INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-38-2022/V1/12052022/V2/31102024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido bempedoico (Nilemdo®) y ácido bempedoico con ezetimiba (Nustendi®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipemia mixta, y en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo, para reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de C-LDL

Fecha de publicación: 12 de mayo de 2022
Fecha de actualización: 31 de octubre de 2024

Índice

Introducción 1
Ácido bempedoico (Nilemdo®/Nustendi®) 2
Farmacología 3
Eficacia 3
Ácido bempedoico (Nilemdo®) 3
Ácido bempedoico/ezetimiba (Nustendi®) 7
Seguridad 9
Discusión 11
Conclusión 15
Grupo de expertos 17
Referencias 20

Introducción

La hipercolesterolemia es la dislipemia más frecuente y constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) (1,2). Aproximadamente un 25% de adultos que acuden a las consultas de atención primaria o especializada presentan dislipemia (alteración en los niveles de lípidos plasmáticos) (3). Aproximadamente el 70% de las dislipemias son hipercolesterolemias puras y el 25% dislipemias mixtas, en las que también están elevados los niveles de triglicéridos (4).

Entre las hipercolesterolemias primarias podemos distinguir la hipercolesterolemia no familiar o poligénica (HP), que representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias, y la hipercolesterolemia familiar (HF). En la HP intervienen factores poligénicos en interacción con factores ambientales, especialmente la dieta (5). La HF es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante, debida en la mayoría de los casos a mutaciones en el gen del

receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La HF se manifiesta desde el nacimiento y causa un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), xantomas y enfermedad coronaria prematura (6). La forma heterocigota (HFHe) afecta a unas 160.000-190.000 personas en España, estando la mayoría de casos sin diagnosticar (4,7), mientras que la forma homocigota (HFHo) es mucho más rara, habiéndose publicado datos de 90 pacientes censados en España (8), aunque el número real podría aproximarse a los 150 pacientes.

Los pilares del tratamiento de las hipercolesterolemias son la dieta, el ejercicio y la terapia farmacológica. Actualmente se considera que las decisiones sobre el tratamiento hipolipemiante se deben basar en una evaluación conjunta de los niveles de C-LDL y en la valoración global del riesgo cardiovascular (CV) de cada individuo (9-11). El objetivo último del tratamiento es la reducción de los acontecimientos cardiovasculares, más allá del control de los parámetros lipídicos, siendo los acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE: muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) e ictus) la variable compuesta más adecuada para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes en ensayos clínicos de morbimortalidad (12).

Se ha demostrado que la reducción de los niveles de C-LDL con estatinas en pacientes con factores de riesgo cardiovascular disminuye el riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares y disminuye la mortalidad, por lo que, junto con la intervención en el estilo de vida, las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección de las hipercolesterolemias (10,11). No obstante, un porcentaje significativo de pacientes (entre un 10-15% en datos de práctica clínica) presentan intolerancia a estatinas, principalmente por mialgia acompañada de elevaciones significativas de creatina kinasa (CK), que pueden llegar a miositis y rabdomiolisis en los casos más severos (13) y, por otra parte, muchos pacientes no alcanzan el nivel objetivo de C-LDL a pesar de tratamiento intensivo. Antes de cualquier intensificación del tratamiento es necesario reevaluar la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico y a los cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio). En pacientes con HF, el tratamiento se basa en una combinación de estilo de vida y tratamiento farmacológico intensivo de la hipercolesterolemia con estatinas, con o sin otros fármacos hipolipemiantes (ej.: ezetimiba, resinas, etc.) (10,11). La aféresis de LDL es un tratamiento adicional a considerar, aunque presenta limitaciones prácticas (10,11).

En los últimos años, se dispone también de los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9 (evolocumab y alirocumab) (14-17) y del ARN de interferencia que inhibe la síntesis de PCSK9 (inclisirán) (18-19), los cuales suponen opciones terapéuticas en pacientes con HF o, en el caso de evolocumab y alirocumab, también en pacientes con enfermedad vascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) que presentan un c-LDL fuera de los objetivos recomendados en las principales guías (10,11) a pesar del tratamiento intensivo con estatinas, y también en cualquiera de los grupos anteriores en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas. Aunque dichos fármacos son eficaces y seguros en la mayoría de pacientes, se pueden asociar a reacciones en el lugar de la inyección y a falta de eficacia en determinados casos (13,18).

Ácido bempedoico (Nilemdo®/Nustendi®)

El ácido bempedoico fue inicialmente autorizado en 2020, como complemento a la dieta, en hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipemia mixta, bien en combinación con estatinas en pacientes que no alcanzan los objetivos de C-LDL con la máxima dosis tolerada de estatinas, o en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas, en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes.

Posteriormente, en 2024, ha sido autorizado como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo, en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo, para reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de C-LDL, en pacientes que toman la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin ezetimiba o en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas, en monoterapia o en combinación con ezetimiba.

El ácido bempedoico está disponible como monocomponente (Nilemdo®) o en combinación a dosis fijas con ezetimiba (Nustendi®) (20,22).

La dosis recomendada de Nilemdo® (ácido bempedoico 180 mg) o de Nustendi® (ácido bempedoico 180 mg y ezetimiba 10 mg) es de un comprimido al día por vía oral (20,22).

Cuando se administra junto con simvastatina los niveles de ésta aumentan. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg/día, o máximo 40 mg/día en pacientes con hipercolesterolemia grave y alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, que no hayan conseguido los objetivos de tratamiento con la dosis de 20 mg/día (20,22).

En los ensayos en fase 2 se puso de manifiesto que la dosis de ácido bempedoico 180 mg proporcionaba el mayor efecto hipolipemiante, sin efecto adicional al probar dosis de 240 mg (20).

Farmacología

El ácido bempedoico (ETC-1002) es un profármaco que requiere activación al unirse con coenzima A mediante la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1), convirtiéndose en el fármaco activo ETC-1002-CoA, el cual inhibe a la enzima adenosina trifosfato citrato liasa (ACL). La ACL es una enzima que se encuentra antes que la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa en la síntesis del colesterol (20,23). La inhibición de este enzima reduce el colesterol intracelular, lo que aumenta el número de receptores de LDL en la superficie celular, disminuyendo la concentración plasmática de C-LDL (20,23). Adicionalmente, también se suprime la síntesis hepática de ácidos grasos (20-23).

La ezetimiba presente en Nustendi® reduce la absorción de colesterol en el intestino delgado inhibiendo el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que actúa en la absorción de colesterol y fitoesteroles (21,22).

El ácido bempedoico presenta una farmacocinética lineal. La concentración máxima se alcanza a las 3,5 horas. La administración con comidas retrasa su absorción, pero no tiene efecto en la biodisponibilidad del fármaco, pudiendo ingerirse con o sin alimentos (20,22). La vía principal de metabolización es por glucuronoconjugación hepática y la eliminación es por vía renal y en menor medida en las heces. No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática (20,22).

Eficacia

Ácido bempedoico (Nilemdo®)

La eficacia del ácido bempedoico se investigó en cuatro ensayos clínicos (fase 3) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios CLEAR). Participaron 3.623 pacientes adultos con hipercolesterolemia, de los que 2.425 recibieron ácido bempedoico (180 mg/día) y el resto placebo (tabla 1) (23). El objetivo primario de eficacia en todos los ensayos fue la media de reducción del C-LDL basal a las 12 semanas, en comparación con placebo. Los pacientes incluidos tenían C-LDL ≥ 70 mg/dL en la semana 2 (estudio 040) o basal (estudios 047, 046 y 0,48) (23).

Tabla 1. Características de los estudios CLEAR con ácido bempedoico.

Características del estudio	Estudios en pacientes con alto RCV tratados con dosis máxima tolerada de estatinas		Estudios en pacientes no tratados / intolerantes a estatinas	
	CLEAR Harmony (1002-040)	**CLEAR Wisdom (1002-047)**	**CLEAR Serenity (1002-046)**	**CLEAR Tranquility (1002-048)**
Pacientes incluidos (n)	2.230 AB: 1.488 Placebo: 742	779 AB: 522 Placebo: 257	345 AB: 234 Placebo: 111	269 AB + ezetimiba: 181 Placebo + ezetimiba: 88
Aleatorización	2:1 AB: placebo	2:1 AB: placebo	2:1 AB: placebo	2:1 AB: placebo
Duración de tratamiento	52 semanas	52 semanas	24 semanas	12 semanas
Producto y pauta utilizada	AB 180 mg vs. placebo	AB 180 mg vs. placebo	AB 180 mg vs. placebo	AB 180 mg vs. placebo
Población de estudio	Alto RCV (EVA y/o HFHe) con hiperlipidemia	Alto RCV (EVA y/o HFHe) con hiperlipidemia	Prevención primaria; prevención secundaria (EVA y/o HFHe con C-LDL elevado que tolera solo una dosis muy baja de estatina	C-LDL elevado que tolera solo una dosis muy baja de estatina
Terapia basal	Tratamiento con dosis máxima tolerada de estatinas con/sin otras terapias hipolipemiantes	Tratamiento con dosis máxima tolerada de estatinas con/sin otras terapias hipolipemiantes	Sin estatina o inferior a la dosis mínima inicial aprobada de estatina +/- otras terapias hipolipemiantes	Sin estatinas o no más de la menor dosis inicial aprobada de estatina y ezetimiba, junto a otras terapias hipolipemiantes

AB = ácido bempedoico; EVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; RCV = riesgo cardiovascular; HFHe = Hipercolesterolemia familiar Heterocigótica; LMT = terapia hipolipemiante.

Pacientes con dosis máximas toleradas de estatinas (ensayos 040 y 047)

Los ensayos 040 (CLEAR Harmony) y 047 (CLEAR Wisdom) (24,25), de 52 semanas de duración, evaluaron la seguridad y eficacia de ácido bempedoico, como adyuvancia a la terapia hipolipemiante a dosis máxima tolerada en pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta. Los pacientes presentaban alto riesgo cardiovascular y estaban en tratamiento previo con estatinas a dosis máximas toleradas, en monoterapia o junto con otros agentes hipolipemiantes. Se definió a los pacientes de alto riesgo como la presencia de un diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) o enfermedad vascular arterioesclerótica (EVA: enfermedad coronaria establecida o de riesgo equivalente). La enfermedad coronaria establecida incluía 1 o más entre infarto de miocardio, angina inestable, procedimiento de revascularización coronaria o enfermedad coronaria clínicamente significativa diagnosticada por tests invasivos o no invasivos. El riesgo equivalente incluía 1 o más entre enfermedad arterial periférica, ictus isquémico previo con un déficit neurológico focal que persistió ≥ 24 h. El diagnóstico de HFHe se realizó por genotipaje o por criterios clínicos (OMS; Dutch Lipid Clinical Network Criteria score > 8 puntos; o los criterios del "Simon Broome Registry"). La terapia

hipolipemiante a dosis máxima tolerada se definió como la dosis mayor de estatina tolerada por el paciente, en monoterapia o en combinación con otras terapias hipolipemiantes.

El ensayo 040 (24) incluyó 2.230 pacientes aleatorizados 2:1 a recibir ácido bempedoico (n=1.488) o placebo (n=742).

La edad media basal fue de 66 años (24-88), 61% tenían más de 65 años, 27% eran mujeres, 96% caucásicos, 3% de raza negra, y 1% asiáticos. El 98% de los pacientes tenían EVA y el 3,5% de los pacientes presentaban hipercolesterolemia familiar heterocigótica. El nivel medio de C-LDL basal fue de 103,2 mg/dL. En el momento de la aleatorización, todos los pacientes estaban recibiendo terapia con estatinas y 50% tenían una terapia de alta intensidad con estatinas (24). Un 8% estaba en tratamiento con ezetimiba. Los pacientes tratados con dosis de simvastatina superiores a 40 mg/día, gemfibrozilo o iPCSK9 fueron excluidos del ensayo.

En la semana 12, los niveles medios de C-LDL fueron de 84,4 mg/dL en el grupo de ácido bempedoico y 102,4 mg/dL en el grupo placebo. El ácido bempedoico redujo significativamente el C-LDL en la semana 12 en comparación con placebo (-18,1%; IC95%: -16,1% a -20; p<0,001). Una proporción significativamente mayor de pacientes consiguieron un C-LDL< 70 mg/dL en el grupo de ácido bempedoico comparado con placebo en la semana 12 (32% frente 9%; Diferencia: 23%; p<0,001). El ácido bempedoico también redujo significativamente el colesterol no-HDL, apo B, y colesterol total (ver tabla 2).

El ensayo 047 (25) incluyó 779 pacientes aleatorizados 2:1 para recibir ácido bempedoico (n=522) o placebo (n=257).

La edad media fue 64 años (28-91), 51% tenían ≥65 años, 36% eran mujeres, 94% caucásicos, 5% de raza negra, y 1% asiáticos. El 96% de los pacientes tenían EVA y solo el 4% presentaban hipercolesterolemia familiar heterocigótica. El nivel de C-LDL basal era 120,4 mg/dL de media. En el momento de la aleatorización, el 91% de los pacientes estaban recibiendo terapia con estatinas y el 53% recibían terapia de alta intesidad con estatinas. Un 8% estaba en tratamiento con ezetimiba y <1% con iPCSK9. Los pacientes tratados con dosis de simvastatina superiores a 40 mg/día, gemfibrozilo mipomersen, lomitamida, levadura de arroz rojo, o aféresis fueron excluidos del ensayo.

El ácido bempedoico redujo significativamente el C-LDL basal hasta valores medios de 97,6 mg/dL en la semana 12 en comparación 122,8 mg/dL con placebo (-17,4%; IC95%: -13,9 a -21%); p<0,001), además de apoB, C-total y C-no HDL (ver tabla 2).

Tabla 2. Efectos del tratamiento con ácido bempedoico en comparación con placebo en pacientes con alto riesgo cardiovascular a dosis máximas toleradas de estatina (porcentaje medio de cambio en la semana 12)

Parámetros lipídicos	Estudio 040 CLEAR Harmony (N=2.230)		Estudio 047 CLEAR Wisdom (N=779)	
	Bempedoico (n=1,488)	Placebo (n=742)	Bempedoico (n=522)	Placebo (n=257)
C-LDL, % cambio medio	-16,5	1,6	-15,1	2,4
C no-HDL, % cambio medio	-11,9	1,5	-10,8	2,3
apo B, % cambio medio	-8,6	3,3	-9,3	3,7
C total, % cambio medio	-10,3	0,8	-9,9	1,3

apo B = apolipoproteína B; C = colesterol; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad.

Pacientes intolerantes a estatinas (ensayos 046 y 048)

En los ensayos 046 (CLEAR Serenity) y 048 (CLEAR Tranquility) (26,27) participaron pacientes con intolerancia documentada a estatinas. En el estudio 046 se definió la intolerancia a estatinas como la incapacidad para tolerar 2 o más estatinas, una de ellas a dosis bajas, debido a un efecto adverso que empezó o aumentó durante la terapia con estatinas y que se resolvió o mejoró al suspender el tratamiento; y en el estudio 048, se definió como la incapacidad para tolerar 1 o más estatinas.

El ensayo 046 (26) incluyó 345 pacientes, que fueron aleatorizados 2:1 para recibir ácido bempedoico (n=234) o placebo (n=111) durante 24 semanas. A los pacientes capaces de tolerar una dosis menor que la dosis de inicio habitual de una estatina se les permitió continuar con esa dosis durante el estudio En el momento de la aleatorización, el 8% de pacientes en el grupo de ácido bempedoico frente al 10% en el grupo de placebo estaban recibiendo terapia con estatinas a una dosis menor que la mínima aprobada, y el 36% de los pacientes en el grupo de ácido bempedoico frente al 30% del grupo placebo estaban con terapias diferentes a las estatinas, principalmente ezetimiba (26).

La media de edad era 65 años (26-88), 58% ≥65 años, 56% eran mujeres, 89% caucásicos, 8% de raza negra, 2% asiáticos. La media de C-LDL basal era de 157,6 mg/dL. A la semana 12, el ácido bempedoico redujo de manera significativa el C-LDL en comparación con placebo (-21,4%; IC95%: -17,7% a -25,1%; p<0,001). El ácido bempedoico también redujo de forma significativa las concentraciones de apo B, C no-HDL y C total (ver tabla 3). El efecto fue consistente en diferentes subgrupos, incluyendo aquellos con terapia hipolipemiante concomitante. En un análisis post-hoc del estudio 046, la adición de ácido bempedoico resultó en un 8,1% de pacientes adicionales que alcanzaron el objetivo de C-LDL < 70 mg/dL (23).

El ensayo 048 (27) incluyó 269 pacientes que no toleraban más que la dosis de inicio más baja de estatina, aleatorizados 2:1 para recibir ácido bempedoico (n=181) o placebo (n=88) añadido a ezetimiba (10 mg/día) durante 12 semanas (23,27).

La media de edad fue 64 años (30-86), 55% eran ≥65 años, 61% fueron mujeres, 89% caucásicos, 8% de raza negra, 2% asiáticos. La media de C-LDL basal era 127,6 mg/dL. En el momento de la aleatorización, 33% en el grupo de ácido bempedoico frente a 28% en el grupo placebo estaban recibiendo terapia con estatinas. En la semana 12, los niveles de C-LDL fueron de 96,2 mg/dL en el grupo de ácido bempedoico y de 128,8 mg/dL en el grupo placebo, resultando en una reducción significativa en comparación con placebo (-28,35%; IC95%: -22,53% a 34,38%; p<0,001). El ácido bempedoico también redujo de forma significativa el apo B, C no-HDL y C total (ver tabla 3) (23,27).

Tabla 3. Efectos del tratamiento con ácido bempedoico comparado con placebo en pacientes con intolerancia a las estatinas (porcentaje de cambio medio en la semana 12)

Parámetros lipídicos	Estudio 046 CLEAR Serenity (N=345)		Estudio 048 CLEAR Tranquility (N=269)	
	Bempedoico (n=234)	Placebo (n=111)	Bempedoico (n=181)	Placebo (n=88)
C-LDL, % cambio medio	-22,6	-1,2	-23,5	5,0
C no-HDL, % cambio medio	-18,1	-0,1	-18,4	5,2
apo B, % cambio medio	-14,7	0,3	-14,6	4,7
C total, % cambio medio	-15,4	-0,6	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteína B; C = colesterol; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad.

Efecto en subgrupos

En los cuatro ensayos clínicos pivotales llevados a cabo, el efecto en la reducción del C-LDL fue consistente en los diversos subgrupos estudiados por edad, raza, genero, categoría de riesgo cardiovascular (EVA, HFHe), intensidad de terapia con estatinas, uso concomitante de ezetimiba o fibratos, C-LDL basal, índice de masa corporal o región geográfica. Los mayores efectos en la reducción de C-LDL se observaron en la semana 4 y el efecto se mantuvo en todos los ensayos (23). El número de pacientes ≥ 85 años fue muy limitado (n =22 en el grupo de estatinas a dosis máxima tolerada; n = 7 en el grupo de intolerancia a las estatinas).

Análisis combinado de los estudios

En el pool de pacientes de alto riesgo CV en combinación con estatinas (estudios 040 y 047), el tratamiento con ácido bempedoico mostró mayores reducciones del C-LDL en la semana 12 en comparación con placebo (-16,7% (DE: 20,9) vs. 1,8% (DE: 23,5); Diferencia: -17,8%; IC95%: -19,5% a -16,0%; p < 0,001) (23). Las diferencias entre ácido bempedoico y placebo en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL <70 mg / dL fueron 28,9% vs 8,0% en la semana 12, y 26,2% vs. 9,1% en la semana 52.

En el pool de estudios en pacientes intolerantes a estatinas (046 y 048), el tratamiento con ácido bempedoico mostró mayores reducciones en C-LDL en la semana 12 en comparación con placebo (-24,1% (DE: 22,3%) vs. 1,7% (DE: 17,6%); Diferencia: -24,5%; IC95%: -27,8 s -21,1; p < 0,001).

Ácido bempedoico/ezetimiba (Nustendi®)

La eficacia de la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba se evaluó en el estudio 053 (28), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 4 ramas, de grupos paralelos, y una duración de 12 semanas, en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hiperlipidemia. Participaron 382 pacientes, pero se excluyeron del análisis los datos de 81 (tres centros) por irregularidades referentes a las buenas prácticas clínicas, por lo que se presentan los resultados del análisis realizado en 301 pacientes. Los pacientes se aleatorizaron 2:2:2:1 para recibir ácido bempedoico/ezetimiba 180 mg/10 mg una vez al día (n=86), ácido bempedoico 180 mg/día (n=88), ezetimiba 10 mg/día (n=86), o placebo diario (n=41) junto con una terapia de estatina a la máxima dosis tolerada. Los pacientes se estratificaron por riesgo cardiovascular e intensidad de la estatina de base. Los pacientes con una dosis de simvastatina 40 mg o mayor, fibratos o iPCSK9 se excluyeron del ensayo (28).

Las características demográficas estuvieron balanceadas entre las ramas de tratamiento. La edad media era 64 años (30-87), el 50% eran ≥ 65 años, el 50% eran mujeres, 81% caucásicos, 17% de raza negra, 1% asiáticos. En el momento de la aleatorización, el 61% de pacientes con ácido bempedoico/ezetimiba, el 69% de pacientes con ácido bempedoico, el 63% de pacientes con ezetimiba y el 66% de pacientes con placebo recibían una terapia con estatinas; el 36% de los pacientes con ácido bempedoico/ezetimiba, 35% de pacientes con ácido bempedoico, 29% de pacientes con ezetimiba, y 41% de pacientes con placebo recibían una terapia intensiva de estatinas. La media del C-LDL fue 149,7 mg/dL. La mayoría de los pacientes (94%) completaron el estudio.

La combinación ácido bempedoico/ezetimiba redujo significativamente el C-LDL en la semana 12 comparado con placebo (-38% IC95%: -46,5%, -29,6%; p<0,001) (15). La reducción también fue significativa cuando se comparó con ácido bempedoico en monoterapia (-19% IC95%: -26,1%, -11,9% (p<0,001)), y con ezetimiba en monoterapia (-13,1% IC95%: -19,7%, -6,5% (P<0,001)) (28). El efecto máximo en la reducción de C-LDL se observó en la semana 4 y la eficacia se mantuvo a lo largo del ensayo. La combinación ácido bempedoico/ezetimiba redujo también el C no-HDL, la apo B y el colesterol total de forma significativa (tabla 4) (28).

Un 27,6% de los pacientes tratados con la combinación ácido bempedoico/ezetimiba alcanzaron el objetivo de C-LDL < 70 mg/dL en la semana 12, frente a tan solo el 9,7%, 7,8% y 1,9% que lo alcanzaron de los tratados con ezetimiba, ácido bempedoico y placebo, respectivamente (21).

Tabla 4. Efectos del tratamiento con ácido bempedoico/ezetimiba sobre los lípidos en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hiperlipidemia e historia de tratamiento previo con estatinas (porcentaje medio de cambio en la semana 12)

Parámetros lipídicos	Ácido bempedoico/ ezetimiba FDC 180 mg/10 mg n=86	Bempedoico 180 mg n=88	Ezetimiba 10 mg n=86	Placebo n=41
C-LDL, % cambio medio (DE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
C no-HDL, % cambio medio	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, % cambio medio	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
C total, % cambio medio	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteína B; C = colesterol; HDL = lipoproteínas de alta densidad; DE = desviación estándar; FDC = combinación a dosis fijas; LDL = lipoproteínas de baja densidad.

Estudio de morbimortalidad

Con posterioridad a la autorización de comercialización, finalizó el estudio "CLEAR Outcomes" (Estudio 1002-043) (29-31). Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y prospectivo para evaluar el efecto del ácido bempedoico 180 mg una vez al día frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) establecida o con alto riesgo de padecer ECV y con C-LDL ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L), que presentasen intolerancia a estatinas. Los pacientes con ECV establecida tenían antecedentes documentados de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica sintomática y/o enfermedad aterosclerótica cerebrovascular. Se consideró que los pacientes sin ECV establecida presentaban un riesgo elevado de ECV al cumplir al menos uno de los siguientes criterios: (1) diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) en mujeres mayores de 65 años de edad o en hombres mayores de 60 años de edad, o (2) una puntuación de riesgo de Reynolds >30 % o una puntuación de riesgo de SCORE >7,5 % en 10 años, o (3) una puntuación de calcio arterial coronario >400 unidades Agatston en cualquier momento en el pasado. La intolerancia a estatinas fue debida a la aparición o aumento de un efecto adverso, el cual debía haber mejorado o resolverse al discontinuar la estatina y reaparecer al introducir una segunda estatina a cualquier dosis, pero también se incluyeron a pacientes no dispuestos a intentar el tratamiento con una segunda estatina, o que fueran aconsejados por su médico a no intentar una segunda estatina. Los pacientes que toleraban el tratamiento con estatinas en dosis muy bajas (dosis diaria media de rosuvastatina <5 mg, atorvastatina <10 mg, simvastatina <10 mg, lovastatina <20 mg, pravastatina <40 mg, fluvastatina <40 mg o pitavastatina <2 mg) se consideraron intolerantes a dosis bajas de estatinas. Se permitió que los pacientes siguieran tomando dosis muy bajas de estatinas durante todo el estudio, siempre que fueran estables (utilizadas durante al menos 4 semanas antes del cribado) y bien toleradas. La variable principal combinada fue la incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores incluyendo la revascularización coronaria (MACE de 4 componentes, a diferencia del MACE habitual de 3 componentes que no incluye la revascularización coronaria), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización coronaria. No obstante, como variable secundaria el estudio también incluyó la variable MACE de tres componentes sin revascularización coronaria. También se evaluó la reducción lipídica.

De un total de 22.084 pacientes sometidos a cribaje, se descartaron inicialmente a 8.068 (37%), la mayoría de ellos (n=7.187) por no cumplir criterios de inclusión o tener alguno de los de exclusión. Inicialmente se aleatorizaron un total

de 14.016 pacientes. Sin embargo, 46 pacientes procedentes del centro 18.705 fueron excluidos del análisis principal, debido a posibles irregularidades en los datos. Por ello, se analizaron un total de 13.970 pacientes aleatorizados 1:1 para recibir-ácido bempedoico 180 mg al día (n = 6992) o placebo (n = 6978), solo o como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes de fondo, que podían incluir dosis muy bajas de estatinas, ezetimiba, niacina, resinas y/o iPCSK9 (31).

La duración media de seguimiento fue de 40,6 meses (≈3,4 años). La media de edad (DE) de los pacientes incluidos fue de 65,5 (9,0) años, con un 51,8% de hombres, un 45,6% de diabéticos, un 85% de hipertensos, un 69,9% con enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria). En cuanto a terapia basal, 3.174 (22,7%) recibían una estatina, 1.612 (11,5%) ezetimiba, 764 (5.5%) fibratos, 85 (0.6%) iPCSK9 (evolocumab y alirocumab), 84 (0.6%) resinas, y 83 (0.6%) niacina. El nivel medio de colesterol LDL al inicio del estudio fue de 139,0 mg/dL en ambos grupos, y después de 6 meses, la reducción en el nivel fue mayor con ácido bempedoico que con placebo en 29,2 mg por decilitro (21% de reducción a favor del ácido bempedoico). La incidencia de MACE incluyendo revascularización coronaria fue significativamente menor con ácido bempedoico que con placebo (819 pacientes (11,7%) vs. 927 (13,3%); HR: 0,87; IC95%: 0,79 a 0,96; Reducción relativa del riesgo (RRR): 13%; Reducción absoluta del riesgo (RAR): 1,6% en 3,4 años de seguimiento; P=0,004), como también lo fueron las variables secundarias analizadas de manera jerarquizada que incluyeron el MACE "clásico" de tres componentes (incidencia compuesta de muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular o infarto de miocardio no mortal) (575 (8,2%) frente a 663 (9,5%); HR: 0,85; IC95%: 0,76 a 0,96; RRR: 15%; RAR: 1,3%; P=0,006), el infarto de miocardio fatal o no fatal (261 (3,7 %) frente a 334 (4,8%); HR: 0,77; IC95%: 0,66 a 0,91; RRR: 23%; RAR: 1,1%; P=0,002) y la revascularización coronaria (435 (6,2%) frente a 529 (7,6%); HR: 0,81; IC95%: 0,72 a 0,92; RRR: 19%; RAR: 1,4%; P=0,001). No se obtuvo significación estadística para las variables secundarias de accidente cerebrovascular fatal o no fatal (135 (1,9%) vs 158 (2,3%)), muerte cardiovascular (269 (3,8%) vs. 257 (3,7%)) y muerte por cualquier causa (434 (6,2%) vs. 420 (6,0%)).

En general, el resultado de la variable primaria compuesta fue consistente en los subgrupos preespecificados (20, 31). De los 15 subgrupos analizados, 14 no mostraron interacción con tratamiento (p de interacción >0,05) (Figura 1). Sin embargo, hubo heterogeneidad estadística en el efecto de acuerdo a la categoría de riesgo CV (p=0,03), siendo el efecto significativo en prevención primaria (5,3% vs 7,6%; HR: 0,68; IC95%: 0,53 a 0,87; RAR: 2,3% en 3,4 años de seguimiento) y no en secundaria (14,5% vs. 15,7% HR: 0,91; IC95%: 0,82 a 1,01; RAR: 1,2% en 3,4 años de seguimiento). No obstante, el análisis de subgrupos no se ajustó por multiplicidad, por lo que no pueden extraerse conclusiones definitivas en este sentido. Se observó, además, cierta variabilidad en la variable primaria por regiones, (el punto estimado del HR benefició a bempedoico en todas las regiones salvo en Europa occidental, en la cual el punto estimado favoreció al placebo (15,6% vs. 14,7%; HR: 1,04; IC95%: 0,81 a 1,34); p=0.17)), debido probablemente a diferencias existentes en los niveles basales de LDL entre regiones (31).

En la figura 1 del anexo se presenta el análisis de subgrupos del efecto del ácido bempedoico frente a placebo en el MACE de 4 componentes, estudio CLEAR Outcomes (31).

Seguridad

En el programa de ensayos clínicos de ácido bempedoico, 3.627 sujetos recibieron ácido bempedoico: 383 sanos, 34 con alteración hepática o renal, y 3.210 con hiperlipidemia. Además, 1.628 pacientes participaron en los estudios y no recibieron ácido bempedoico, sino placebo o control activo (23).

En los estudios con dosis máximas toleradas de estatinas (040 y 047), la mediana de días de exposición fue la misma en los grupos de ácido bempedoico y de placebo (364,0 días) (23). En los estudios de pacientes intolerantes a las estatinas (046 y 048), la mediana de días de exposición fue menor para el grupo de ácido bempedoico (91,0 días) en comparación con el grupo placebo (112,0 días) (23). En un estudio abierto de extensión 050 (publicado en 2022), que incluye a 1.462 pacientes que habían finalizado el estudio 040, la media de exposición es de 1,4 ± 0,3 años (32). Los acontecimientos adversos más frecuentes durante los estudios en fase III fueron infecciones (29,8% con ácido bempedoico frente a 30,2%

con placebo), alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo (24,1% frente a 22,6% con placebo), y alteraciones gastrointestinales (17,0% frente a 15,2% con placebo).

En los estudios con dosis máximas toleradas de estatinas (040 y 047) los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron 24,5% para el ácido bempedoico y 21,5% para el placebo. El efecto adverso más frecuente fue mialgia (3,1% vs 3,7%), espasmo muscular (2,2% vs 1,3%), diarrea (1,3% vs 1,1%) y dolor de cabeza (1,3% vs 1,7%) (23). En los estudios en pacientes intolerantes a estatinas (046 y 048), la frecuencia de efectos adversos fue de 21,7% con ácido bempedoico frente a 14,1% con placebo. El efecto adverso más frecuente fue mialgia (3,0% vs 3,8%), espasmo muscular (2,3% vs 1,7%), dolor de cabeza (1,3% vs 1,5%), hiperuricemia (1,2% vs 0,2%), diarrea (1,2% vs 0,9%), y mareo (1,1% vs 1,1%) (23).

Las alteraciones hepáticas ocurrieron en el 2,8% en el grupo de ácido bempedoico en comparación con el 1,3% en el grupo placebo, 2,5% vs. 1,5% en pacientes con dosis máximas toleradas de estatinas, y 3,9% vs. 0% en pacientes intolerantes a estatinas. La mayoría se debieron a una elevación de AST/ALT superior a tres veces el límite superior normal. En los estudios hubo una tendencia a menor número de hiperglucemias o de empeoramiento de las mismas con ácido bempedoico, tanto en diabéticos como en no diabéticos (23).

En pacientes con dosis máximas toleradas de estatinas, las alteraciones musculares ocurrieron en el 13,2% de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 10,2 de los pacientes en el grupo placebo, siendo la diferencia y la frecuencia mayores en los tratados con estatinas de baja intensidad (37,6% vs. 23,7%). En pacientes con intolerancia a estatinas, no se encontraron diferencias entre los dos grupos (11,3% vs. 11,6%). En el estudio 040 (pacientes de alto riesgo), 3 pacientes (0,1%) presentaron miositis, notificándose un caso grave en un paciente tratado con ácido bempedoico y 40 mg de simvastatina (los niveles de CK fueron diez veces el límite superior normal), pero se resolvió tras interrumpir el tratamiento en investigación. Un paciente en tratamiento con simvastatina (20 mg) y otro con atorvastatina (80 mg) tuvieron un aumento de CK inferior a tres veces el límite superior normal. Todos estos pacientes completaron el estudio (23). En el estudio 048 (pacientes intolerantes a estatinas), los efectos adversos relacionados con alteraciones musculares ocurrieron en 6,1% de pacientes en el grupo de ácido bempedoico, en comparación con 5,7% en el grupo placebo. Las alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo fueron 4 (6,8%) vs 1 (4,2%) en el grupo de ácido bempedoico y placebo respectivamente, en pacientes en tratamiento previo con estatinas; y 15 (12,3%) vs 8 (12,7%) en pacientes con otros tratamientos hipolipemiantes previos.

En el pool total de pacientes (n=3.621), las alteraciones renales ocurrieron en el 2,8% de los pacientes con ácido bempedoico y en el 1,3% de pacientes en el grupo placebo, con diferencias en fallos renales (0,8% vs. 0,2%), alteraciones renales (0,5% vs. 0,3%) y aumento de creatinina (0,8% vs. 0,3%). No se realizó un análisis estadístico de dichas diferencias.

Se observó un aumento en la incidencia de elevación de ácido úrico y gota en el grupo de ácido bempedoico con respecto a placebo (5,0% vs 1,5%). Se detectaron también más eventos de anemia y bajada de hemoglobina en el grupo de ácido bempedoico (2,5% y 0,4% respectivamente) que en el grupo placebo (1,6% y 0,3% respectivamente) (20).

El número de MACE en el total de pacientes de los 4 estudios fase III con ácido bempedoico (n=3.621) fue del 5% para el grupo de ácido bempedoico frente a un 5,7% del grupo placebo (5,0% vs 5,7%), sin ser las diferencias significativas.

El porcentaje de pacientes con de efectos adversos graves fue del 14,1% con ácido bempedoico y del 13,3% con placebo (23).

En el estudio de extensión 050, durante el análisis intermedio evaluado en el dossier de registro (23), 13,5% de pacientes reportaron algún efecto adverso grave, y en 7 pacientes (0,5%) se consideraron efectos adversos relacionados con el tratamiento: aumento de enzimas hepáticas, pancreatitis, colelitiasis, dermatitis de contacto, hemorragia intracraneal, dolor de extremidades y fibrilación auricular (23). Posteriormente, fueron publicados los resultados finales del estudio (32). El perfil de seguridad fue comparable al observado en el estudio original y no se identificaron nuevas señales de seguridad (32).

De todos los pacientes de los ensayos fase III, el número total de muertes fue 19 de 2424 pacientes (0,8%) en el grupo de ácido bempedoico frente a 4 de 1197 pacientes (0,3%) en el grupo placebo, y todas ocurrieron en el grupo de alto riesgo CV tratado con estatinas a dosis máxima tolerada. Catorce (0,6%) pacientes tratados con ácido bempedoico y 4 (0,3%) con placebo murieron en los 30 días tras recibir la última dosis, y se clasificaron como muertes por causas cardiovasculares (10 (0,4%) en el grupo de ácido bempedoico y 3 (0,25%) en el grupo placebo), o por otras causas (4 (0,2%) en el grupo de ácido bempedoico y 1 (0,08%) en el grupo placebo) (23). En los estudios frente a placebo, la tasa de mortalidad fue de 0,9% personas-año en 1.487 pacientes tratados con ácido bempedoico (media de exposición 306 días) frente a 0,3% personas-año en 742 pacientes en el grupo placebo (expuestos durante 319 días). En el estudio de extensión, la tasa de mortalidad con ácido bempedoico fue también de 0,9% personas-año en 1.462 pacientes tratados con ácido bempedoico (media de exposición de 1,4 ± 0,3 años (32)). No se realizó un análisis estadístico de los datos de mortalidad. En los estudios 040 y 047 que incluyeron a pacientes de alto riesgo cardiovascular, la principal causa de muerte fue un evento cardiovascular (23).

En el estudio postatorización "CLEAR Outcomes" (N=13.965) el perfil de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad global descrito en los estudios de fase III en hiperlipidemia primaria (20). Se observaron más aumentos en los niveles de creatinina sérica, enzimas hepáticas y ácido úrico con ácido bempedoico que con placebo. La incidencia de colelitiasis fue mayor con ácido bempedoico que con placebo (2,2% frente a 1,2%), así como la incidencia de gota (3,1% frente a 2,1%) (31). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes que comunicaron gota tenían más posibilidades de presentar antecedentes de gota o niveles iniciales de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad (23). La incidencia de anemia fue también mayor con ácido bempedoico (4.7%) que con placebo (3.9%).

Discusión

El ácido bempedoico ha mostrado un efecto hipolipemiante moderado en 4 estudios pivotales (estudios CLEAR) en 3.623 pacientes adultos con hipercolesterolemia.

En pacientes con alto riesgo CV que habían recibido estatinas a dosis máxima tolerada (estudios 040 y 047), la adición de ácido bempedoico redujo entre el 17% y el 18% el C-LDL en los dos estudios, con diferencias significativas frente a placebo (p<0,001). En uno de los ensayos (estudio 040), se objetivó una proporción significativamente mayor de pacientes que consiguieron un C-LDL < 70 mg/dL con ácido bempedoico el 32% y 9% con placebo (diferencia del 23%, p<0,001) siendo un C-LDL < 70 mg/dL el objetivo recomendado en la guía de la ESC para pacientes de alto riesgo (11). En el estudio con la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba en pacientes de alto riesgo (estudio 053) la reducción del C-LDL fue del 38% frente a placebo (p<0,001); lo cual se tradujo en un 27,6% de pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL < 70 mg/dL; mientras que con ácido bempedoico o ezetimiba por separado o placebo fue del 7,8%, del 9,7% y del 1,9% respectivamente. Este efecto es bastante más modesto que la reducción del C-LDL en torno al 60%, observada en los estudios ODDYSSEY y OSLER con los iPCSK9 alirocumab y evolocumab, respectivamente, y del 74%-80% de pacientes que alcanzaron un objetivo de C-LDL < 70 mg/dL en dichos estudios (33,34). La reducción del C-LDL frente al valor basal fue algo mayor con ezetimiba (-23,2%) que con ácido bempedoico (-17,2%) en el ensayo de la combinación, aunque no se realizó un análisis estadístico de esta comparación, porque el estudio no fue diseñado para este fin.

En pacientes intolerantes a estatinas (estudios 46 y 48), el tratamiento con ácido bempedoico ha demostrado una eficacia estadísticamente significativa (p<0,001) en la reducción de C-LDL en comparación con placebo, con una reducción media de C-LDL de entre un 21% y 28%. El beneficio de añadir ácido bempedoico en términos de reducción adicional del C-LDL fue menor en el estudio 046 (-21,4%) que en el estudio 048 (-28,35%), y el porcentaje de pacientes adicionales de alto riesgo CV que alcanzaron el objetivo de C-LDL < 70 mg/dL en un análisis post-hoc fue bastante modesto (8,1% en el estudio 046). En términos generales, el efecto con ácido bempedoico fue mayor en el estudio 048,

en el que todos los pacientes recibieron ezetimiba, lo que podría sugerir un efecto sinérgico del ácido bempedoico cuando se administra conjuntamente con ezetimiba.

El inclisiran, autorizado en diciembre de 2020 para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, tiene un efecto hipolipomiante sustancial, con reducción en las concentraciones de C-LDL en torno al 40-50% (35).

Las estatinas son el fármaco de primera línea en el tratamiento de las dislipemias y el fármaco hipolipemiante de elección en todos los casos. Las recomendaciones internacionales sugieren combinar otro hipolipemiante en aquellos casos en los que la monoterapia con estatinas no sea suficiente para alcanzar los objetivos establecidos (10,11). En pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y valores de C-LDL elevados, se recomienda añadir ezetimiba al tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas (10,11), y los iPCSK9 (alirocumab, evolocumab) (15,17) e inclisirán (35) suponen alternativas terapéuticas en pacientes con HF o enfermedad vascular que mantienen el C-LDL fuera de los objetivos recomendados en las principales guías a pesar del tratamiento intensivo con estatinas; y también, igual que la ezetimiba, en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

En cuanto al ácido bempedoico, el diseño de los estudios pivotales en fase 3 llevados a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de ácido bempedoico (doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado 2:1, de grupos paralelos) se considera adecuado para evaluar la eficacia en la reducción del colesterol LDL y una aleatorización 2:1 es aceptable para optimizar la exposición al producto en investigación. No obstante, la comparación únicamente frente a placebo, añadido o no a ezetimiba, hace difícil posicionar el fármaco dentro del arsenal terapéutico (23); y los datos del uso combinado de ácido bempedoico con iPCSK9 son muy limitados. Aun cuando no existen estudios de comparación directa del ácido bempedoico frente a iPSCK9 (alirocumab, evolocumab) o inclisirán, la reducción del C-LDL obtenida con el ácido bempedoico y con la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba es de menor magnitud que la observada en los estudios con iPSCK9 (15, 17) e inclisirán (35),

La identificación de pacientes elegibles para la terapia hipolipemiante en los estudios pivotales de ácido bempedocio se basó en la clasificación por riesgo cardiovascular y nivel de colesterol LDL, siendo apropiada y en consonancia con las principales guías de tratamiento (ESC, AHA) (9-11).

El objetivo de tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbimortalidad cardiovascular. El C-LDL es una variable subrogada comúnmente utilizada en este tipo de estudios, y ha mostrado una correlación con la reducción del riesgo cardiovascular en estudios con estatinas y ezetimiba (36). Por su parte, los iPCSK9 (alirocumab y evolocumab) también han cualificado u cuantificado tal efecto, aunque no existen datos en prevención primaria (15,17). Una limitación para inclisirán es que en el momento actual no se dispone de datos sobre su efecto en la incidencia de episodios cardiovasculares y en la mortalidad cardiovascular (35). Están en marcha dos ensayos clínicos con inclisirán, los ensayos ORION-4 (clinicaltrials.gov: NCT03705234) y VICTORION-2P (clinicaltrials.gov: NCT05030428), en los que se evaluarán los eventos cardiovasculares en un total de 30.000 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y sus resultados se esperan para los años 2026 y 2027, respectivamente (35).

En cuanto al ácido bempedoico, el porcentaje de MACE en el total de pacientes de los 4 estudios pivotales fue del 5% en el grupo de ácido bempedoico (120 de 2424 pacientes) frente a un 5,7% en el grupo placebo (68 de 1197 pacientes) sin ser las diferencias significativas (23). Sin embargo, la duración de total de estos estudios era limitada para dilucidar el efecto del ácido bempedoico en la reducción de eventos cardiovasculares. Por ello, en el momento de la autorización inicial, no se disponía datos del efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Con posterioridad a la autorización de comercialización finalizó el ensayo clínico de morbimortalidad “CLEAR Outcomes”, el cual incluyó a pacientes adultos con antecedentes de intolerancia a estatinas, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) establecida o con alto riesgo de padecer ECV y con C-LDL ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) mientras tomaban terapias hipolipemiantes de fondo, que podrían incluir el tratamiento con estatinas a dosis muy bajas

(31). En el estudio "CLEAR Outcomes", la reducción de eventos cardiovasculares (RRR: 13%) estuvo en línea con lo esperado por su efecto reductor del C-LDL (reducción absoluta de 29 mg/dL) (37), de acuerdo a un meta-análisis con estatinas, en el cual una reducción de eventos cardiovasculares del 22% se asoció a una reducción de cLDL de 39 mg/dL (38). En términos absolutos, la RAR en MACE de 4 componentes con ácido bempedoico en comparación con placebo en el estudio CLEAR Outcomes fue de 1,6% en 3,4 años de seguimiento, lo que equivale aproximadamente a una RAR de 0,47%/año y un NNT de 63 pacientes tratados durante 3,4 años o 213 pacientes tratados durante un año para evitar un evento de MACE de 4 componentes. Para el MACE de 3 componentes, la RAR fue del 1,3% a los 3,4 años, lo que equivale aproximadamente a una RAR de 0,38%/año y un NNT de 77 pacientes tratados durante 3,4 años o 262 tratados durante un año para evitar un evento de MACE de 3 componentes.

El estudio CLEAR Outcomes no incluyó un grupo control que permita realizar una comparación directa de su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular frente a otras terapias hipolipomiantes como los iPCSK9. En un reciente metaanálisis en red con comparaciones indirectas en pacientes con hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular elevado, tanto evolocumab como alirocumab e inclisirán fueron superiores al ácido bempedoico, a ezetimiba y a placebo en la reducción del c-LDL (39). Dado que existe una relación directa entre la potencia hipolipemiante y la reducción de eventos cardiovasculares (eje en el que se soporta la extrapolación de la parte de nueva indicación de reducción de riesgo CV para bempedoico en pacientes tratados con dosis máximas toleradas de estatinas) (40), sería esperable un menor efecto con bempedoico que con otros hipolipemiantes más potentes, como iPCSK9 (alirocumab, evolocumab) e inclisirán, en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. No obstante, en ausencia de comparaciones directas, no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto.

Asimismo, el estudio "CLEAR Outcomes" presenta ciertas incertidumbres respecto a: 1) su validez interna: a) se vio un efecto mayor en prevención primaria, con heterogeneidad estadísticamente significativa en comparación con prevención secundaria, sin que haya hasta el momento una explicación más allá del azar (41); b) hubo una tendencia no significativa a un aumento en el número de muertes cardiovasculares y totales con bempedoico ; 2) la validez externa: la mayoría de los pacientes estaban infratratados, ya que un número relativamente bajo de ellos fueron tratados con otros hipolipomiantes conocidos por reducir el riesgo CV (solo el 11,5% recibía ezetimiba y 0.6% evolocumab o arilocumab) (31).

Por otro lado, tampoco hay estudios que demuestren una reducción en morbimortalidad CV cuando se añade a un tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba, ni siquiera añadido a ezetimiba. No obstante, ácido bempedoico ha sido autorizado en prevención cardiovascular, tanto en pacientes intolerantes a las estatinas, de acuerdo a los resultados del estudio CLEAR Outcomes, como en pacientes que toman la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin ezetimiba, basándose esta última parte de la indicación en un ejercicio de extrapolación (31). Aunque una reducción del C-LDL probablemente se traduzca en cierta reducción del riesgo cardiovascular cuando se añade a un tratamiento intensivo con estatinas, este ejercicio de extrapolación no permite cuantificar con precisión el alcance del beneficio en estos pacientes. La nueva indicación de prevención cardiovascular autorizada por la Agencia Estadounidense de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el ácido bempedoico, con o sin ezetimiba, se limita exclusivamente al perfil de pacientes incluidos en el estudio CLEAR outcomes, es decir, a los intolerantes a estatinas (42, 43). Es probable que, dado que el efecto de reducción de MACE se ha correlacionado directamente al efecto de reducción de c-LDL (40), y que el efecto reductor del ácido bempedoico sobre el c-LDL se atenúa desde el 28% de reducción en monoterapia hasta el 16% en pacientes que reciben la dosis máxima tolerada de estatinas (23), el efecto del ácido bempedoico sobre la reducción de MACE sea aún más modesto en pacientes que ya reciban una dosis máxima tolerada de estatinas, con lo cual en estos pacientes, las alternativas más eficaces serían aquellas que producen un mayor descenso del c-LDL, tales como iPCSK9 (alirocumab o evolocumab) o inclisirán (44).

Otra limitación del desarrollo clínico de ácido bempedoico es que los estudios pivotales 040 y 047 incluyeron un 3,5-4% de pacientes con HFHe (23), que podría ser un grupo de pacientes candidatos al tratamiento con el fármaco, mientras

que no se ha estudiado en pacientes con HFHo, donde la eficacia esperada por la severidad de la enfermedad es irrelevante. Dado que los pacientes con HFHe suelen tener niveles muy elevados de C-LDL, incluso tras terapia intensiva con estatinas y ezetimiba, es difícil que una reducción adicional del 20% esperable con ácido bempedoico, consiga alcanzar el nivel objetivo de C-LDL en la mayoría de estos pacientes (9-11,21).

En cuanto a seguridad, el ácido bempedoico fue bien tolerado durante los estudios, describiéndose con mayor frecuencia que con placebo: alteraciones hepáticas, musculares y renales, aumento de creatinina y transaminasas, hiperuricemia, gota, anemia y bajada de hemoglobina. Las elevaciones observadas en la creatinina sérica pueden estar relacionadas con la inhibición del ácido bempedoico de la secreción tubular renal de creatinina dependiente del OAT2, y no parece indicar un empeoramiento de la función renal (20,22). Los efectos musculares no presentaron diferencias entre los grupos en pacientes intolerantes a estatinas (estudios 46 y 048).

La mortalidad global fue tendió a ser mayor con ácido bempedoico que con placebo (0,9% personas-año vs. 0,3% personas-año) en la fase controlada de los estudios pivotales, pero la incidencia fue muy baja en ambos grupos de tratamiento, los estudios no estaban diseñados para evaluar diferencias en mortalidad, y no se planeó un análisis estadístico de dicha variable. La principal causa de muerte fue un evento cardiovascular en los estudios 040 y 047 que incluyeron a pacientes de alto riesgo cardiovascular. En el estudio de extensión, la tasa de mortalidad fue del 0,9% personas-año, en línea con lo observado en los estudios pivotales (32). En el estudio de morbimortalidad "CLEAR Outcomes", con un seguimiento de 3,4 años, la mortalidad también tendió a desfavorecer numéricamente al ácido bempedoico en comparación con placebo, tanto la muerte cardiovascular (269 (3,8%) vs. 257 (3,7%)) como la muerte por cualquier causa (434 (6,2%) vs. 420 (6,0%)), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El nivel de C-LDL por encima del cual se recomienda intensificar la terapia hipolipemiante en cada situación clínica es objeto de discusión. Mientras que en las condiciones de financiación en el SNS de los iPCSK9 se estableció un nivel de C-LDL superior a 100 mg/dL para cualquiera de las situaciones clínicas consideradas (HFHo, HFHe, prevención secundaria e intolerancia a estatinas), la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) establece para estos fármacos dinteles que pueden variar entre 70 mg/dL y 160 mg/dL en diversos subgrupos de pacientes, con una recomendación fuerte cuando el NNT a 5 años es < 25 (45). Por ejemplo, la SEA establece una recomendación fuerte para prevención secundaria en pacientes con LDL > 70 mg/dL con enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable, en enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios), lo cual aumentaría el número de candidatos, mientras que la recomendación es fuerte en HFHe con menos de 4 factores de riesgo asociados solo si el C-LDL > 160 mg/dL, lo cual disminuiría el número de candidatos (45). En números absolutos, el grupo que más casos aporta es el de pacientes en prevención secundaria sin HF, por lo cual el bajar el dintel a 70 mg/dL en pacientes en prevención secundaria implicaría aumentar significativamente el número de pacientes candidatos a iPCSK9 (46). La guía de la ESC más reciente establece recomendaciones aún más agresivas, estableciendo unos puntos de corte para el objetivo de C-LDL de <55 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo (recomendación IA en prevención secundaria y IC en prevención primaria) y <70 mg/dL en pacientes de alto riesgo (recomendación IA) (11).

Un tratamiento hipolipemiante intensivo, con estatinas en altas dosis y terapia combinada con ezetimiba, reduciría de manera muy considerable los candidatos a otros tratamientos (46). La adición del ácido bempedoico a terapia intensiva con estatinas y ezetimiba se estima que podría rescatar a un 15-20% de pacientes de alto riesgo adicionales, particularmente si los niveles de C-LDL están no más de un 20% por encima del nivel objetivo, dado que el 20% de reducción es el efecto máximo esperable con ácido bempedoico. Sin embargo, los datos de ácido bempedoico en combinación con estatinas de intensidad alta junto con ezetimiba son limitados. En pacientes con intolerancia a estatinas y riesgo intermedio-alto, la adición de ácido bempedoico a ezetimiba podría ser una terapia oral eficiente de potencia moderada (reducción de C-LDL entre un 20%-30% adicional), aunque probablemente insuficiente en la mayoría de pacientes de alto riesgo cardiovascular (23). Si se necesita una reducción del C-LDL superior al 20%, y según la situación clínica del paciente, habría que considerar el tratamiento con iPCSK9 o inclisirán (9-11, 35).

El objetivo último de reducir el C-LDL es reducir la morbimortalidad cardiovascular. Los resultados del estudio CLEAR Outcomes mostraron un beneficio modesto en la reducción de dicho riesgo en pacientes con ECV establecida o con alto riesgo de padecer ECV y con C-LDL ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L), que presentaban intolerancia a estatinas (29, 31). Dicho efecto está en línea con lo esperado por su efecto modesto en la reducción del c-LDL. No obstante, no hay estudios que demuestren una reducción en morbimortalidad CV cuando se añade a un tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba. Es probable que, dado que el efecto de reducción de MACE se ha correlacionado directamente al efecto de reducción de c-LDL, y que el efecto reductor del ácido bempedoico sobre el c-LDL se atenúa en pacientes que reciben la dosis máxima tolerada de estatinas (23), el efecto del ácido bempedoico sobre la reducción de MACE sea aún más modesto en pacientes que ya reciban una dosis máxima tolerada de estatinas, con lo cual en estos pacientes, las alternativas más eficaces serían aquellas que producen un mayor descenso del c-LDL, tales como iPCSK9 (evolocumab, arilocumab) o inclisirán (44).

Conclusión

El ácido bempedoico ha demostrado eficacia y seguridad frente a placebo en la reducción del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, y principalmente en prevención secundaria (ensayos 040 y 047), la adición de ácido bempedoico a la máxima dosis tolerada de estatinas redujo el C-LDL entre el 17% y el 18% frente a placebo. Por otro lado, en el estudio con la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba en pacientes de alto riesgo (ensayo 053), la reducción del C-LDL fue del 38% en comparación con placebo. En este ensayo, la reducción del C-LDL frente al valor basal fue mayor con ezetimiba (-23,2%) que con ácido bempedoico (-17,2%), aunque no se realizó un análisis estadístico de esta comparación porque el estudio no fue diseñado para este fin. En pacientes intolerantes a las estatinas (estudios 046 y 48), la adición de ácido bempedoico redujo el C-LDL en el rango del 21% al 28% en comparación a placebo.

La reducción del C-LDL obtenida con el ácido bempedoico y con la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba es bastante más modesta que la observada en los estudios con iPSCK9 (alirocumab y evolocumab) (15,17) e inclisirán (35), aun cuando no existen estudios de comparación directa del ácido bempedoico frente a dichos fármacos.

Dentro de las limitaciones del desarrollo clínico del ácido bempedoico, con o sin ezetimiba, destaca que los estudios pivotales en pacientes de alto riesgo (040 y 047) solo incluyeron un 3,5-4% de pacientes con HFHe (23), que podría ser un grupo de pacientes candidatos al tratamiento con el nuevo fármaco, mientras que no se ha estudiado en pacientes con HFHo, donde la eficacia esperada por la severidad de la enfermedad es irrelevante.

En un ensayo clínico de morbimortalidad post-autorización (CLEAR Outcomes) (29-31), en pacientes con ECV establecida o con alto riesgo de padecer ECV y con C-LDL ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L), que presentaban intolerancia a estatinas, la reducción de eventos cardiovasculares fue modesta (RAR vs. placebo de 1,6% en 3,4 años de seguimiento, lo que equivale aproximadamente a una RAR de 0,47%/año y un NNT de 63 pacientes tratados durante 3,4 años o 213 pacientes tratados durante un año para evitar un evento de MACE de 4 componentes). Dicho efecto está en línea con lo esperado por su efecto modesto en la reducción del c-LDL. No obstante, el estudio presenta ciertas incertidumbres: se vio un efecto mayor en prevención primaria, con heterogeneidad estadísticamente significativa en comparación con prevención secundaria, hubo una tendencia no significativa a un aumento en el número de muertes cardiovasculares y totales con bempedoico, y la mayoría de los pacientes estaban infratratados; solo el 11,5% recibía ezetimiba y 0,6% iPCSK9 (evolocumab o arilocumab).

No existen comparaciones directas del ácido bempedoico frente a iPCSK9 (alirocumab, evolocumab) en morbimortalidad CV. Tampoco hay estudios que demuestren una reducción en morbimortalidad CV cuando se añade

a un tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba, habiéndose autorizado esta parte de la nueva indicación mediante un ejercicio de extrapolación (31).

En cuanto a seguridad, el ácido bempedoico fue bien tolerado en los ensayos clínicos, siendo las reacciones adversas más frecuentes: alteraciones musculares y renales, aumento de las enzimas hepáticas, hiperuricemia y otras alteraciones de laboratorio. Los efectos musculares no presentaron diferencias frente a placebo en pacientes intolerantes a estatinas (estudios 046 y 048). En el estudio de morbimortalidad posautorización, el perfil de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad global descrito en los estudios de fase III en hiperlipidemia primaria. No existen datos sobre el uso de ácido bempedoico procedente de ensayos clínicos más allá de 3,4 años.

En resumen, el ácido bempedoico es un hipolipemiante de efecto modesto, que está disponible como monocomponente o en combinación a dosis fijas con ezetimiba.

El ácido bempedoico podría considerarse una posibilidad terapéutica en hipercolesterolemia y dislipemia mixta en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad vascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigótica) cuando no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos de C-LDL a pesar del tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas. Dentro de dicho escenario de tercera línea de tratamiento, el ácido bempedoico podría considerarse en situaciones en las que no se considere adecuado un iPCSK9 (como alirocumab o evolocumab) (15,17) o inclisirán (35).

El ácido bempedoico es una opción de tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de C-LDL en pacientes con intolerancia o contraindicación a estatinas, en monoterapia o en combinación con ezetimiba, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo, en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo, de acuerdo a los resultados del estudio CLEAR Outcomes.

En este mismo ámbito de indicación de reducción del riesgo cardiovascular, el ácido bempedoico es una opción de tratamiento en pacientes que toman la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin ezetimiba, en situaciones en las que no se considere adecuado un iPCSK9 (alirocumab o evolocumab), dado que para esta clase de fármacos, existen datos robustos de reducción del riesgo CV en pacientes con dosis máximas de estatinas, mientras que el estudio CLEAR Outcomes excluyó a dichos pacientes, basándose dicha parte de la indicación del ácido bempedoico en extrapolaciones, lo cual genera incertidumbre en cuanto a la magnitud del efecto.

La elección del tratamiento hipolipemiante debe individualizarse teniendo en cuenta diferentes criterios, tales como el riesgo cardiovascular, niveles basales y objetivos de C-LDL (15,17, 35), así como la capacidad de cada fármaco de reducir el C-LDL y, como consecuencia, la morbimortalidad cardiovascular.

Grupo de expertos

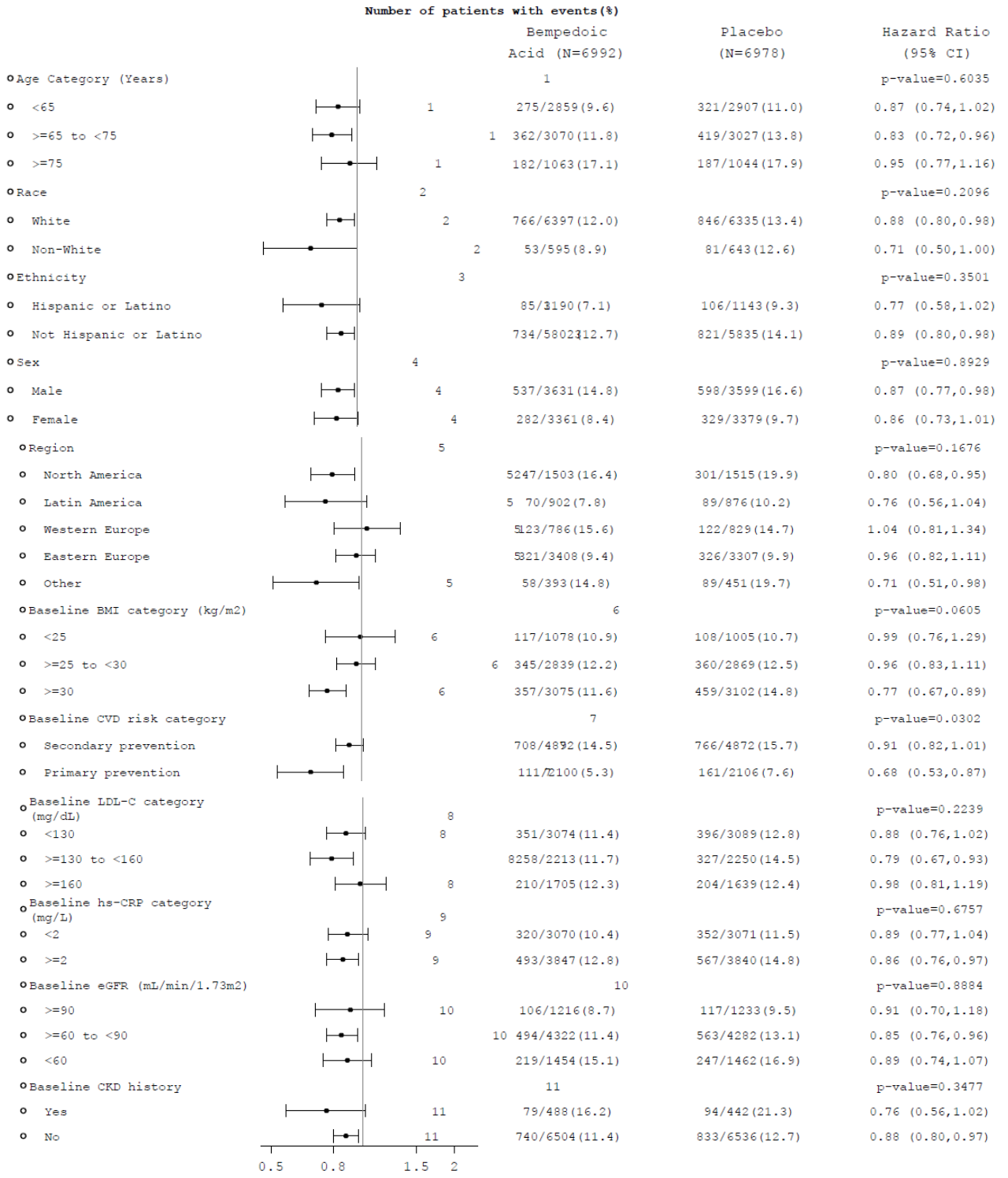
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

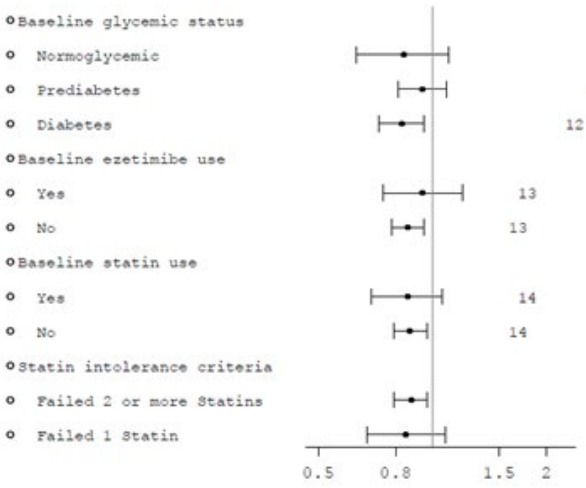
Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), (SEMG), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, y Cardioalianza han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Análisis de subgrupos del efecto del ácido bempedoico frente a placebo en el MACE de 4 componentes, estudio CLEAR Outcomes.





	Bempedoic Acid (N=6992)	Placebo (N=6978)	Hazard Ratio (95% CI)
Baseline glycemic status	12		p-value=0.4154
Normoglycemic	1295/937(10.1)	103/864(11.9)	0.84 (0.63,1.10)
Prediabetes	12 350/2911(12.0)	364/2885(12.6)	0.94 (0.81,1.09)
Diabetes	12 374/3144(11.9)	460/3229(14.2)	0.83 (0.72,0.95)
Baseline ezetimibe use	13		p-value=0.4921
Yes	127/803(15.8)	134/809(16.6)	0.94 (0.74,1.20)
No	692/6189(11.2)	793/6169(12.9)	0.86 (0.78,0.95)
Baseline statin use	14		p-value=0.8855
Yes	157/1601(9.8)	176/1573(11.2)	0.86 (0.69,1.06)
No	662/5391(12.3)	751/5405(13.9)	0.87 (0.79,0.97)
Statin intolerance criteria	15		p-value=0.8111
Failed 2 or more Statins	696/5477(1257)	785/5495(14.3)	0.88 (0.79,0.97)
Failed 1 Statin	1158/1515(8.1)	142/1483(9.6)	0.85 (0.67,1.08)

Referencias

1. Rodríguez F, Banegas JR, Guallar P, Villar F y Gutiérrez JL. Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier España, S.L. 2008.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2017. Disponible en: https://public.tableau.com/views/CAUSASDEMUERTE1/Dashboard1?:showVizHome=no&:embed=true
3. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio HISPALIPID. Med Clin (Barc). 2006; 127: 331-4.
4. Royo MA, Lobos JM, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M, et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. Med Clin (Barc). 2011; 137: 30: e1-30-e13.
5. Pedro-Botet J, Masana L y Carmena R. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En Farreras-Rozman. Medicina Interna. Metabolismo y Nutrición. Endocrinología. Decimoséptima edición. 2014. Elsevier España, S.L.
6. Mata, P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria. 2015; 47: 56-65.
7. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2020 Jun 2;141(22):1742-1759.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ,Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014; 35: 2146.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: e285-e350.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42: 3227-37.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L,et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41: 111-88.
12. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf
13. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015; 11: 1-23.
14. Ficha técnica de Praluent (alirocumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html (Acceso: 16 Marzo 2020)
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Praluent (alirocumab). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf?x30677 (Acceso: 16 Marzo 2020)
16. Ficha técnica de evolocumab (Repatha). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151016002/FT_1151016002.html (Acceso: 16 Marzo 2020)
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Repatha (evolocumab). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf?x30677 (Acceso: 16 Marzo 2020)
18. Leqvio (inclisiran). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf (Fecha de consulta: 28 de agosto de 2024)
19. Leqvio (inclisiran). Ficha Técnica Autorizada. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201494001/FT_1201494001.html (Fecha de consulta: 28 de agosto de 2024))

20. Ficha técnica de Nilemdo® (ácido bempedoico). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_es.pdf

21. EPAR Nustendi® (ácido bempedoico con ezetimiba). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nustendi

22. Ficha técnica de Nustendi® (ácido bempedoico con ezetimiba). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nustendi

23. EPAR Nilemdo® (ácido bempedoico). Disponible en: *https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf*

24. 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: 1022-32.

25. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 322: 1780-8.

26. 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.

27. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2018; 277: 195-203.

28. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol. 2019; 29:2047487319864671.

29. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023; 388:1353-64.

30. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. Am Heart J. 2021; 235:104-12.

31. Informes de evaluación público (EPAR) de Nilemdo/Nustendi. N° procedimientos: EMEA/H/C/004958/II/0031// EMEA/H/C/004959/II/0035. Disponibles en: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nilemdo-h-c-004958-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf) y https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nustendi-h-c-004959-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

32. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG,et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). Am J Cardiol. 2022 Jul 1;174:1-11.

33. Robinson G, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015; 372: 1489-99.

34. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-label Study of Long-term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015; 372:1500-09.

35. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Leqvio (inclisirán). Disponible en: Informe de Posicionamiento Terapéutico de inclisirán (Leqvio®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta (aemps.gob.es) (Acceso: 20 Agosto 2024)

36. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.

37. Keaney JF Jr. Bempedoic Acid and the Prevention of Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2023; 388: 1427-30.

38. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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: 1670-81.

39. Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, et al.. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2022; 38: 777-84.

40. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. Clin Ther. 2009; 31: 236-44.

41. Alexander JH. Benefits of Bempedoic Acid - Clearer Now. N Engl J Med. 2023; 388: 1425-6.

42. United States Food and Drug Administration (FDA). Nexletol (bempedoic acid) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/211616s012s013lbl.pdf

43. . United States Food and Drug Administration (FDA). Nexlizet (bempedoic acid and ezetimibe) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/211617s016s017lbl.pdf

44. Toth PP, Bray S, Villa G, Palagashvili T, Sattar N, Stroes ESG, Worth GM. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Heart Assoc. 2022 Sep 20;11(18).

45. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clínica e Investig en Arterioscler (Internet). 2019 May;31(3):128–39. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916819300518

46. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vila A, García-Gil M, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. Rev Esp Cardiol. 2018; 71: 1010-7.