



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Desarrollo clínico de ácido bempedoico: estudios fase 2 y fase 3



Iñaki Lekuona^a y Xavier Pintó^{b,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Quirón Salud Bizkaia

^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell, Universidad de Barcelona, CIBEROBN, Fundación para la investigación y prevención de las enfermedades cardiovasculares (Fipec), España

Recibido el 12 de febrero de 2021; aceptado el 16 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;
Tratamiento;
Fármacos
hipolipemiantes;
Acido bempedoico

KEYWORDS

Hypercholesterolemia;
Treatment;
Lipid-lowering drugs;
Bempedoic acid

Resumen Revisamos todos los estudios de fase II y III realizados con el ácido bempedoico a la dosis de 180 mg, solo o en combinación con diferentes fármacos hipolipemiantes y en diferentes subgrupos de pacientes. Dichos estudios muestran de forma inequívoca la eficacia y la seguridad del fármaco. Señalamos algunas de las potenciales ventajas de su utilización en la práctica clínica, tanto en los pacientes con intolerancia a las estatinas, como asociado a estatinas y a estatinas y ezetimiba, en la reducción del c-LDL. También se describen los efectos del ácido bempedoico en la disminución de los marcadores de inflamación, en espera de los resultados del ensayo de eventos cardiovasculares, el CV Clear Outcomes que finalizará en 2022.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Clinical development of bempedoic acid: phase 2 and phase 3 clinical trials

Summary We review all the phase II and III studies carried out with bempedoic acid at the dose of 180 mg, alone or in combination with different lipid-lowering drugs and in different subgroups of patients that unequivocally show the efficacy and safety of the drug. We point out some of the potential advantages of its use in clinical practice in patients with statin intolerance and the efficacy in reducing LDL-c when combined with statins, and with statins and ezetimibe, as well as in reducing inflammation markers pending the results of the CV Clear Outcomes trial that will end in 2022.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat (X. Pintó).

Introducción

Las estatinas son los fármacos de primera línea utilizados para el tratamiento de la dislipidemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)^{1,2}. En las últimas dos décadas se han comercializado varios tratamientos no estatinicos para la reducción de los lípidos. El estudio IMPROVE-IT demostró que en pacientes de alto riesgo tras síndrome coronario agudo, se podía conseguir no solo una reducción de los niveles de c-LDL, sino también una reducción y mejora de los eventos cardiovasculares con la utilización de ezetimiba asociada a dosis máximas toleradas de una estatina (simvastatina 40mg)³. En 2015, se introdujeron los inhibidores de la proteína PCSK9. Los ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES demostraron la eficacia de los anticuerpos monoclonales humanos evolocumab y alirocumab en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular tratados con dosis máximas toleradas de estatinas^{4,5}. De forma muy reciente, se han publicado dos ensayos de fase 3 con un silenciador del RNA mensajero, el inclisiran, que inhibe PCSK9: se trata de los estudios ORION 10 y 11 que han demostrado reducir un 50% los niveles de c-LDL con la administración subcutánea de este fármaco cada seis meses⁶.

El ácido bempedoico es una molécula pequeña, de administración oral, que es novedosa por ser la primera en su clase, que inhibe la biosíntesis del colesterol y, por lo tanto, disminuye las concentraciones de colesterol plasmático. En el mes de febrero 2020 se aprobó su utilización en EE. UU., solo o combinado con ezetimiba a dosis fija. En esta revisión se describen las diferentes fases del desarrollo de la molécula (fig. 1).

Estudios preclínicos

En estudios preclínicos, el ácido bempedoico, también conocido como ETC-1002, disminuyó la síntesis de esteroles y ácidos grasos mediante la inhibición de la activación de ATP citrato liasa (ACL) y AMP proteinkinasa (AMPK)⁷. Los estudios en animales han demostrado que el ácido bempedoico es eficaz en la reducción de los niveles de

c-LDL, triglicéridos, glucosa plasmática y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP). En modelos de ratón, redujo la adiposidad visceral, las citocinas y quimiocinas proinflamatorias, así como el tamaño de la placa aterosclerótica⁸. El ácido bempedoico es un profármaco que es activado por la enzima acil-CoA sintetasa de cadena muy larga (ACSVL1) para producir los efectos posteriores de inhibición del ACL⁹. ACSVL1 está ausente en el músculo esquelético y es predominantemente activo en el hígado, proporcionando una base mecanicista para evitar posiblemente la miotoxicidad, problema especialmente asociado al tratamiento con estatinas de alta intensidad.

Eficacia clínica

Ensayos clínicos de fase II

Diez ensayos clínicos de fase I, resumidos en la [tabla 1](#), I investigaron la seguridad y eficacia del ácido bempedoico.

Todos los estudios de fase II se realizaron en pacientes con hipercolesterolemia. También se efectuaron estudios en subpoblaciones específicas entre las que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a las estatinas, hipertensión arterial, pacientes tratados con dosis bajas de estatinas de alta intensidad, pacientes a los que se coadministró ezetimiba e incluso pacientes en tratamiento con evolocumab.

La eficacia del tratamiento combinado con ácido bempedoico, ezetimiba y atorvastatina se estudió en un ensayo de fase II, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con hipercolesterolemia. Los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento combinado de 6 semanas con 180 mg de ácido bempedoico, 10 mg de ezetimiba y 20 mg de atorvastatina una vez al día (n=43) o placebo (n=20). Los niveles de c-LDL se redujeron en un 63,6% en la semana 6 en el grupo de tratamiento combinado en comparación con una reducción de 3,1% en el grupo de placebo (p<0,01). En comparación con placebo, el tratamiento combinado también se asoció con reducciones significativas (p<0,01) en el c-no HDL, colesterol total, apolipoproteína B (apoB), h-CRP y triglicéridos, pero no en el c-HDL¹⁰. El tratamiento con 120 o 180 mg de ácido bempedoico una vez al día solo o combinado con ezetimiba se asoció con mayores reducciones en el c-LDL que ezetimiba solo en pacientes con hipercolesterolemia con y sin intolerancia a las estatinas en un ensayo de fase IIb doble ciego (NCT01941836)¹¹.

Los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento de 12 semanas con ácido bempedoico 120 mg (n=100) o 180 mg (n=100) una vez al día, ezetimiba 10 mg (n=99), ácido bempedoico 120 mg combinado con ezetimiba 10 mg (n=26), o ácido bempedoico 180 mg combinado con ezetimiba 10 mg (n=24). El ácido bempedoico 120 mg/día más ezetimiba y el ácido bempedoico 180 mg/día más ezetimiba redujeron los niveles de c-LDL desde el inicio hasta la semana 12 en un 43,1% y 47,7%, respectivamente, en comparación con las reducciones del 21,2% y 30,1% con ezetimiba y ácido bempedoico 180 mg/día solo (p<0,0001) para ambos y 27,5% con ácido bempedoico 120 mg/día (p≤0,01). El efecto del tratamiento con ácido bempedoico más ezetimiba se aproximó a la suma de los efectos individuales de los dos fármacos. Las reducciones en el c-LDL asociadas al tratamiento con ácido bempedoico fueron similares en pacientes intolerantes y tolerantes a las estatinas.

La adición de 180 mg de ácido bempedoico una vez al día al tratamiento de base de 420 mg/3,5 ml de evolocumab subcutáneo una vez al mes redujo significativamente el c-LDL desde el inicio en el mes 2 en comparación con placebo (-27,5% frente a +2,8%; p<0,001) en pacientes con c-LDL elevado en un ensayo de fase II doble ciego controlado con placebo (NCT03193047)¹². Después de un período de detección/lavado de un mes y medio en el que se suspendieron todos los fármacos modificadores de lípidos y suplementos nutricionales, los pacientes elegibles (c-LDL ≥ 160 mg/dL) entraron en un período de estabilización de 3 meses en el que recibieron evolocumab 420 subcutáneo una vez al mes. Aquellos con c-LDL ≥ 70 mg/dL al final de 3 meses de tratamiento con evolocumab fueron luego aleatorizados para agregar ácido bempedoico (n=28) o placebo (n=31) durante 2 meses. La media de c-LDL al entrar en la fase de doble ciego fue de 103 mg/dL el c-LDL se redujo a los dos meses un

HITOS EN EL DESARROLLO DEL ÁCIDO BEMPEDOICO

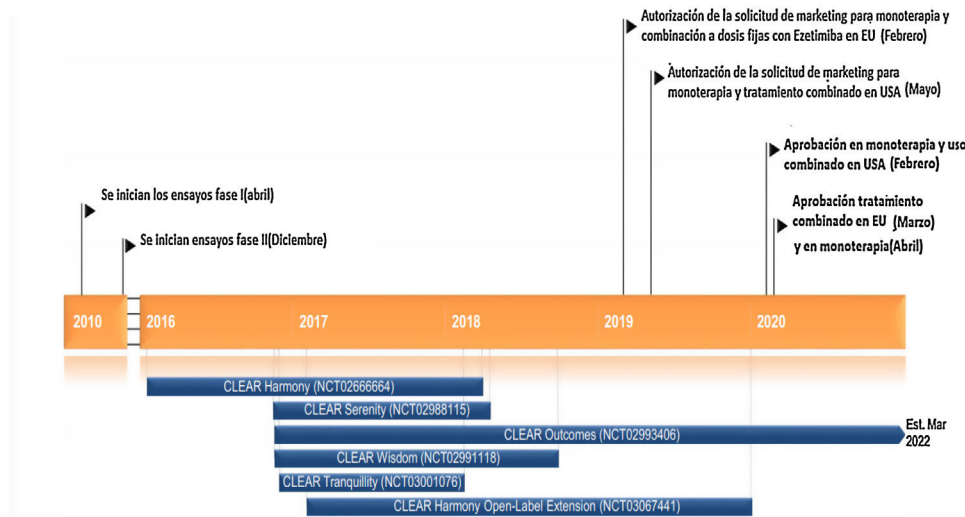


Figura 1 Hitos en el desarrollo del ácido bempedoico.

27,9% en el grupo tratado con la asociación de evolocumab y ácido bempedoico 180 mg frente al evolocumab solo.

Se diseñó un ensayo de búsqueda de dosis de fase II, doble ciego (NCT01751984), para caracterizar la magnitud de la reducción del c-LDL con el aumento de la dosis de ácido bempedoico y para ayudar a seleccionar las dosis óptimas para estudios posteriores. Los pacientes con hipercolesterolemia y antecedentes de intolerancia a las estatinas fueron aleatorizados a un tratamiento de 8 semanas con ácido bempedoico 60 mg/día durante 2 semanas y luego se incrementó a intervalos de 2 semanas a 120, luego 180 y luego 240 mg/día al día (n = 37) o placebo (n = 19). El ácido bempedoico redujo el

c-LDL desde el inicio hasta la semana 8 en un 32% en comparación con una reducción del 3,3% con placebo ($p \leq 0,0001$). El ácido bempedoico también se asoció con reducciones significativas en los niveles de colesterol-no HDL (c-no HDL), colesterol total, apoB y hs-CRP en comparación con el placebo ($p \leq 0,0019$)¹³.

La eficacia del ácido bempedoico como tratamiento para la hipercolesterolemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se evaluó en un ensayo de fase II doble ciego (NCT01607294). Después de suspender todos los fármacos antidiabéticos y antilipídicos, los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento de 4 semanas con 80 mg/día de ácido bempedoico durante 2 semanas, seguido de 120 mg/día durante 2 semanas (n = 30) o placebo (n = 30) durante 4 semanas. El ácido bempedoico redujo los niveles medios de c-LDL en un 42,9% en comparación con una reducción del 4% en el grupo de placebo el día 29 ($p < 0,0001$). También se observaron reducciones significativas en el c-no HDL, colesterol total y hs-CRP en los receptores de ácido bempedoico frente a placebo ($p \leq 0,0011$). El tratamiento con ácido bempedoico no se asoció con un empeoramiento del control glucémico¹⁴.

Un ensayo doble ciego con rango de dosis evaluó la eficacia del ácido bempedoico en pacientes con hipercolesterolemia (NCT01262638). Los pacientes fueron asignados al azar a un tratamiento de 12 semanas con ácido bempedoico 40 mg (n = 45), 80 mg (n = 44) o 120 mg/día (n = 44) o placebo

(n = 44). El ácido bempedoico 40, 80 y 120 mg/día redujo los niveles medios de c-LDL en un 17,9%, 25,0% y 26,6%, respectivamente, en comparación con una reducción del 2,1% en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$) frente a todas las dosis de ácido bempedoico. El ácido bempedoico también redujo los niveles de C-no HDL, apoB y C-LDL en comparación con el placebo (todas las $p < 0,0001$) de una manera dosis-dependiente¹⁵.

En resumen se puede afirmar que el ácido bempedoico solo o combinado demostró su eficacia hipolipemiente y su seguridad en los estudios fase 2 en pacientes con diferentes perfiles clínicos similares a los que se tratan a diario en clínica.

Ensayos clínicos de fase III

Los ensayos clínicos de fase III con ácido bempedoico que ya han concluido se han centrado en los efectos de este fármaco en comparación con el placebo sobre el metabolismo lipídico. Su objetivo principal ha sido la disminución de las concentraciones de c-LDL en la semana 12 de tratamiento. Actualmente se encuentra en curso el ensayo Clear Outcomes dirigido a valorar su efecto sobre la ECVA. Los ensayos clínicos en fase III, que se describen a continuación, se resumen en la [tabla 2](#).

Entre los ensayos sobre metabolismo lipídico, se encuentra el *CLEAR Harmony* (NCT02666664)¹⁶, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración, realizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o con ECVA, que seguían tratamiento con estatinas a las dosis máximas toleradas. A las 12 semanas de haber asociado ácido bempedoico, 180 mg una vez al día, el c-LDL disminuyó un 16,5% (n = 1488), mientras que el placebo (n = 742) lo aumentó escasamente (1,6%) ($p < 0,001$). Tras 24 semanas de tratamiento el cambio en el

c-LDL con ácido bempedoico y con placebo fue de -14,9% y +1,9%, y en la semana 52, de -12,6% y +1,0%, respectivamente. A lo largo del estudio, el ácido bempedoico también

Tabla 1 Ensayos de fase II con ácido bempedoico

Población	N	Duración	Dosis	Reducción LDL-C (%)	REF
Hipercolesterolemia	177 (133 AB vs. 44 placebo)	12 semanas	AB 40, 80, 120 mg	18, 25, 27%	NCT01262638
Hipercolesterolemia + diabetes mellitus	60 (AB vs. 30 placebo)	4 semanas	AB 80, 120 mg	25% corregido placebo 43% AB (39% corregido placebo)	NCT01607294
Hipercolesterolemia + intolerancia estatina	56 (37 AB vs. 19 placebo)	8 semana	AB 60, 120, 180, 240 mg	32% (29% corregido placebo)	NCT01751984
Hipercolesterolemia + atorvastatina 10 mg	54 (42 AB vs. 16 placebo)	8 semanas	AB con escalamiento de dosis c/8 semanas 60, 120, 180, 240 mg + ATV 10 mg	22%	NCT01779453
Hipercolesterolemia con o sin intolerancia estatinas vs. ezetimiba	349 (249 AB vs. 100 placebo)	12 semana	AB 120 AB 180 mg AB 120 + eze 10 AB 180 + eze 10	27% 30% 43% 48%	NCT01941836
Hipercolesterolemia + HTA	143	6 semanas	AB 180 mg	21% (ajustado placebo 24%)	NCT02072161
Hipercolesterolemia + atorvastatina 80 mg	68 (45 AB, 23 placebo)	4 semanas	AB 180 + ATV 80 mg	13% (22% ajustado)	NCT02178098
Hipercolesterolemia y tratamiento estable estatina	134 (88 AB, 46 placebo)	12 semanas	AB 120, 180 mg	24% (20% ajustado)	NCT02659397
Hipercolesterolemia + estatina + ezetimiba	63	6 semanas	AB 180 + eze 10 + ATV 20		NCT0313047
Hipercolesterolemia + evolocumab	58	8 semanas	AB 180 + evolocumab 420 mg		NCT03531905

se asoció a un descenso significativo de otras variables aterogénicas en comparación con el placebo, incluyendo el colesterol total, el c-no HDL, la apoB y la hs-CRP. Los datos de seguridad de este estudio se recogieron en un estudio abierto de extensión con una duración de 78 semanas y en el que se incluyen 1300 participantes, se trata del estudio *CLEAR Harmony Ole* (NCT03067441)¹⁷. En dicho estudio, cuyos resultados fueron presentados recientemente en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁸, se observó que la eficacia hipocolesterolemizante se mantenía a largo plazo con unos datos de seguridad similares a los obtenidos en el estudio *Clear Harmony* y a los del programa global de ensayos de fase III con ácido bempedoico.

El *CLEAR Wisdom* (NCT02991118)¹⁹ es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, de 52 semanas de duración. Se incluyeron pacientes de alto riesgo cardiovascular que seguían un tratamiento con estatinas a las dosis máximas toleradas a los que se asoció ácido bempedoico, 180 mg/día (n = 552) o placebo (n = 257). El c-LDL disminuyó un 15,1% y

un 12,1% con ácido bempedoico, en las semanas 12 y 24, respectivamente, mientras que con placebo (n = 257), aumentó un 2,4% y un 2,7% (p < 0,001 en ambos periodos). También se observaron descensos significativos del colesterol total, c-LDL y la apoB (p < 0,001) que se mantuvieron hasta la semana 52. La hs-CRP había disminuido significativamente en la semana 12.

En el ensayo clínico doble ciego *CLEAR Serenity* (NCT02988115)²⁰, de 24 semanas de duración, se incluyeron pacientes con historia de intolerancia al menos a 2 estatinas, que fueron tratados con ácido bempedoico, 180 mg/día (n = 234) o con placebo (n = 111). A la semana 12 de tratamiento, el c-LDL había disminuido un 23,6% y un 1,3%, respectivamente (p < 0,001). Como en los ensayos que se han descrito previamente, el ácido bempedoico también disminuyó significativamente el colesterol total, el c-LDL, la apoB y la Hs-CRP en comparación con el placebo (p < 0,001 en todas las variables), tanto en la semana 12, como en la semana 24. No se observaron diferencias significativas con

Tabla 2 Ensayos de fase III con ácido bempedoico

Población	N	Duración	Dosis	Disminución del c-LDL	Referencia
ECVA y/o HF en Tx con dosis máxima tolerada de estatinas y un c-LDL $\geq$ 70 mg/dL	1487 AB 742 PCB	24 semanas	AB 180 mg/día	20%	CLEAR HARMONY (NCT02666664)
ECVA y/o HF en Tx con dosis máxima tolerada de estatinas y un c-LDL $\geq$ 70 mg/dL	1300 AB	78 semanas	AB 180 mg/día	En curso	CLEAR HARMONY OLE (NCT03067441)
ECVA y/o HF en Tx con dosis máxima tolerada de estatinas y un c-LDL $\geq$ 100 mg/dL	552 AB 257 PCB	52 semanas	AB 180 mg/día	15,1%	CLEAR WISDOM (NCT02991118)
c-LDL $\geq$ 130 mg/dL e intolerancia a $\geq$ 2 estatinas y necesidad de Tx hipolipemiente en prevención 1. ^a o 2. ^a de la ECVA	345 aleatorizados 2/1 a AB y PCB	24 semanas	AB 180 mg/día	23,6%	CLEAR SERENITY (NCT02988115)
Intolerancia a estatina o sin Tx con estatinas o a dosis bajas, con un c-LDL $\geq$ 100 mg/dL	181 AB 88 PCB	24 semanas	AB 180 mg/día	29%	CLEAR TRANQUILITY (NCT03001076)
ECVA e hipercolesterolemia en TX con la dosis máxima tolerada de estatina	108 AB + EZE 55 PCB 110 AB 109 EZE	12 semanas	AB 180 mg/día	AB + EZE 36,2%* AB 17,2%* EZE 23,2%*	(NCT03337308)
ECVA o alto riesgo de padecerla con intolerancia a las estatinas	14302 tratados con AB o PCB	3,5 años	AB 180 mg/día	En curso	(NC T02993406)

AB: ácido bempedoico; ECVA: enfermedad cardiovascular aterotrombótica; Eze: ezetimiba 10 mg/día; HF: hipercolesterolemia familiar; PCB: placebo; Tx: tratamiento.

* A las 12 semanas de tratamiento.

respecto a los triglicéridos, mientras que ocurrió un ligero descenso del c-HDL, que fue del 5,2% y del 0,6%, con ácido bempedoico y con placebo, respectivamente.

El ensayo clínico *CLEAR Tranquility* (NCT03001076)²¹ es un estudio aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración en el que se incluyeron pacientes con intolerancia a las estatinas que seguían un tratamiento hipolipemiente en el que se incluía la ezetimiba. Los pacientes fueron aleatorizados a seguir un tratamiento con ácido bempedoico a la dosis habitual de 180 mg/día (n = 181) o placebo (n = 88), asociados a ezetimiba 10 mg/día. El 44,8% de los pacientes seguían además otros tratamientos hipolipemiantes, la mayoría con dosis bajas de estatinas. En la semana 12 el c-LDL había disminuido un 23,5% en los pacientes tratados con ácido bempedoico y aumentado un 5% en los que recibieron placebo (p < 0,001). Así mismo, el colesterol total, el c-No HDL, la apoB y la Hs-CRP habían disminuido

significativamente en los pacientes tratados con ácido bempedoico, mientras que experimentaron un ligero aumento en el grupo placebo, con diferencias significativas para todas las variables mencionadas (p < 0,001).

En otro ensayo clínico doble ciego, se incluyeron pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo cardiovascular que eran tratados con la dosis máxima tolerada de estatinas. En ellos, se estudiaron los efectos lipídicos de una combinación de ácido bempedoico, 180 mg/día, y ezetimiba, 10 mg/día (n = 108), en comparación con placebo (n = 55) o con ácido bempedoico, 180 mg/día (n = 110) o ezetimiba, 10 mg/día (n = 109), ambos en monoterapia (NCT03337308)²². En los pacientes tratados con la combinación el c-LDL había disminuido un 36,2% tras 12 semanas de tratamiento, en comparación con los pacientes tratados con placebo, en los que aumentó un 1,8% (p < 0,001) (diferencia corregida con el efecto del placebo -38%), y con los pacientes que siguieron

la monoterapia con ácido bempedoico, en los que disminuyó un 17,2% ($p < 0,001$), o con ezetimiba, en los que disminuyó un 23,2% ($p < 0,001$). La combinación de ácido bempedoico y ezetimiba indujo mayores descensos del colesterol total, el c-HDL y la apoB que el placebo ($p < 0,001$), la ezetimiba ($p \leq 0,003$) y el ácido bempedoico ($p < 0,001$). Los cambios en el c-HDL y los triglicéridos fueron escasos con todos los tratamientos. La Hs-CRP disminuyó un 35,1% con la combinación y aumentó un 21,6% con el placebo ($p < 0,001$). En los pacientes tratados con ezetimiba la Hs-CRP disminuyó un 8,2% y en los tratados con ácido bempedoico un 31,9% ($p = 0,002$ y ns en comparación con la combinación, respectivamente).

Con referencia a los efectos del ácido bempedoico sobre la ECVA, actualmente se encuentra en curso el estudio Clear Outcomes (NCT02993406)²³ y tiene prevista su finalización en marzo de 2022. Se trata de un ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo cuyo principal objetivo es valorar el efecto del ácido bempedoico sobre el riesgo de padecer episodios mayores de ECVA. Los pacientes incluidos son intolerantes a estatinas, que ya han padecido una ECVA o que tienen un alto riesgo de padecerla y mantienen un c-LDL ≥ 100 mg/dl a pesar de la terapia hipolipemiente de acuerdo con las guías de prevención cardiovascular a la dosis máxima tolerada. El de pacientes incluidos es de 14.014 y han sido aleatorizados a ácido bempedoico, 180 mg/día, o el placebo. La variable principal es el tiempo transcurrido hasta la aparición de un primer episodio de enfermedad cardiovascular grave, incluyendo la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, el ictus no mortal y la revascularización coronaria. El ensayo continuará hasta que 1620 pacientes experimenten un episodio de enfermedad cardiovascular incluido en la variable principal, con un mínimo de 810 episodios y una duración mínima del tratamiento de 36 meses, con una exposición mediana proyectada al tratamiento de 42 meses. El estudio Clear Outcomes pretende determinar si el ácido bempedoico a dosis de 180 mg/día previene la ECVA en pacientes de alto riesgo con hipercolesterolemia e intolerancia a las estatinas.

Seguridad

Los datos de los ensayos de fase II y III han demostrado que el ácido bempedoico tiene un perfil de seguridad favorable, sin que se observaran diferencias significativas en la incidencia de síntomas musculares, miopatía, neoplasias, mortalidad u otros efectos adversos graves con respecto al placebo²⁴. Cabe destacar que se trata de ensayos con una duración limitada a 52 semanas en los más prolongados, por lo que es necesario tener datos a más largo plazo, como los que van a surgir del estudio *Clear Outcomes*. En los ensayos de fase III descritos en este artículo se ha demostrado que puede ser un fármaco hipocolesteremiante de utilidad en los pacientes que han presentado efectos secundarios musculares relacionados con las estatinas. Ello podría explicarse por el hecho de que el ácido bempedoico es un profármaco que, como se ha comentado, es transformado a su forma activa ETC-1002-CoA por una enzima que únicamente se encuentra en el hígado y no en el tejido muscular, la ACSVL1²⁵. También se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas. En un pequeño porcentaje de pacientes se ha observado un aumento de las concentraciones de ácido úrico y de los

episodios de gota, estos últimos en particular en los pacientes con antecedentes de dicha patología, un efecto que también lo ha mostrado el ácido nicotínico. Por último, a diferencia de las estatinas, el ácido bempedoico no ha mostrado un efecto negativo sobre el metabolismo de la glucosa, ni sobre la aparición de nuevos episodios de diabetes.

Conclusiones

El ácido bempedoico ha demostrado su eficacia en la disminución del c-LDL y otras variables lipídicas aterogénicas, tanto en monoterapia, como asociado a otros fármacos hipolipemiantes y en distintas poblaciones de pacientes; hipercolesterolemia familiar, diabetes, intolerantes a las estatinas y con ECVA. Su principal efecto sobre el metabolismo lipídico es la disminución del colesterol transportado por las lipoproteínas aterogénicas, en particular la disminución del c-LDL. Por término medio, y teniendo en cuenta las variaciones en la respuesta que han sido observadas en los distintos ensayos clínicos, el ácido bempedoico disminuye el c-LDL entre un 16% y un 24%²⁶. En combinación con ezetimiba el ácido bempedoico ha mostrado una disminución del c-LDL del 36,2%²². Cabe destacar la disminución del c-LDL en torno al 62% cuando se combina el ácido bempedoico 180 mg con atorvastatina 20 mg y ezetimiba 10 mg, lo que permitiría alcanzar los objetivos propuestos por las guías de práctica clínica en una mayor proporción de pacientes y, tal vez, disminuir la necesidad de utilizar iPCSK9. Se ha observado que el ácido bempedoico disminuye la Hs-CRP entre un 18 y un 34%, lo que sugiere que tiene efectos antiinflamatorios adicionales, lo que aumentaría su efecto antiaterogénico²⁷, un efecto que ha sido demostrado en los estudios experimentales²⁸. El ácido bempedoico ha demostrado un perfil de seguridad favorable y una mejora de la adherencia al tratamiento. Su eficacia en la prevención de la ECVA se está estudiando en el mencionado ensayo clínico *Clear Outcomes*, el cual también nos aportará también los datos de seguridad a más largo plazo.

Financiación

Este artículo ha sido financiado con una ayuda sin restricciones por Daiichi-Sankyo. El patrocinador no ha intervenido en la elaboración ni en el contenido del mismo, que solo expresa la opinión de los autores.

Conflicto de intereses

Iñaki Lekuona ha impartido conferencias y ha realizado asesorías para Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer y Daiichi-Sankyo. Xavier Pintó ha impartido conferencias y ha realizado asesorías para Amgen, Almirall, Sanofi, Ferrer, Mylan, Daiichi-Sankyo y Rubió.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Tratamiento de las dislipemias y prevención cardiovascular», que cuenta con el patrocinio de Daiichi-Sankyo.

Bibliografía

1. 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. *Circulation*. 2019;e1082–143.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–646.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2387–97.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1713–22.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:2097–107.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al., for the ORION-10 and ORION-11 Investigators*. Two Phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–19.
7. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J. Lipid Res*. 2013;54:134–51.
8. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat. Commun.* 2016;7:13457.
9. Single radiolabeled dose study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [14C]-ETC-1002 (2019). [consultado 12 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627>.
10. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Efficacy and safety of triplet therapy with bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia [abstract no 321]. *J Clin Lipidol*. 2019;13:e55.
11. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10:556–67.
12. McKenney J, MacDougall D, Sterling LR, Kelly S, Rubino J. Lipid lowering with bempedoic acid added to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: a randomized controlled trial [abstract no 323]. *J Clin Lipidol*. 2019;13:e55–6.
13. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015;9:295–304.
14. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:676–83.
15. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1154–62.
16. 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.
17. CLEAR Harmony Ole. [consultado 28 Jun 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT3067441>.
18. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, et al. *Eur Heart J*. 2020;41, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3344>.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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, 2047487319864671.
23. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJP, 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*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>.
24. Wang X, Luo S, Gan X, He C, Huang R. Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Kardiol Pol*. 2019;77:207–16.
25. Nextletol. Package insert. Esperion Therapeutics, Inc; 2020. [consultado 19 Feb 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s.000lbl.pdf.
26. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in Phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;1:e202314, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>.
27. Ruscica M, Tokgozoglul L, Corsini A, Sirtori CR. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. *Atherosclerosis*. 2019;288:146–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>.
28. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30:1–9.