico si è dimostrato relativamente sicuro e ben tollerato.

STUDI DI FASE II

Un totale di nove studi clinici di fase II su ETC-1002 sono stati completati (Tabella 1) valutando il composto come monoterapia²⁶, in aggiunta alla terapia di base con statine²⁷, come terapia di associazione con ezetimibe²⁸ e come terapia tripla con ezetimibe e statina²⁹.

ETC-1002-003 è stato uno studio clinico di fase II, condotto da Ballantyne et al. (2013), al fine di studiare la sicurezza e l'efficacia dell'acido bempedoico in un gruppo di pazienti (n = 177) con ipercolesterolemia e valori normali (<150 mg/dl) ed elevati (150 - <400 mg/dl) di trigliceridi, che sono stati randomizzati a ricevere placebo oppure 40, 80 o 120 mg al giorno di acido bempedoico per 12 settimane ³⁰. Il trattamento con acido bempedoico ha determinato una riduzione media del colesterolo LDL del $26.6 \pm 2.2\%$ (nel gruppo che ha ricevuto la dose di 120 mg) rispetto ad una riduzione del $2.1 \pm 2.2\%$ nel braccio placebo. Gutierrez et al. (2014) hanno studiato l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico in pazienti con DMt2 in una

popolazione ad alto rischio di CVD. Questo studio (ETC-1002-005) ha coinvolto 60 pazienti, con ipercolesterolemia e DMt2, randomizzati a ricevere placebo per 4 settimane o acido bempedoico (80 mg/giorno per 2 settimane, e successivamente 120 mg/giorno per 2 settimane). Il livello di LDL-C si è ridotto del 39% rispetto al gruppo placebo; inoltre, rispetto al placebo sono state osservate riduzioni anche dei livelli di colesterolo lipoproteico non ad alta intensità (non-HDL-C) (31.4%) e del colesterolo totale (24.6%). Il trattamento con acido bempedoico è stato associato ad una riduzione media della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) del 40.5%, rispetto all'11.0% del gruppo placebo. Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di HDL-C, trigliceridi, acidi grassi liberi o insulina a digiuno, suggerendo un effetto neutro su questi parametri. Infine, a differenza di quanto osservato in alcuni studi condotti sulle statine³¹, l'impatto dell'acido bempedoico sul glucosio è risultato neutro. L'intolleranza alle statine riduce l'aderenza alla terapia, aumenta la discontinuità terapeutica e può limitare l'efficacia di riduzione del rischio cardiovascolare³²; pertanto, sono necessarie strategie terapeutiche alternative per diminuire i livelli lipidici nei pazienti, in trattamento con statine, che manifestano effetti avversi.

ETC-1002-006 e ETC-1002-008 sono stati due studi clinici che hanno valutato l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del composto, in soggetti con intolleranza ad almeno una statina. In ETC-1002-006³³, uno studio di fase IIa, i soggetti arruolati hanno ricevuto dosi crescenti di ETC-1002 (60, 120, 180 e 240 mg) ogni 2 settimane o placebo per 8 settimane. Dopo 8 settimane di terapia, il gruppo trattato con ETC-1002 ha avuto una riduzione media del LDL-C del 32%, mentre nel gruppo placebo è stato riscontrato solo un modesto abbassamento (circa il 3%). Inoltre, l'ETC-1002 ha ridotto i livelli della hs-PCR del 42% a differenza dello 0% osservato nel braccio placebo dello studio. Infine, sono state osservate riduzioni statisticamente significative del non-HDL-C e del colesterolo totale. Gli eventi avversi sono stati riportati nel 79% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo e nel 70% dei soggetti trattati con acido bempedoico, mentre la percentuale di effetti avversi muscolari è risultata simile tra i due gruppi (32% placebo vs 27% acido bempedoico).

In ETC-1002-008, uno studio di fase IIb, 348 pazienti con (n = 177) o senza (n = 171) intolleranza alle statine sono stati arruolati per valutare l'efficacia di ETC-1002 nel ridurre l'LDL-C rispetto ad ezetimibe, e per determinare la sicurezza e la tollerabilità di ETC-1002 negli individui intolleranti alle statine. Durante la durata dello studio (12 settimane), sono state valutate due dosi di acido bempedoico (120 mg e 180 mg) in confronto ad ezetimibe. ETC-1002 ha ridotto significativamente l'LDL-C, sia come monoterapia (riduzione del 30%) che in combinazione con ezetimibe (riduzione del 48%). Inoltre, il trattamento con acido bempedoico ha ridotto i livelli della hs-PCR fino al 40% rispetto ad ezetimibe. I disturbi muscolari segnalati nel corso dello studio sono stati comparabili tra il gruppo ETC-1002 ed il gruppo placebo. L'efficacia della terapia di combinazione con statine ed acido bempedoico è stata valutata in due trial completati³⁴ ed è oggetto di uno studio in corso³⁵. ETC-1002-007, uno studio clinico di fase IIa della durata di 8 settimane, ha valutato gli eventi avversi, le

alterazioni di laboratorio ed altri dati di sicurezza conseguenti all'utilizzo di ETC-1002 come terapia aggiuntiva a 10 mg di atorvastatina. Nel corso di tale studio ETC-1002 è risultato ben tollerato e privo di eventi avversi gravi; inoltre, l'aggiunta del composto ad una terapia di base con 20 mg di atorvastatina, ha ridotto i livelli di LDL-C in media del 22% rispetto ad una riduzione dello 0% osservata nel braccio placebo.

Per quanto riguarda la hs-PCR, la riduzione nel gruppo placebo è stata del 9% rispetto ad una diminuzione del 23.5% nel gruppo dei pazienti trattati con acido bempedoico. ETC-1002-009 ha studiato gli effetti di 120 mg e 180 mg di acido bempedoico o placebo in 134 pazienti sottoposti a vari regimi di trattamento con statine (atorvastatina 10 o 20 mg; simvastatina 5, 10, o 20 mg; rosuvastatina 5 o 10 mg; pravastatina 10, 20 o 40 mg), per almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio. L'LDL-C è stato ridotto del $4.2 \pm 4.2\%$ nel gruppo placebo e del $17.3 \pm 4.0\%$ e del $24.3 \pm 4.2\%$ nei pazienti trattati, rispettivamente, con 120 e 180 mg di acido bempedoico. Analogamente a quanto descritto negli studi precedenti, sono state osservate riduzioni nei livelli della hs-PCR (21.8% e 29.8%, rispettivamente, nel gruppo trattato con 120 e 180 mg). Infine, il profilo degli effetti avversi dell'acido bempedoico è risultato molto simile al gruppo placebo.

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, completato di recente (ETC-1002-014), ha studiato gli effetti sul LDL-C e sulla pressione arteriosa (PA) di 180 mg di acido bempedoico per più di 6 settimane. Nei pazienti trattati con acido bempedoico è stata riscontrata una riduzione del 21% di LDL-C (24% rispetto al placebo), un abbassamento della hs-PCR del 25% (44% rispetto al placebo), un effetto neutro sulla PA e nessuna reazione avversa correlata ai muscoli³⁶. In seguito alle osservazioni di un effetto incrementale indotto dall'acido bempedoico sull'abbassamento dell'LDL-C, in pazienti in terapia con statine a basse dosi ed in trattamento con statine a dosi moderate^{35,36}, uno studio in corso (ETC-1002-035) sta valutando la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'acido bempedoico in associazione alla terapia con statine ad alte dosi.

TABELLA 1. STUDI CLINICI DI FASE II SU ETC-1002

STUDIO	Popolazione di pazienti (Altre terapie) (n = totale/ trattati con acido bempedoico)	Riduzione del LDL-C (corretto per il placebo)	Dose (mg)	Durata del trattamento (settimane)
003	Ipercolesterolemia (n = 177/133)	≤ 27% (25%)	40, 80, 120	12
005	Ipercolesterolemia e DMt2 (n = 60/30)	43% (39%)	80, 120	4
006	Ipercolesterolemia e storia di intolleranza alle statine (n = 56/37)	32% (29%)	60, 120, 180, 240	8
007	Ipercolesterolemia (atorvastatina, 10 mg) (n = 58/42)	22% (22%)	60, 120, 180, 240	8
008	Ipercolesterolemia con o senza intolleranza alle statine (ezetimibe, 10 mg) (n = 349/249)	≤ 30% (monoterapia); ≤ 48% (ezetimibe)	120, 180	12
009	Ipercolesterolemia (terapia stabile con statine) (n = 134/88)	24% (20%)	120, 180	12
014	Ipercolesterolemia ed ipertensione (n = 143/72)	21% (24%)	180	6
035	Ipercolesterolemia (statine ad alte dosi) (n = 68/45)	13% (22%)	180	4
038	Ipercolesterolemia (ezetimibe + atorvastatina, 20 mg) (n = 63/43)	64% (61%)	180	6

STUDI DI FASE III

Attualmente, sono in corso quattro studi clinici di fase III per valutare la sicurezza a lungo termine del composto e la sua efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C in pazienti ad alto rischio di CVD, CVD aterosclerotica accertata, ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o intolleranza alle statine (Tabella 2). Il

programma di fase III ha finora arruolato circa 3500 pazienti. CLEAR Harmony è uno studio clinico globale di fase III di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta la sicurezza a lungo termine di 180 mg di ETC-1002 in soggetti con ipercolesterolemia e CVD aterosclerotica accertata o HeFH, che presentano un elevato rischio di CVD e livelli di LDL-C non adeguatamente controllati con le attuali terapie modificanti il profilo lipidico³⁷. CLEAR Harmony Open-Label Extension è uno studio di estensione, con un follow-up di 78 settimane in soggetti partecipanti al trial CLEAR Harmony³⁸.

CLEAR Serenity consiste in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 52 settimane che valuta la sicurezza e l'efficacia di 180 mg di acido bempedoico in 750 pazienti con ipercolesterolemia, CVD aterosclerotica e/o HeFH con elevato rischio di CVD e livelli di LDL-C non adeguatamente controllati con le attuali terapie modificanti il profilo lipidico alle massime dosi tollerate, comprese le statine ad alta intensità³⁹. L'endpoint primario di questo studio clinico è la valutazione dell'efficacia di ETC-1002 nel ridurre il colesterolo LDL alla dodicesima settimana. Gli endpoint secondari, invece, l'efficacia sulla riduzione dei livelli di LDL-C alla ventiquattresima settimana, la sicurezza e la tollerabilità alla settimana 52 rispetto al placebo. Nel corso dello studio verranno valutati anche gli effetti su altri marcatori di rischio, tra cui la hs-PCR.

CLEAR Wisdom⁴⁰ e CLEAR Tranquility⁴¹ sono studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo che valutano la sicurezza e l'efficacia di ETC-1002 aggiunto alla terapia ipolipemizzante standard in pazienti con LDL-C elevato.

CLEAR Outcomes è un trial globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, attualmente in fase di reclutamento⁴². Questo studio sta valutando gli effetti dell'acido bempedoico in pazienti intolleranti alle statine con CVD aterosclerotica o con un rischio elevato di CVD. L'endpoint primario è il tempo di prima occorrenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica per un periodo di tempo stimato di circa 3.5 anni.

Tabella 2. Studi clinici di fase III su ETC-1002

STUDIO	Popolazione di pazienti	Terapia di fondo	Durata dello studio	Endpoints
CLEAR Harmony	CVD aterosclerotica e/o HeFH (LDL-C \geq 70 mg/dL)	Terapia massima tollerata con statina	52 settimane	Primario: sicurezza a lungo termine Secondario: efficacia
CLEAR Wisdom	CVD aterosclerotica e/o HeFH (LDL-C \geq 100 mg/dL)	Terapia massima tollerata con statina	52 settimane	Primario: efficacia di riduzione del LDL-C a 12 settimane Secondario: efficacia di riduzione del LDL-C a 24 settimane; sicurezza e tollerabilità a 52 settimane; effetto sui marcatori di rischio (hs-PCR, apoB, non-HDL-C, colesterolo totale)
CLEAR Serenity	Intolleranza alle statine e livelli elevati di LDL-C, non adeguatamente controllati con le attuali terapie modificanti il profilo lipidico	Statina a basso dosaggio	24 settimane	Primario: efficacia di riduzione del LDL-C a 24 settimane Secondario: sicurezza e tollerabilità; effetto sui marcatori di rischio (hs-PCR, apoB, colesterolo totale)
CLEAR Tranquility	Intolleranza alle statine e livelli elevati di LDL-C, non adeguatamente controllati con le attuali terapie modificanti il profilo lipidico	Ezetimibe + statine a basso dosaggio	12 settimane	Primario: efficacia di riduzione del LDL-C a 12 settimane Secondario: sicurezza e tollerabilità; effetto su altri biomarcatori (hs-PCR)
CLEAR Outcomes	Pazienti con CVD aterosclerotica o ad alto rischio, ed intolleranza alle statine	Terapia massima tollerata con statina	~ 3.5 anni	Primario: effetto su eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo

CONCLUSIONI

L'acido bempedoico è un composto che ha mostrato un benefico abbassamento dei livelli di LDL-C attraverso l'inibizione dell'enzima ACL con conseguente sovraregolazione dei recettori LDL nel fegato. Riduzioni significative di LDL-C sono state ottenute sia come monoterapia che come terapia aggiuntiva alle statine o all'ezetimibe, senza indurre la comparsa di eventi avversi gravi. Sulla base dei dati attualmente disponibili, derivanti dai vari studi clinici condotti, l'acido bempedoico è una valida terapia complementare o alternativa alle statine in pazienti ad alto rischio di CVD, che risultano intolleranti a quest'ultime e/o incapaci di raggiungere livelli raccomandati di LDL-C. La sicurezza e l'efficacia a lungo termine dell'acido bempedoico, compresi gli effetti sui parametri di rischio cardiometabolico e sugli esiti cardiovascolari, sono in fase di valutazione in studi clinici di fase III attualmente in corso.

BIBLIOGRAFIA

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146–603.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
3. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631–9.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
5. Simpson RJ Jr, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2010;4:462–71.
6. Pokharel Y, Gosch K, Nambi V, et al. Practice-level variation in statin use among patients with diabetes: insights from the PINNACLE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1368–9.
7. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129–69.
8. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, et al. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol* 2014;8:69–76.
9. Pearce NJ, Yates JW, Berkhout TA, et al. The role of ATP citrate-lyase in the metabolic regulation of plasma lipids. Hypolipidaemic effects of SB-204990, a lactone prodrug of the potent ATP citrate-lyase inhibitor SB-201076. *Biochem J* 1998; 334(Pt 1):113–9.
10. Lemus HN, Mendivil CO. Adenosine triphosphate citrate lyase: emerging target in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2015;9:384–389.
11. Berkhout TA, Havekes LM, Pearce NJ, et al. The effect of (–)-hydroxycitrate on the activity of the low-density-lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase levels in the human hepatoma cell line Hep G2. *Biochem J* 1990;272: 181–6.
12. Hamilton JG, Sullivan AC, Kritchevsky D. Hypolipidemic activity of (–)-hydroxycitrate. *Lipids* 1977;12: 1–9.
13. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:134–151. Epub 2012 Nov 3.
14. Pinkosky SL, Newton RS, Birch CM, et al. Abstract 17608: identification of a tissue-specific very long-chain Acyl-CoA synthetase involved in the inhibition of ATP-Citrate Lyase (ACL) by ETC-1002: a novel mechanism for cholesterol biosynthesis inhibition in the liver. *Circulation*. 2015;132:A17608.
15. Melton EM, Cerny RL, Watkins PA, et al. Human fatty acid transport protein 2a/very long chain acyl-CoA synthetase 1 (FATP2a/Acsvl1) has a preference in mediating the channeling of exogenous n-3 fatty acids into phosphatidylinositol. *J Biol Chem*. 2011;286:30670– 30679.
16. Parker BA, Gregory SM, Lorson L, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with statin myopathy: rationale and study design. *J Clin Lipidol*. 2013;7:187–193.
17. Ballantyne CM, Davidson M, MacDougall D, et al. ETC-1002 lowers LDL-C and beneficially modulates other cardiometabolic risk factors in hypercholesterolemic subjects with either normal or elevated triglycerides. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:E1625–E.
18. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, 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. Epub 2014 Jan 5.
19. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015;9:295–304. Epub 2015 Jun 16.
20. Esperion Therapeutics. Evaluation of ETC-1002 in patients with Hypercholesterolemia and hypertension. Clinical trial.gov protocol. 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178098>.
21. Newton RS, Ballantyne CM, Thompson PD, et al. ETC-1002 lowers LDL-cholesterol and is well tolerated in hypercholesterolaemic patients across four phase 2a studies. *NLA Scientific Sessions 2014*; Orlando, FL, USA. 2014 May 1–4. Abstract 155.
22. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with TC-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.
23. Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH, et al. ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis* 2014;237:705–10.
 24. ClinicalTrials.gov. A multiple ascending dose study of ETC-1002 in subjects with mild dyslipidemia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598>. Accessed January 20, 2016.
 25. ClinicalTrials.gov. A multiple ascending dose study of ETC-1002 in healthy subjects. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146>. Accessed January 20, 2016.
 26. ClinicalTrials.gov. Evaluation of ETC-1002 in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098>. Accessed January 20, 2016.
 27. ClinicalTrials.gov. A study of the safety, pharmacokinetic drug interaction and efficacy of ETC-1002 and atorvastatin in subjects with hypercholesterolemia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01779453>. Accessed January 20, 2016.
 28. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016;10:556–67.
 29. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) 180 mg, ezetimibe 10 mg, and atorvastatin 20 mg triplet therapy in patients with elevated LDL-C. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100>. Accessed October 19, 2017.
 30. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1154–1162. Epub 2013 Jun 19.
 31. Banach M, Malodobra-Mazur M, Gluba A, et al. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. *Curr Pharm Des*. 2013;19:4904–4912.
 32. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2395–2410.
 33. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015;9: 295–304.
 34. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, et al. Effect of ETC- 1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol*. 2016;117:1928–1933.
 35. Esperion Therapeutics. A study of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of adding ETC-1002 to atorvastatin 80 mg. Clinical trial.gov protocol. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659397>.
 36. Esperion Therapeutics. Esperion therapeutics announces positive top-line phase 2 results for ETC-1002 in patients with hypercholesterolemia and hypertension. 2015. Available from: <http://investor.esperion.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=924113>.
 37. ClinicalTrials.gov. Evaluation of long-term safety and tolerability of ETC-1002 in high-risk patients with hyperlipidemia and high CV risk (CLEAR Harmony). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664>. Accessed October 19, 2017.
 38. ClinicalTrials.gov. Assessment of the long-term safety and efficacy of bempedoic acid (CLEAR Harmony OLE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441>. Accessed October 19, 2017.
 39. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) in patients with hyperlipidemia and statin intolerant (CLEAR Serenity). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115>. Accessed October 19, 2017.
 40. ClinicalTrials.gov. Evaluation of long-term efficacy of bempedoic acid (ETC-1002) in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk (CLEAR Wisdom). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118>. Accessed October 19, 2016.
 41. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) as add-on to ezetimibe therapy in patients with elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076>. Accessed October 19, 2017.
 42. ClinicalTrials.gov. 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). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>. Accessed October 19, 2017.