

Ácido bempedoico y ácido bempedoico/ezetimiba

Hipercolesterolemia

2024; (2)
DOI: 10.11119/FEM2020-02



<http://www.cadime.es>

| | |
|--|---|
| NUEVO PRINCIPIO ACTIVO | GRUPO TERAPÉUTICO |
| Ácido bempedoico Ácido bempedoico/ezetimiba | C10AX: Otros agentes modificadores de los lípidos C10BA: Combinaciones de agentes modificadores de los lípidos |
| MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S) | PRESENTACIONES |
| Nilemdo® y Nustendi® (Daiichi sankyo) | Comprimidos recubiertos de 180 mg y 180/10 mg |
| FECHA DE EVALUACIÓN | CONDICIONES DE DISPENSACIÓN |
| Junio 2024 | Con receta médica. Visado de inspección. |

PUNTOS CLAVE

- El ácido bempedoico inhibe la enzima adenosina trifosfato citrato liasa produciendo una: reducción del colesterol intracelular; aumento de receptores de LDL y disminución plasmática de c-LDL.
- En pacientes con alto riesgo cardiovascular tratados con dosis máxima tolerada de estatinas, la adición de ácido bempedoico redujo entre el 17-18% el c-LDL, y la combinación de ácido bempedoico con ezetimiba el 38%. Al comparar la combinación de bempedoico y ezetimiba con ezetimiba en monoterapia un 27,6% en pacientes tratados con la combinación alcanzaron el objetivo de c-LDL < 70 mg/dL. En pacientes no tratados con estatina el ácido bempedoico redujo el c-LDL entre el 21% y 28% en comparación a placebo.
- En el estudio de morbilidad, frente a placebo, se alcanzó una reducción del 13,3%, en la variable compuesta MACE a costa de reducir infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria pero no la muerte CV, siendo el número necesario a tratar (NNT) de 64.
- La reducción de c-LDL es más modesta que la asociada a los hipocolesterolemiantes inyectables (evolocumab, alirocumab e inclisiran) y aún no existen estudios comparativos entre éstos fármacos; por lo que la **información es insuficiente** para establecer su papel definitivo en el tratamiento de la hipercolesterolemia.



**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

QUÉ ES

El ácido bempedoico (AB) es un profármaco que se activa al unirse a la coenzima A. Actúa inhibiendo la enzima adenosina trifosfato citrato liasa, necesaria para la síntesis del colesterol. El resultado es una reducción del colesterol intracelular, lo que aumenta el número de receptores de LDL en la superficie celular, y disminuye la concentración plasmática de c-LDL. Adicionalmente, se suprime la síntesis hepática de ácidos grasos (1,2). El AB está disponible como monocomponente (dosis 180mg) o en combinación con ezetimiba (EZ) (dosis 180/10 mg). Los comprimidos se toman por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos (3,4).

El AB está indicado en hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar) o dislipemia mixta y en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo para reducir el riesgo cardiovascular, como adyuvante a la dieta, en: 1) combinación con estatinas solas o estatinas junto otros tratamientos en pacientes que no alcancen sus objetivos de c-LDL a dosis máxima tolerada; o, 2) monoterapia o en combinación con otros tratamientos en pacientes intolerantes o con contraindicación a estatinas. El **AB está financiado** en: **hipercolesterolemia familiar heterocigótica** y en **enfermedad vascular aterosclerótica**; cuando no se controlan con dosis máxima de estatina + EZ, o EZ sola en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas (5).

El bempedoico ha mostrado un efecto modesto en la reducción de c-LDL y de eventos CV, sin efecto en la mortalidad.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

El tratamiento de la hipercolesterolemia se basa en dieta, ejercicio y terapia farmacológica, siendo las **estatinas** el tratamiento farmacológico de elección. En pacientes con intolerancia a las estatinas o que no alcancen los objetivos terapéuticos, tras evaluar la adherencia, se requiere intensificación, y para ello se dispone de EZ y los inyectables: anticuerpos monoclonales iPCSK9 (evolocumab y alirocumab) o inclisiran. El AB puede ser una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo cardiovascular (RCV) cuando no se consiguen alcanzar los objetivos de c-LDL, a pesar de tratamiento intensivo con estatina y EZ, o con EZ sola, y cuando un inyectable no se considere una opción adecuada ([ver algoritmo](#)) (2,6-8).



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

ÁCIDO BEMPEDOICO (AB) FRENTE A SUS COMPARADORES

| Comparadores de referencia | Anticuerpos monoclonales iPCSK9 (evolcumab y alirocumab) e inclisiran |
|----------------------------|--|
| Eficacia | Ausencia de ensayos comparativos |
| Seguridad | Diferente |
| Pauta | AB y AB/EZ oral 1 vez/día vs. iPCSK9 subcutánea 1 vez/28 días o inclisiran 1 vez/6 meses |
| Coste | AB y AB/EZ más barato que iPCSK9 o inclisiran |

EFICACIA

La eficacia del AB se evaluó con 4 ensayos clínicos, fase 3, multicéntricos, a doble ciego: estudios **CLEAR Harmony** y **Wisdom** (en pacientes con alto RCV tratados con dosis máximas toleradas de estatinas); y, estudios **CLEAR Serenity** y **Tranquility** (en pacientes no tratados o intolerantes a estatinas). Participaron un total de 3.623 pacientes con c-LDL ≥ 70 mg/dL en la semana 2 (estudio **Harmony**) o basal (estudios **CLEAR Wisdom**, **Serenity** y **Tranquility**), de ellos 2.425 recibieron AB (180 mg/día) y el resto placebo. La medida de resultado fue la reducción media del c-LDL basal a las 12 semanas. La eficacia de la combinación a dosis fijas de AB/EZ 180/10 mg se evaluó en el estudio **CLEAR 053**, que incluyó 382 pacientes con alto RCV e hiperlipidemia, aleatorizados en 4 grupos paralelos (2:2:2:1), cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla (1,3,4):

| Eficacia ácido bempedoico vs. placebo | | | | |
|---|--|--|--|---|
| | Pacientes de alto RCV tratados con dosis máxima tolerada de estatinas† | | Pacientes no tratados o intolerantes a estatinas | |
| Ensayos CLEAR | Harmony (Estudio 040) n= 2.230 | Wisdom (Estudio 047) n= 779 | Serenity (Estudio 046) n= 345 | Tranquility (Estudio 048) n= 269 |
| Cambio medio c-LDL % en semana 12 | -18,1% (IC95%: -16,1% a -20%)* | -17,4% (IC95%: -3,9% a -21%)* | -21,4% (IC95%: -17,7% a -25,1%)* | -28,5% (IC95%: -22,53% a -34,38%)* |
| Eficacia combinación ácido bempedoico/ezetimiba vs. placebo | | | | |
| Ensayo CLEAR 053 | | | | |
| | AB/EZ (n=86) vs. placebo (n=41) | AB/EZ (n=86) vs. AB (n=88) | AB/EZ (n=86) vs. EZ (n=86) | |
| Cambio medio c-LDL% en semana 12 | -38% (IC95%: -46,5% a -29,6%)* | -19% (IC95%: -26,1% a -11,9%)* | -13,1% (IC95%: -19,7% a -6,5%)* | |

*p<0,001; †: hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad vascular esclerótica; RCV: riesgo cardiovascular. Dosis AB/EZ 180/10mg; EZ: 10mg; AB 180mg

Posteriormente, el estudio **CLEAR Outcomes**, que presenta limitaciones metodológicas, evaluó frente a placebo la eficacia de AB (180 mg) en la reducción de eventos CV en pacientes con RCV o evento CV previo. Se incluyeron 13.970 pacientes intolerantes a estatinas y los resultados más importantes fue reducción estadísticamente significativa de MACE a expensas de la reducción de los eventos CV, aunque sin efecto en la mortalidad, siendo el número necesario a tratar (NNT) de 64 (9), y sus resultados fueron:

| CLEAR Outcomes (8) | Ácido bempedoico n= 6992 | Placebo n= 6978 | HR (IC 95%) | p |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|------------------|-------|
| MACE | 819 (11,7) | 927 (13,3) | 0,87 (0,79-0,96) | 0,004 |
| IAM fatal o no fatal | 261 (3,7) | 334 (4,8) | 0,77 (0,66-0,91) | 0,002 |
| Revascularización coronaria | 435 (6,2) | 529 (7,6) | 0,81 (0,72-0,92) | 0,001 |
| Ictus fatal o no fatal | 135 (1,9) | 158 (2,3) | 0,85 (0,67-1,07) | 0,16 |
| Muerte por causa CV | 269 (3,8) | 257 (3,7) | 1,04 (0,88-1,24) | |
| Muerte por cualquier causa | 434 (6,2) | 420 (6) | 1,03 (0,9-1,18) | |

HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; MACE: muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria

SEGURIDAD

El AB fue bien tolerado, siendo los efectos adversos (EA) más frecuentes: alteraciones musculares y renales, diarrea, aumento de enzimas hepáticas y creatinina, hiperuricemia, gota, anemia y disminución de la hemoglobina. Se deben realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento. Está contraindicado durante el embarazo. El AB aumenta los niveles plasmáticos de simvastatina (1,2).

Se debe suspender el tratamiento en caso de: miopatía por un nivel de creatina-fosfocinasa >10 veces mayor al límite superior de la normalidad (LSN); persistencia de aumento de las transaminasas de >3 veces por encima del LSN; o, hiperuricemia acompañada de síntomas de gota (2).

COSTE

| Medicamentos | Coste tratamiento/año (€) |
|----------------------------|---------------------------|
| ezetimiba | 370,97 € |
| ácido bempedoico/ezetimiba | 940,84 € |
| ácido bempedoico | 940,84 € |
| inclisiran (2º año) | 4.344,23 € |
| inclisiran (1er año) | 5.430,28 € |
| evolcumab | 5.791,00 € |
| alirocumab | 5.791,00 € |

Fuente: BotPlus

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El AB y la asociación AB/EZ se financian con visado para pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o con enfermedad vascular aterosclerótica (1), en pacientes no controlados con la dosis máxima de estatina + EZ, o con EZ sola (en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas) (5).

La eficacia hipocolesterolemia de AB y AB/EZ sólo se ha ensayado frente a placebo en pacientes con alto RCV. El AB ha demostrado efecto modesto en la reducción del c-LDL y de eventos CV, sin efecto en la mortalidad, con un NNT de 64 (1,9).

Con respecto a los hipocolesterolemiantes inyectables, y aún cuando no existen estudios comparativos directos, la reducción de c-LDL con AB es de menor magnitud que la observada con anticuerpos monoclonales iPCSK9 (evolcumab y alirocumab) e inclisiran, pero AB podría suponer una alternativa en situaciones en las que no se considere adecuado la administración de estos fármacos (1,10).

Por todo ello, se considera que la **información** disponible es **insuficiente** para establecer el papel definitivo de AB en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido bempedoico (Nilemdo®) y ácido bempedoico con ezetimiba (Nustendi®) en hipercolesterolemia. [IPT, 38/2022. V1. AEMPS, 2022.](#)
- Ficha técnica de Nilemdo®. [CIMA 2024.](#)
- EPAR Nimeldo®. Ácido bempedoico. [EMA/65186/2020.](#)
- EPAR Nustendi®. Ácido bempedoico/ezetimiba. [EMA/CHMP/86205/2020.](#)
- Ministerio de Sanidad. [BIFIMED. Nomenclátor 2024 \(julio\).](#)
- Lloyd-Jones et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. [J Am Coll Cardiol. 2022;80\(14\):1366-1418.](#)
- Visseren FLJ et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. [Eur Heart J. 2021;42\(34\):3227-3337.](#)
- Handelsman Y et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm -2020 Executive Summary. [Endocr Pract. 2020;26\(10\):1196-1224.](#)
- Nissen SE et al. Bempedoic acid and CV outcomes in statin-intolerant patients. [N Engl J Med. 2023;388\(15\):1353-1364.](#)
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de inclisiran (Leqvio®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta. [IPT-283/V 1/17062024. AEMP, 2024.](#)