

Congreso de la **SAC24**
Sociedad Asturiana
de **Cardiología** **17 y 18 de mayo**

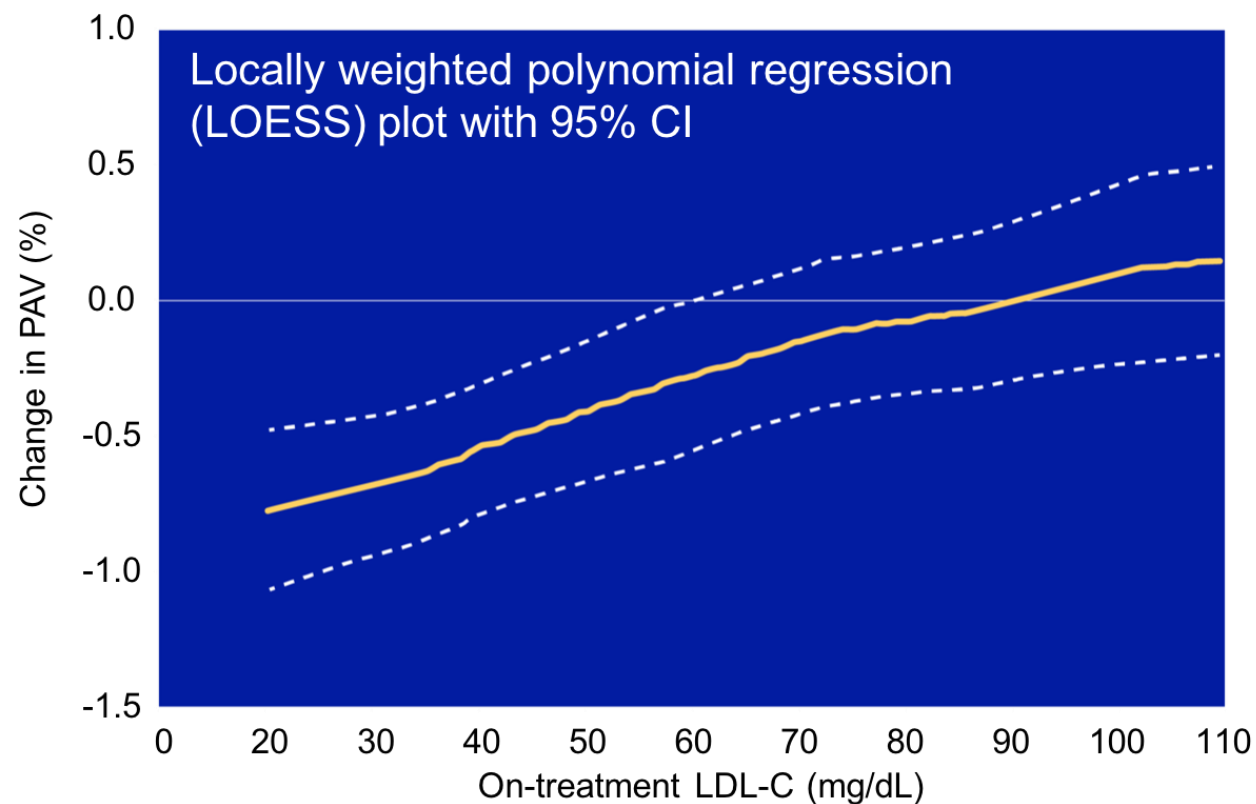
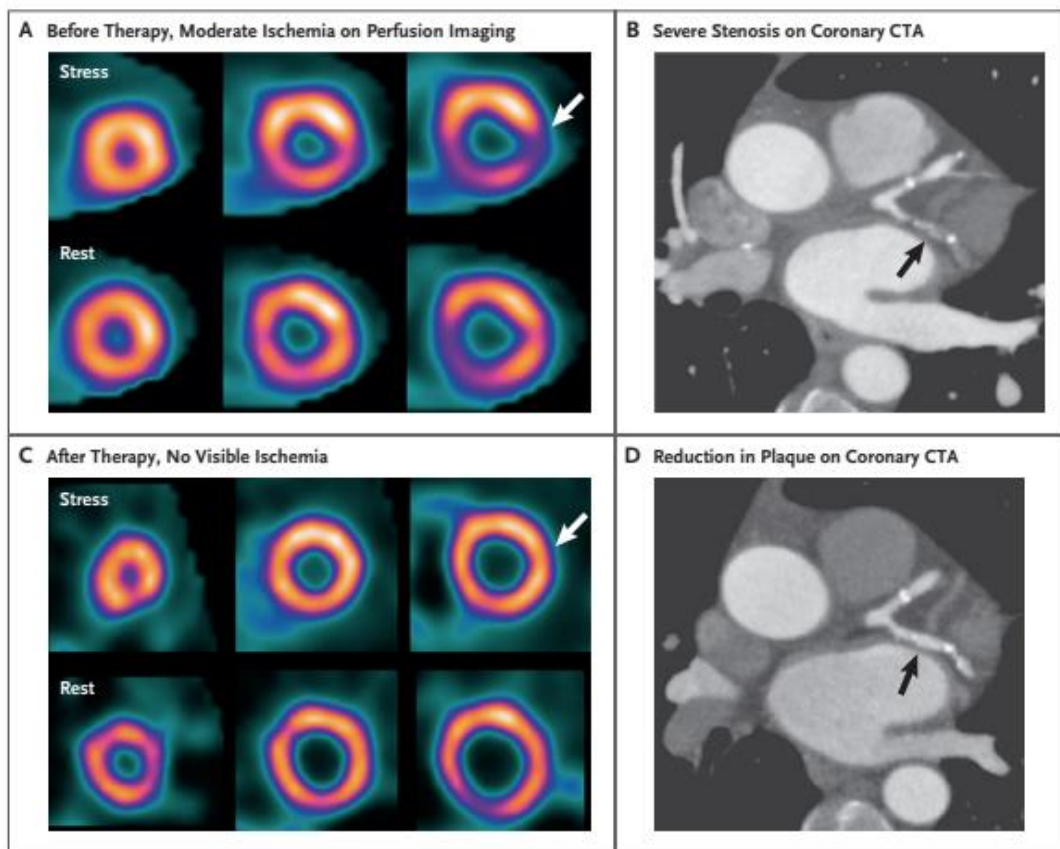


ÁCIDO BEMPEDOICO
Evidencias

Dr. Alfredo Renilla | *HVAB – Clínica Asturias*

#AsturCardio2024

Regression of Coronary Atherosclerosis with Medical Therapy

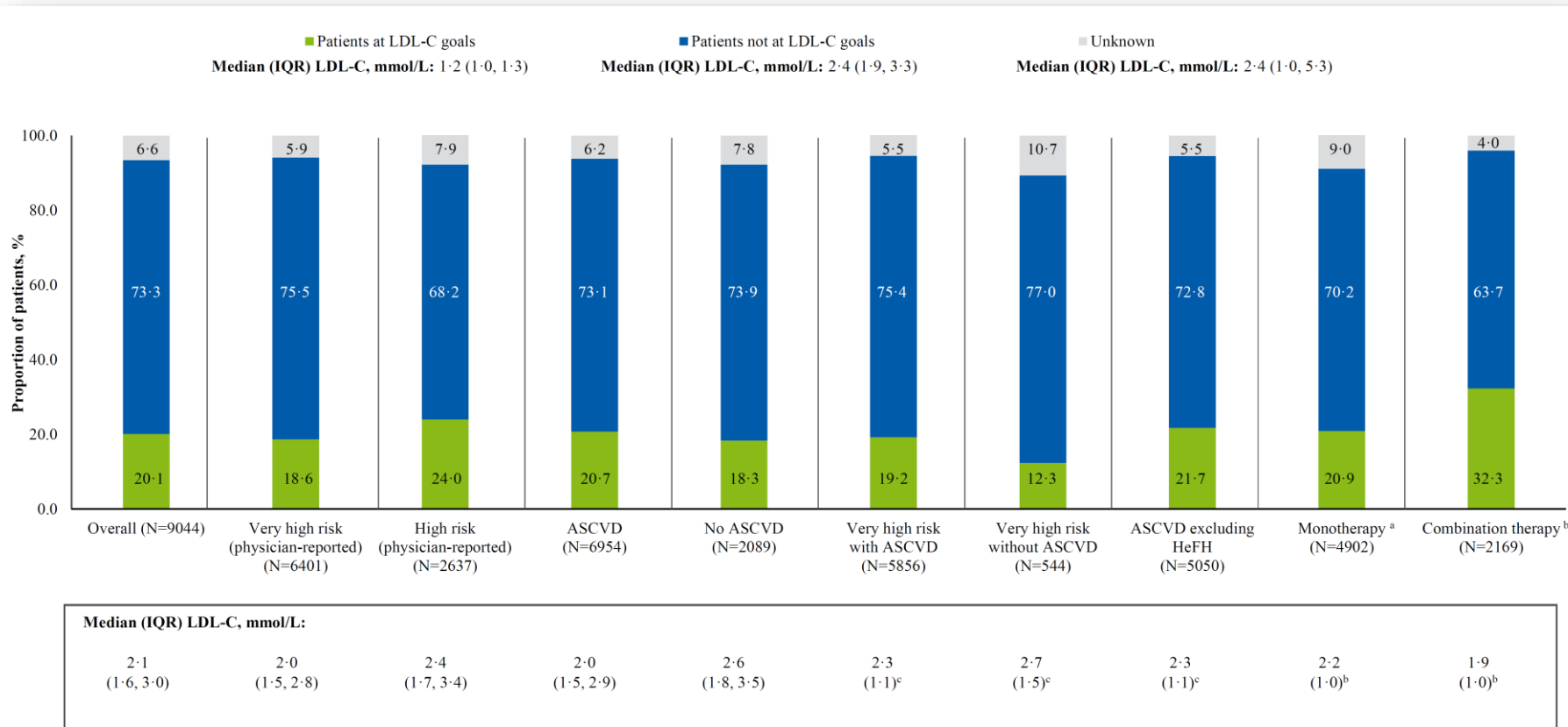


- CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PAV, percent atheroma volume.
- Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316(22):2373–84.

SANTORINI study

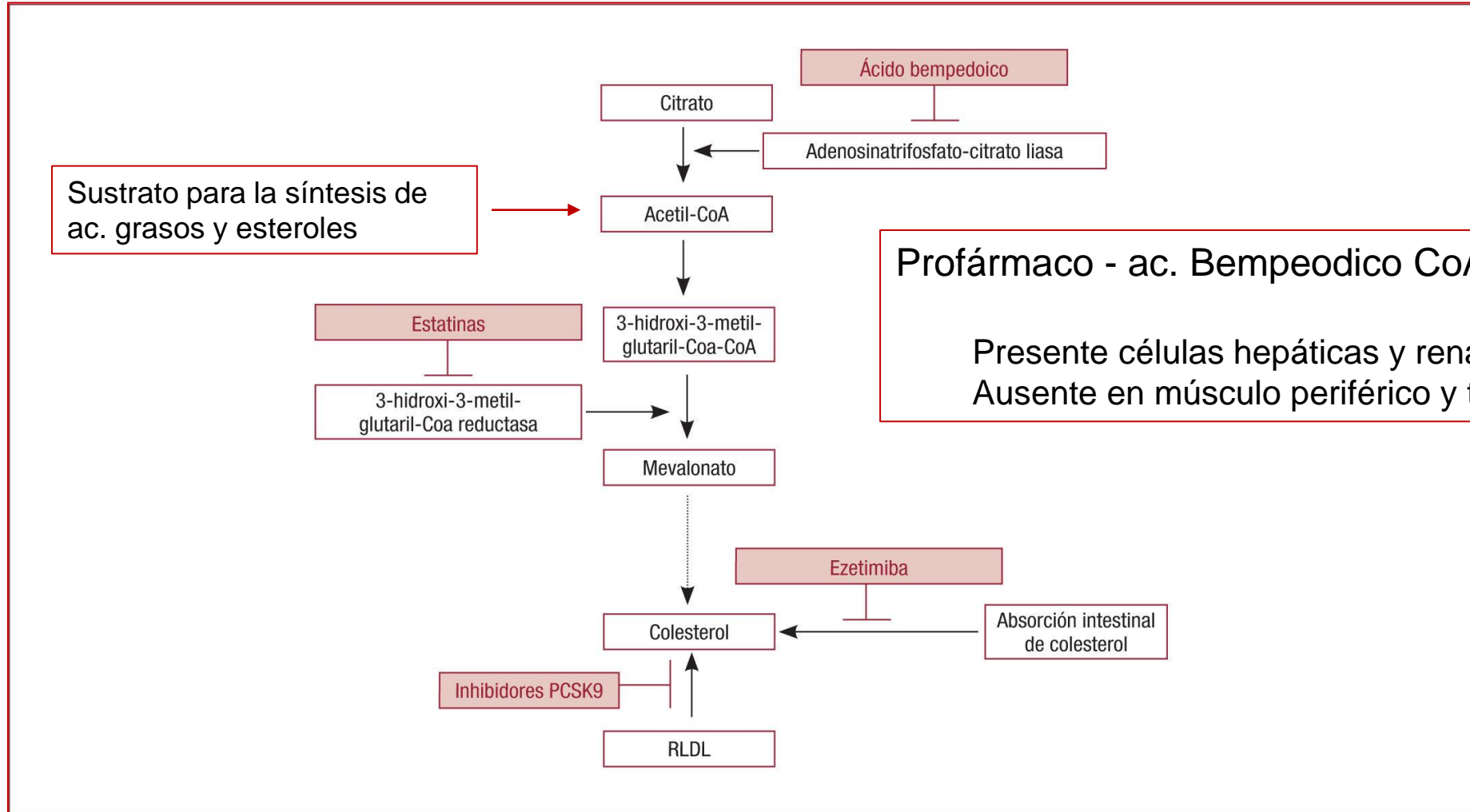
Estudio observacional prospectivo que muestra el uso de LLT en pacientes ≥ 18 años con riesgo CV alto o muy alto entre 2020 y 2021 en entornos de atención primaria y secundaria en 14 países europeos.

LDL-C goal attainment by CV risk, ASCVD status and LLT



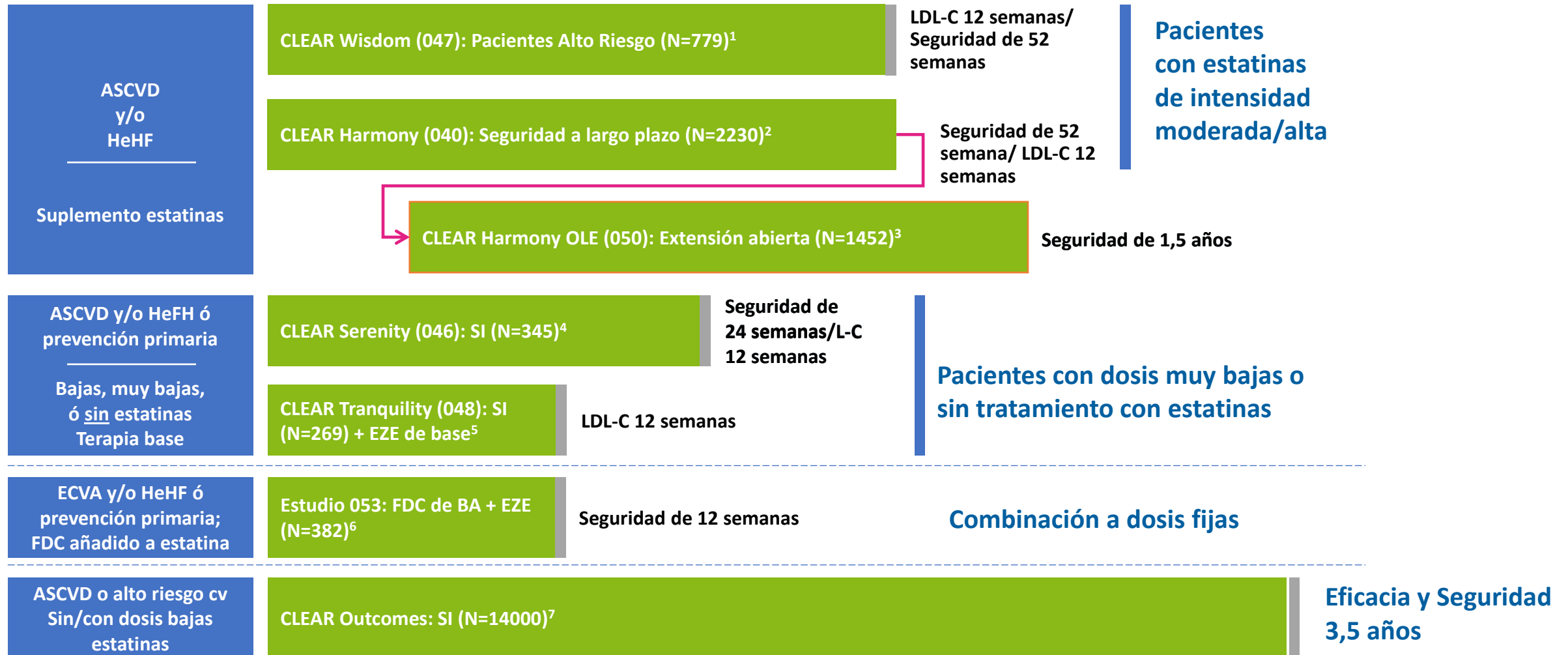
El 73% de los pacientes de alto y muy alto riesgo no están controlados

¿QUÉ ES EL AC. BEMPEODICO?



Profármaco - ac. Bempeodico CoA (AcilCoA Sintentasa 1)
Presente células hepáticas y renales
Ausente en músculo periférico y tejido adiposo

El programa CLEAR ha estudiado el efecto de ácido Bempedoico en miles de pacientes con distinto perfil y que tenían diferentes tratamientos de base



ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; BA: ácido bempedoico; EZE: ezetimiba; FDC: combinación de dosis fija; HeFH: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baja densidad; OLE: ampliación abierta; SI: intolerante a las estatinas.

1. Goldberg AC, et al. *JAMA*. 2019;322:1780-1788; 2. Ray KK, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-1032; 3. ClinicalTrials.gov identifier NCT03067441; 4. Laufs U, et al. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662; 5. Ballantyne CM, et al. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203; 6. Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603. 7. Nissen et al. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364

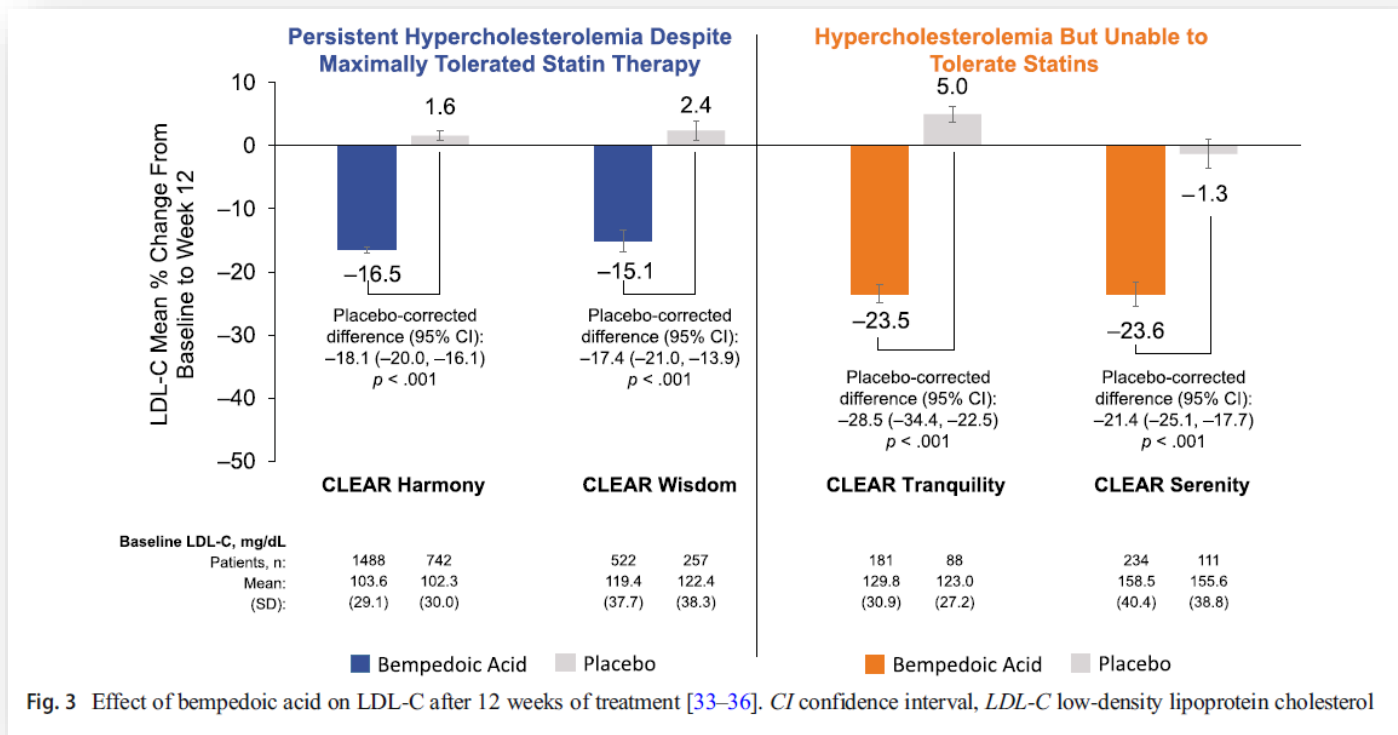
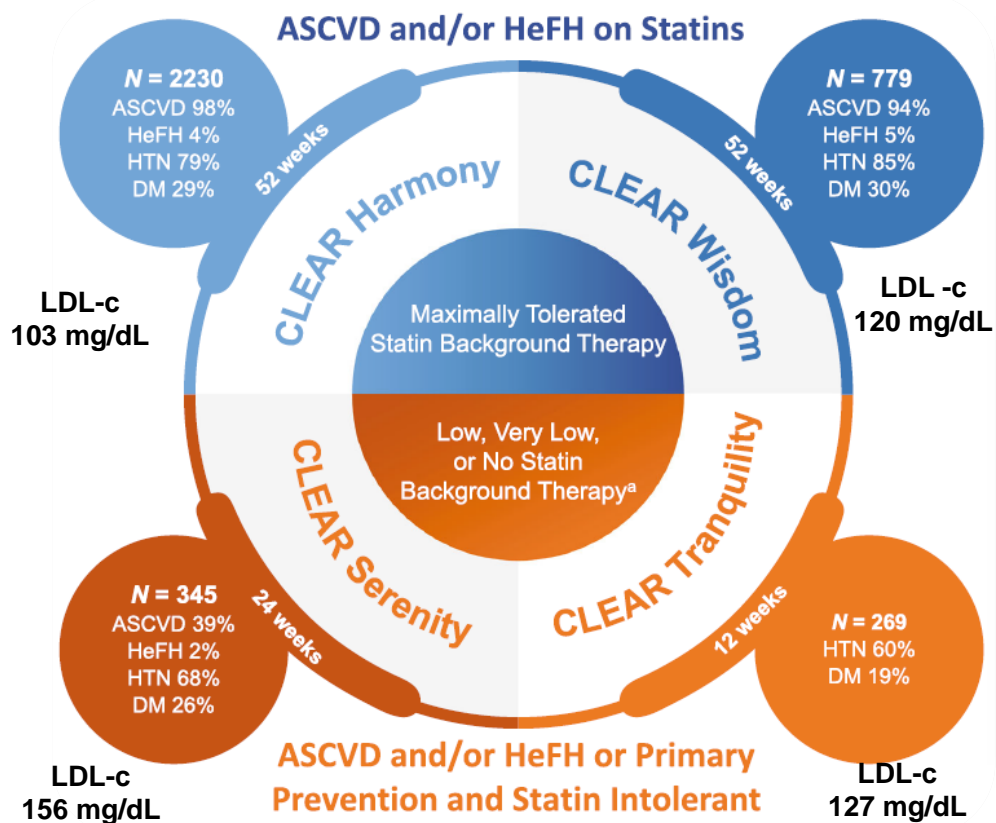


Fig. 3 Effect of bempedoic acid on LDL-C after 12 weeks of treatment [33–36]. CI confidence interval, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol

↓ LDL-C
18%

↓ LDL-C
28%

Ballantyne et al. Cardiovascular Drugs and Therapy <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>

**Bempedoic acid plus ezetimibe
fixed-dose combination in
patients with hypercholesterolemia
and high CVD risk treated with
maximally tolerated statin therapy**

LDL medio basal: 149,8 mg/dl



Baseline statin intensity, n (%)				
High intensity	31 (36.0)	29 (33.0)	28 (32.6)	16 (39.0)
Other intensity	22 (25.6)	32 (36.4)	26 (30.2)	11 (26.8)
No statin	33 (38.4)	27 (30.7)	32 (37.2)	14 (34.1)
Total cholesterol, mmol/L ^a	6.14 ± 1.26	5.83 ± 1.12	5.98 ± 1.31	5.98 ± 1.30
Non-HDL-C, mmol/L ^a	4.87 ± 1.21	4.54 ± 1.05	4.66 ± 1.22	4.68 ± 1.29
LDL-C, mmol/L ^a	3.98 ± 1.05	3.75 ± 0.99	3.85 ± 1.08	3.95 ± 1.21
LDL-C category, n (%)				
<3.4 mmol/L	30 (34.9)	40 (45.5)	31 (36.0)	13 (31.7)
≥3.4 to < 4.1 mmol/L	24 (27.9)	23 (26.1)	30 (34.9)	10 (24.4)
≥4.1 mmol/L	32 (37.2)	25 (28.4)	25 (29.1)	18 (43.9)
HDL-C, mmol/L ^a	1.27 ± 0.38	1.29 ± 0.32	1.33 ± 0.41	1.30 ± 0.36
Triglycerides, mmol/L ^b	1.77 (1.20, 2.36)	1.59 (1.22, 2.15)	1.62 (1.24, 2.40)	1.57 (1.18, 1.90)
Apolipoprotein B, mg/dL ^a	121.1 ± 30.9	113.4 ± 26.4	115.5 ± 31.3	115.1 ± 32.5
hsCRP, mg/L ^b	3.1 (1.7, 6.2)	2.9 (1.4, 5.0)	2.8 (1.3, 5.9)	3.0 (1.3, 5.5)

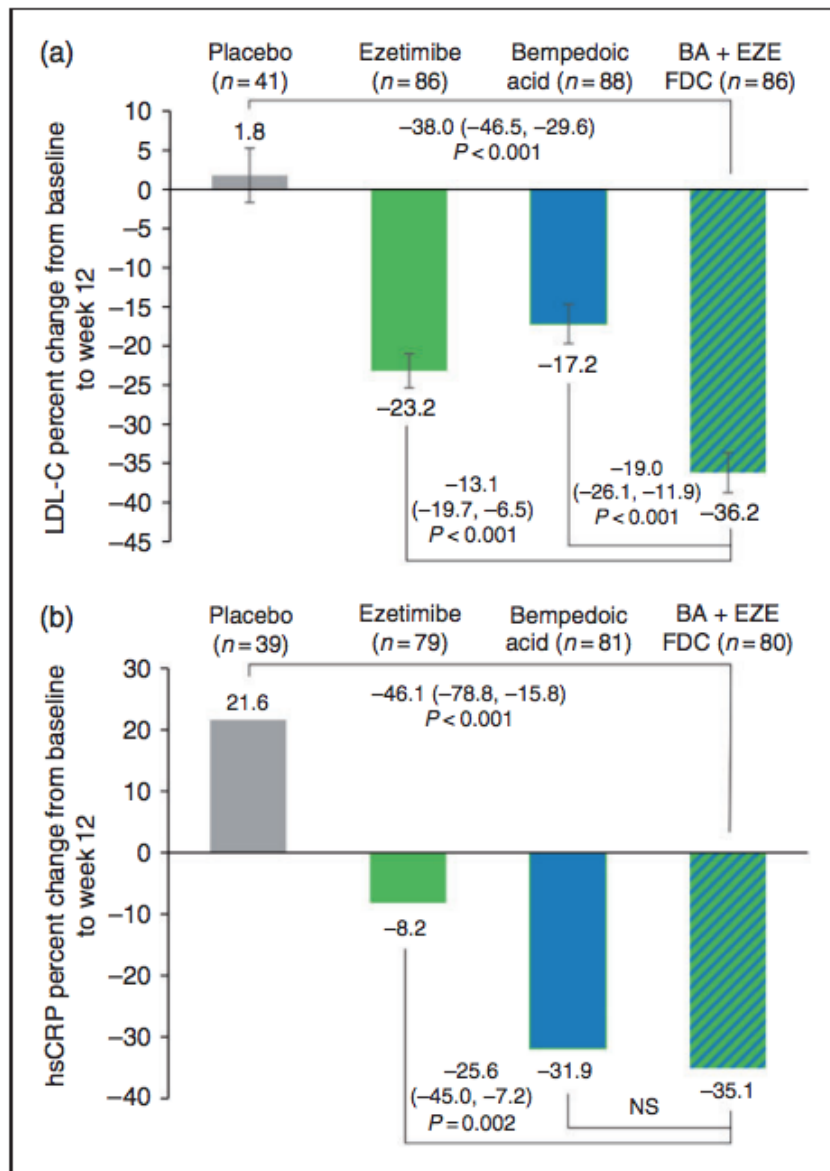


Table 2. Percentage changes in key secondary endpoints from baseline to week 12, post hoc population.

Parameter treatment	n	LS mean ± SE	Difference (confidence interval) ^a	P value
Non-HDL-C				
BA + EZE FDC vs.				
Placebo	41	1.8 ± 3.3	-33.7 (-43.9, -23.4)	<0.001 ^c
Ezetimibe	86	-19.9 ± 2.1	-12.1 (-19.1, -5.0)	<0.001 ^d
Bempedoic acid	88	-14.1 ± 2.2	-17.8 (-25.1, -10.5)	<0.001 ^d
Total cholesterol				
BA + EZE FDC vs.				
Placebo	41	0.7 ± 2.5	-27.1 (-35.1, -19.1)	<0.001 ^c
Ezetimibe	86	-16.0 ± 1.6	-10.4 (-16.1, -4.6)	<0.001 ^d
Bempedoic acid	88	-12.1 ± 1.8	-14.2 (-20.4, -8.1)	<0.001 ^d
Apolipoprotein B^b				
BA + EZE FDC vs.				
Placebo	38	5.5 ± 3.0	-30.1 (-39.9, -20.3)	<0.001 ^c
Ezetimibe	84	-15.3 ± 2.0	-9.3 (-16.5, -2.1)	0.003 ^d
Bempedoic acid	85	-11.8 ± 2.2	-12.8 (-20.3, -5.3)	<0.001 ^d

- **Reducción significativa del LDL.**
- **Reducción significativa de hsCRP (fundamentalmente por la acción del ac. Bempedoico).**
- **Reducción significativa de otros parámetros lipídicos determinantes del RCV.**
- **Sin diferencias relevantes en términos de seguridad.**

CLEAR OUTCOMES

ORIGINAL ARTICLE

Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

f X in ✉

N=13.970

Objetivo

Evaluar si el tratamiento a largo plazo con Bempedoico frente a placebo reduce el riesgo de eventos MACE-4 en pacientes con o que presentan un alto riesgo de ECV e intolerancia a estatinas

Variable principal de eficacia compuesta:

Tiempo transcurrido hasta el primer evento MACE (combinación de eventos que incluye muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria)

Variables secundarias clave:

Tiempo transcurrido hasta el primero de los eventos siguientes:

- Muerte CV, IM no fatal o ictus no fatal (MACE-3)
- IM fatal + no fatal
- Revascularización coronaria
- Ictus fatal + no fatal

Tiempo transcurrido hasta la:

- Muerte CV
- Mortalidad por todas las causas

Nissen SE, et al. N Engl J Med. 2023 Mar 4. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.

CLEAR OUTCOMES

Edad 18-85 años

Antecedentes o alto riesgo de ECV

Varones y mujeres no embarazadas ni en período de lactancia*

C-LDL en ayunas ≥ 100 mg/día en la semana -5 durante un tratamiento de base reductor de C-LDL estable y optimizado

• Los tratamientos de base reductores de C-LDL podían incluir los siguientes:

- Estatinas en dosis muy bajas[†]
- Ezetimiba
- Niacina
- Resinas de ácidos biliares
- Fibratos
- Inhibidores de PCSK9

Intolerancia a estatinas (IE) notificada por el paciente

• IE debida a un EAS que comenzó o se intensificó durante el tratamiento con estatinas y se resolvió o mejoró al interrumpir la administración de la estatina, a consecuencia de lo cual el paciente es incapaz de tolerar:

- 2 o más estatinas a cualquier dosis o
- 1 estatina a cualquier dosis y sin intención de probar una segunda estatina, ya sea porque el paciente no está dispuesto a ello o por recomendación médica
- Confirmación por escrito de que el paciente conoce el beneficio del uso de estatinas para los MACE y también que está informado de que otros pacientes con intolerancia a una estatina pueden tolerar otra estatina o bien una dosis diferente

Características basales	Ácido bempedoico (N=6992)	Placebo (N=6978)
Edad, años	65,5 ± 9,0	65,5 ± 8,9
Edad, años, n (%)		
<65	2859 (40,9)	2907 (41,7)
≥65 a <75	3070 (43,9)	3027 (43,4)
≥75	1063 (15,2)	1044 (15,0)
Mujeres, n (%)	3361 (48,1)	3379 (48,4)
Índice de masa corporal, kg/m ²	29,9 ± 5,2	30,0 ± 5,2
VSGe basal ml/min/1,73m², n (%)		
≥90	1216 (17,4)	1233 (17,7)
≥60 a <90	4322 (61,8)	4282 (61,4)
≥30 a <60	1437 (20,6)	1444 (20,7)
C-LDL mg/dl, media (DE)	139,0 (34,9)	139,0 (35,2)
Rango C-LDL, mg/dl, n (%)		
<130	3074 (44,0)	3089 (44,3)
≥130 a <160	2213 (31,7)	2250 (32,2)
≥160	1705 (24,4)	1639 (23,5)
hsCRP mg/dl, mediana (IQR)	2,3 (1,2 a 4,5)	2,3 (1,2 to 4,5)

Características basales	Ácido bempedoico (N=6992)	Placebo (N=6978)
Categoría de riesgo cardiovascular, n (%)¹		
Prevencción primaria	2100 (30,0)	2106 (30,2)
Prevencción secundaria	4892 (70,0)	4872 (69,8)
EAC	3574 (51,1)	3536 (50,7)
EAP	794 (11,4)	830 (11,9)
Enfermedad cerebrovascular aterosclerótica	1027 (14,7)	1040 (14,9)
Estado glucémico, n (%)		
Sin diabetes ²	3848 (55,0)	3749 (53,7)
Normoglucémico	937 (13,4)	864 (12,4)
Prediabetes*	2911 (41,6)	2885 (41,3)
Diabetes ^{1†}	3144 (45,0)	3229 (46,3)
Diabetes mal controlada [‡]	1356 (19,4)	1369 (19,6)
Uso basal de estatinas, n (%) ¹	1601 (22,9)	1573 (22,5)
Uso basal de ezetimiba, n (%) ¹	803 (11,5)	809 (11,6)

CLEAR OUTCOMES

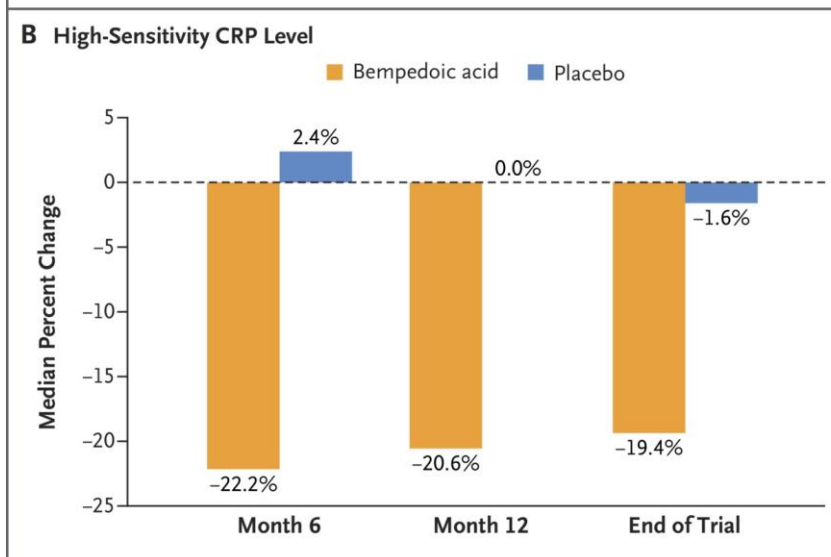
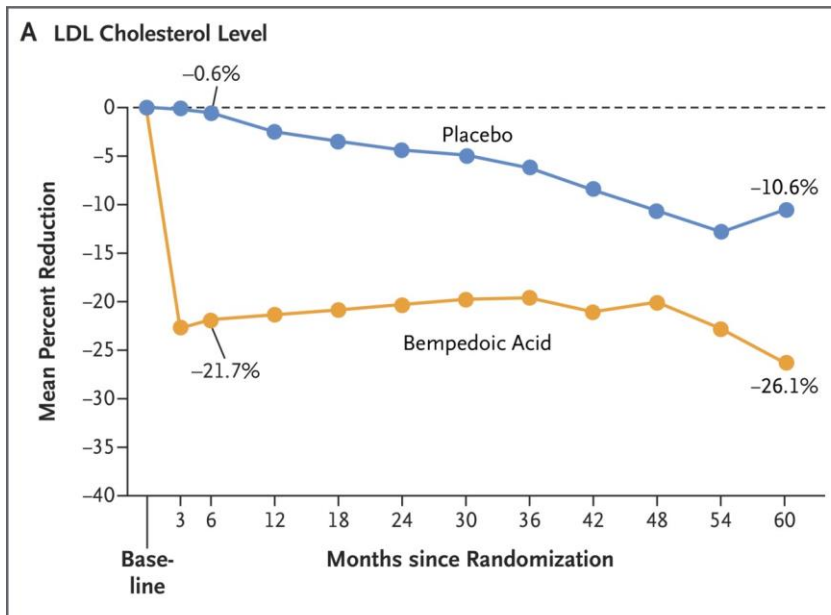
Tratamientos hipolipemiantes basales

Characteristic	Bempedoic Acid (N=6992)	Placebo (N=6978)
Baseline Lipid Modifying Therapies, n (%)		
Statins	1601 (22.9)	1573 (22.5)
Ezetimibe	803 (11.5)	809 (11.6)
Bile acid sequestrants	48 (0.7)	36 (0.5)
Fibrates	371 (5.3)	393 (5.6)
PCSK9 inhibitors	35 (0.5)	50 (0.7)
Niacin derivatives	33 (0.5)	50 (0.7)

CLEAR OUTCOMES

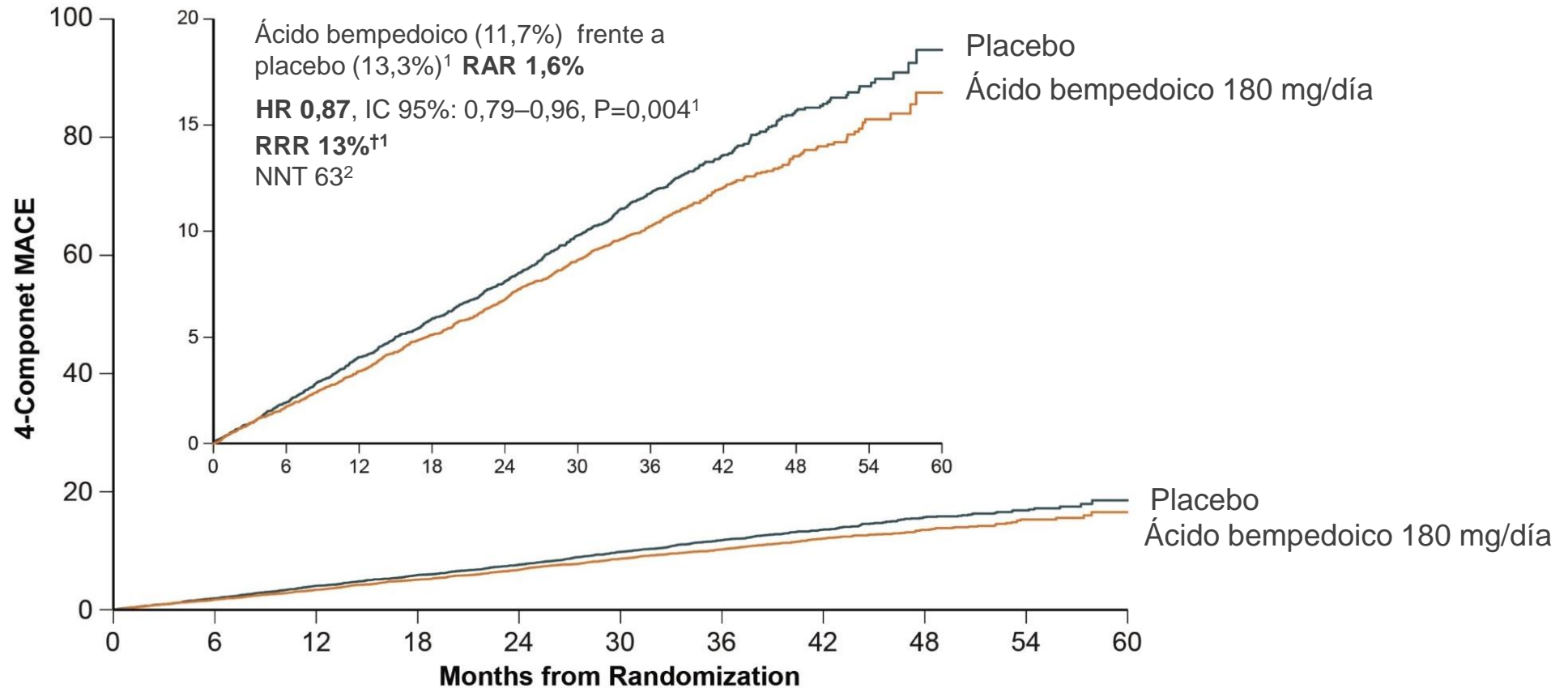
Diferencia promediada respecto al tiempo en los niveles de C-LDL: **22,0 mg/dl (15,9%)**

Los niveles de hsCRP se redujeron en un **21,6%** (IC 95% -23,7% a -19,6%)



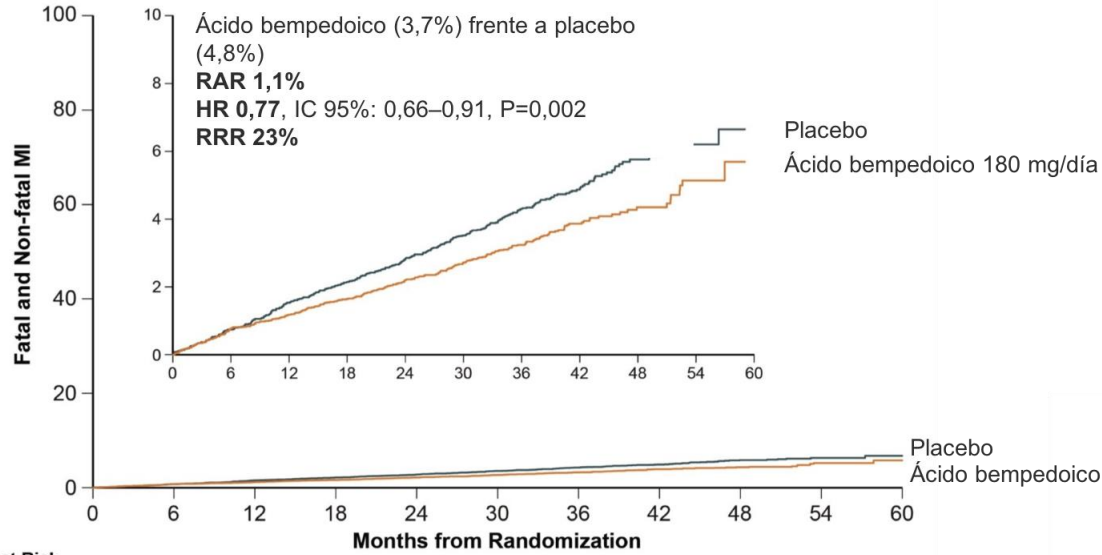
CLEAR OUTCOMES

Variable principal de eficacia: MACE-4

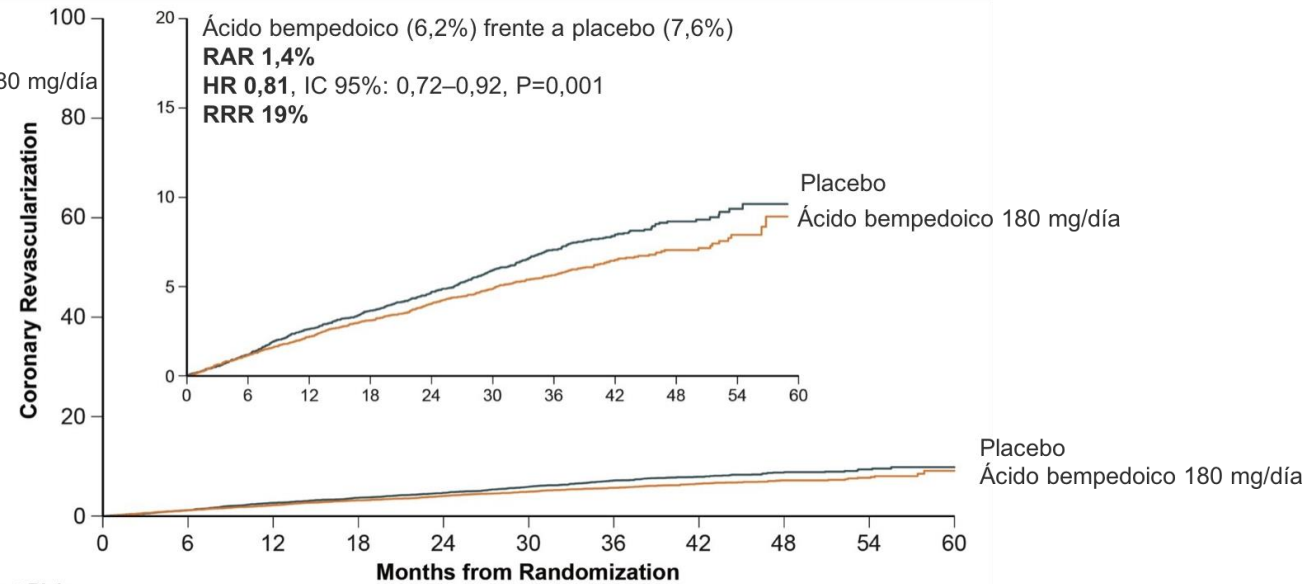


Number at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Placebo	6978	6779	6579	6401	6206	5995	5105	2524	1207	513	55	
Bempedoic Acid	6992	6816	6654	6472	6293	6106	5257	2601	1240	556	74	

CLEAR OUTCOMES



Number at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Placebo	6978	6839	6704	6578	6420	6266	5388	2684	1304	562	64	
Bempedoic Acid	6992	6865	6767	6636	6498	6354	5516	2767	1337	603	81	



Number at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Placebo	6978	6803	6623	6469	6289	6104	5200	2582	1247	527	57	
Bempedoic Acid	6992	6832	6689	6520	6355	6190	5346	2661	1273	573	74	

Análisis global de seguridad

Resumen de seguridad integrado de los datos agrupados de 4 estudios de fase 3 (3600 pacientes)

AA durante el tratamiento	Ácido bempedoico N = 2424 n (%)	Placebo N = 1197 n (%)
Resumen de los AA en todos los pacientes		
Cualquier AA	1771 (73,1)	868 (72,5)
AA graves ^a	341 (14,1)	159 (13,3)
Suspensión debida a AA	273 (11,3)	93 (7,8)
AA mortales	19 (0,8)	4 (0,3)



Incluye datos de CLEAR Harmony (040), CLEAR Serenity (046), CLEAR Wisdom (047) y CLEAR Tranquility (048).

Eventos adversos de especial interés

	Ac Bempedoico 180 mg N = (2424)	Placebo N = (1197)
Elevación Ac Urico	2.1 % (51)	0.5 % (6)
Gota	1.4 % (33)	0.4 % (5)

	Pacientes con Gota previa		Pacientes sin Gota previa	
	Ac Bempedoico 180 mg N = (2424)	Placebo N = (1197)	Ac Bempedoico 180 mg N = (2424)	Placebo N = (1197)
Gota	11.2 %	1.7 %	1.0 %	0.3 %

Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial

Prof Kausik K Ray, FMedSci   Prof Stephen J Nicholls, PhD • Na Li, PhD • Michael J Louie, MD • Danielle Brennan, MS • A Michael Lincoff, MD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: December 04, 2023 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)

Interpretation

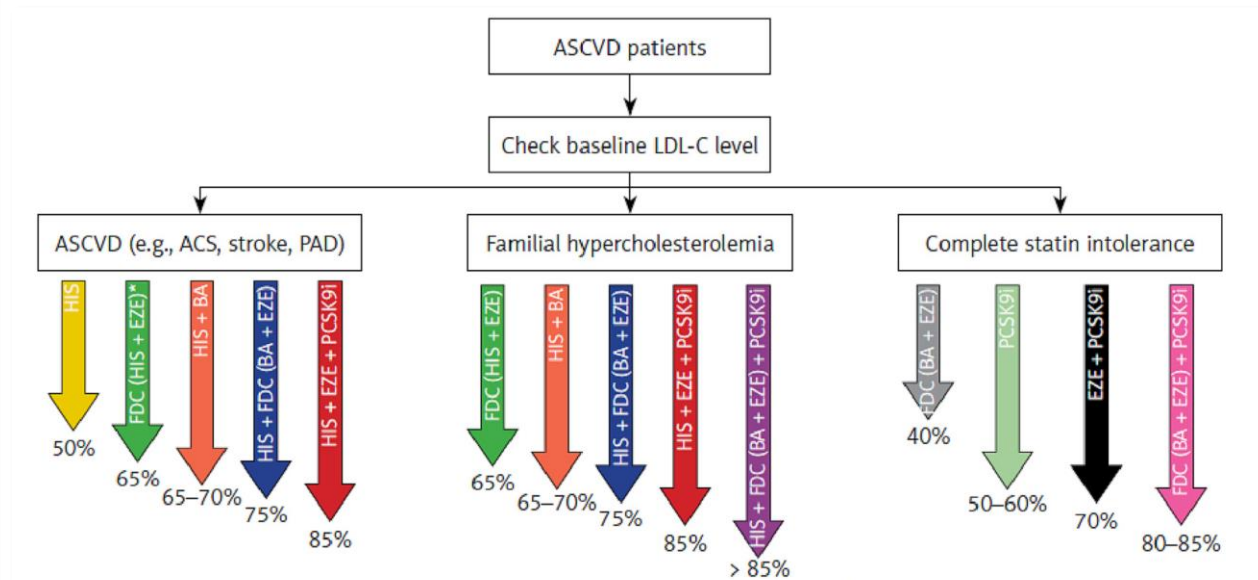
Among patients with diabetes, bempedoic acid reduces LDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein and risk of cardiovascular events. Patients without diabetes had no increase in new-onset diabetes or worsening HbA_{1c} with bempedoic acid. The efficacy and cardiometabolic safety profile of bempedoic acid makes it a clinical option for those with and without diabetes.

El tratamiento adicional con ácido bempedoico y ácido bempedoico / ezetimiba FDC no conduce a un aumento general de los efectos secundarios frente a placebo además de los asociados con las terapias hipolipemiantes de base

Bempedoic acid in the management of lipid disorders and CV risk: 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP)

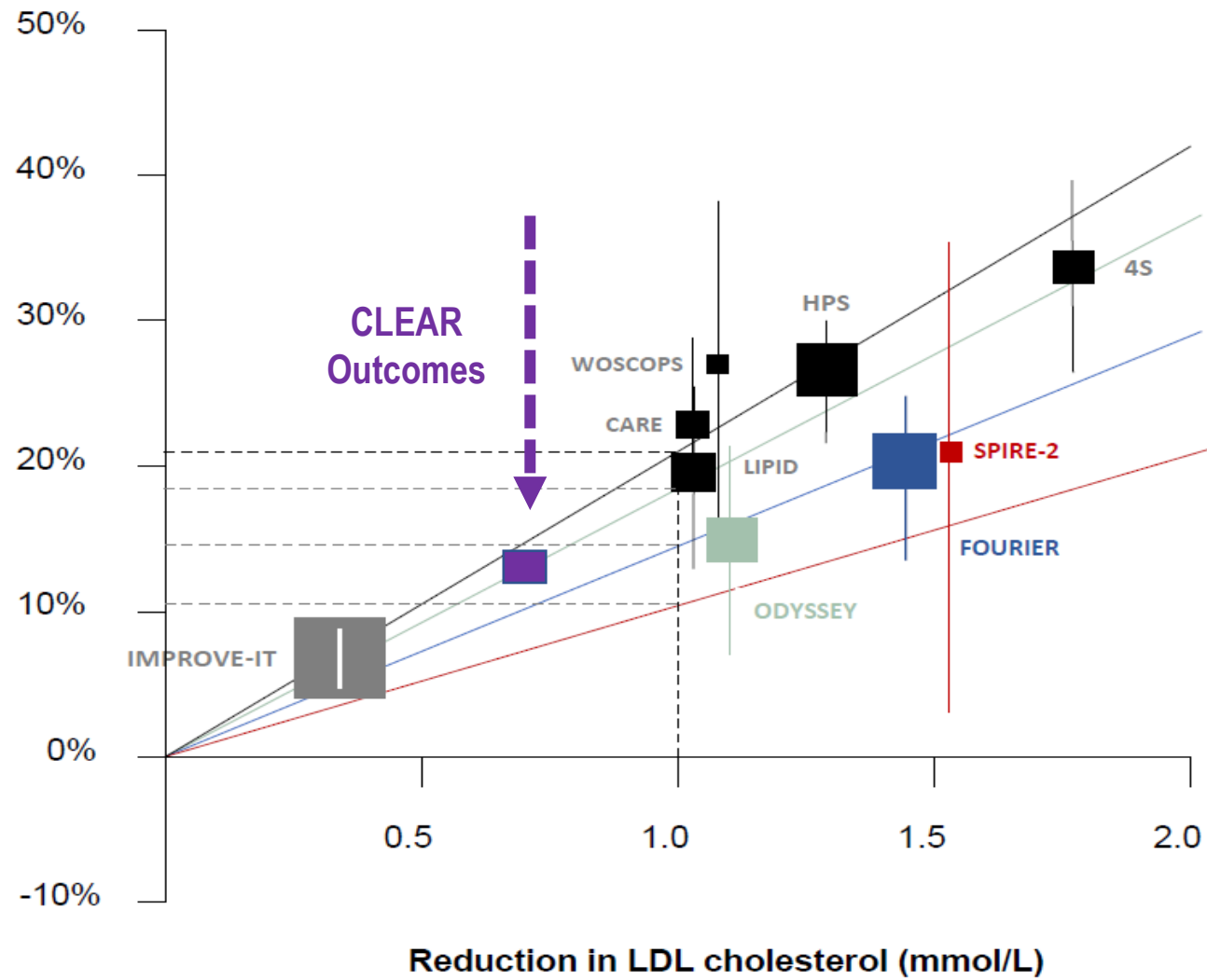
Acido Bempedoico completa el tratamiento oral en el manejo de los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular

Treatment	LDL-C reduction (%)
Bempedoic acid	17–27%
- in statin-naïve patients	~25%
- on top of statins	~18%
Ezetimibe + bempedoic acid	38%
- in statin-naïve patients	~40%
- on top of statins	~35%
Low-intensity statin + bempedoic acid	~40–45%
Low-intensity statin + ezetimibe + bempedoic acid	~55–60%
Moderate-intensity statin + bempedoic acid	~50–55%
Moderate-intensity statin + ezetimibe + bempedoic acid	64%
High-intensity statins + bempedoic acid	~65%
High-intensity statins + ezetimibe + bempedoic acid	~70–75%
Ezetimibe + bempedoic acid + PCSK9 targeted therapy approach	80–85%
High-intensity statins + ezetimibe + bempedoic acid + PCSK9 targeted therapy approach	>85%



ASCVD, atherosclerotic coronary cardiovascular disease; CV, cardiovascular; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. Banach M, et al. Prog Cardiovasc Dis. 2023. doi: 10.1016/j.pcad.2023.03.001. Online ahead of print.

Proportional reduction in major vascular events (95% CI)



1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-188.
2. Canon et al *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
3. Ference et al. *European Heart Journal* (2018) 39, 2540–2545

TRUCOS DE USO

Dosis	180 mg (1 comprimido) al día
Alimentos	Se puede tomar con o sin alimentos
Ajuste de dosis	No es necesario ajustar según: <ul style="list-style-type: none">• Edad, sexo, peso o raza• Función renal (faltan datos en caso de disfunción grave)• Función hepática (faltan datos en caso de disfunción grave)
Interacciones	Se puede combinar con estatinas, ezetimiba e inhibidores de PCSK9 (excepto simvastatina a dosis elevadas)
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Embarazo Lactancia Toma concomitante de simvastatina > 40 mg/día
Precauciones	Interrumpa el tratamiento: <ul style="list-style-type: none">• Si aparece hiperuricemia acompañada de síntomas de gota• Si persiste un aumento de las transaminasas > 3 veces el LSN

SITUACIÓN ACTUAL EN CUANTO A SU USO (IPT)

Indicación autorizada	Resolución expediente de financiación indicación
<p>Ac. Bempedoico 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.</p>	<p>En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas y a pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.</p>
<p>Acido Bempedoico está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta 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.</p>	<p>En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas y a pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.</p>

IDIOSINCRASIA ASTURIANA



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

DIRECCIÓN DE COORDINACIÓN, RESULTADOS EN
SALUD Y COMUNICACIÓN

Servicio de Inspección

Ácido bempedoico (Nilemdo®) y ácido bempedoico con ezetimiba (Nustendi®) en hipercolesterolemia

Indicación financiada: Se establecen reservas singulares en el ámbito del SNS, consistente en limitar su dispensación, **mediante visado**, a pacientes con:

- 1. Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas**
- 2. Enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.**

GENÉTICA +

CONCLUSIONES

1. Seguimos sin lograr objetivos deseados de LDL en los pacientes de mayor riesgo a pesar de que nuestro arsenal terapéutico es cada vez mayor.
2. **Ac. Bempedoico** ha demostrado ***disminuciones significativas de LDL*** en múltiples escenarios clínicos.
3. **Ac. Bempedoico** es un fármaco ***seguro*** que reconfirma la teoría lipídica.