



Ús clínic de l'àcid bempedoic: consideracions pràctiques

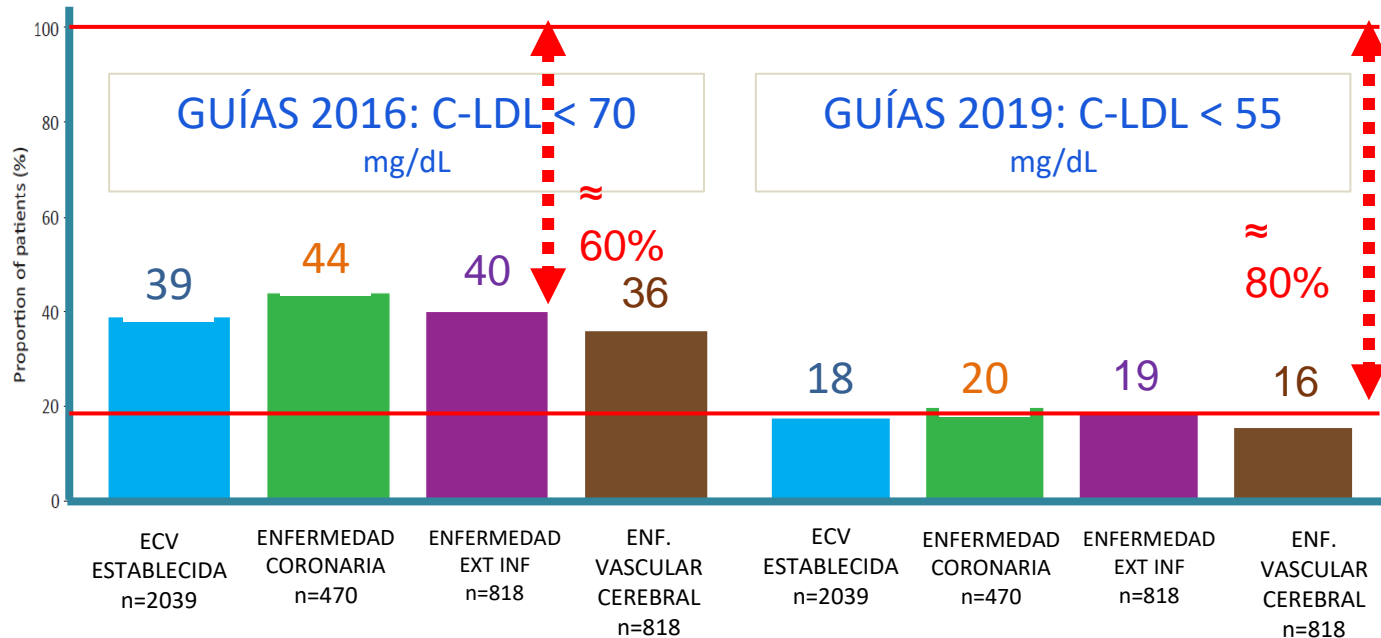
XXV^e
Congrès de la
Societat Catalana
d'Endocrinologia
i Nutrició

Barcelona, 24 i 25 de novembre 2022

Xavier Pintó Sala
Unitat de Lípids i Risc Vascular
Servei de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge
CiberObn. Idibell. Fipec. UB.

CONSECUCIÓ DELS OBJECTIUS DE C-LDL ESC/EAS 2016/2019 EN PREVENCIÓ SECUNDÀRIA – ESTUDI DA VINCI –

N= 2888 secondary prevention patients



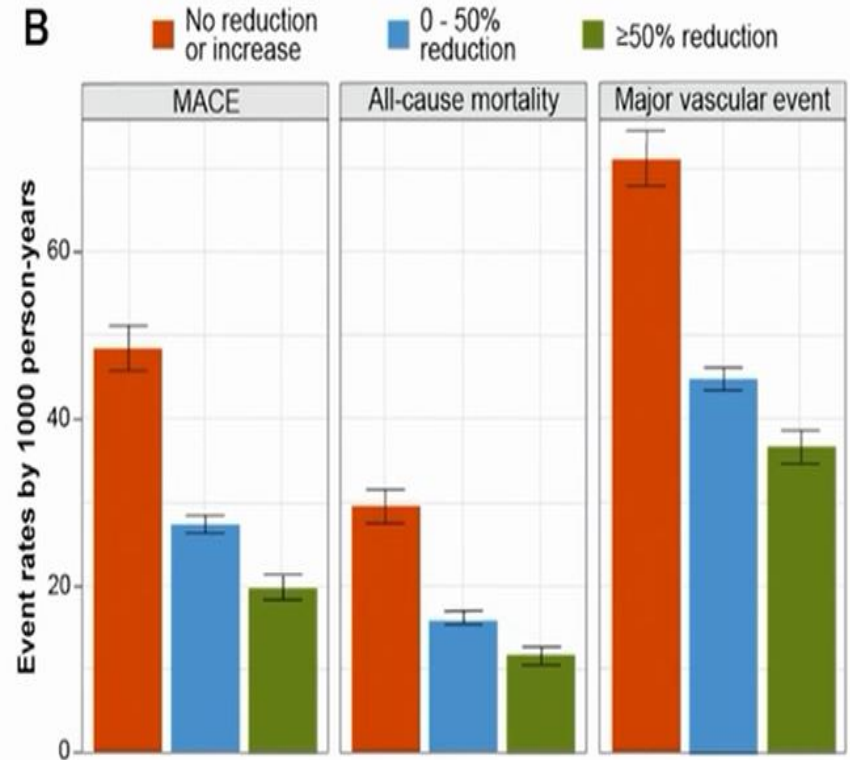
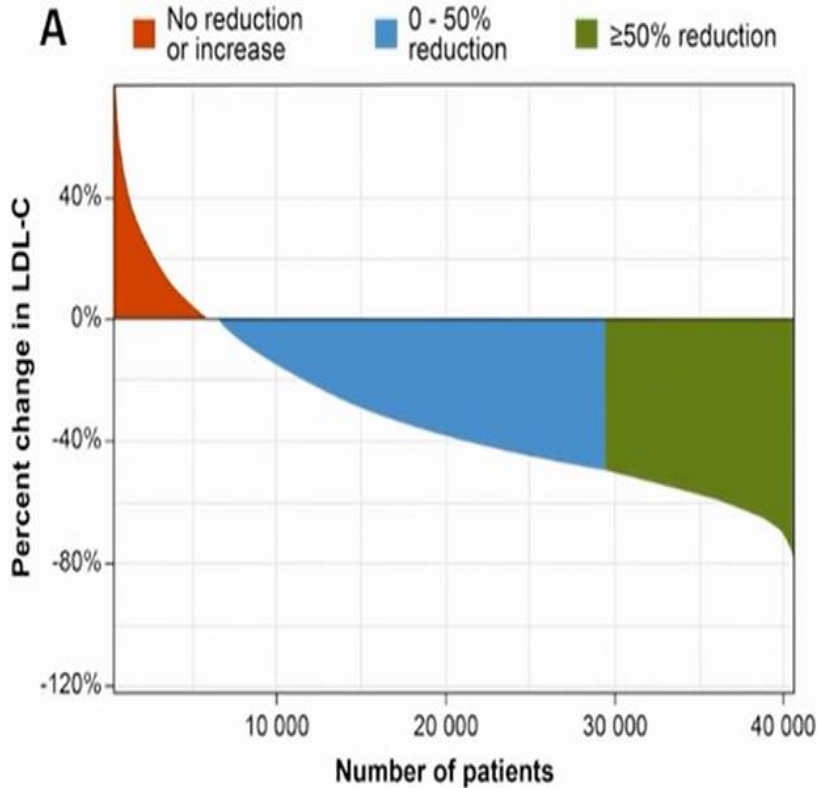
Pacients en prevenció secundària:

Estatines d'alta intensitat en monoteràpia: 38%

Estatines de moderada intensitat en combinació amb ezetimiba: 9%

GRAU DE DISMINUCIÓ DEL C-LDL EN ELS PACIENTS AMB IAM I REPERCUSIÓ EN LA EVOLUCIÓ CLÍNICA (SWEDEHEART)

40.607 patients; mediana de seguiment: 3.78 anys



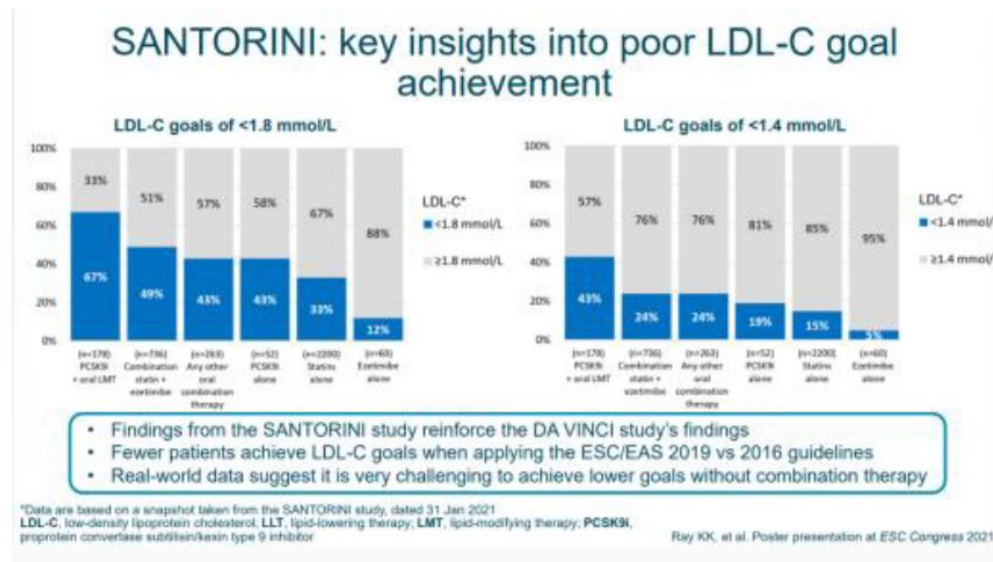
Changes in LDL-C between the MI and a 6- to 10-week follow-up visit

LA MAJORIA DE PACIENTS D'ALT RISC CV NO ARRIBEN ALS OBJECTIUS DEL C-LDL

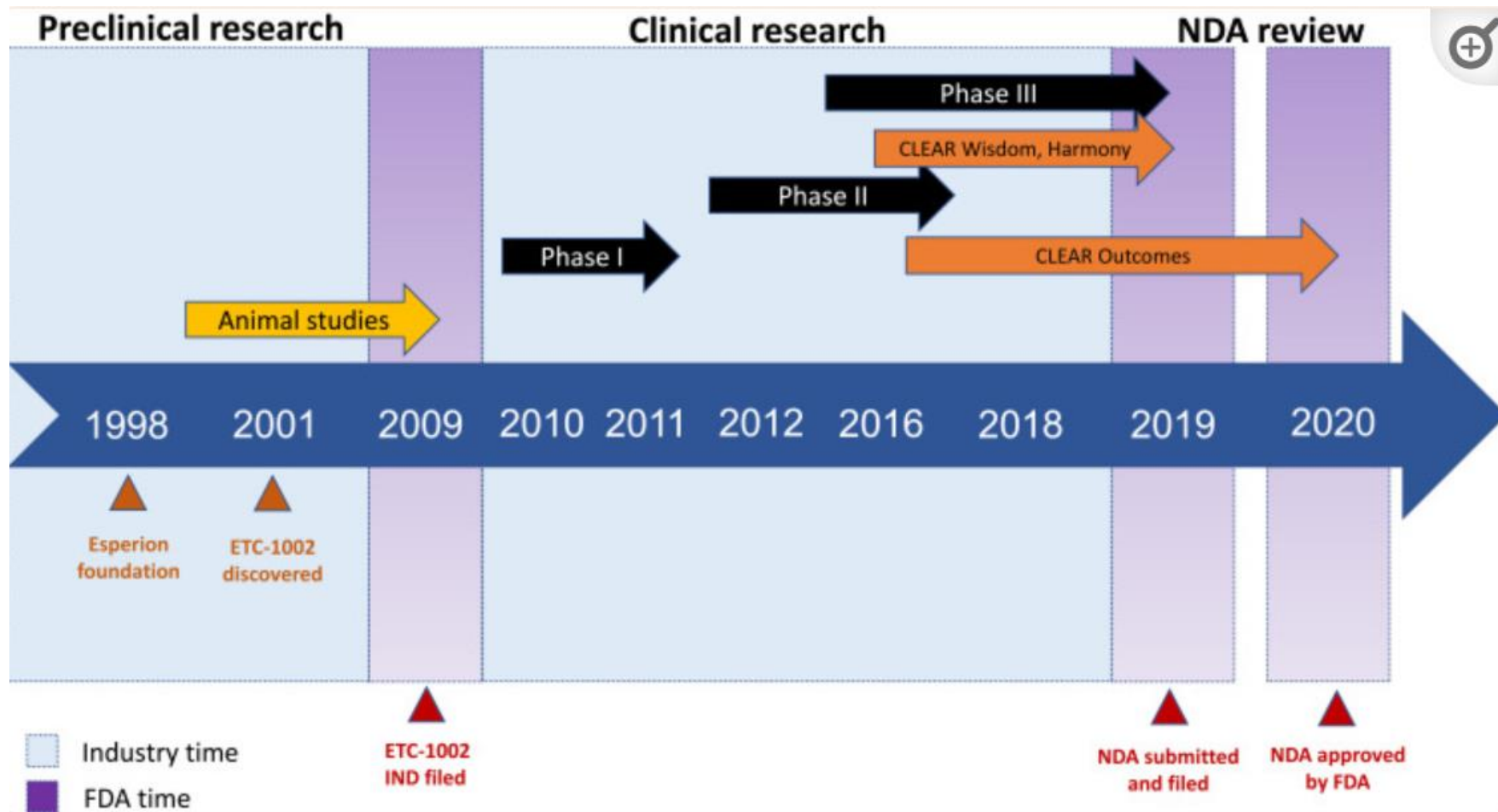
SÓN NECESARIS TRACTAMENTS COMBINATS AMB MÉS INTENSITAT HIPOLIPEMIANT PER ASSOLIR ELS OBJECTIUS I DISMINUIR EL RISC CV RESIDUAL

ESTUDIS EN CURS SOBRE LA DISMINUCIÓ ADICIONAL DEL C-LDL

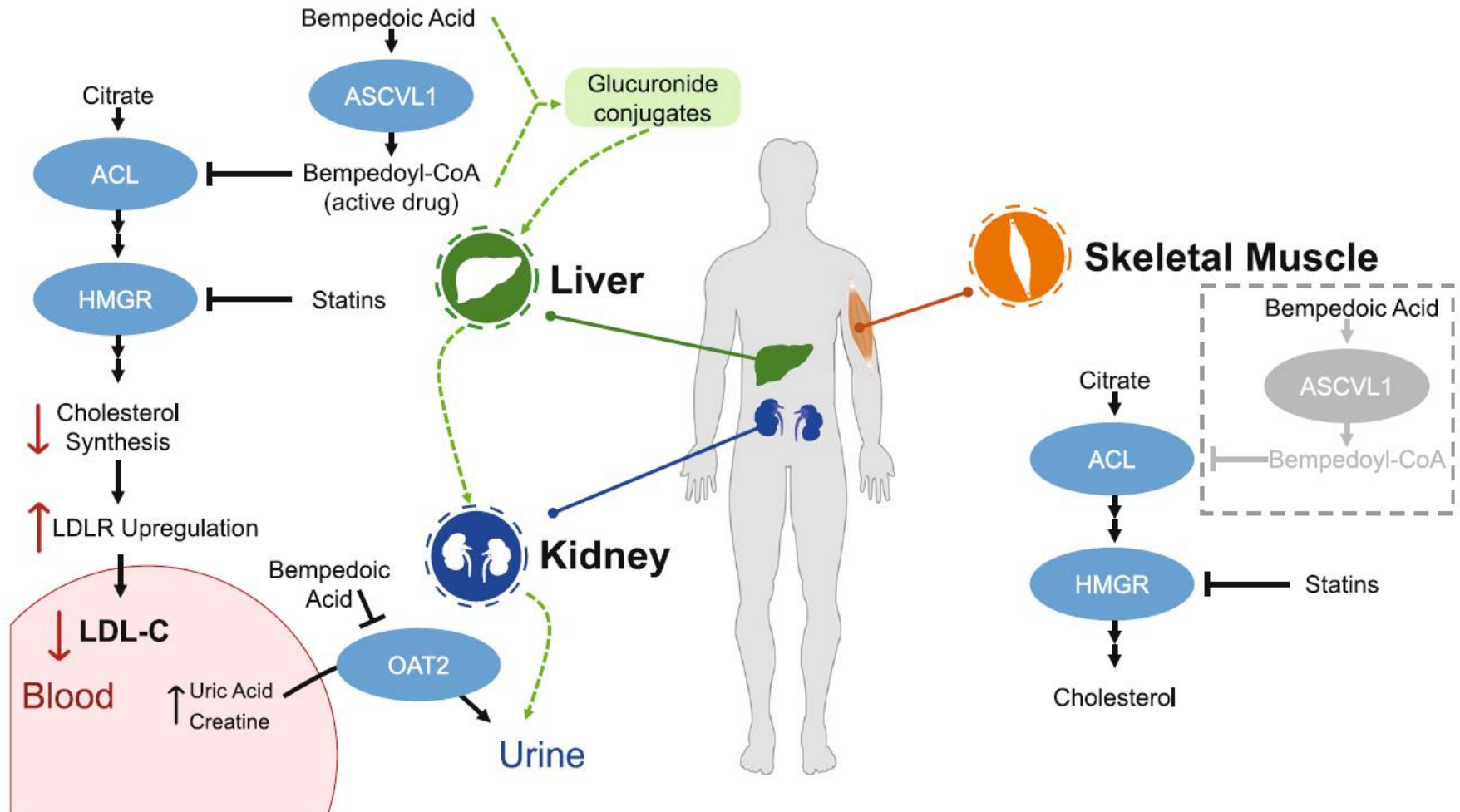
- **ORION4:** inclisiran (siRNA PCSK9) 15000 ASCVD On top of statin
Expected July 2026
- **ROSE:** Obicetrapib (CETPi) 9000 ASCVD Max tol. LLT
Expected Feb 2026
- **CLEAR Outcomes:** Bempedoic acid (ACLi) 14000 ASCVD Statin intolerant
Expected: Dec 2022



DESARROLLO DEL ÁCIDO BEMPEDOICO








Mecanisme d'acció, metabolisme, activitat biològica i eliminació de l'àcid bempedoic





Article

KHK, PNPLA3 and PPAR as Novel Targets for the Anti-Steatotic Action of Bempedoic Acid

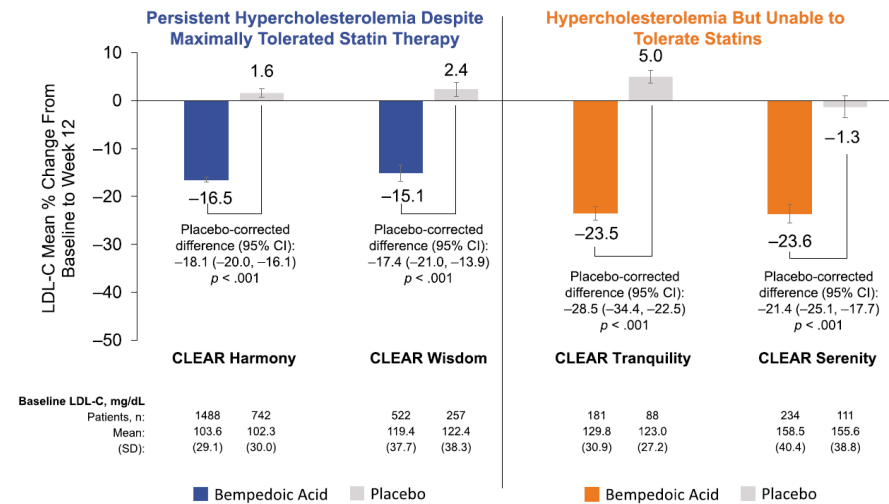
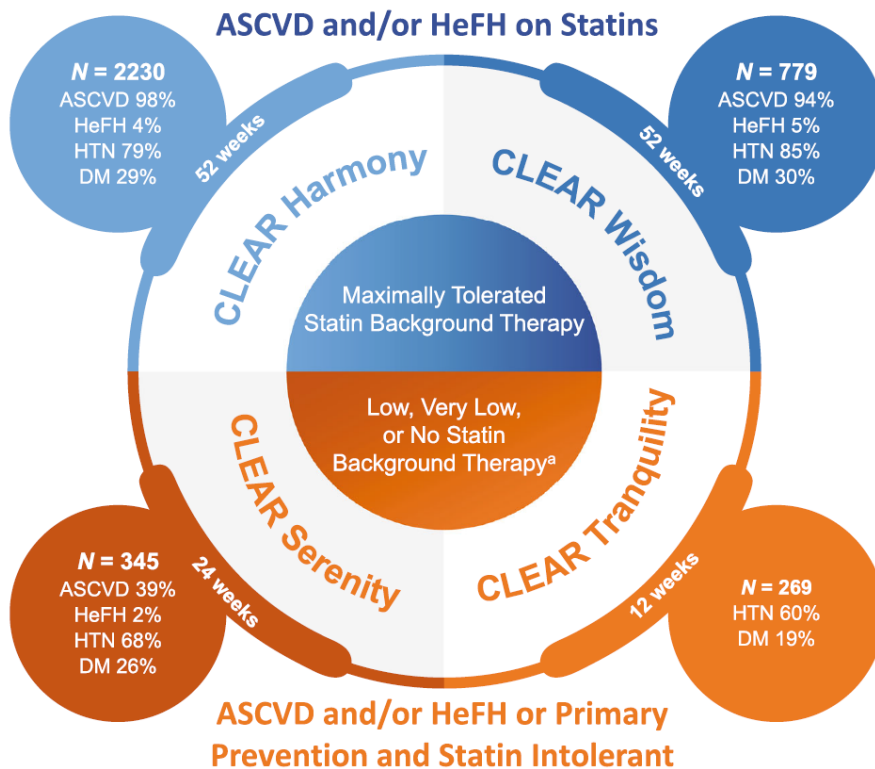
Ana Magdalena Velázquez ^{1,†}, Roger Bentanachs ^{1,†} , Aleix Sala-Vila ², Iolanda Lázaro ² ,
Jose Rodríguez-Morató ^{3,4,5} , Rosa María Sánchez ^{1,5,6}, Juan Carlos Laguna ^{1,5,6} , Núria Roglans ^{1,5,6,*}
and Marta Alegret ^{1,5,6,*} 

L'àcid bempedoic podria tenir un efecte favorable sobre la esteatosi hepatica mitjançant:

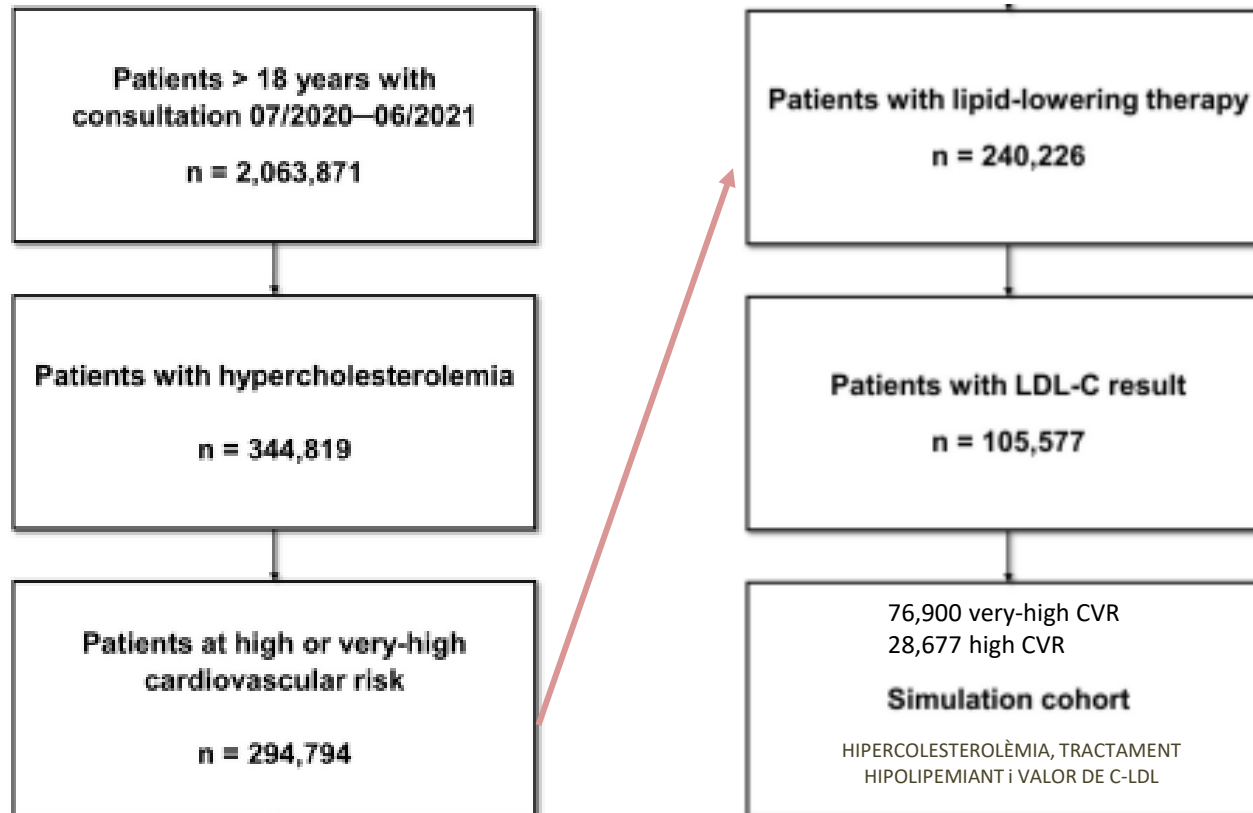
- Disminució de la ketohexokinasa hepatica i de la lipogènesi *de novo*
- Augment de la PLPdp3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) que intervé en la excreció dels triglicèrids hepàtics a la circulació sanguínea
- Agonisme sobre els PPAR α amb augment de la beta-oxidació dels àcids grassos

L'àcid bempedoic podria contribuir al tractament de la esteatosi hepatica i evitar la progressió de la NAFLD

Effect of bempedoic acid on LDL-C after 12 weeks of treatment



Estudi de simulació amb àcid bempedoic: objectius de C-LDL i cost del tractament en pacients d'alt i molt alt risc CV

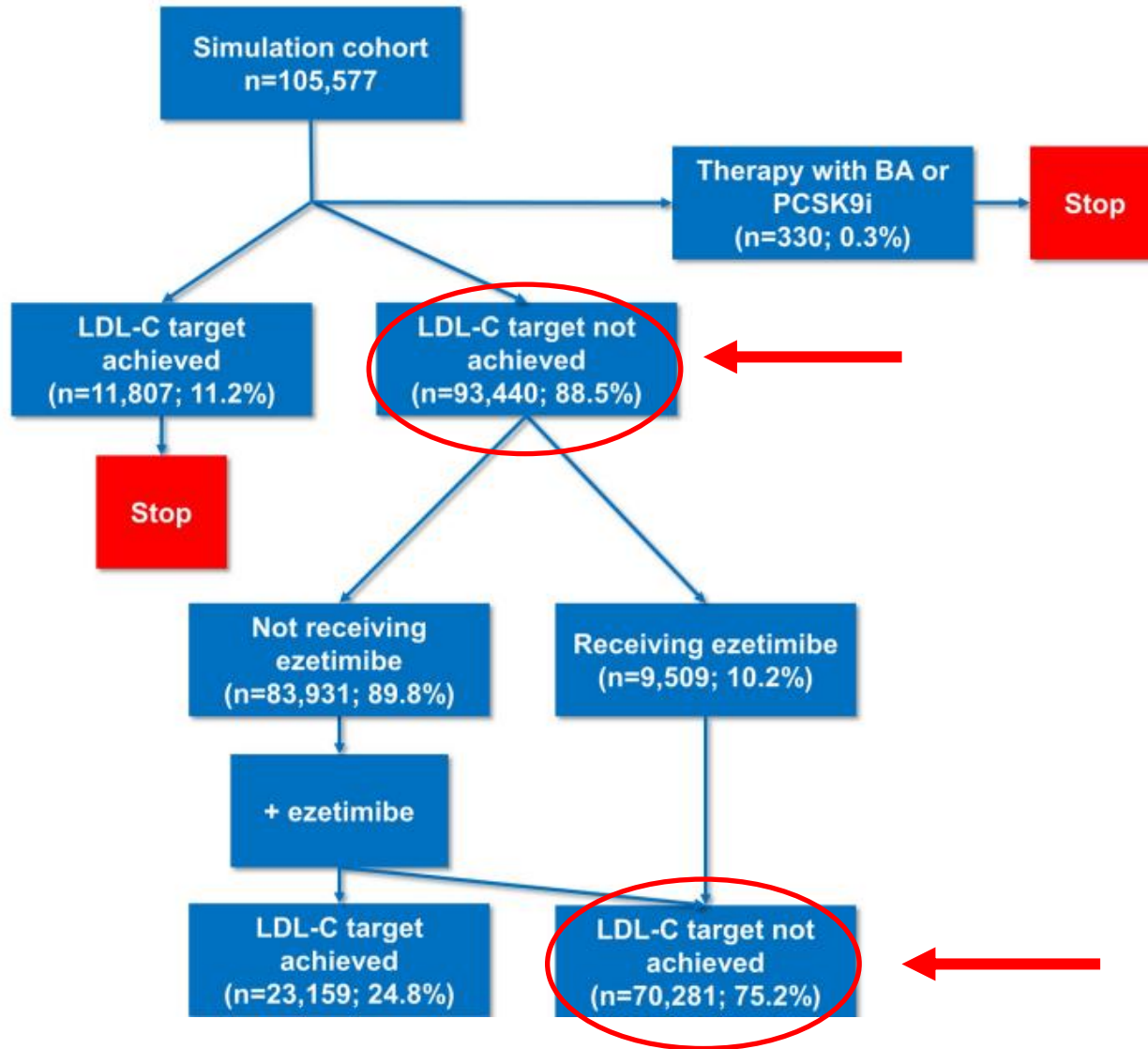


A representative cohort of German outpatients (age, gender, prescription patterns, and chronic diseases) at high or very-high CVR. Data of patients from > 3,300 ambulatory German GPs and specialists. Longitudinal analyses of real-world diagnostic and therapeutic behaviour

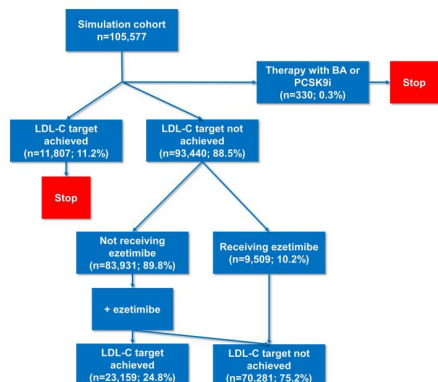
BASELINE CHARACTERISTICS

	Total cohort	Very-high cardiovascular risk	High cardiovascular risk
General			
N	105,577	76,900	28,677
Female (%)	42.9	38.7	54.0
Age (mean [SD] in years)	70.7 (11.0)	71.8 (10.8)	67.8 (11.2)
Body mass index (mean [SD] in kg/m ²)	29.2 (5.4)	29.1 (5.3)	29.6 (5.5)
Atherosclerotic cardiovascular disease^a			
Coronary artery disease (%)	49.7	68.3	0
Cerebrovascular disease (%)	13.4	18.4	0
Peripheral artery disease (%)	24.3	33.4	0
Cardiovascular risk factors			
Hypertension (%)	84.7	84.4	85.3
Diabetes (%)	54.0	57.1	45.7
Current smoking (%)	48.1	46.4	54.9
Lipids			
LDL cholesterol (mean [SD] in mg/dL)	92.1 (31.5)	88.3 (30.0)	102.3 (32.8)
LDL cholesterol at target (%) ^b	11.2	10.0	14.2
Lipid-lowering medication			
Statin monotherapy (%)	88.3	86.3	93.4
Low intensity (%)	4.2	3.8	5.4
Moderate intensity (%)	61.6	57.8	71.7
High intensity (%)	22.5	24.8	16.3
Ezetimibe monotherapy (%)	1.5	1.6	1.4
Statin + ezetimibe (%)	9.9	11.7	5.1
Other lipid-lowering therapies (%)	0.3	0.4	0.1

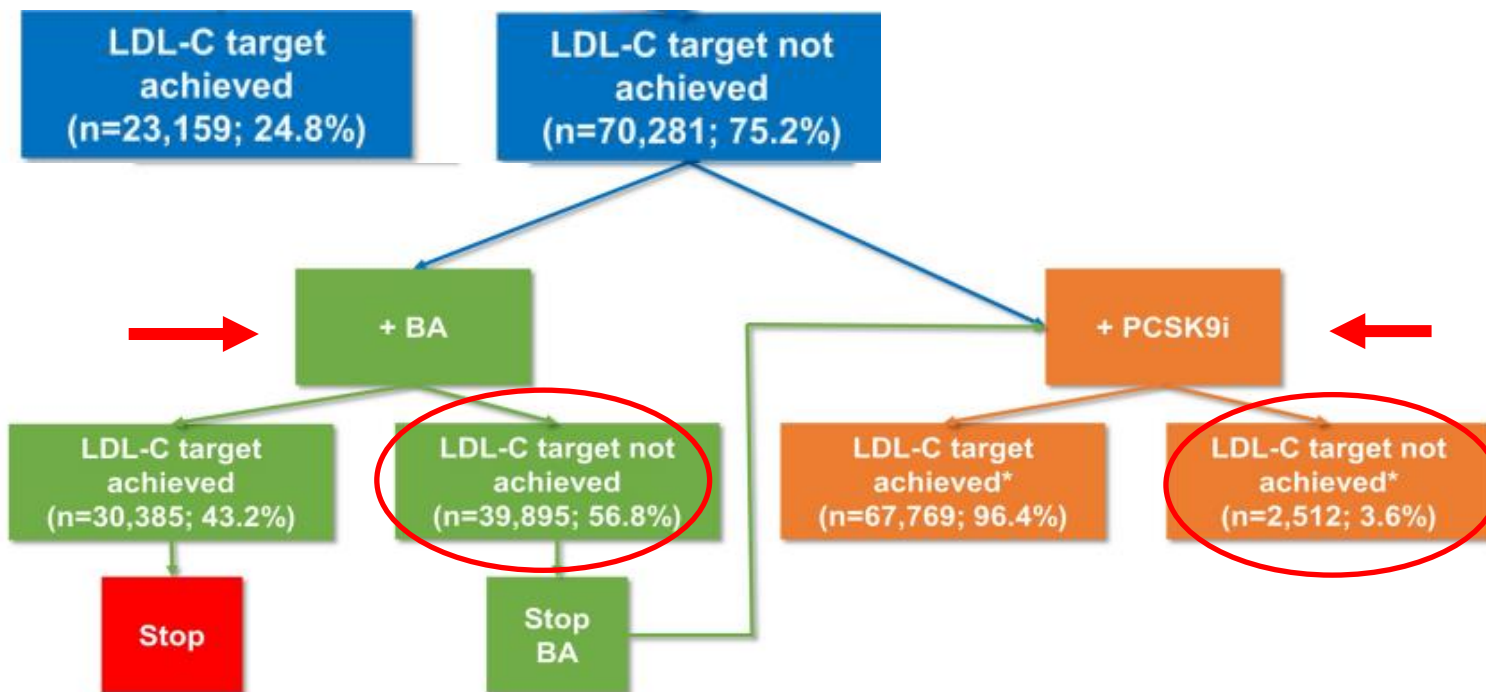
ALGORITME DE TRACTAMENT - ESTUDI DE SIMULACIÓ



ALGORITME DE TRACTAMENT - ESTUDI DE SIMULACIÓ



- El tractament amb àcid bempedoic va disminuir la necessitat de tractar amb iPCSK9 del 66.6% al 37.8% de la cohort global.
- Va aportar un estalvi significatiu en els pacients en tractament hipolipemiant estable (35.9%)
- En comparació amb l'ús només d'estatines i ezetimibe, aquest enfocament podria prevenir 6.148 esdeveniments d'ASCVD al any per cada milió de pacients



Scenario (1) is shown in green, scenario (2) in orange. Percentages refer to the prior step of the algorithm. Slightly different patient numbers between consecutive steps of the simulation algorithm are the result of summarizing the counts of respective patients across the 10,000 simulations by the median. Notes: ♦ Numbers of patients achieving the LDL-C goal are provided for scenario (2). The numbers slightly differed for scenario (1) with n = 67,853 (96.5%) of patients achieving the LDL-C target and n = 2,428 (3.5%) not.

ALGORITME DE SIMULACIÓ A PARTIR DE LES DADES DE L'ESTUDI SANTORINI

Estudi observacional . Pacients de RCV alt o molt alt. Tractats segons pràctica clínica habitual (14 països. Març-2020 a Febrer 2021)

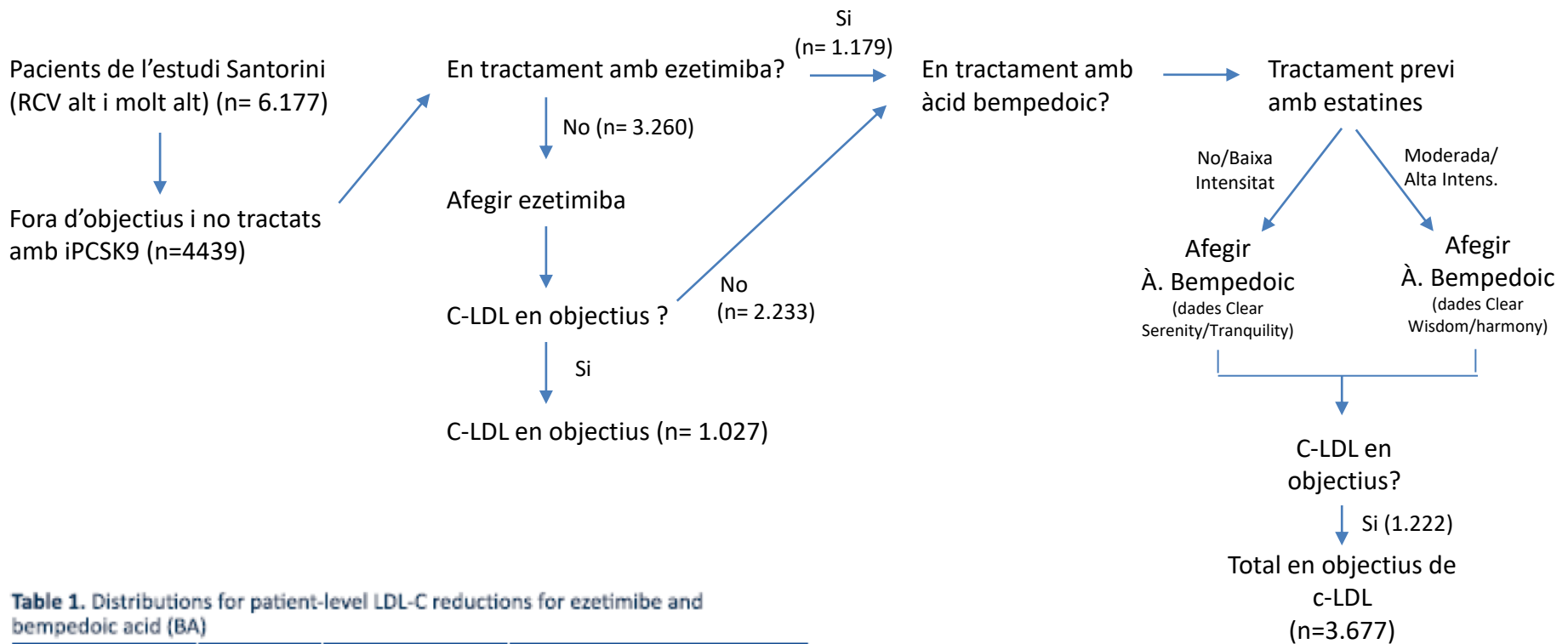


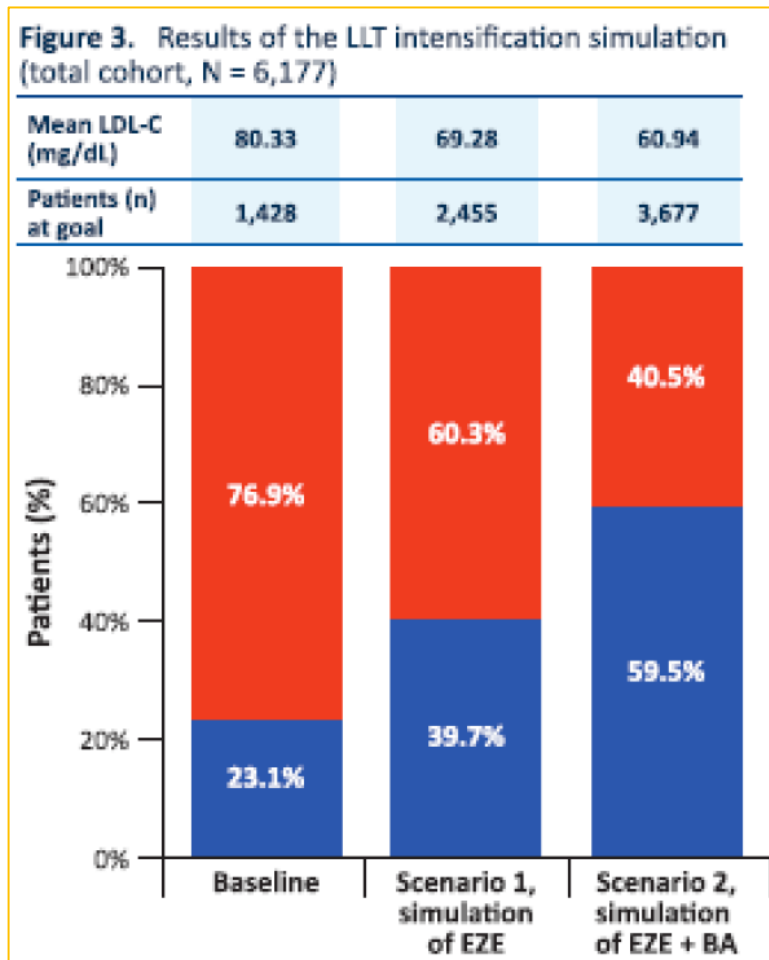
Table 1. Distributions for patient-level LDL-C reductions for ezetimibe and bempedoic acid (BA)

Treatment	Distribution	Parameters	Mean % Reduction in LDL-C (SD) ^a	
			Distribution	Source Data
Ezetimibe	Beta ³	Alpha = 1.6 Beta = 5.4	22.9% (14.8%)	22.7% ³ (16.5%) ⁴
BA (moderate-dose or high-dose statin background)	Lognormal	Log mean = -0.2137 Log SD = 0.2505	16.7% (21.2%)	16.7% (20.9%) ^b
BA (no or low-dose background statin)	Lognormal	Log mean = -0.3176 Log SD = 0.2931	24.0% (22.8%)	24.1% (22.3%) ^c

BA = bempedoic acid; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SD = standard deviation.

^a Week 12 vs. baseline; ^b Patient-level data pool 1 (CLEAR Harmony and CLEAR Wisdom); n = 1,922; ^c Patient-level data pool 2 (CLEAR Serenity and CLEAR Tranquility); n = 399.

ALGORITME DE SIMULACIÓ A PARTIR DE LES DADES DE L'ESTUDI SANTORINI



- < ¼ pacients d'alt i molt alt RCV havien assolit els objectius de c-LDL a la cohort europea de l'estudi Santorini
- La optimització del tractament amb ezetimiba i àcid bempedoic incrementaria els pacients que arriben als objectius del 23 al 59%

PACIENT A LA ZONA GRIS DEL C-LDL EN TRACTAMENT AMB DOSI MÀXIMA TOLERADA D'ESTATINES



Campus Großhadern
Medizinische Klinik und Poliklinik IV



Male, 67 y, Carotid Plaques, Diabetes, Hypertension

Medication: addition of dulaglutide (1.5 mg/week)
 addition of bempedoic acid (180 mg/day)

Findings (3 months after change in therapy):

- BMI 31.2 kg/m²
- Blood pressure 137/81 mmHg

- HbA1c 7.2%
- Uric acid 7.5 mg/dL

- Total cholesterol 3.6 mmol/L (140 mg/dL)
- Triglycerides 2.2 mmol/L (198 mg/dL)
- LDL-C 1.5 mmol/L (58 mg/dL)
- HDL-C 1.0 mmol/L (39 mg/dL)
- Non-HDL-C 2.6 mmol/L (101 mg/dL)



Previous values

- 5.5 mmol/L (201 mg/dL)
- 4.3 mmol/L (378 mg/dL)
- 2.2 mmol/L (88 mg/dL)
- 0.8 mmol/L (32 mg/dL)
- 4.7 mmol/L (169 mg/dL)

BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

PACIENT AMB INTOLERÀNCIA PARCIAL A LES ESTATINES



Campus Großhadern
Medizinische Klinik und Poliklinik IV



Male, 77 y, CAD (MI 12y ago, clinically stable since then)

Medications (daily doses): aspirin 100 mg, olmesartan 20 mg, bisoprolol 5 mg, rosuvastatin 5 mg (higher doses not tolerated), ezetimibe 10 mg

→ Addition of bempedoic acid 180 mg/day (well tolerated)

Findings (4 weeks after change in therapy):

Previous values:

• Total cholesterol	3.8 mmol/L (146 mg/dL)	4.6 mmol/L (178 mg/dL)
• Triglycerides	1.3 mmol/L (107 mg/dL)	1.3 mmol/L (110 mg/dL)
• LDL-C	1.8 mmol/L (70 mg/dL)	2.5 mmol/L (98 mg/dL)
• HDL-C	1.3 mmol/L (51 mg/dL)	1.3 mmol/L (49 mg/dL)
• Non-HDL-C	2.5 mmol/L (95 mg/dL)	3.3 mmol/L (129 mg/dL)

•CAD, coronary artery disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction



Female, 62 y, Familial Hypercholesterolaemia

- Addition of bempedoic acid 180 mg/day
- Well tolerated
- Reevaluation after 3 months

Findings (on ezetimibe in combination with bempedoic acid):

- Lipids
- Total cholesterol 4.6 mmol/L (176 mg/dL)
- Triglycerides 0.9 mmol/L (77 mg/dL)
- LDL-C 2.4 mmol/L (92 mg/dL) (4.5 mmol/L;172 mg/dL)
- HDL-C 1.7 mmol/L (65 mg/dL)
- Non-HDL-C 2.9 mmol/L (111 mg/dL)
- Normal kidney and liver function tests
- Normal CK
- Uric acid 4.8 mg/dL

, creatine kinase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

CAS CLÍNIC

Home 71 anys

HTA tractada amb enalapril 15 mg/dia amb controls òptims

Hipercolesterolemia: c-LDL 160 mg/dL, TG normals i cHDL en límit baix

No diabetes. No història familiar de malaltia CV. Normopes.

Dieta correcta. Activitat física > 3h/setmana.

TAC coronari: aterosclerosi coronària “moderada” detectada el 2016 a rel d’una pleuropericarditis

Eco TSA: aterosclerosi carotídia “moderada”

CAS CLÍNIC

Home 71 anys

HTA tractada amb enalapril 15 mg/dia. Refereix ben controlada

Hipercolesterolemia amb c-LDL 160 mg/dL, TG i cHDL dintre de la normalitat

No diabetes. Normopes. Dieta correcta. No història familiar de malaltia CV. Dieta correcta. Activitat física > 3h/setmana.

TAC coronari: aterosclerosi coronària "moderada" detectada el 2016 a rel d'una pleuropericarditis

Eco TSA: aterosclerosi carotídia "moderada"

Tractaments i evolució

- Simvastatina 40 mg/dia: intolerància digestiva
- Atorvastatina 80 mg disminució del c-LDL del 50% (80 mg/dL). Posterior debilitat muscular i dificultat per mantenir l'activitat física prèvia (motanyisme, squash) que va remetre al interrompre l'atorvastatina.
- Rosuvastatina-ezetimiba, incloint tractaments intermitents: intolerància muscular
- Fluvastatina prolib 80 mg/d-ezetimiba 10 mg/dia: bona tolerància inicial i el següent perfil lipídic: C-LDL 101 mg/dL; c-HDL 37,4 mg/dL (no TG). CK normal.
Posteriorment intolerància muscular
- Denegació del tractament amb iPCSK9.

Fa 6 setmanes va començar àcid bempedoic 180 mg/dia que ha tolerat bé. Pendent analítica de control.

OD: Hipercolesterolèmia poligènica. HTA. Ateromatosis subclínica generalitzada. Intolerància a estatines-ezetimiba.

CONTROL DEL TRACTAMENT AMB ÀCID BEMPEDOIC

Renal impairment

- No dosage adjustment necessary
- Not studied in end-stage renal disease

Hepatic impairment

- No dosage adjustment necessary
- Not studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C)

All patients

- Assess serum uric acid when clinically indicated

Prior history of gout

- Increased vigilance for hyperuricemia and gout

Patients > 60 years of age, taking corticosteroids or fluoroquinolones, with renal failure, and a history of tendon rupture

- Warn of potential for tendon rupture and advise patients to rest at first sign of tendinitis or tendon rupture

No Concerns

Monitor

CONTROL DEL TRACTAMENT AMB ÀCID BEMPEDOIC

Patients > 60 years of age, taking corticosteroids or fluoroquinolones, with renal failure, and a history of tendon rupture

- Discontinue if tendon rupture occurs
- Consider discontinuing if joint pain, swelling, or joint inflammation occurs in any patient

Taking simvastatin dose > 20 mg or pravastatin > 40 mg

- Avoid concomitant use with bempedoic acid
- Consider lowering dose or switching statin

Pregnant

- Discontinue bempedoic acid unless the benefits of therapy outweigh the potential risk to the fetus

Breastfeeding

- Not recommended during bempedoic acid treatment

Discontinue

EFECTE DE L'ÀCID BEMPEDOIC SOBRE ELS VALORS DE LABORATORI (conjunt global de pacients)

Parameter	Exposure-adjusted incidence per 100 person-years (<i>n</i>)			
	ASCVD/HeFH on statins pool		Statin intolerant pool	
	Bempedoic acid (<i>n</i> =2009)	Placebo (<i>n</i> =999)	Bempedoic acid (<i>n</i> =415)	Placebo (<i>n</i> =198)
ALT and/or AST >3 × ULN ^a	0.6 (13)	0.3 (3)	2.8 (5)	0
ALT and/or AST >5 × ULN ^a	0.2 (4)	0.2 (2)	1.1 (2)	0
Blood creatinine levels increased	0.9 (16)	0.4 (4)	1.8 (3)	0
Blood urea levels increased	0.2 (3)	0.1 (1)	0	0
Blood uric acid levels increased	1.8 (33)	0.4 (4)	10.7 (18)	2.4 (2)
Creatine kinase >5 × ULN ^a	0.3 (7)	0.2 (2)	0.6 (1)	0

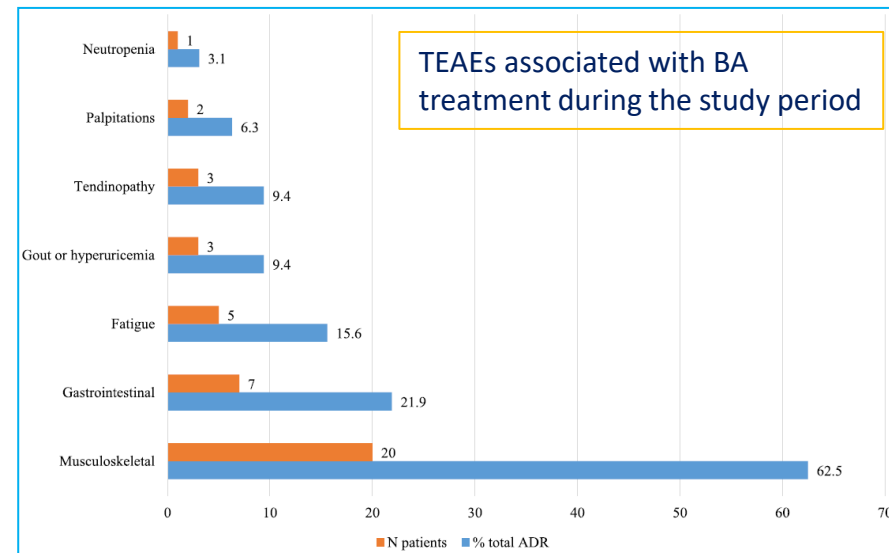
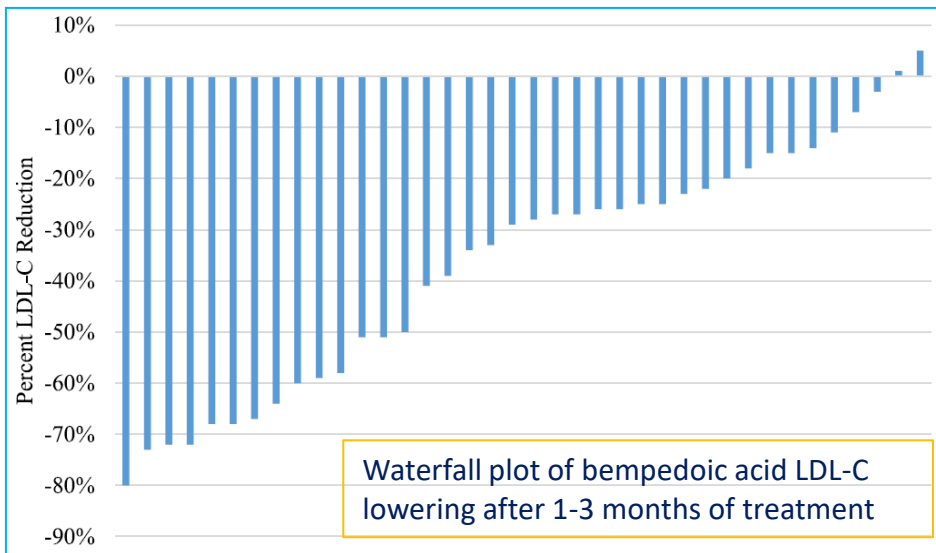
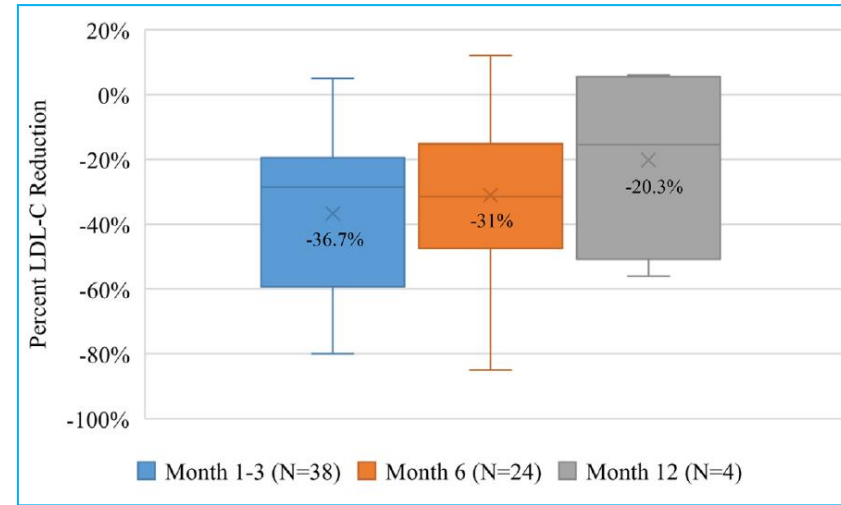
ALT alanine aminotransferase, *AST* aspartate aminotransferase, *ULN* upper limit of normal

^a Patients with repeated and confirmed elevations in aminotransferase or creatine kinase levels

Real-world utilization of bempedoic acid in an academic preventive cardiology practice

Oregon Health & Science University (OHSU)
Center for Preventive Cardiology (CPC).
Knight Cardiovascular Institute

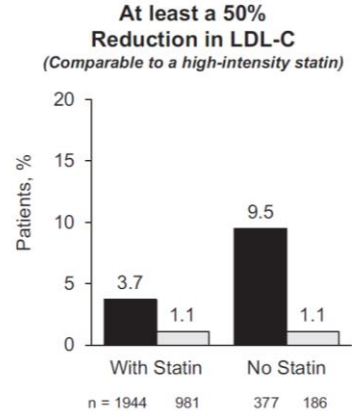
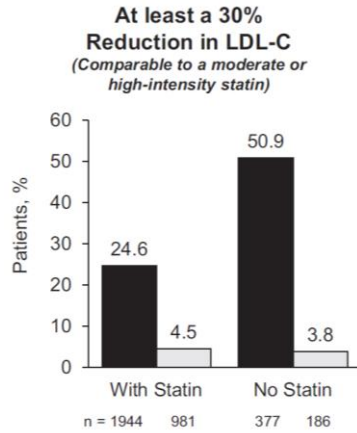
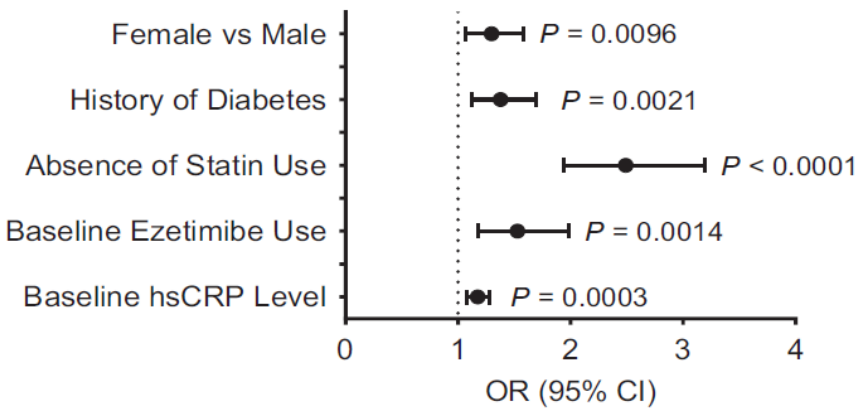
N	73	Lipid parameters at baseline	
Age - years*	65.9 ± 9.9	Total cholesterol (mg/dL)*	210 ± 56
Female sex, N (%)	61 (83.6)	LDL-C (mg/dL)*	120 ± 47
Race, N (%)		HDL-C (mg/dL)*	59 ± 16
White	65 (89)	Non-HDL-C (mg/dL)*	150 ± 53
Black	3 (4.1)	Lp(a) (mg/dL) ^{‡, §}	24 (9-85)
Asian	3 (4.1)	Triglyceride (mg/dL) [‡]	137 (89-187)
Pacific islander	2 (2.7)	Baseline lipid-lowering therapies, N (%)	
ASCVD, N (%)	65 (89)	Statins	19 (26)
CAD, N (%)	58 (79.5)	High-intensity	7 (9.6)
CVD, N (%)	8 (11)	Moderate-intensity	9 (12.3)
PAD, N (%)	30 (41.1)	Low-intensity	3 (4.1)
Polyvascular, N (%)	25 (34.2)	Ezetimibe	37 (50.7)
Revascularization, N (%)	18 (24.7%)	PCSK9i	38 (52.1)
ASCVD risk factors, N (%)		BAS	6 (8.2)
Hyperlipidemia	73 (100)	Niacin	8 (11)
FH [†]	47 (64.4)	Fibrate	4 (5.5)
Hypertension	35 (47.9)	O3FA	24 (32.9)
Diabetes	8 (11)	IPE	9 (12.3)
Obesity	26 (35.6)	Supplements**	15 (20.5)
Current tobacco use	2 (2.7)	Lipoprotein Apheresis	3 (4.1)
Family history ASCVD	65 (89)		
Statin intolerance	54 (74)		
ASCVD and FH, N (%)	40 (54.8)		



Factors Associated With Enhanced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Bempedoic Acid

ANÀLISI MULTIVARIABLE SOBRE LA CONSECUCIÓ DE ALMENYS UN 30% DE REDUCCIÓ DEL C-LDL AMB L'ÀCID BEMPEDOIC (VARIABLES BASALS)

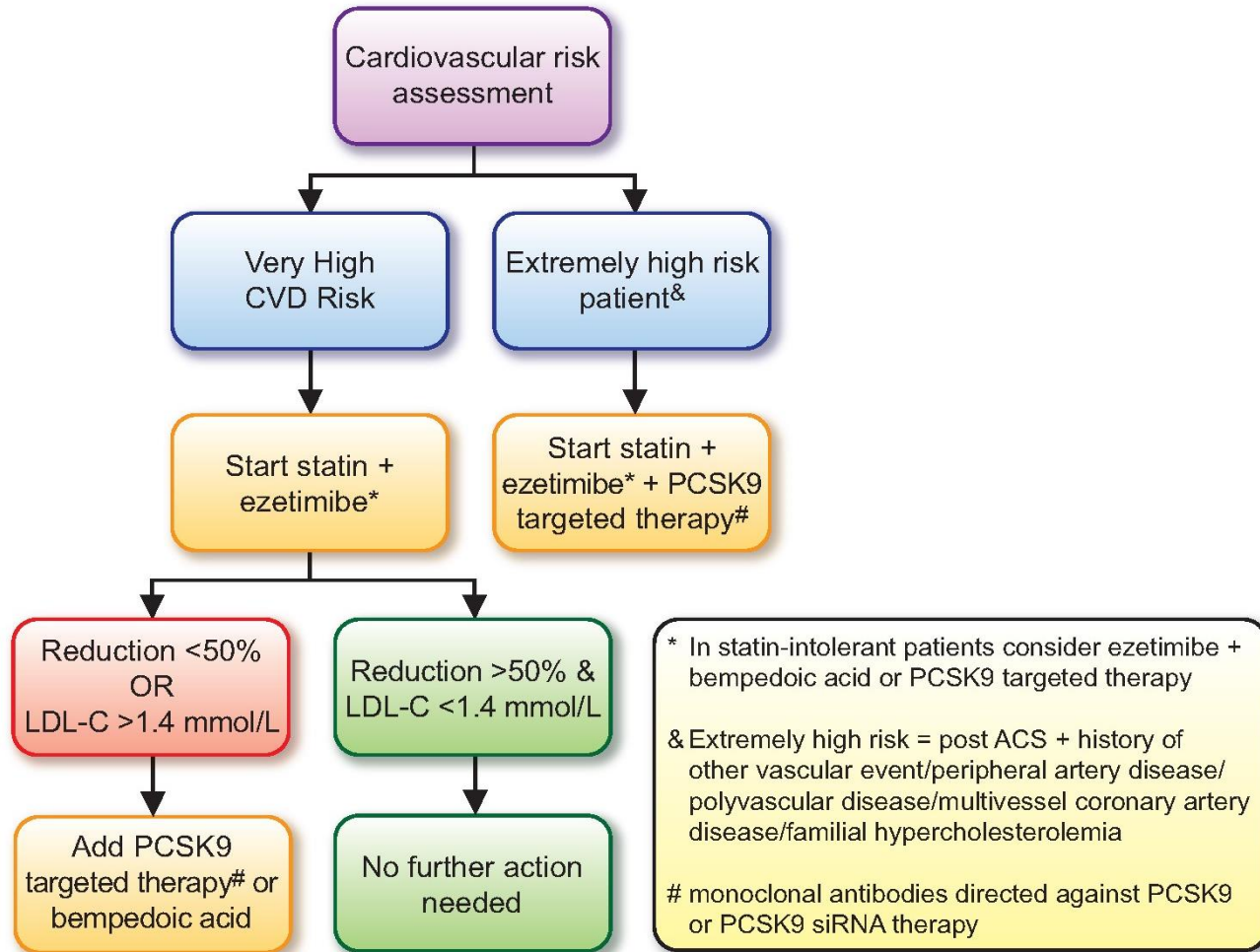
PROPORCIÓ DE PACIENTS QUE ACONSEGUEIXEN ALMENYS UN 30% O UN 50% DE REDUCCIÓ DEL C-LDL AMB ÀCID BEMPEDOIC O PLACEBO



Post hoc analysis using pooled data from 4 phase 3 studies (n=2321)

Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients

Kausik K. Ray^{1*}, Laurens F. Reeskamp², Ulrich Laufs³, Maciej Banach⁴, François Mach⁵, Lale S. Tokgözoğlu⁶, Derek L. Connolly⁷, Anja J. Gerrits⁸, Erik S. G. Stroes², Luis Masana⁹, and John J. P. Kastelein²



PRINCIPALS INDICACIONS DEL ÀCID BEMPEDOIC

1. Hipercolesterolèmia familiar heterozigota o malaltia cardiovascular aterotrombòtica amb C-LDL fora d'objectius després de prendre estatines a la dosi màxima tolerada associades o no a ezetimiba

2. Hipercolesterolèmia familiar heterozigota o malaltia cardiovascular aterotrombòtica i intolerància o contraindicació a la dosi màxima d'estatines que no poden rebre tractament amb un iPCSK9