



Congreso de la
Sociedad Asturiana
de **Cardiología**

12:50-13:30

Simposio Satélite II

Moderadora:

Dra. Laura García Pérez. *Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

12:50-12:55

Presentación

12:55-13:25

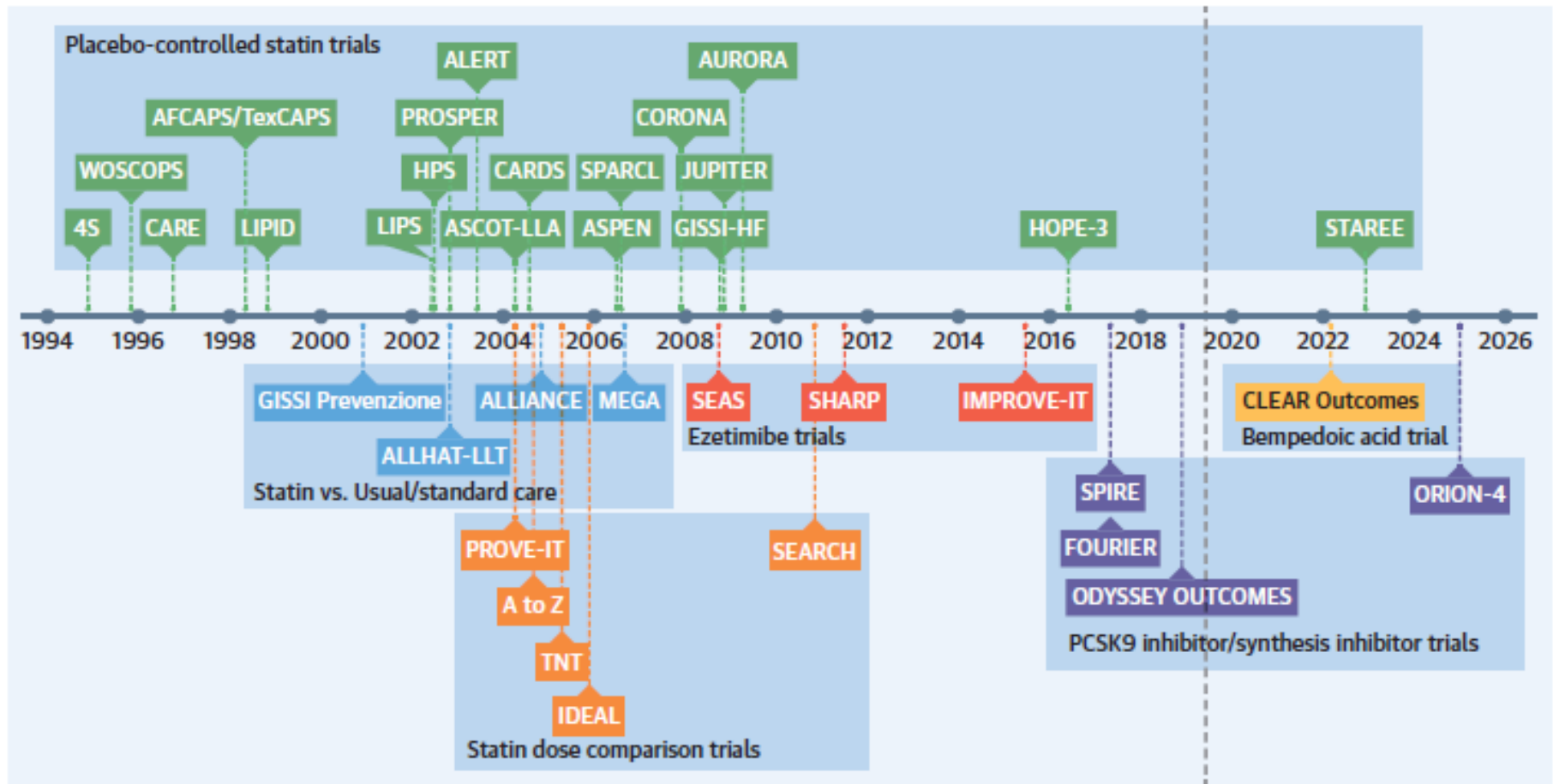
Nuevos tratamientos hipolipemiantes via oral: Ácido bempedoico

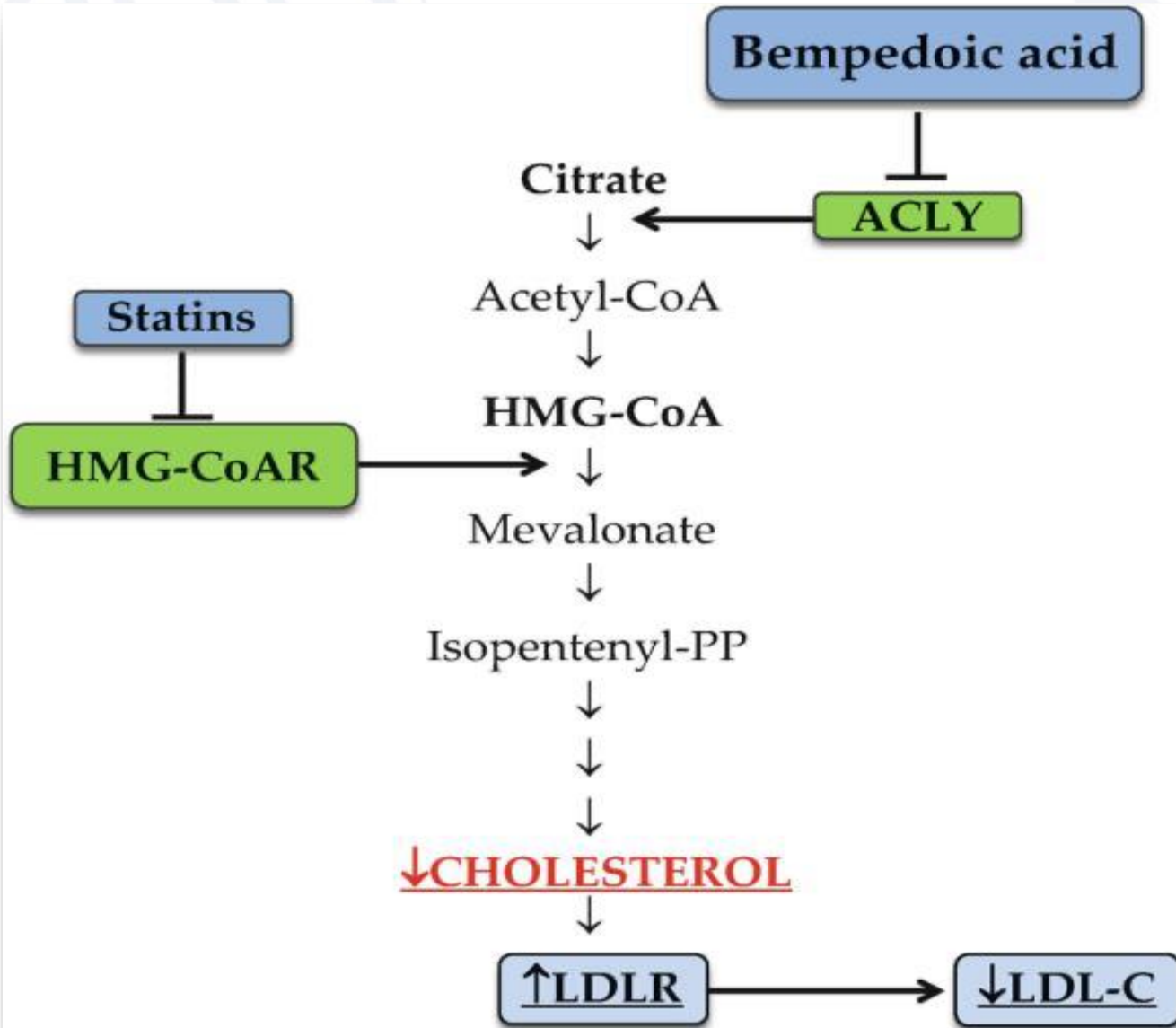
Dr. Sergio Hevia Nava. *Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*



Cangas de Narcea

FIGURE 1 Timeline of Completed and Ongoing LDL Cholesterol-Lowering Cardiovascular Outcome Trials





Acido Bempedoico Pro-fármaco

Very long chain acyl- CoA
sintetasa- 1 (ACSVL1)

~~Very long chain acyl- CoA
sintetasa- 1 (ACSVL1)~~

Acido Bempedoico-CoA
→ Citrato → Acetil CoA
ATP citrato liasa

~~Acetil CoA ← Citrato ←~~
ATP citrato liasa

COLESTEROL

COLESTEROL

HEPATOCITO

MIOCITO

Desarrollo Clínico de Ac. Bempedoico

Fase 1

15 estudios (biodisponibilidad), PK/PD en diferentes poblaciones, FDI, DDI)



Fase 2

10 estudios, 1160 pacientes (12 sem de tratamiento)



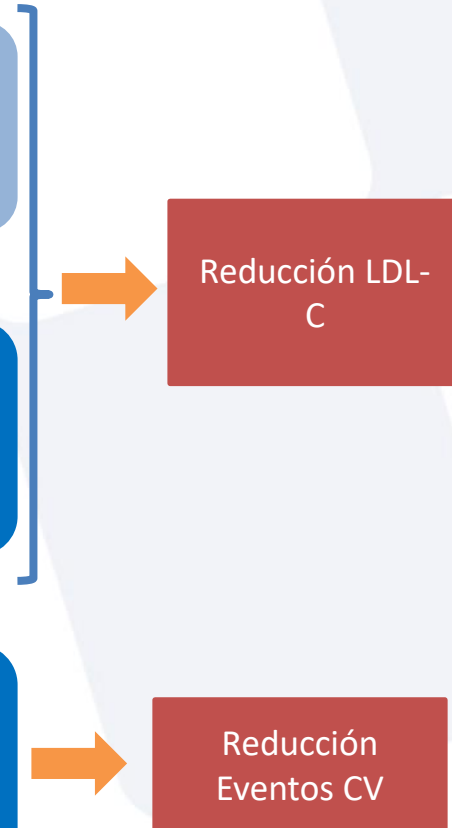
Fase 3: CLEAR

5 estudios ~4000 pacientes
Harmony-OLE study, extension (1.5 años) estudio seguridad
(1462 pacientes)



Ongoing: Cardiovascular Outcomes Trial

12,600 pacientes planeados → intolerantes a estatinas con LDL > 100 mg/dl
Seguimiento 3.75 años

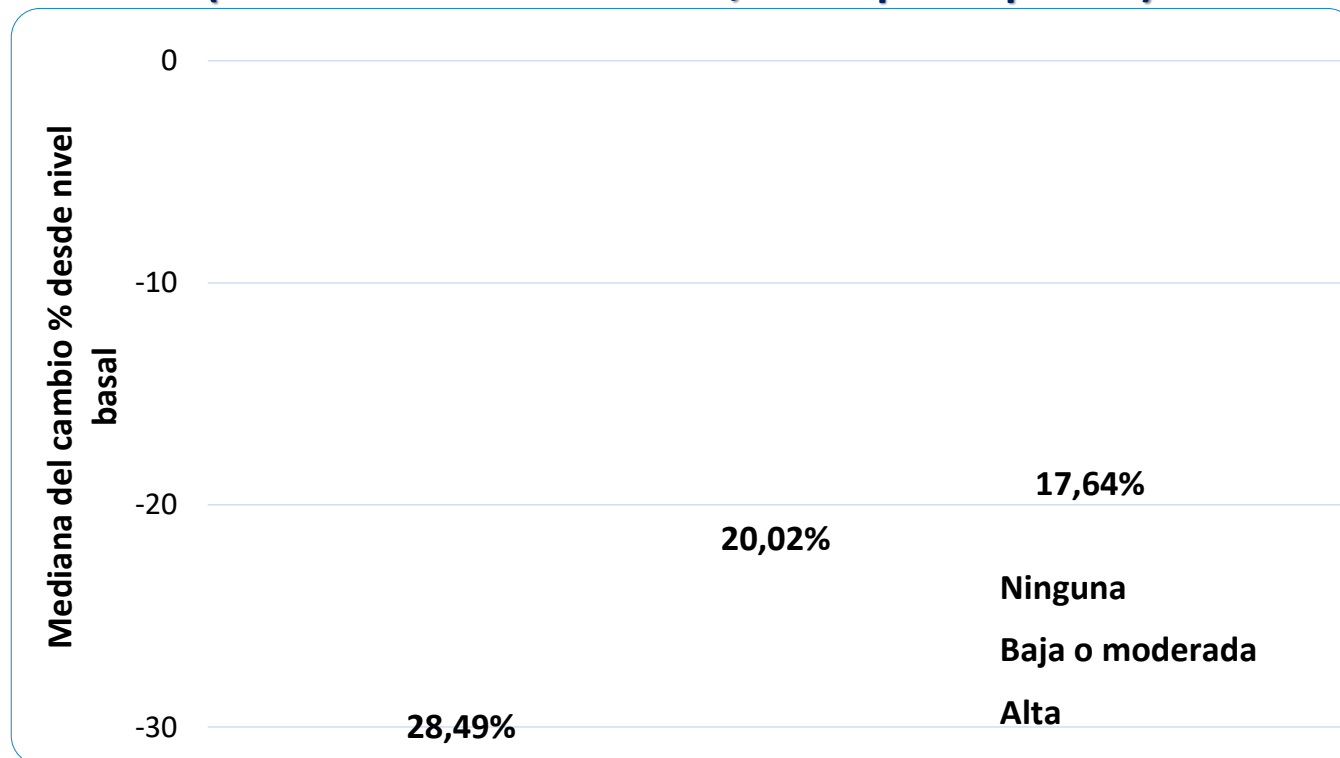


ESTUDIOS FASE III

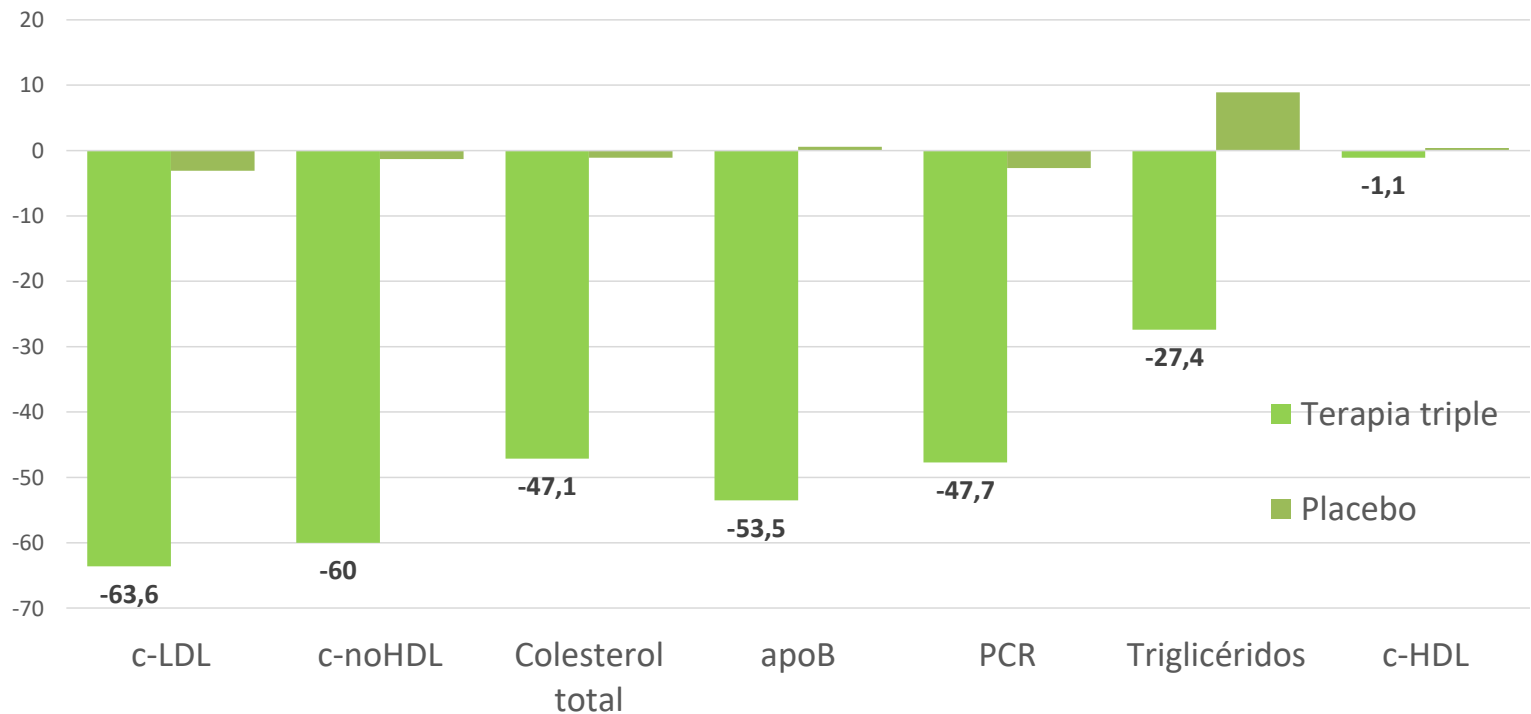
Estudio	Poblacion	Duracio n	N	Control	Intervención
CLEAR Harmony (040)	Pacientes de alto y muy alto riesgo CV Dosis max. estatinas	52 semana s	2230	Tto Hipolipemiante Base ¹ + Placebo	Tto Hipolipemiante Base ¹ + Ac. Bempedoico
CLEAR Wisdom (047)	Pacientes de alto y muy alto riesgo CV Dosis max. estatinas	52 semana s	779	Tto Hipolipemiante Base ² + Placebo	Tto Hipolipemiante Base ² + Ac. Bempedoico
CLEAR Serenity (046)	Pacientes con intolerancia estatinas	24 semana s	345	Tto Hipolipemiante Base ³ + Placebo	Tto Hipolipemiante Base ³ + Ac. Bempedoico
CLEAR Tranquility (048)	Pacientes con intolerancia estatinas	12 semana s	269	Tto Hipolipemiante Base ⁴ + EZE+ Placebo	Tto Hipolipemiante Base ⁴ + EZE+ Ac. Bempedoico
CLEAR Outcomes (1002-043)	Pacientes con intolerancia estatinas	3.75 años (en marcha)	12.60 0	Tto Hipolipemiante Base + Placebo	Tto Hipolipemiante Base + Ac. Bempedoico

Eficacia de Ac. Bempedoico sobre c-LDL en función del Tratamiento con Estatinas

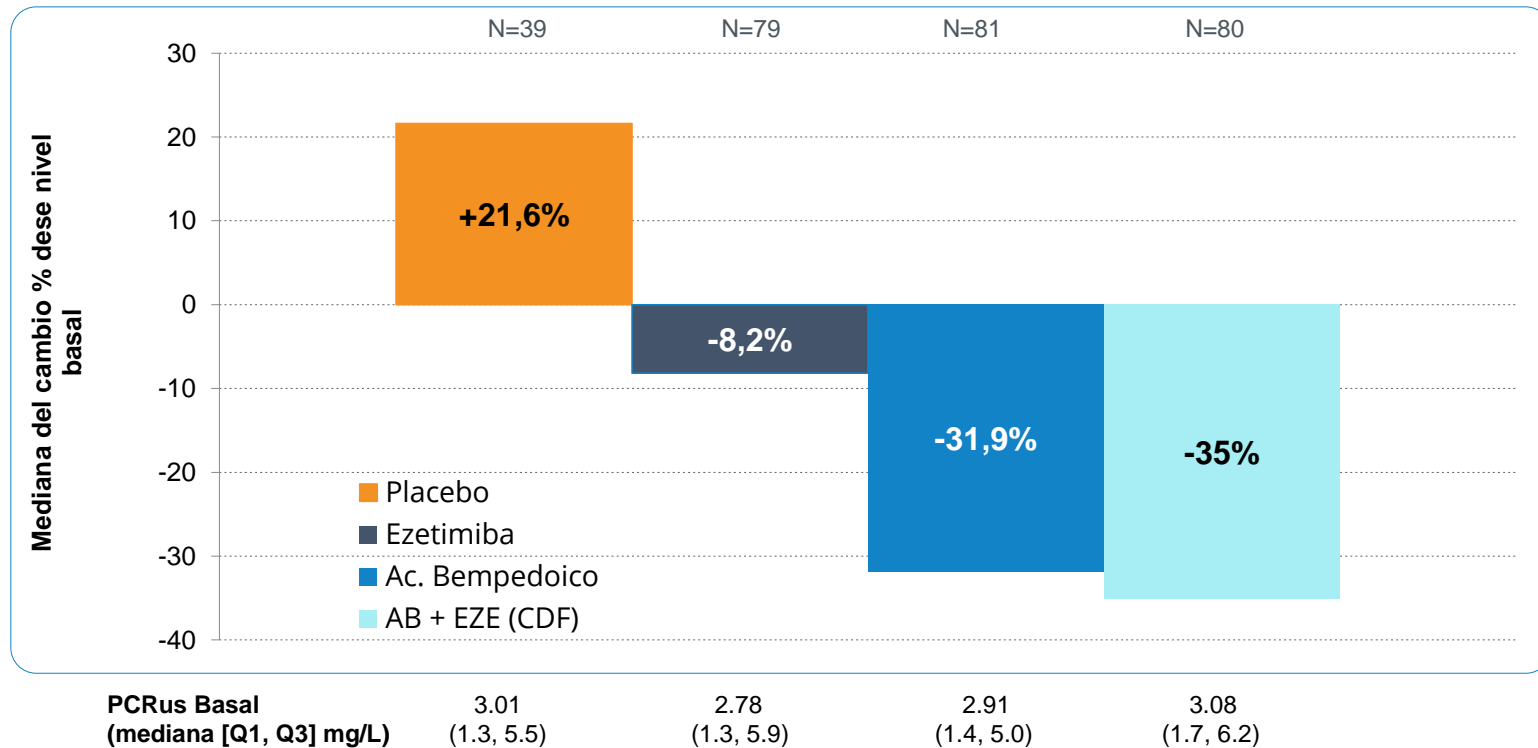
(Meta-análisis 13 estudios, 4.858 participantes)



Terapia Triple (Ac. Bempedoico, Ezetimiba y Atorva 20mg) sobre diferentes parámetros lipídicos




Ac. Bempedoico + Ezetimibe. Efecto sobre PCRus



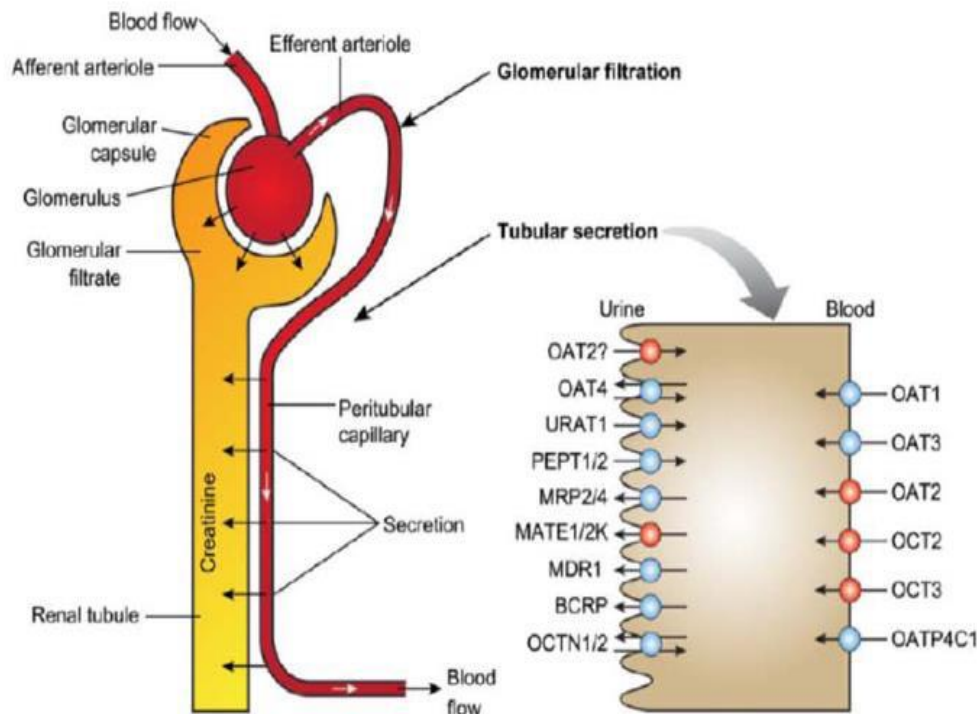
p < 0.05 para placebo y ezetimiba versus combo basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Análisis Global de Seguridad en Estudios Fase III

Acontecimientos adversos durante el tratamiento ^a	Ácido bempedoico N = 2424 n (%)	Placebo N = 1197 n (%)
 el tratamiento	1771 (73,1)	868 (72,5)
Nasofaringitis	180 (7,4)	106 (8,9)
Mialgia	118 (4,9)	63 (5,3)
Infección urinaria	110 (4,5)	66 (5,5)
Artralgia	100 (4,1)	57 (4,8)
Infección del tracto respiratorio superior	94 (3,9)	44 (3,7)
Espasmos musculares	89 (3,7)	31 (2,6)
Debilidad muscular	13 (0,5)	7 (0,6)
Diarrea	82 (3,4)	39 (3,3)
Dolor de espalda	75 (3,1)	27 (2,3)
Dolor en las extremidades	75 (3,1)	21 (1,8)
Cefalea	68 (2,8)	37 (3,1)
Bronquitis	67 (2,8)	32 (2,7)

Acontecimientos adversos durante el tratamiento ^a	Ácido bempedoico N = 2424 n (%)	Placebo N = 1197 n (%)
Diabetes (empeoramiento o aparición)	96 (4,0)	67 (5,6)
Anemia	60 (2,5)	19 (1,6)
Tos	59 (2,4)	31 (2,6)
Fatiga	54 (2,2)	42 (3,5)
Náuseas	53 (2,2)	26 (2,2)
Hiperuricemia	40 (1,7)	7 (0,6)
Gota	33 (1,4)	5 (0,4)
Incremento de creatinina	19 (0,8)	4 (0,3)
Descenso del filtrado glomerular	16 (0,7)	1 (<0,1)
Elevación de transaminasas	67 (2,8)	15 (1,3)
Angina de pecho	49 (2,0)	30 (2,5)

Mecanismos propuestos para los cambios en la concentración de creatinina y ácido úrico



- OAT2 es uno de los transportadores renales involucrado en la excreción de ácido úrico y creatinina
- Diferentes estudios, no clínicos, han demostrado que ácido bempedoico es un débil inhibidor de OAT2

Análisis Global de Seguridad

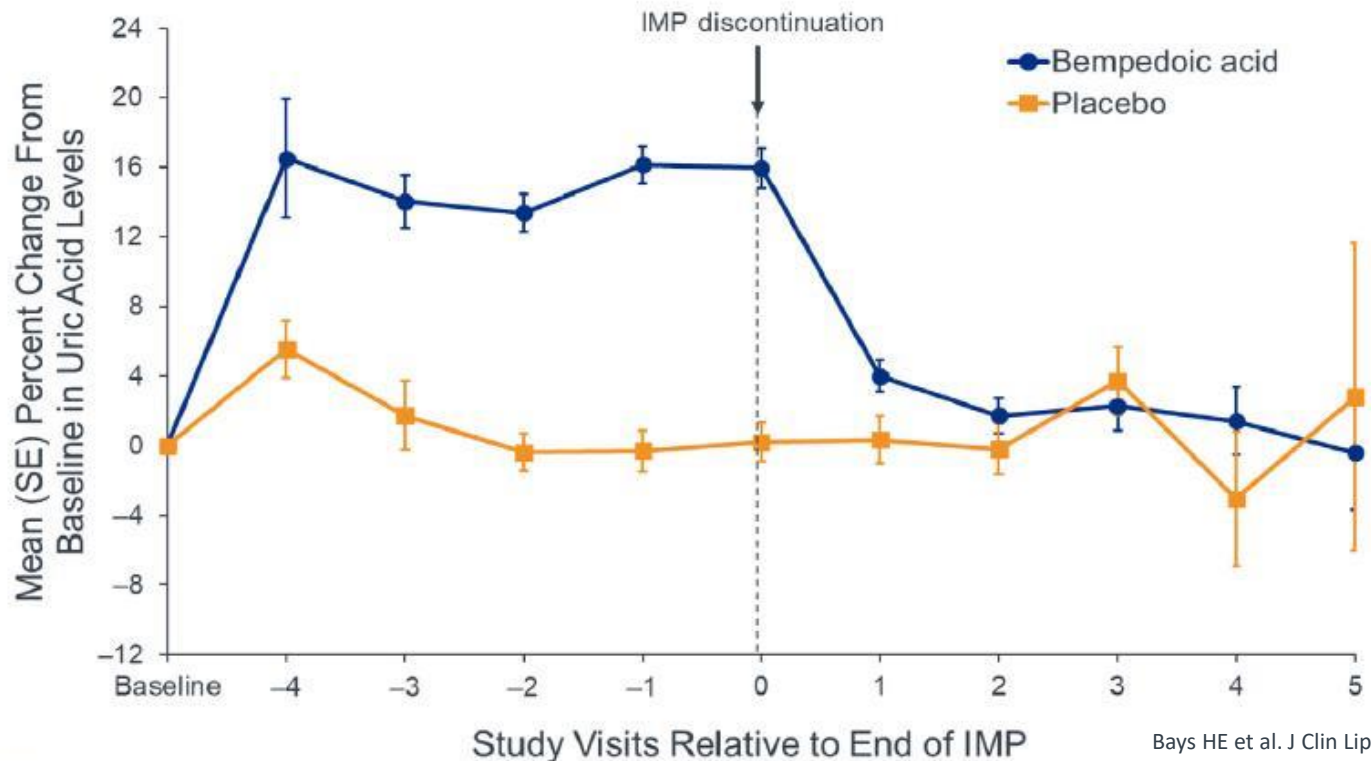
Eventos adversos de especial interés

	Acido Bempedoico 180 mg (N=2424)	Placebo (N=1197)
Gota	1.4% (33)	0.4% (5)

	Pacientes con gota previa (196; 5,4%)		Pacientes sin gota previa (3425; 94,6%)	
	Acido Bempedoico 180 mg	Placebo	Acido Bempedoico 180 mg	Placebo
Gota	11,2 %	1,7%	1%	0,3%

Análisis Global de Seguridad

Eventos adversos de especial interés



Bays HE et al. J Clin Lipidol 2020;14:649-59

Análisis Global de Seguridad

Eventos adversos de especial interés

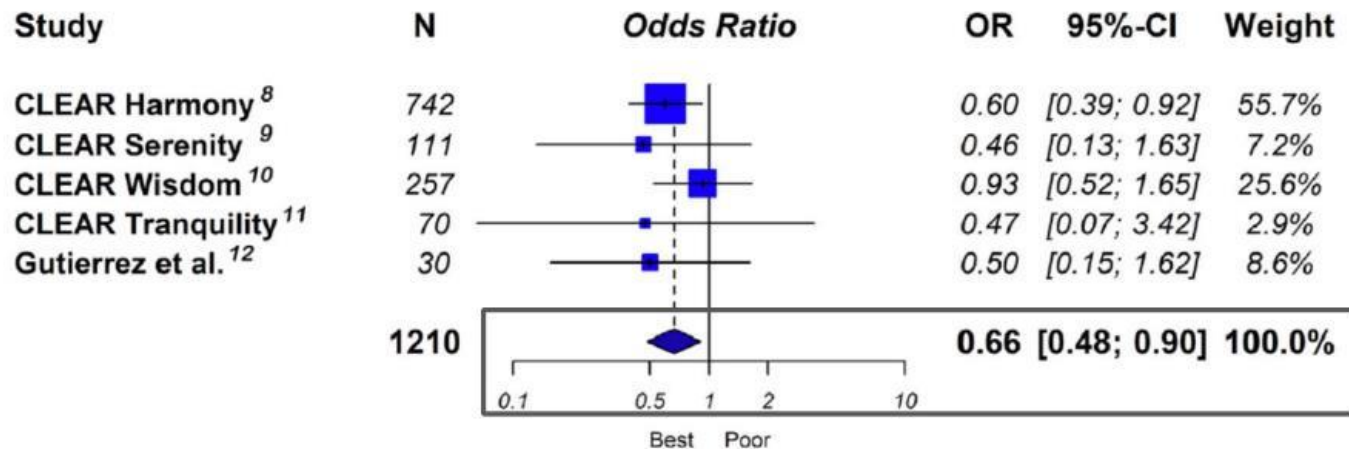
Eventos adversos emergentes de especial interés (AESI): inicio de diabetes mellitus / hiperglucemia (N = 3,621)

Posibles AESI emergentes del tratamiento	% (número) de Pacientes	
	Placebo N=1197	Acido Bempedoico N=2424
Debut o Empeoramiento de DM2	5.6% (67)	4.0% (96)
Diabetes mellitus tipo 2	1.3% (15)	1.1% (26)
Diabetes mellitus	1.3% (16)	0.8% (20)
Hyperglucemia	0.8% (10)	0.6% (15)
Tolerancia a la glucose alterada	0.1% (1)	0.3% (7)
Diabetes mellitus control inadecuado	0.4% (5)	0.2% (4)
Glucosa en ayunas alterada	0.3% (2)	0.1% (2)
Elevación de la glucosa en sangre	1.0% (12)	0.7% (18)
Elevación de la Hemoglobina glicosilada	0.5% (6)	<0.1% (1)
Glucosa en sangre anormal	0.1% (1)	<0.1% (1)
Presencia de glucosa en orina	0.1% (1)	0
Glucosuria	0.2% (2)	<0.1% (1)

Efecto del Ac. Bempedoico sobre la nueva aparición o empeoramiento de la Diabetes (Metanálisis)

Se identificaron cinco ensayos elegibles de AB, incluyendo 3629 pacientes, que se consideraron elegibles para los análisis.

2419 sujetos fueron asignados a AB mientras que 1210 sujetos fueron asignados a los respectivos brazos de control. La terapia con AB se asocia con una reducción significativa de la diabetes de nueva aparición o empeoramiento de la misma [Odds Ratio: 0,66, intervalo de confianza del 95%: 0,48-0,90; I²: 0%].

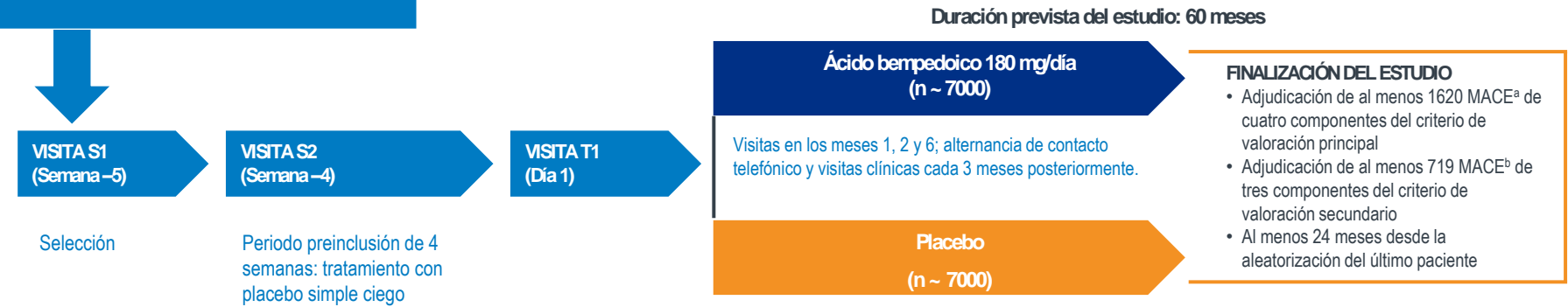


Estudio CLEAR Outcomes evaluará efecto de Ac. Bempedoico en Reducción del Riesgo de Eventos CV

Se realizará a un seguimiento de 14.032 pacientes durante aproximadamente 4 años para establecer si el tratamiento con CDF de ácido bempedoico/ezetimiba reduce el riesgo de eventos CV en pacientes tratados actualmente con estatinas en dosis baja o sin estatinas, con o sin otras Terapias Hipolipemiantes orales

Pacientes con intolerancia a estatinas con, o en alto riesgo de, CVD* y que tuvieran: niveles de LDL- ω \geq 190 mg/dL en SP LDL- ω \geq 190 mg/dL en el momento de la selección

- Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de resultados cardiovasculares en grupos paralelos
- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en relación 1:1, al tratamiento con ácido bempedoico o placebo, ~1,400 centros, 32 países



El límite de los pacientes en prevención primaria se sitúa en el 30% de la población de pacientes

- Criterios de exposición previa a estatinas para la inclusión: Inicialmente los pacientes deben haber sido tratados sin éxito con dos estatinas (incluyendo una a la dosis más baja para la inclusión en el estudio); aplicación de modificación (nº 3) para incluir pacientes tratados sin éxito con una sola estatina
- CVD = enfermedad cardiovascular; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baja densidad MACE = evento adverso cardiovascular grave; MI = infarto de miocardio.
- Identificador ClinicalTrials.gov: NCT02993406
- <https://www.esperion.com/science/clinical-trials>

El ensayo CLEAR OUTCOMES evaluará el efecto del ácido bempedoico en la reducción del riesgo de eventos CV

- Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar los efectos del ácido bempedoico sobre la aparición de **episodios CV mayores** en pacientes con enfermedad CV, o con riesgo elevado de enfermedad CV, intolerancia a las estatinas y C-LDL en ayunas ≥ 100 mg/dl, tratados actualmente con estatinas en dosis bajas o sin estatinas, con o sin otras LLT orales
- **14.032 pacientes**, 1.400 centros en 32 países
- Duración prevista del estudio : **60 meses**
- Estimación resultados : **4Q 2022**

Ácido Bempedoico

Resumen Resultados Clínicos

Eficacia y Seguridad

Reducción del 17-28% en c-LDL con ácido bempedoico

Reducciones significativas en monoterapia y asociada a otros hipolipemiantes

38% reducción en c-LDL asociando ácido bempedoico y ezetimiba

Reducción del 64% en c-LDL asociando ácido bempedoico, ezetimiba y atorva 20mg

El ácido bempedoico y la CFD de ácido bempedoico/ ezetimiba fueron **bien tolerados**

Análisis combinado de seguridad en más de 3.600 pacientes.

Tratamiento con ácido bempedoico se asocia a menor riesgo de diabetes y mayor riesgo de gota

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nilemdo está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta:

- en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos para la reducción de los lípidos en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4), o
- en monoterapia o en combinación con otros tratamientos para la reducción de los lípidos en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina.



Aspectos prácticos ácido bempedoico

- La dosis recomendada es un comprimido de 180 mg tomado una vez al día, con o sin alimentos.
- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave)
- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).
- **Contraindicaciones**
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
 - Embarazo.
 - Lactancia.
 - Uso concomitante con simvastatina > 40 mg al día

Tratamiento	Reducción c-LDL
Ácido bempedoico	15-29%
Ezetimiba	20%
Ezetimiba + ácido bempedoico	38%
Estatina de moderada intensidad	30%
Estatina de alta intensidad	50%
iPCSK9	60%
Estatina de alta intensidad + ezetimiba	65%
Estatina de alta intensidad + iPCSK9	75%
Estatina alta intensidad + ezetimiba+ iPCSK9	85%

Conclusiones

- Conseguir los objetivos de colesterol LDL es imprescindible para mejorar el pronóstico de los pacientes con dislipemia.
- A pesar de los tratamientos actuales, todavía existe mucho margen de mejora.
- El ácido bempedoico constituye una nueva alternativa, eficaz y segura, en monoterapia o en terapia combinada, que viene a completar el arsenal terapéutico actual.

Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis

Eventos cardiovasculares



Empeoramiento o desarrollo de diabetes

