

Ácido bempedoico (Nilemdo®) y Ácido bempedoico/ezetimiba (Nustendi®)

Medicamento	▼ Ácido bempedoico. Excipientes: lactosa monohidrato y laurilsulfato de sodio
Laboratorio	Daiichi Sankyo España, S.A
Presentaciones	Nilemdo® 180 mg 28 comprimidos recubiertos (78,24€) Nustendi® 180 mg/10 mg 28 comprimidos recubiertos (78,24€)
Grupo terapéutico	C10AX- reductores de colesterol y triglicéridos (otros)
Condiciones de dispensación	Receta médica con visado de resolución
Fecha de evaluación	Octubre 2023 (IPT)

Coste tratamiento/año (de medicamentos dispensables en oficina de farmacia)

bempedoico/ezetimiba 180/10 mg	943 € *
bempedoico 180 mg	943 € *
ezetimiba 10 mg	402 €
simvastatina 20 mg	21 €
atorvastatina 20 mg	107 €

* calculado PVP IVA menos deducción 7,5% según RD 8/2010

Resumen

- El ácido bempedoico está disponible como monocomponente o en combinación a dosis fijas con ezetimiba.
- **Indicación autorizada** en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta. En combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos, para la reducción de los lípidos en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina. En monoterapia o en combinación con otros tratamientos, para la reducción de los lípidos en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina.
- **Indicación financiada con visado:** pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) no controlados con la dosis máxima de estatina+ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas y en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) no controlados con la dosis máxima de estatina+ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.
- En todos los ensayos clínicos realizados con ácido bempedoico en monoterapia, la reducción del C-LDL fue consistente en la semana 12, en comparación con placebo, tanto en los estudios de pacientes intolerantes a estatinas: -24%, como en los pacientes de alto riesgo cardiovascular (ARCV) en combinación con estatinas: -17,8%.
- La combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba en pacientes con ARCV e hiperlipidemia redujo significativamente el porcentaje de C-LDL en la semana 12 comparado con placebo: -38%.
- Un estudio en pacientes que no toleran las dosis máximas de estatinas mostró una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 1,67% frente a placebo en el compuesto MACE-4 (muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria). El NNT para evitar un evento añadiendo ácido bempedoico al tratamiento es de 64 pacientes (IC95% 38 a 211).
- Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con ácido bempedoico durante los ensayos fueron: hiperuricemia (3,8 %), dolor en las extremidades (3,1 %) y anemia (2,5 %). Suspender el tratamiento en caso de hiperuricemia acompañada de síntomas de gota y si se confirma una miopatía por un nivel de creatina-fosfoquinasa (CPK) superior a 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

**NO VALORABLE:
 INFORMACIÓN INSUFICIENTE**

No supone un avance
 terapéutico

Aporta en situaciones
 concretas

Modesta mejora
 terapéutica

Importante mejora
 terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco.

Podría ser una opción terapéutica en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular cuando no se consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL a pesar de tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba o con ezetimiba en el caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

Financiado con visado de inspección en:

- pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (**HFHe**) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas y
- pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (**EVA**) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

Se considera intolerancia a estatinas: síndrome clínico caracterizado por: 1) Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis; 2) Efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anormalidades de laboratorio significativas; 3) Resolución de síntomas o de las anormalidades de laboratorio (o mejora significativa) tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina; 4) Síntomas o anormalidades de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

Posología y forma de administración: un comprimido de ácido bempedoico 180 mg o de ácido bempedoico/ezetimiba 180/10 mg una vez al día por vía oral. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg/día, o máximo 40 mg/día en pacientes con hipercolesterolemia grave y riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que no hayan conseguido los objetivos de tratamiento con la dosis de 20 mg/día y cuando se espere que los beneficios vayan a superar los posibles riesgos.

Posología y forma de administración: un comprimido de ácido bempedoico 180 mg o de ácido bempedoico/ezetimiba 180/10 mg una vez al día por vía oral. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg/día, o máximo 40 mg/día en pacientes con hipercolesterolemia grave y riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que no hayan conseguido los objetivos de tratamiento con la dosis de 20 mg/día y cuando se espere que los beneficios vayan a superar los posibles riesgos.

EFICACIA CLÍNICA

En reducción del C-LDL

La **eficacia del ácido bempedoico a dosis de 180 mg/día** se evaluó en 4 ensayos clínicos, fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. El objetivo principal fue la **media de reducción del C-LDL basal a las 12 semanas**, en comparación con placebo.

Los estudios CLEAR Harmony y CLEAR Wisdom incluyeron 3000 pacientes con alto RCV tratados con dosis máximas toleradas de estatinas, la variación media en porcentaje c-LDL fue -17,8% (IC95% (-19,5% -16,0%)). Los estudios CLEAR Serenity y CLEAR

Tranquility se realizaron con 614 pacientes no tratados o intolerantes a estatinas. La variación media en % c-LDL fue -24% (-27% a -21,1%).

La **eficacia de la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba 180/10 mg** se evaluó en el estudio CLEAR 053, en 382 pacientes con alto riesgo CV e hiperlipidemia que se aleatorizaron en cuatro grupos paralelos (2:2:2:1). El cambio medio de % c-LDL fue -38% (IC95%: -46,5% a -29,6%) vs placebo; -19% (IC95%: -26,1% a -11,9%) vs bempedoico 180mg y -13,1% (IC95%: -19,7% a -6,5%) vs ezetimiba.

En reducción de eventos cardiovasculares

El estudio "CLEAR Outcomes" ha evaluado el efecto del ácido bempedoico en la reducción de eventos cardiovasculares en comparación con placebo. Incluyó 13.970 pacientes, **todos ellos intolerantes a estatinas** con factores de riesgo CV o evento CV previo, que se aleatorizaron para recibir ácido bempedoico 180 mg o placebo. La mayoría de los pacientes estaban infratratados y solo el 11,5% recibía ezetimiba. La variable principal fue una variable compuesta MACE-4 (muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria). El ácido bempedoico redujo los niveles de colesterol LDL en un 20,3 % (-21,1 a -19,5) frente a placebo. Una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 1,57% (IC95% de 0,47-2,07) en la variable compuesta MACE-4. Expresado en NNT, significa que para evitar 1 evento añadiendo ácido bempedoico al tratamiento en una población con características similares a la investigada, se necesita tratar a 64 pacientes con IC95% (38 a 211), durante 3,4 años. No redujo la mortalidad de causa CV ni la global. El hecho de incluir pacientes en prevención primaria (30%) y secundaria (70%) y permitirles tomar otros hipolipemiantes (incluidas estatinas a bajas dosis) dificulta mucho la interpretación clínica de sus resultados. En el análisis de subgrupos, solo se vio efecto en prevención primaria con heterogeneidad estadísticamente significativa en comparación con prevención secundaria.

SEGURIDAD

El ácido bempedoico fue bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: alteraciones musculares y renales, diarrea, aumento de enzimas hepáticas y de creatinina, hiperuricemia, gota, anemia y disminución de la hemoglobina. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos fundamentales fueron hiperuricemia (3,8 %), dolor en las extremidades (3,1 %) y anemia (2,5 %).

La eliminación de este medicamento compite con creatinina y urato, habiéndose notificado, por ello, más casos de elevación de creatinina, gota e hiperuricemia. Se debe suspender si aparece hiperuricemia acompañada de síntomas de gota.

Si se confirma una miopatía por un nivel de creatina-fosfoquinasa (CPK) que supere más de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se debe suspender inmediatamente, así como cualquier estatina que el paciente esté tomando de manera concomitante.

Se deben realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento. Se debe suspender si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el LSN. Contraindicado durante el embarazo.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las estatinas son el grupo con la mayor evidencia en seguridad y eficacia clínica y se debe hacer todo lo posible para maximizar su uso antes de buscar un tratamiento alternativo o complementario.

El ácido bempedoico ha demostrado efecto modesto en la reducción del C-LDL (variable principal de los estudios pivotaes) y eficacia en la reducción de morbilidad cardiovascular (**CLEAR Outcomes**). 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 ipCSK9, aun cuando no existen estudios de comparación directa entre ambos fármacos.

Podría ser una opción terapéutica en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular cuando no se consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL a pesar de tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba, o con ezetimiba en el caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.



Documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL) en colaboración con el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) a partir de: El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), disponible en la página web de la AEMPS: [informe de posicionamiento terapéutico de ácido bempedoico \(nilemdo®\) y ácido bempedoico con ezetimiba \(nustendi®\) en hipercolesterolemia](https://www.aemps.gob.es/informacion-terapeutica/informe-de-posicionamiento-terapeutico)

Adoptado por la CAFCYL el 7 de febrero de 2024