

## THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE PUBLICERAR KLINISKA RESULTAT FÖR KARO BIOS KOLESTEROLSÄNKANDE LÄKEMEDELSKANDIDAT EPROTIROME

*Data visar att eprotirome ytterligare sänker LDL-kolesterol hos patienter som behandlas med statiner*

**STOCKHOLM, den 10 mars 2010. Karo Bio AB (publ) (Reuters: KARO.ST) har i dag offentliggjort publiceringen av resultat från en klinisk fas II-studie som har utvärderat eprotirome och dess förmåga att ytterligare reducera LDL-kolesterolnivåerna hos patienter som behandlas med statiner. Resultaten publiceras i tidskriften New England Journal of Medicine (NEJM) den 11 mars 2010.**

Studien var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie som genomfördes med tre månaders dosering mellan november 2007 och juni 2008. Den syftade till att studera säkerheten och effektiviteten hos den leverselektiva sköldkörtelhormonagonisten eprotirome (KB2115) och hade som mål att sänka koncentrationen av LDL-kolesterol och andra aterogena lipider hos patienter med förhöjda blodfetter under pågående simvastatin- eller atorvastatin-behandling.

Eprotirome är den första leverselektiva sköldkörtelhormonreceptor(TR)agonisten som påvisat uttalade positiva effekter på flera aterogena lipider. Dessa gynnsamma effekter erhöles vid doser för vilka inga sköldkörtelhormonliknande biverkningar påvisades. Eprotirome utövar sin effekt på LDL-kolesterolet och andra aterogena blodfetter via lipidreglerande mekanismer i levern. Till skillnad från det naturliga hormonet trijodtyronin (T3) och thyroxine (T4), som tas upp och utövar effekter i merparten av kroppens vävnader, tas eprotirome framför allt upp av och verkar i levern. Eprotiromes leverselektivitet är viktig för att undvika biverkningar av sköldkörtelhormonreceptor-aktivering utanför levern. Att eprotirome är något selektiv för TR-beta kan också bidra till färre biverkningar som till exempel TR-alfa-medierade effekter på hjärtat.

Resultaten som publiceras i NEJM visar att eprotirome avsevärt sänkte koncentrationerna av LDL-kolesterol, icke-HDL-kolesterol och apo B hos statinbehandlade patienter, samt att substansen också reducerade ett antal andra riskfaktorer för hjärtkärlsjukdomar, däribland triglycerider och lipoprotein(a)-nivåer (Lp(a)). Dessutom nåddes dessa positiva lipoproteinförändringar – och därigenom en minskning av de kardiovaskulära riskerna - utan några tecken på negativa sköldkörtelhormonliknande effekter.

“Vi är mycket entusiastiska över dessa resultat. Eprotirome har potential att bli ett mycket användbart läkemedel för högriskpatienter som i dag behandlas med statiner men som inte når sina LDL-mål. Detta är ett område med stora medicinska behov”, kommenterar Karo Bios medicinske chef, Jens Kristensen.

Totalt undersöktes 329 patienter, varav 189 randomiserades för att ingå i studien. Utöver statinbehandlingen fick dessa dagligen antingen eprotriome (25, 50, eller 100 mcg) eller placebo. Primära målet var sänkning av LDL-kolesterolet, och sekundära mål var förändringar i koncentrationerna av apo B, triglycerider och Lp(a). Säkerhetskontrollen omfattade analys av potentiella negativa kliniska sköldkörtelhormonrelaterade effekter på hjärta, skelett och hypofys.

Genom att addera eprotriome till pågående statinbehandling under 12 veckor uppnåddes placeboanpassade reduktioner i LDL-kolesterolkoncentrationer med -15%, -20% och -26% vid dagliga doser av eprotriome (25 mcg, 50 mcg respektive 100 mcg). Liknande sänkningar observerades i apo B (-14%, -19% respektive -24%), triglycerider (-20%, -20% respektive -37%), och Lp(a) (-17%, -22% respektive -34%). Dessa effekter på lipidvariablerna var av samma storleksordning som de som observerats i en tidigare studie, där eprotriome gavs som monoterapi, vilket indikerar att eprotriome har en fullt ut additiv effekt som tillägg till statiner. Behandlingen med eprotriome tolererades mycket väl utan några negativa effekter på hjärta och skelett. Inga mätbara förändringar av tyreoidestimulerande hormon (TSH) eller T3 påvisades, medan koncentrationen av tyroxin (T4) minskade.

Hos de patienter som behandlades med eprotriome observerades inga betydande förändringar beträffande kroppsvikt, hjärtfrekvens eller systoliskt eller diastoliskt blodtryck. Ingen onormal hjärtrytm eller några elektrokardiografiska förändringar observerades, ej heller några symptom relaterade till klinisk tyreotoxikos eller hypotyreos. Biverkningarna var med avseende på frekvens, typ och intensitet likartade mellan patienter som fick placebo och eprotriome-behandlade patienter. Lindriga, reversibla höjningar av alanin aminotransferas (ALT) iaktogs, och två patienter hade konfirmerade ALT-nivåer tre gånger högre än den övre normalgränsen.

Sammanfattningsvis har denna randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studie demonstrerat eprotriomes förmåga att ytterligare reducera LDL-kolesterolvärdena hos statinbehandlade patienter. Eprotriome sänker dessutom icke-HDL-kolesterol, apo B, triglycerider och Lp(a). Dessa positiva effekter erhöles utan några mätbara negativa effekter på hjärta, skelett eller hypofys. Eprotriomes lovande terapeutiska effekter och dess säkerhet som nytt läkemedel för behandling av förhöjda kolesterolvärden behöver bekräftas i längre studier.

#### **För ytterligare information, vänligen kontakta:**

Jens D. Kristensen, Medicinsk Chef  
Tel: 08-608 6005  
E-post: [jens.kristensen@karobio.se](mailto:jens.kristensen@karobio.se)

Erika Söderberg Johnson, Finansdirektör, IR-ansvarig  
Tel: 08-608 6052  
E-post: [erika.soderberg.johnson@karobio.se](mailto:erika.soderberg.johnson@karobio.se)

## **Fakta till redaktionen**

### **Om höga blodfetter och LDL-kolesterol**

Sambandet mellan förhöjda nivåer av LDL-kolesterol och ökad risk för hjärtkärlsjukdomar är välkänt, likaså att behandling med statinläkemedel minskar kolesterolnivån och kardiovaskulär risk. Statinerna har en betydande effekt, men den begränsas av att vissa patienter trots statinbehandling inte uppnår sina behandlingsmål för LDL-kolesterol, eller måste reducera sina statindoser eller avbryta behandlingen till följd av biverkningar. Dessutom är statiner mindre effektiva för att sänka nivåerna av andra lipoproteiner som är förknippade med ökad risk för hjärtkärlsjukdomar, till exempel förhöjda triglycerider och förhöjt Lp(a).

Den kolesterolsänkande effekten vid sköldkörtelhormonbehandling av patienter med hypotyreos beskrevs redan 1930. LDL-kolesterol är den lipoprotein-fraktion som man i första hand eftersträvat att reducera. Detta sker genom att öka genuttrycket av receptorn för LDL-kolesterol. I djur ökar även TR-agonister den omvända transporten av kolesterol genom att öka såväl SR-B1 receptorn som tar emot HDL-kolesterol från periferin och uttrycket av 7 $\alpha$ -hydroxylase som i levern ombildar kolesterol till gallsyra. Dessutom ökar uttrycket av transportören ABCG5/ABCG8 som transporterar kolesterol till gallan så att den fekala utsöndringen av kolesterol via gallan ökas.

Tidigare studier av naturligt förekommande sköldkörtelhormonmetaboliter, eller syntetiska sköldkörtelhormonanaloger, har bekräftat deras kolesterolsänkande egenskaper. Utvecklingen av några av dessa läkemedel har dock avbrutits till följd av negativa sköldkörtelhormonrelaterade biverkningar på till exempel hjärtat (D-tyroxin) och skelettet (tiratricol). Karo Bio har med eprotirome eftersträvat att utveckla en leverselektiv sköldkörtelhormonanalog i syfte att undvika dessa biverkningar.

### **Om Karo Bio**

Karo Bio är ett forsknings- och utvecklingsbolag som specialiserat sig på endokrinologi och kärnreceptorer som målprotein för utveckling av nya läkemedel. Företaget har en projektportfölj med innovativa läkemedelssubstanser primärt inom kardiovaskulära, CNS-relaterade och inflammatoriska sjukdomar samt kvinnosjukdomar. Inom dessa områden finns det betydande marknadsmöjligheter och ett tydligt behov av läkemedel med nya verkningsmekanismer. Karo Bio utvecklar substanser avsedda för breda patientgrupper till klinisk fas II före utlicensiering. Inom terapeutiska nischområden har Karo Bio kapacitet att ta utvalda substanser till sen klinisk utvecklingsfas och eventuellt även hela vägen till marknaden. Utöver egna projekt har Karo Bio tre strategiska samarbeten med internationella läkemedelsföretag för utveckling av innovativa behandlingar av vanligt förekommande sjukdomar. Karo Bio är noterat på NASDAQ OMX Stockholm sedan 1998 (Reuters: KARO.ST).

Detta pressmeddelande finns också tillgängligt på: [www.karobio.se](http://www.karobio.se) och [www.newsroom.cision.com](http://www.newsroom.cision.com)