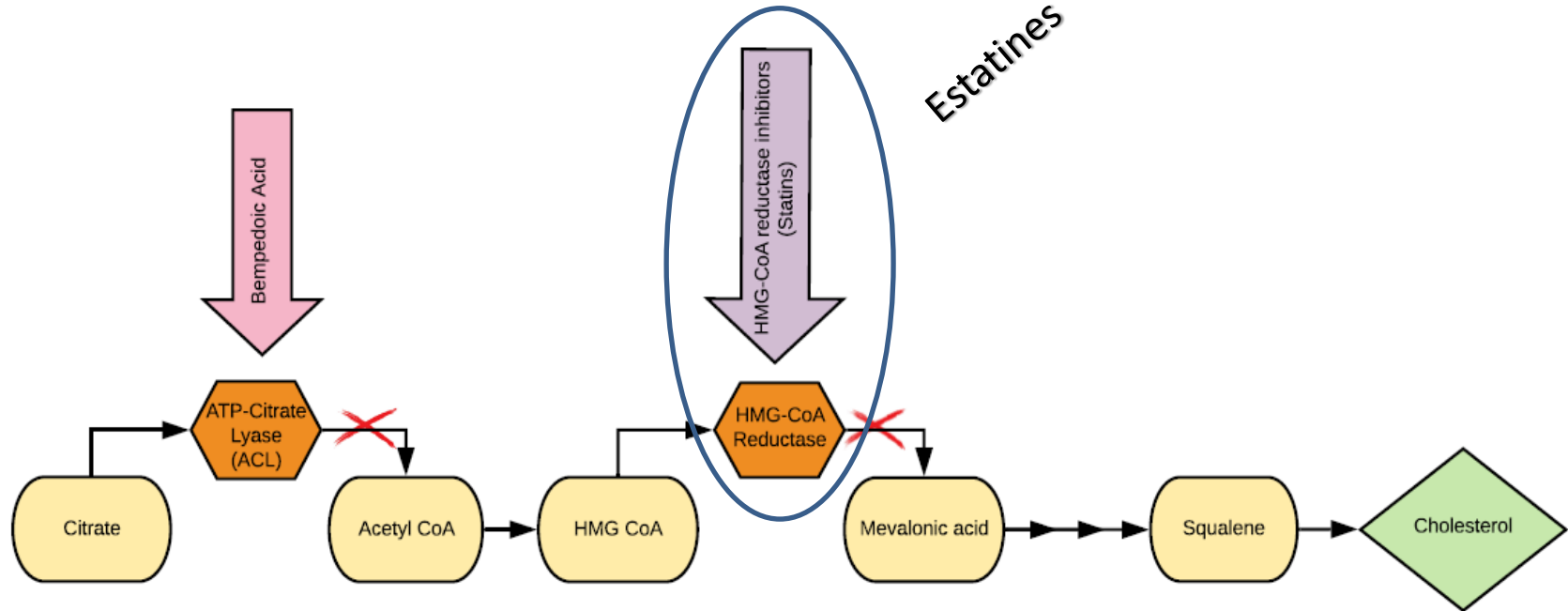


Nous hipolipemians: Aportacions de l'àcid bempedoic

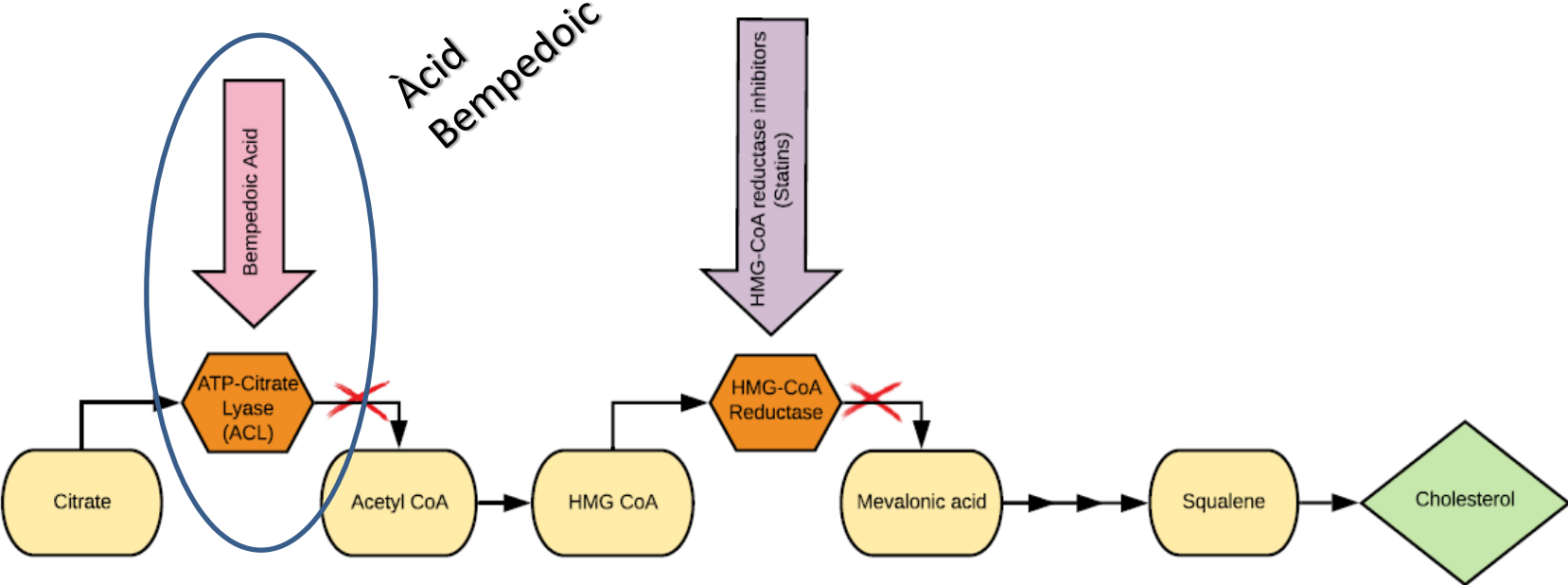
Amanda Jiménez Pineda. Servei de Endocrinologia i Nutrició. Lipids i Risc Cardiovascular.
Unitat de Diabetis

ajimene1@clinic.cat . @AmandaJimenezP4

Que és i com actúa?



Que és i com actúa?

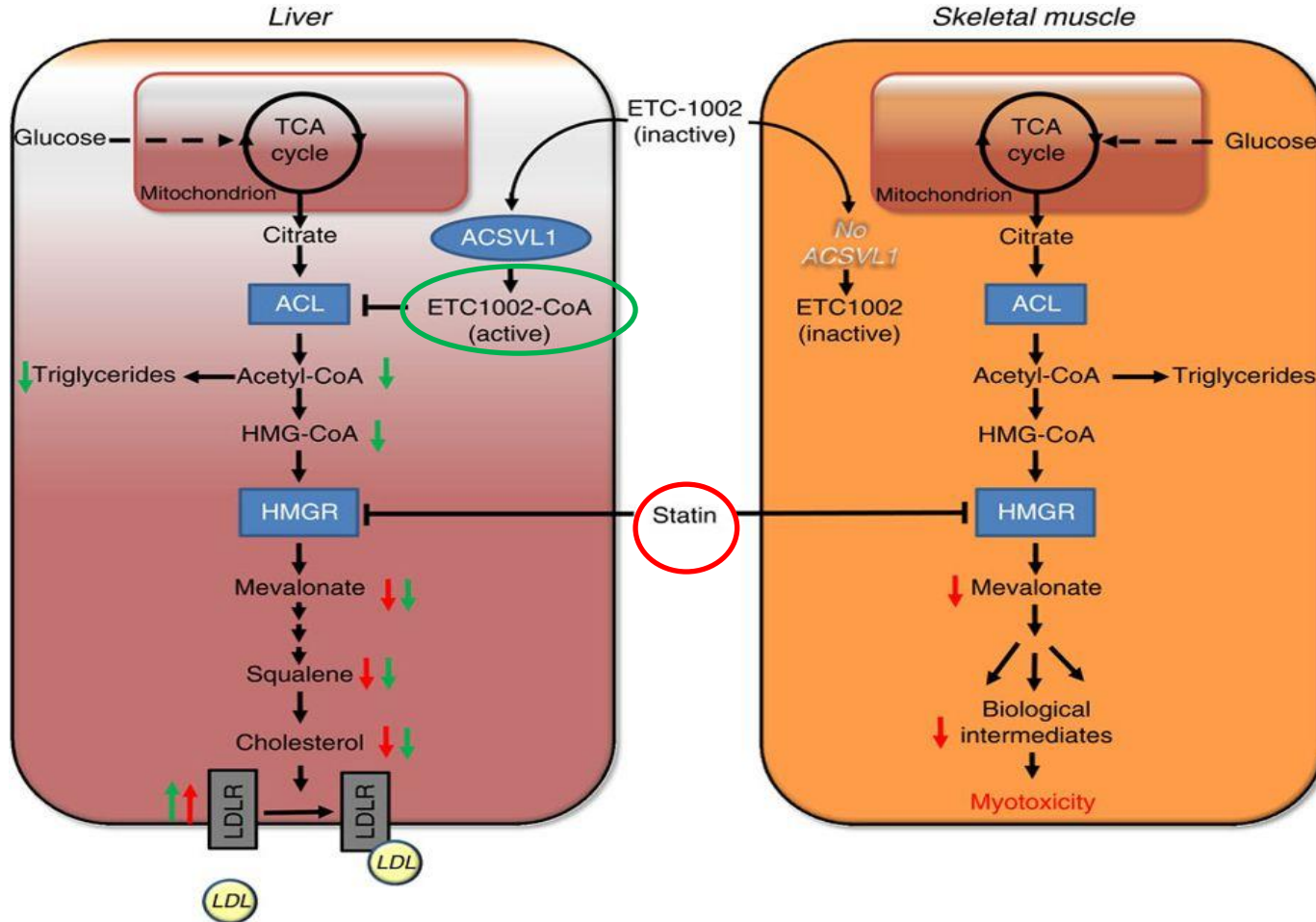


Que és i com actúa?

Per a la seva activació requereix de l'acció de l'enzim:

Acil-CoA sintetasa 1 de cadenas molt llargues (ACSLV1)

Expressió majoritària al fetge i nul·la al múscul



Eficàcia

Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Programa de desenvolupament clínic

Fase 1

15 estudis

Fase 2

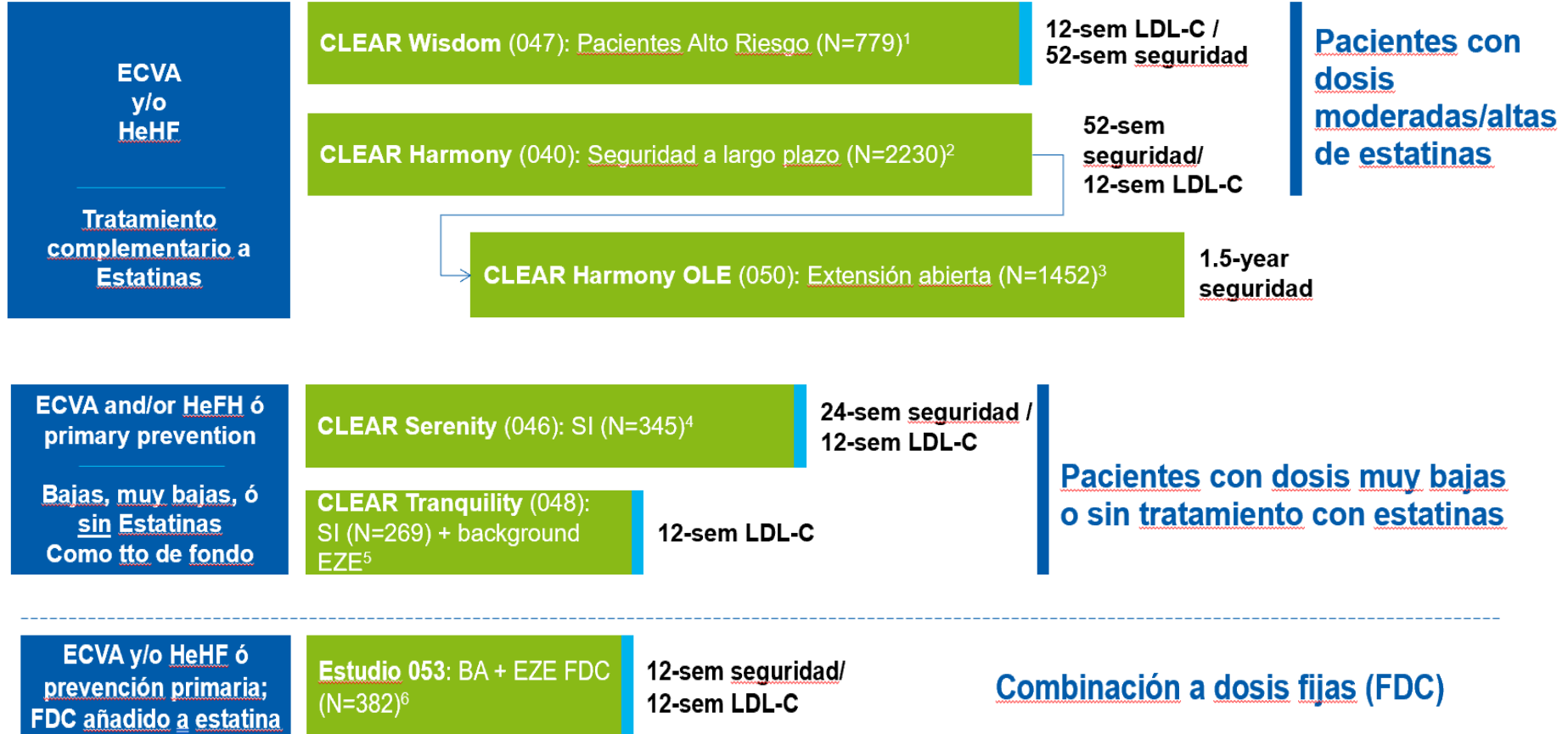
10 estudis
1160 pacients

Fase 3

5 estudis
>4000 pacients

Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Fase III: Programa CLEAR



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat:

CLEAR- HARMONY.

AB vs. Placebo.

LDL>100 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades de tractament hipolipemiant

Characteristic	Bempedoic Acid (N = 1488)	Placebo (N = 742)
Age — yr	65.8±9.1	66.8±8.6
Male sex — no. (%)	1099 (73.9)	529 (71.3)
White race — no. (%)†	1423 (95.6)	716 (96.5)
Cardiovascular risk factor — no. (%)		
Atherosclerotic cardiovascular disease	1449 (97.4)	727 (98.0)
Heterozygous familial hypercholesterolemia	56 (3.8)	23 (3.1)
Diabetes	425 (28.6)	212 (28.6)
Hypertension	1174 (78.9)	594 (80.1)
Lipid measures at baseline — mg/dl		
Total cholesterol‡	179.7±35.1	178.6±35.6
LDL cholesterol‡	103.6±29.1	102.3±30.0
Non-HDL cholesterol‡	130.9±33.7	129.4±33.9
HDL cholesterol‡	48.7±11.9	49.3±11.5
Apolipoprotein B§	88.5±21.6	86.8±21.8



50% tractats amb
estatines d'alta intensitat
43% amb estatines de
moderada intensitat

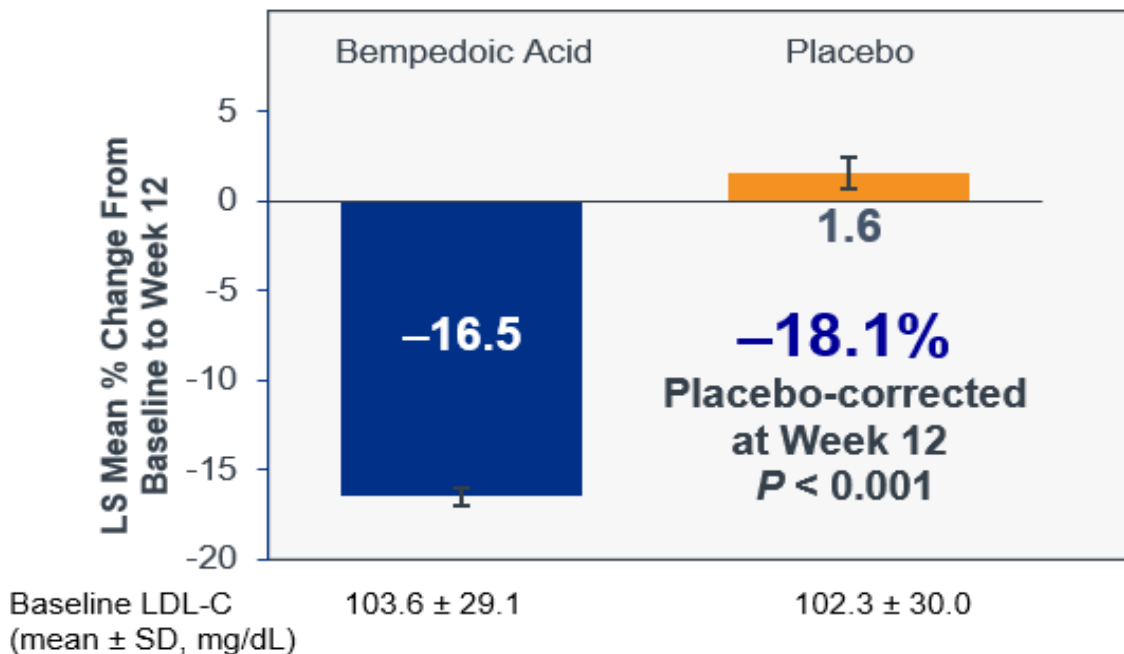
Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat:

CLEAR- HARMONY.

AB vs. Placebo.

LDL>70 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'estatines amb/sense altres hipolipemiants.



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat:

CLEAR- HARMONY-OLE

AB vs. Placebo.

LDL>70 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'estatines amb/sense altres hipolipemiants.

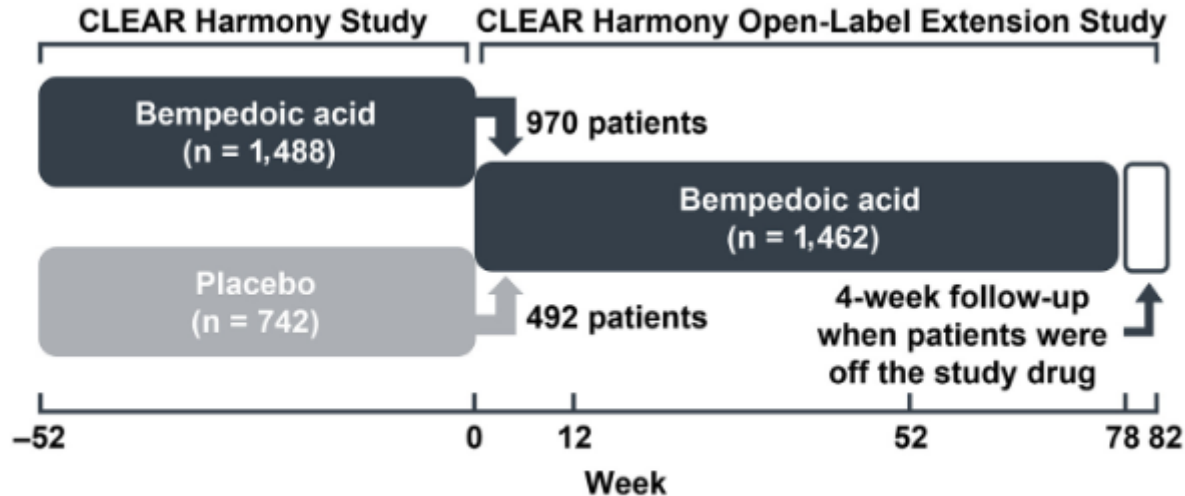


Figure 1. Study design.

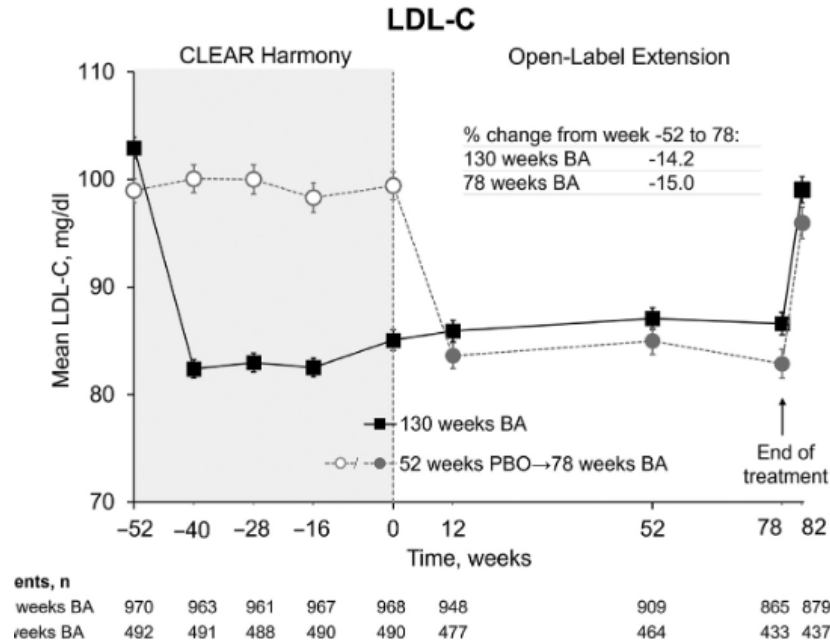
Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat:

CLEAR- HARMONY-OLE

AB vs. Placebo.

LDL>70 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'estatines amb/sense altres hipolipemiants.



Efecte sostingut

Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat

CLEAR- WISDOM.

AB vs. Placebo.

LDL>100 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'hipolipemians incloent iPCSK9
(no es requereix tractament amb estatines)

Parameter	Bempedoic Acid ^b (n = 522)	Placebo ^b (n = 257)
Age, mean (SD), y	64.1 (8.8)	64.7 (8.7)
Sex, No. (%)		
Men	328 (62.8)	168 (65.4)
Women	194 (37.2)	89 (34.6)
Cardiovascular disease risk category, No. (%)		
ASCVD only	495 (94.8)	241 (93.8)
Heterozygous familial hypercholesterolemia with or without ASCVD	27 (5.2)	16 (6.2)
Lipids, mean (SD), mg/dL		
Total cholesterol	202.1 (42.7)	204.8 (46.1)
HDL-C	51.4 (12.9)	51.1 (13.1)
Non-HDL-C	150.7 (42.7)	153.7 (44.4)
LDL-C	119.4 (37.7)	122.4 (38.3)
LDL-C category, No. (%)		
<130	365 (69.9)	173 (67.3)
≥130 and <160	89 (17.0)	45 (17.5)
≥160	68 (13.0)	39 (15.2)



≈50% tractats amb
estatines d'alta intensitat

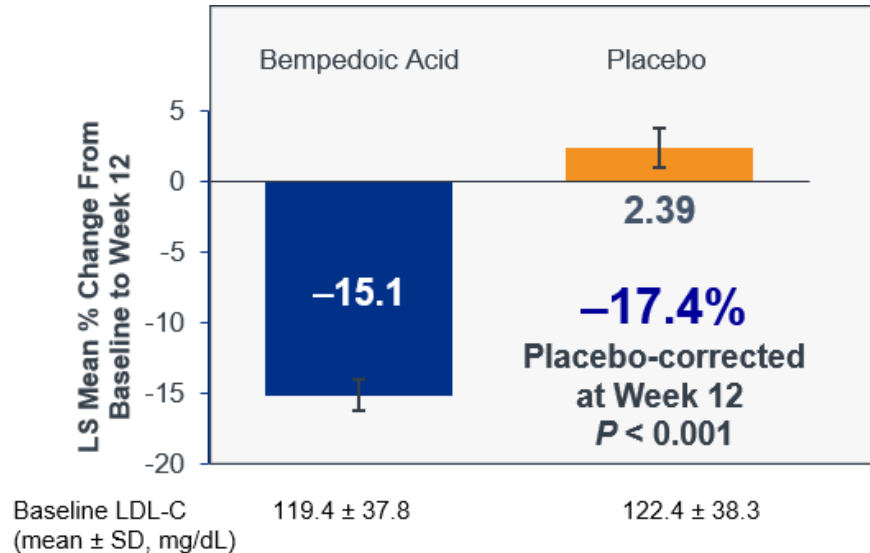
Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat

CLEAR- WISDOM.

AB vs. Placebo.

LDL>100 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'hipolipemians incloent iPCSK9
(no es requereix tractament amb estatines)



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

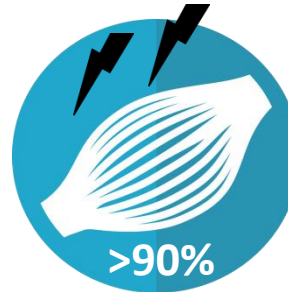
En pacients amb intolerància a estatines:

CLEAR-SERENITY

AB vs. Placebo.

Intolerància a 2 estatines (1 a la dosi més baixa disponible). Prevenció primària i secundària. LDL \geq 130 mg/dl en PP o \geq 100 si HFH i/o PS

Parameter	Placebo (n=111)	Bempedoic Acid (n=234)
Age, y [†]	65.1 \pm 9.2	65.2 \pm 9.7
Women, % (n)	55.0 (61)	56.8 (133)
Race, % (n)		
White	86.5 (96)	90.2 (211)
Black or African American	9.0 (10)	6.8 (16)
Other	4.5 (5)	3.0 (7)
CVD risk category, % (n)		
Primary prevention	60.4 (67)	61.5 (144)
Secondary prevention	39.6 (44)	38.5 (90)
Heterozygous familial hypercholesterolemia, % (n)	2.7 (3)	1.7 (4)



Total cholesterol, mg/dL [†]	241.1 \pm 44.3	245.7 \pm 47.3
LDL-C, mg/dL [†]	155.6 \pm 38.8	158.5 \pm 40.4
HDL-C, mg/dL [†]	50.4 \pm 14.4	52.2 \pm 14.5
Triglycerides, mg/dL [‡]	164.0 (120.0, 225.5)	156.5 (114.5, 219.0)
Non-HDL-C, mg/dL [†]	190.7 \pm 43.8	193.5 \pm 45.1
apoB, mg/dL [†]	141.9 \pm 30.4	141.0 \pm 31.6

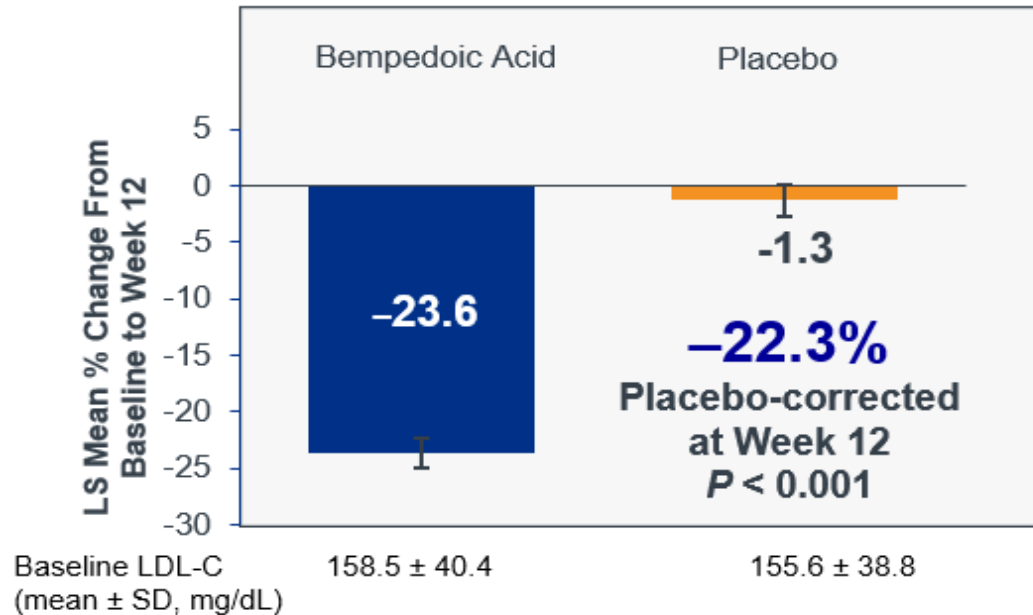
Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En pacients amb intolerància a estatines:

CLEAR-SERENITY

AB vs. Placebo .

Intolerància a 2 estatines (1 a la dosi més baixa disponible). Prevenció primària i secundària. LDL \geq 130 mg/dl en PP o \geq 100 si HFH i/o PS



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

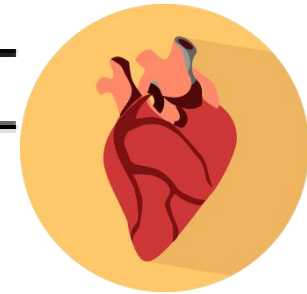
En pacients amb intolerància a estatines:

CLEAR-TRANQUILITY

AB vs. Placebo. (Tractats amb Ezetimibe Run-in)

Intolerància a estatines (màxim: estatines baixa intensitat). LDL \geq 100 mg/dl. PP i PS.

Parameter	Placebo (n = 88)	Bempedoic acid (n = 181)
Age, years	63.7 (11.3)	63.8 (10.8)
Women, n (%)	56 (63.6)	109 (60.2)
LDL-C, mg/dl.	123.0 (27.2)	129.8 (30.9)
LDL-C category, n (%)		
<130 mg/dl.	56 (63.6)	99 (54.7)
130 to <160 mg/dl.	24 (27.3)	53 (29.3)
\geq 160 mg/dl.	8 (9.1)	29 (16.0)
Non-HDL-C, mg/dl.	151.6 (32.7)	162.4 (35.4)
Total cholesterol, mg/dl.	208.6 (35.7)	218.2 (35.9)
apoB, mg/dL ^a	115.8 (23.5)	123.3 (26.5)



≈25% PS



≈30%
estatines

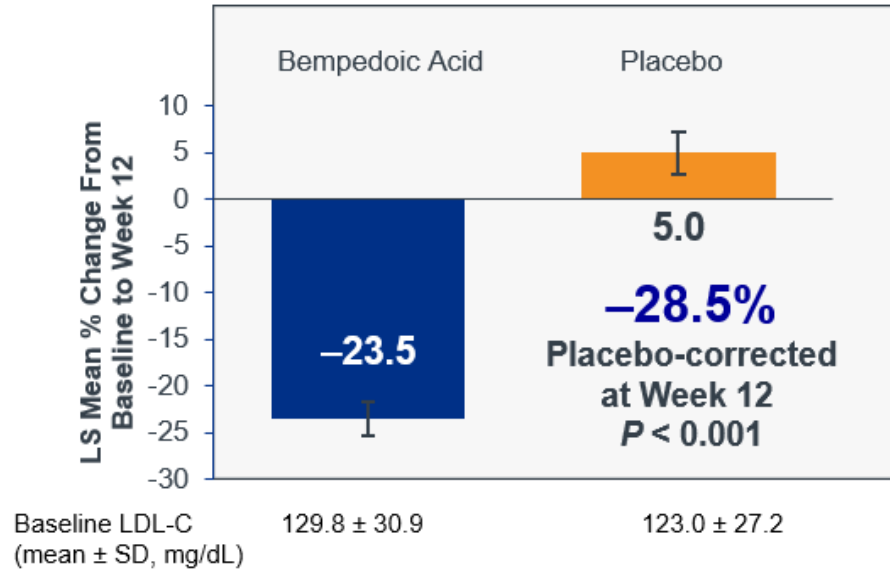
Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

En pacients amb intolerància a estatines:

CLEAR-TRANQUILITY

AB vs. Placebo. (Tractats amb Ezetimibe Run-in)

Intolerància a estatines (màxim: estatines baixa intensitat). LDL \geq 100 mg/dl. PP i PS.



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Combinacions fixes: EZE+AB

AB 180/EZE 10 vs. EZE 10 vs. AB vs. Placebo.

Alt risc amb dosis màximes tolerades d'estatines (MCV, HFHe o DM+FRCV adicional o 3 FRCV).
LDL \geq 100 si MCV o HFHe o \geq 130 mg/dl en DM+1 FRCV o 3 FRCV.

Characteristic	BA + EZE FDC (n = 86)	Bempedoic acid 180 mg (n = 88)	Ezetimibe 10 mg (n = 86)	Placebo (n = 41)
Age, years	62.2 \pm 9.5	65.0 \pm 9.8	65.1 \pm 8.4	65.4 \pm 10.8
Women, n (%)	44 (51.2)	48 (54.5)	43 (50.0)	17 (41.5)
CV risk category, n (%)				
ASCVD and/or HeFH	53 (61.6)	55 (62.5)	54 (62.8)	26 (63.4)
Multiple CV risk factors	33 (38.4)	33 (37.5)	32 (37.2)	15 (36.6)
Total cholesterol, mmol/L ^a	6.14 \pm 1.26	5.83 \pm 1.12	5.98 \pm 1.31	5.98 \pm 1.30
Non-HDL-C, mmol/L ^a	4.87 \pm 1.21	4.54 \pm 1.05	4.66 \pm 1.22	4.68 \pm 1.29
LDL-C, mmol/L ^a	3.98 \pm 1.05	3.75 \pm 0.99	3.85 \pm 1.08	3.95 \pm 1.21
HDL-C, mmol/L ^a	1.27 \pm 0.38	1.29 \pm 0.32	1.33 \pm 0.41	1.30 \pm 0.36
Triglycerides, mmol/L ^b	1.77 (1.20, 2.36)	1.59 (1.22, 2.15)	1.62 (1.24, 2.40)	1.57 (1.18, 1.90)
Apolipoprotein B, mg/dL ^a	121.1 \pm 30.9	113.4 \pm 26.4	115.5 \pm 31.3	115.1 \pm 32.5

\approx 155 mg/dl



\approx 35% alta intensitat



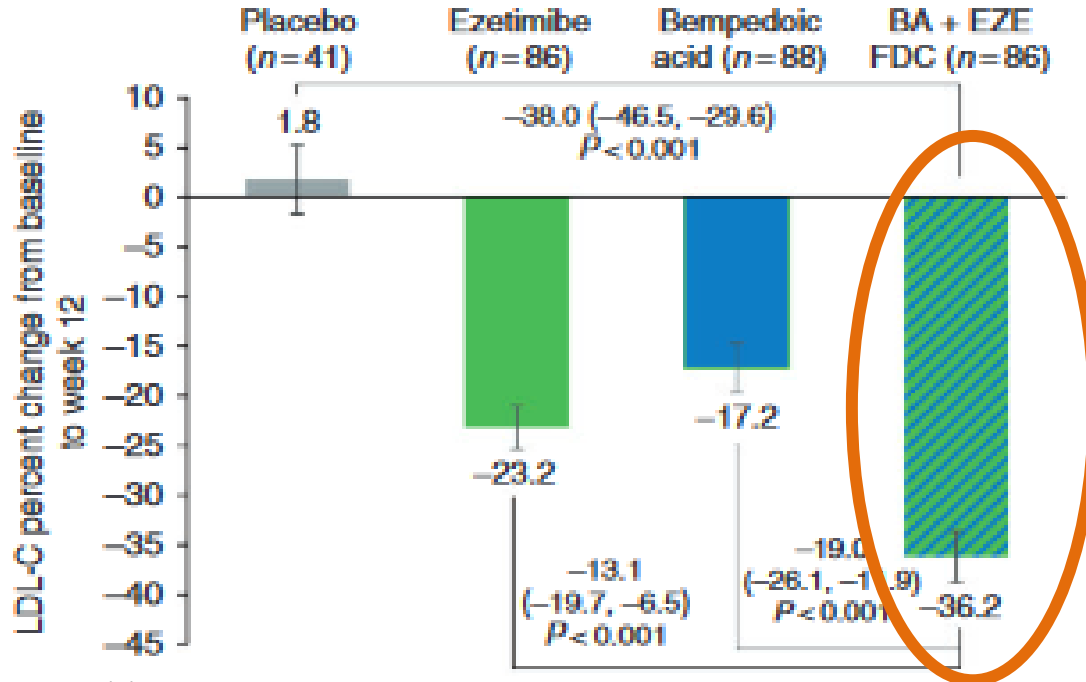
\approx 30% baixa/moderada

Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Combinacions fixes: EZE+AB a dosis fixes.

AB 180/EZE 10 vs. EZE 10 vs. AB vs. Placebo.

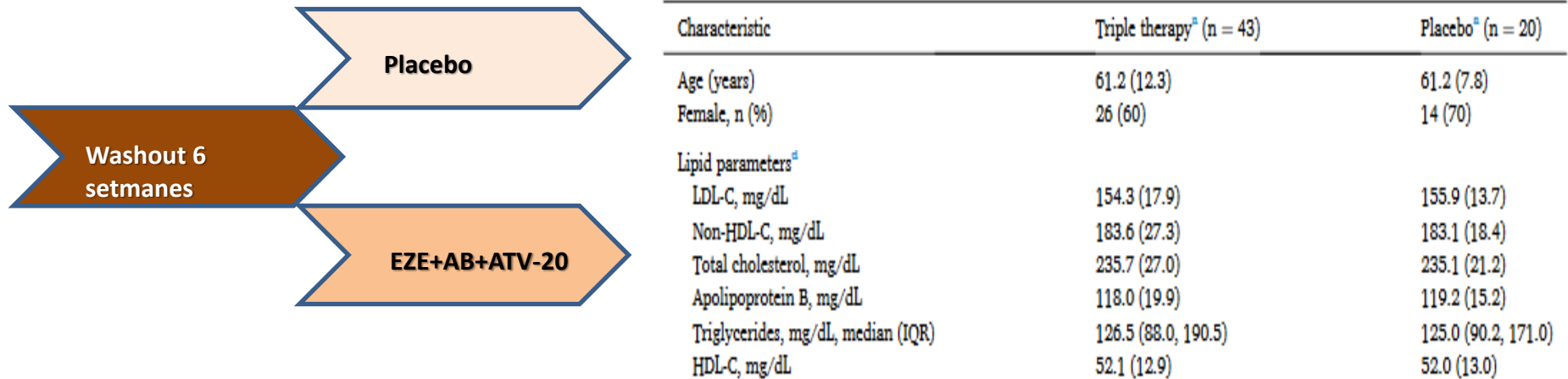
Alt risc amb dosis màximes tolerades d'estatines (MCV, HFHe o DM+FRCV adicional o 3 FRCV).
LDL \geq 100 si MCV o HFHe o \geq 130 mg/dl en DM+1 FRCV o 3 FRCV.



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Combinacions fixes: EZE+AB+ATV-20 (Fase II)

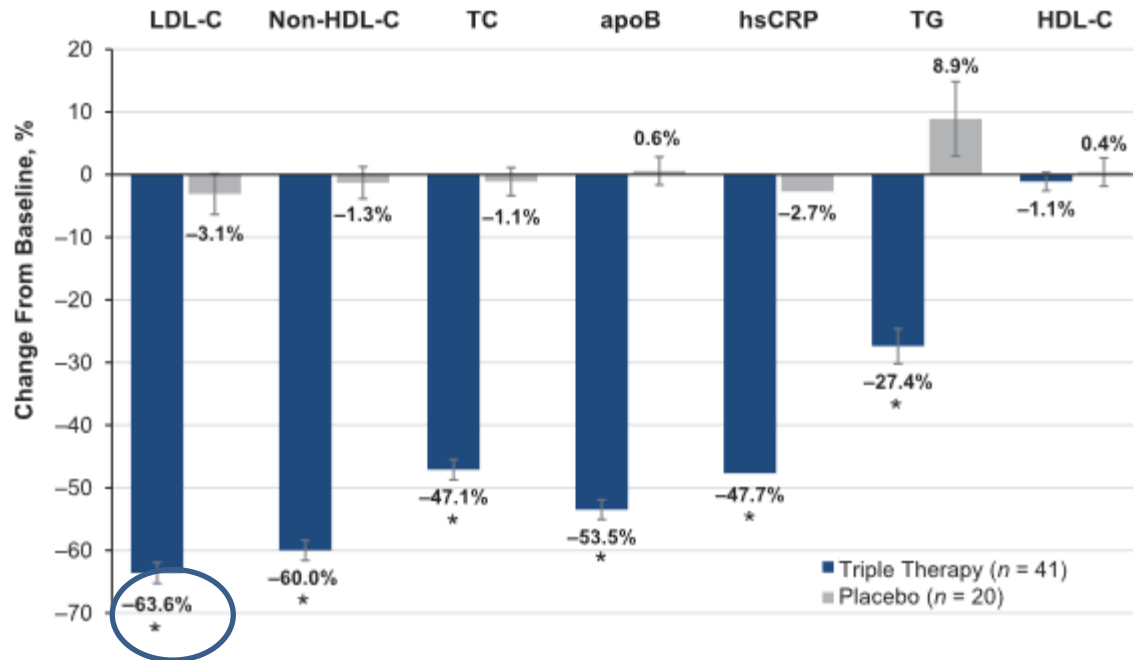
AB 180/EZE 10/ATV 20 vs. placebo



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Combinacions fixes: EZE+AB+ATV-20 (Fase II)

AB 180/EZE 10/ATV 20 vs. placebo



Que ens aporta en el tractament de la hipercolesterolèmia ?

Resultats cardiovasculars

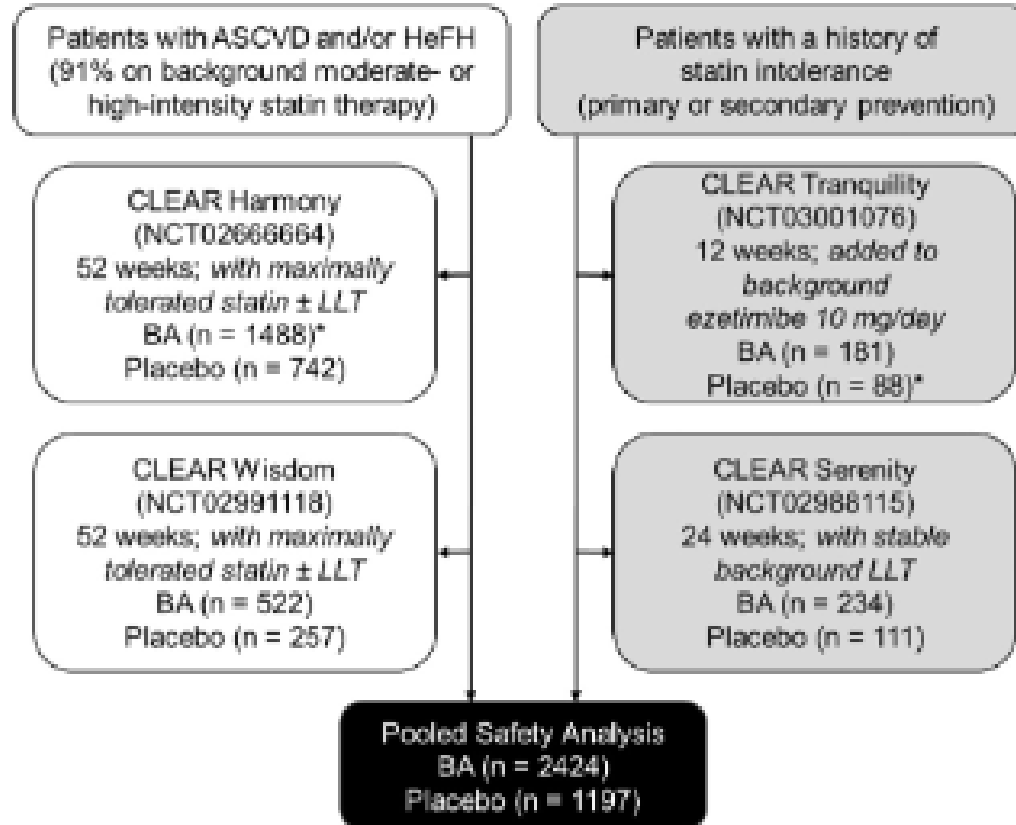
CLEAR-OUTCOMES

AB vs. Placebo

- Estudi aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo dissenyat per avaluar els efectes de l'AB sobre la aparició d'events cardiovasculars majors en pacients amb MCV o risc elevat de MCV , amb intolerància a estatines i c-LDL >100 mg/dl tractats amb dosis baixes d'estatines o sense estatines amb o sense altres teràpies hipolipemiantes orals.
- 14.032 pacients, 1400 centres, 32 països
- Duració: 60 mesos.
- Estimació resultats: 4Q 2022

Seguretat

Segurotat



Seguret et al

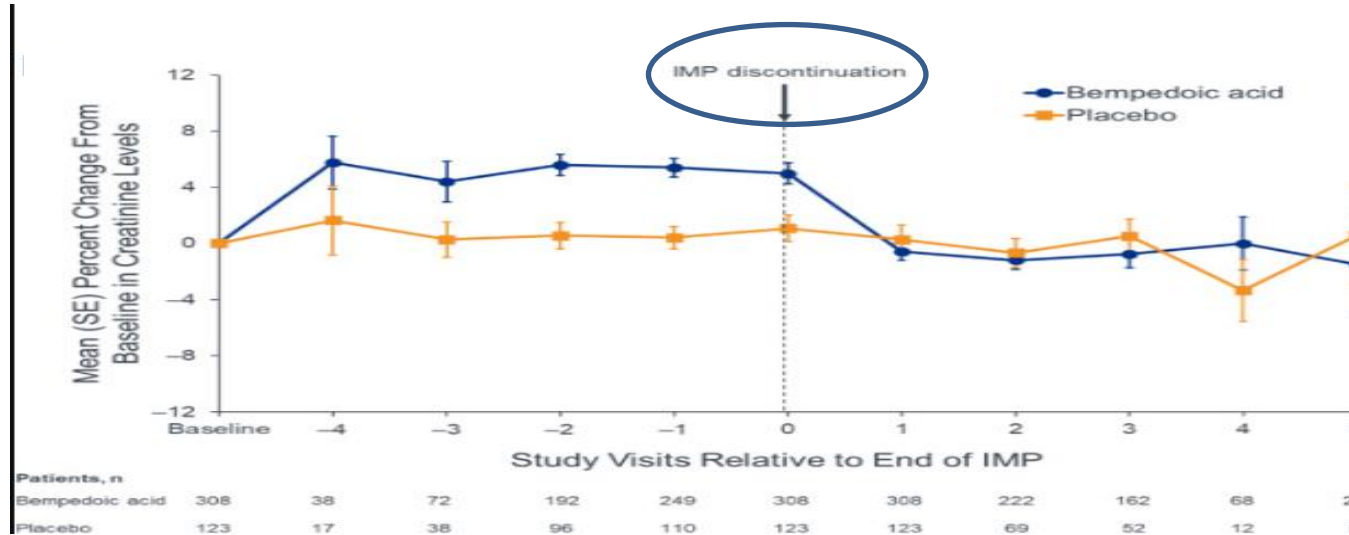
Parameter	Bempedoic acid (n = 2424)	Placebo (n = 1197)
Overview of AEs, exposure-adjusted incidence per 100 person-years (n)		
Any AE	87.1 (1771)	82.9 (868)
Serious AE	16.8 (341)	15.2 (159)
AE related to study drug	28.7 (583)	23.2 (243)
Drug discontinuation due to an AE	13.4 (273)	8.9 (93)
Most common AEs leading to drug discontinuation, exposure-adjusted incidence per 100 person-years (n)		
Myalgia	1.5 (31)	2.0 (21)
Muscle spasms	0.9 (18)	0.3 (3)
Headache	0.5 (11)	0.3 (3)
Diarrhea	0.5 (11)	<0.1 (1)
Pain in extremity	0.5 (10)	0
AE with a fatal outcome [†]	0.9 (19)	0.4 (4)
Fatal outcome, cardiac disorders SOC	0.4 (8)	0.2 (2)
Fatal outcome, other	0.5 (11)	0.2 (2)
Most common AEs, exposure-adjusted incidence per 100 person-years (n) [‡]		
Nasopharyngitis	8.9 (180)	10.1 (106)
Myalgia	5.8 (118)	6.0 (63)
Urinary tract infection	5.4 (110)	6.3 (66)
Arthralgia	4.9 (100)	5.4 (57)
Laboratory results, exposure-adjusted incidence per 100 person-years (n)		
Aminotransferase level elevation >3 × ULN [§]	0.8 (18)	0.3 (3)
Aminotransferase level elevation >5 × ULN [§]	0.3 (6)	0.2 (2)
Creatine kinase level elevation >5 × ULN [§]	0.4 (8)	0.2 (2)
Creatinine level, median (Q1, Q3) change at week 12, mg/dL	0.04 (-0.02, 0.10) [¶]	0.00 (-0.05, 0.05)
Uric acid level, median (Q1, Q3) change at week 12, mg/dL	0.80 (0.30, 1.40) ^{**}	0.00 (-0.50, 0.40)
Hemoglobin level, median (Q1, Q3) change at week 12, g/dL	-0.30 (-0.70, 0.10) ^{††}	0.10 (-0.40, 0.50) ^{‡‡}
Reduction of ≥2 g/dL and <LLN ^{§§}	4.9 (112)	2.0 (23)
Reduction of ≥3 g/dL and <LLN ^{§§}	1.5 (34)	1.1 (13)
Reduction of ≥5 g/dL and <LLN ^{§§}	0.2 (5)	0.2 (2)
Patients with hemoglobin <8 g/dL	<0.1 (1)	0

Seguretat: problemes musculars



Potential Muscle Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)	% (Number) of Patients	
	Placebo N=1197	Bempedoic Acid N=2424
Overview of Potential Muscle TEAEs in All Patients (patient incidence)		
Any Potential Muscle AE(s)	10.4% (125)	12.9% (312)
Muscle AEs by <u>MedDRA</u> Preferred Term		
Myalgia	5.3% (63)	4.9% (118)
Muscular weakness	0.6% (7)	0.5% (13)
Muscle spasm	2.6% (31)	3.7% (89)
Pain in extremity	1.8% (21)	3.1% (75)
Myositis	0	0.1% (3)

Seguretat: Renal



AB (N=2424)

Placebo (N=1197)

Renal and urinary disorders ¹	1.9 (38)	1.0 (10)
Renal disorder investigations	1.6 (32)	0.5 (5)
Blood creatinine levels increased	0.9 (19)	0.4 (4)
Glomerular filtration rate decreased	0.8 (16)	<0.1 (1)
Blood urea levels increased	0.1 (3)	<0.1 (1)

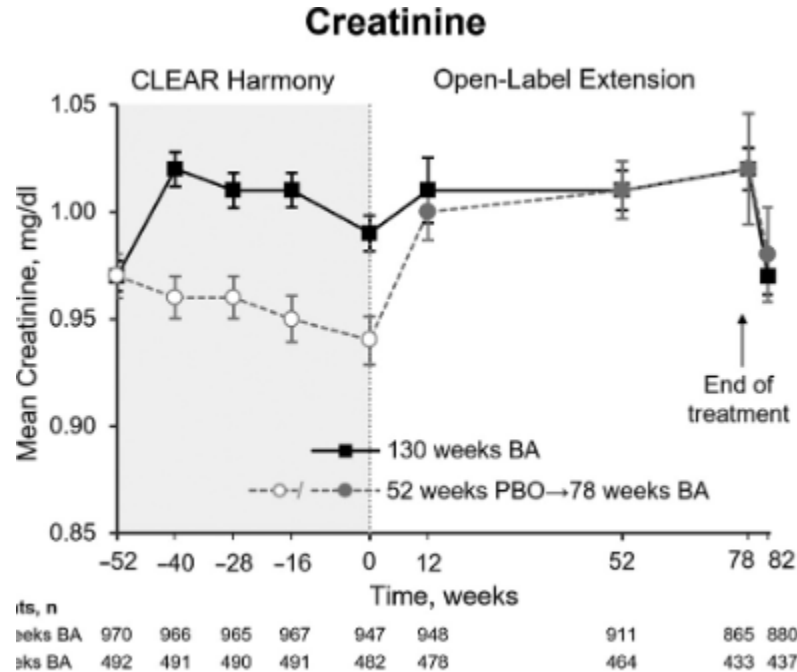
Canvis significatius però poca repercussió clínica amb normalització post-discontinuació (+0.04 mg/dl per creatinina)

Seguretat: Renal (llarg plaç)

CLEAR- HARMONY-OLE

AB vs. Placebo.

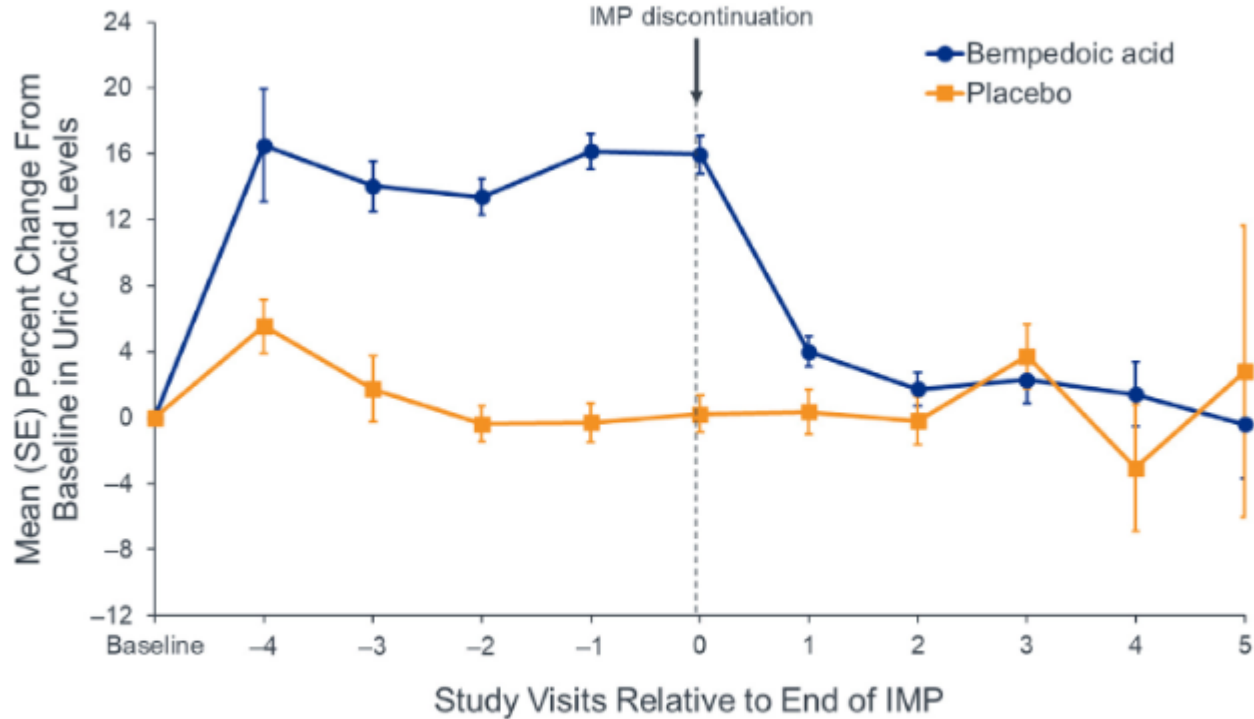
LDL>70 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'estatines amb/sense altres hipolipemiants.



Seguretat: Hiperuricèmia i gota

Àcid úric

Inhibició de OAT2 túbul renal



Patients, n	Baseline	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Bempedoic acid	312	41	77	194	253	312	312	221	163	67	28
Placebo	123	17	38	96	110	123	123	69	51	12	5

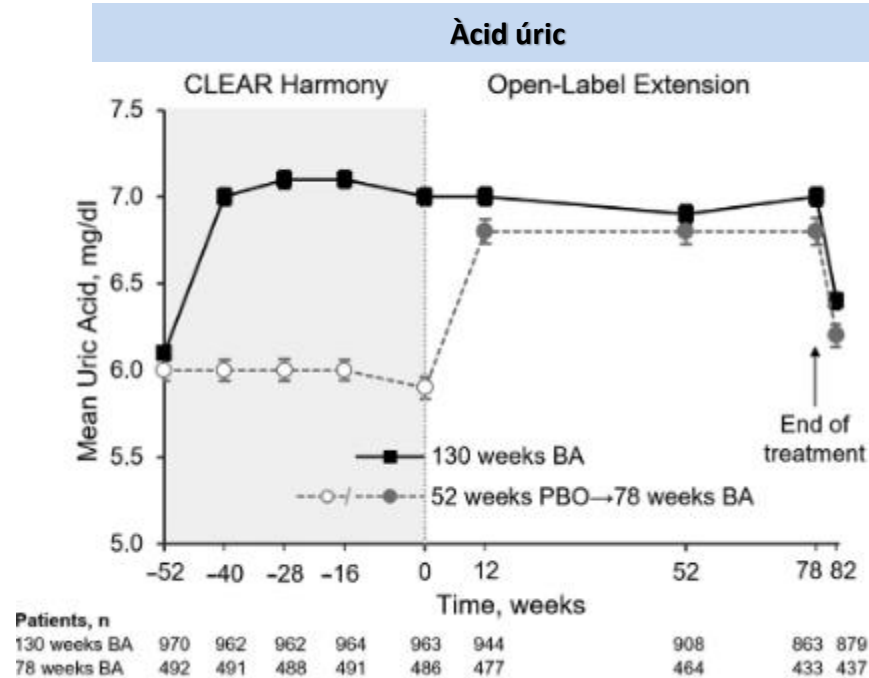
Seguretat: Hiperuricèmia i gota (llarg plaç)

CLEAR- HARMONY-OLE

AB vs. Placebo.

LDL>70 mg/dl amb MCV o HFHe en tractament amb dosis màximes tolerades d'estatines amb/sense altres hipolipemiants.

Inhibició de OAT2 túbul renal



Seguretat: Hiperuricèmia i gota

Àcid úric

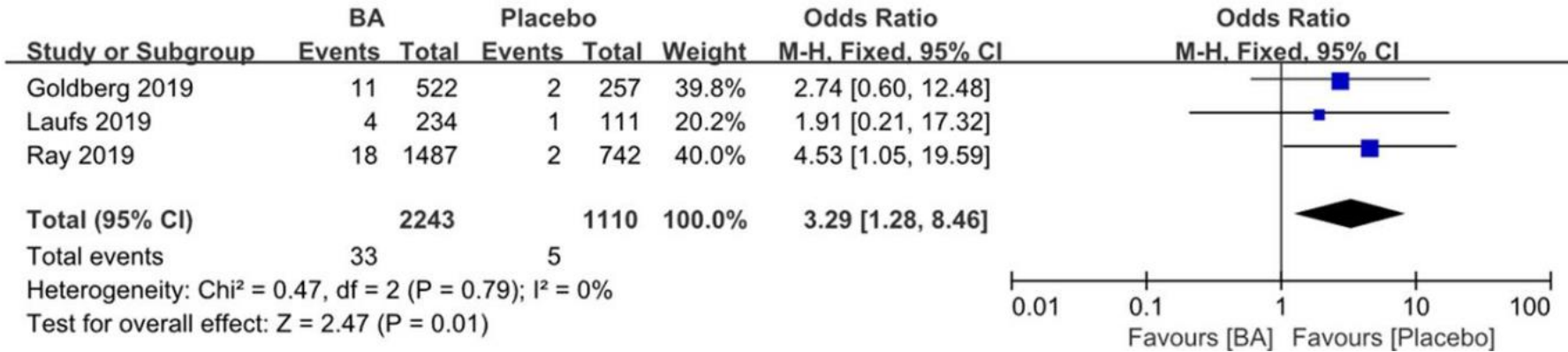
El percentatge de canvi es similar independentment del filtrat glomerular

	Baseline eGFR					
	30 to <60 mL/min/1.73 m ²		60 to <90 mL/min/1.73 m ²		≥90 mL/min/1.73 m ²	
Uric acid values, mean (SD)	Bempedoic acid (n = 359)	Placebo (n = 183)	Bempedoic acid (n = 1532)	Placebo (n = 758)	Bempedoic acid (n = 530)	Placebo (n = 255)
Baseline, mg/dL	6.6 (1.5)	6.5 (1.5)	6.0 (1.4)	6.0 (1.3)	5.6 (1.3)	5.5 (1.3)
Week 4, % change	12.8 (17.3) (n = 347)	1.2 (11.2) (n = 181)	13.9 (15.0) (n = 1494)	0.3 (12.2) (n = 744)	13.8 (15.2) (n = 513)	2.2 (13.5) (n = 247)
Week 12, % change	15.0 (23.3) (n = 345)	-1.0 (13.8) (n = 177)	14.7 (16.0) (n = 1464)	0.02 (13.0) (n = 742)	14.9 (16.0) (n = 509)	3.8 (16.0) (n = 248)
Week 52, % change	13.7 (21.5) (n = 268)	1.2 (24.7) (n = 129)	13.1 (20.2) (n = 1168)	-0.04 (15.0) (n = 582)	13.9 (19.4) (n = 388)	1.9 (15.1) (n = 206)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation.

Seguretat: Hiperuricèmia i gota

Meta-anàlisi estudis CLEAR



Seguretat: Hiperuricèmia i gota



	AB (N=2424)	Placebo (N=1197)
Increment àcid úric (100 persones-any)	2,1 (51)	0,5 (6)
Gota (100 persones-any)	1,4 (33)	0,4 (5)

Gota prèvia

AB (N=127)	Placebo (N=69)
11,0 (14)	0,4 (5)

Més risc si presentaven **nivells elevats d'àcid úric**
previament a iniciar AB
(alts: 23.1% vs. normals: 5.7%)

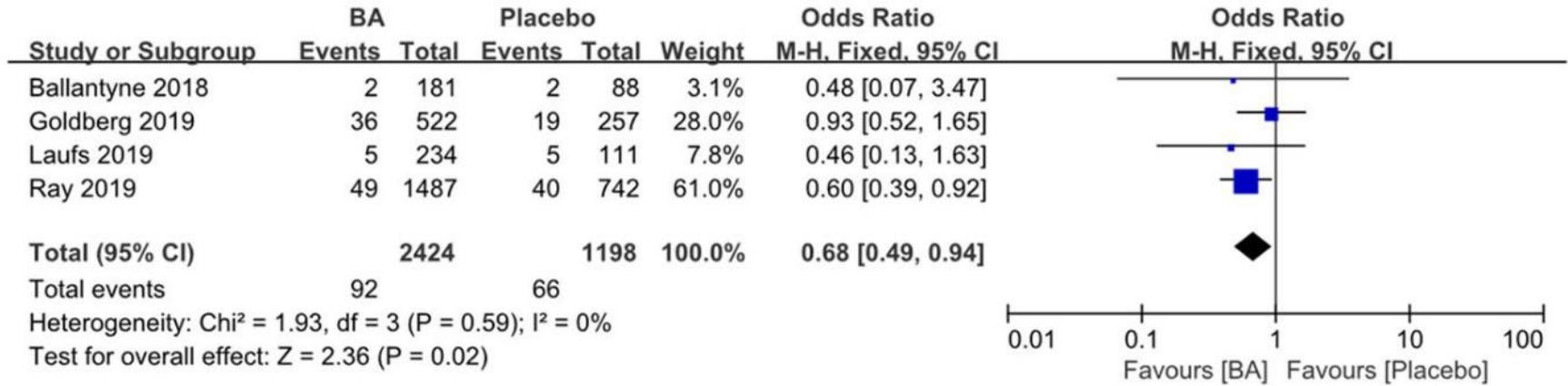
Sense gota prèvia

AB (N=2297)	Placebo (N=1128)
0,8 (19)	0,3 (3)

Més risc si presentaven **nivells elevats d'àcid úric**
previament a iniciar AB
(alts: 3.1% vs. normals: 0.3%)

Seguretat: DM2 incident

Meta-anàlisi estudis CLEAR



Incidència: 4.7% (AB) vs. 6.4 (placebo)

Indicacions-contraindicacions i aspectes a considerar en la pràctica clínica

Indicació:

- Pacients amb hipercolesterolemia que no assoleixen els objectius terapèutics
- Sol (intolerància a estatines o altres fàrmacs) o en combinació amb altres teràpies hipolipemiantes)

Contraindicacions:

-Ús de SIMVASTATINA a dosis 40 mg/dl

(Inhibició de OATP1B1 y OATP1B3, increment concentracions SMV)

- Embaràs i lactància
- Hipersensibilitat

Precaució:

- Pacients amb antecedents de gota o predisposats. Suspendre si apareix gota.
- No requereix d'ajust amb $FG > 30$. Poca experiència en $FG < 30$ vigilància.

Financiació:

Ús aprovat no finançat (a la espera del CLEAR-outcomes).

Presentacions:

- Nimlendo[®] (AB 180 mg, 28 comp)
- Nustendi[®] (AB 180 mg/Ezetimibe 10, 28 comp)

Conclusions

- Reduccions significatives del colesterol LDL **17,4-18,1%** en combinació amb estatines d'alta/moderada intensitat
- Reduccions del colesterol LDL **22.3-28.5%** en combinació amb estatines de baixa intensitat o altres hipolipemiants en pacients amb intolerància a estatines
- Reduccions del colesterol LDL **38.1%** en combinació fixe amb ezetimibe en pacients tractats amb dosis màximes tolerades d'estatines
- Reduccions del colesterol LDL **>60%** en combinació amb ezetimibe i estatines d'intensitat moderada.
- Bon perfil de seguretat sense increment de la incidència global d'EA respecte a placebo. Increment del ris de gota especialment en pacients amb antecedents de gota prèvia i nivells elevats d'àcid úric.

Gràcies per la vostra atenció