



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>



AZIDO BENPEDOIKOA

AZIDO BENPEDOIKOA EZETIMIBAREKIN

Zalantza asko arrisku kardiobaskularra gutxitzeko dituen onurei buruz

Izen komertziala eta agerpena:

▼ NILEMDO® (AZIDO BENPEDOIKOA)

180 mg; 28 konprimatu pelikulaz estaliak (78,24€)
(DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH)

▼ NUSTENDI® (AZIDO BENPEDOIKOA EZETIMIBAREKIN)

180/10 mg; 28 konprimatu pelikulaz estaliak (78,24€)
(DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientea: Laktosa monohidratoa eta sodio laurilsulfatoa

Medikamentua dispentsatzeko baldintzak: Mediku-errezeta bisatuarekin

Finantzaketa-data: 2023ko iraila

Ebaluazio-data: 2023ko abendua

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Azido benpedoikoa (AB), dela monoterapian dela ezetimibarekin dosi finkoetan konbinaturik, baimenduta dago hiperkolesterolemia primarioa (familiako hiperkolesterolemia heterozigotikoa eta familiakoa ez dena) edo dislipidemia mistoa duten helduetan, dietaren adjuvante gisa:

- estatina batekin konbinatuta edo, bestela, estatina batekin eta lipidoak gutxitzeko beste tratamendu batzuekin batera, gehieneko estatina-dosi onargarriarekin LDL kolesterolari dagokionez helburuak lor ez ditzaketen pazienteen kasuan.
- monoterapian edo lipidoak gutxitzeko beste tratamendu batzuekin batera konbinatuta, estatinekiko intolerantzia duten edo estatinak kontraindikatu dituzten pazienteen kasuan.

Indikazio finantziatuta (bisatuarekin): familiako hiperkolesterolemia heterozigotikoa duten pazienteentzat (FHHe) edo gaixotasun baskular ateroklerotikoa (GBA) duten pazienteentzat, baldin eta gaixotasuna ez bada kontrolatzen gehieneko estatina-dosia + ezetimiba, edo ezetimibarekin bakarrik, estatinekiko intolerantzia edo kontraindikazioa* duten pazienteen kasuan.

Monoterapian egin diren saiakuntza kliniko guztietan, ABak LDL kolesterolaren maila jaitsarazi zuen 12. astean, plazeboarekin alderatuta, bai estatinekiko intolerantzia zuten pazienteetan, bai arrisku kardiobaskular handia zutenetan, estatinekin edo-eta beste hipolipemianta batzuekin konbinatuta.

Arrisku kardiobaskular handia eta hiperlipidemia duten pazienteetan AB+ezetimibaren dosi finkoak konbinatuta nabarmen jaitsi zuen LDL kolesterol maila 12. astean, plazeboarekin konparatuz gero. LDL kolesterolaren batz besteko maila gehiago jaitsi zen konbinatuta erabili zenean, AB monoterapian, ezetimiba monoterapian edo plazeboa erabili zenean baino.

Estatinekiko intolerantzia duten pazienteetan egindako ikerketan (estatinarik gabeko tratamenduetan edo oso dosi baxuekin), ABak plazeboarekin alderatuta, % 1,57ko arrisku-murrizte absolutua eman zuen (% 95eko KT: % 0,47tik -% 2,07ra) MACE-4 aldagai konposatuan (heriotza kardiobaskularra, infartu ez-hilgarria, ictus ez-hilgarria edo birbaskularizazio koronarioa). Tratamenduari AB gehituta gertakari bat saihesteko tratatu beharreko pertsona kopurua (TBK) 64 da (% 95eko KT: 38-211), 3,5 urteko epean. Prebentzio primarioan eta sekundarioan dauden pazienteak sartzeak, beste hipolipemianta batzuk hartzeko aukera emateak eta saiakuntza bertan behera utzi dutenen ehuneko altuak zaildu egiten du emaitzak interpretatzeko lana. Harrigarria da, gainera, azpitaldeak aztertuta, prebentzio primarioan bakarrik atzeman zirela ondorioak (sekundarioan ez) eta estatinarik edo ezetimibarik hartzen ez zuten pazienteetan.

Hauek izan ziren ABarekin egindako saiakuntzetan albo-ondorio ohikoak: hiperurizemia (% 3,8), gorputz-adarretako mina (% 3,1) eta anemia (% 2,5).

Ez dago jakiterik estatina-dosi estandarreko tratamenduetan AB gehitzeak zer-nolako onura klinikoa duen. Beste hipolipemianta batzuekin alderatzeko azterlanik ez dagoenez, eta eskuratutako datuek sorrazten duten ziurgabetasuna handia denez, nekez koka daiteke farmako hau praktika klinikoan.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

Ona da egoera konkretuetarako

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

EZIN DA BALIOETSI: INFORMAZIO URRIEGIA

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke lehen mailako Farmazialariei edo MIEZ-en. Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Gaztela eta Leon, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIOA^{17,19}

Hiperkolesterolemia primarioa (familiako hiperkolesterolemia heterozigotikoa (FHHe) eta familiakoa ez dena) edo dislipidemia mistoa duten helduentzat baimendua, dietaren adjubante gisa:

- estatina batekin konbinatuta edo estatina batekin eta lipidoak gutxitzeko beste tratamendu batzuekin batera, gehieneko estatina-dosi onargarriarekin LDL kolesterolari dagokionez helburuak lor ez ditzaketen pazienteen kasuan.
- monoterapien edo lipidoak gutxitzeko beste tratamendu batzuekin batera konbinatuta, estatinekiko intolerantzia duten edo estatina bat kontraindikaturia duten pazienteen kasuan.

Finantzatua bisatuarekin:

FHHe duten pazienteentzat edo gaixotasun baskular ateroklerotikoa (GBA) duten pazienteentzat, baldin eta gaixotasuna ez bada kontrolatzen gehieneko estatina-dosia + ezetimiba edo ezetimibarekin bakarrik, estatinekiko intolerantzia* edo kontraindikazioa duten pazienteen kasuan.

EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA^{17,19}

ATP-zitrato liasa inhibitzen du, kolesterolen sintesia hartzten duen entzima, alegia.

ABaren dosi gomendatua: 180 mg/eguneko edo 180/10 mg/eguneko AB+ezetimiba konbinazioarentzat. Konprimatuak osorik irentsi behar dira, bakarrik edo janariarekin batera.

Pazienteari sinbastatinarekin batera administratu behar bazaio, haren dosia jaitsi egin behar da, 20 mg/eguneko (40 mg/eguneko hiperkolesterolemia larria eta konplikazio kardiobaskularrak izateko arrisku handia dutenen kasuan), izan ere, ABak areagotu egiten ditu sinbastatinaren espozisioa.

AB+ezetimiba administratu behar da behazun-azidoen bahitzaila den zerbait hartu baino gutxienez 2 ordu lehenago edo 4 ordu beranduago.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁰⁻²⁴

AB ez da beste hipolipemianta batzuekin alderatu.

ABak monoterapien duen eraginkortasuna ebaluatzeko, III. faseko lau ausazko saiakuntza kliniko (ASK) multizentriko egin ziren, plazeboarekin kontrolatuta. AB+ezetimibaren dosi finkoekin egindako konbinazioen eraginkortasuna ebaluatzeko, ASK batean lau talde paraleloekin egin zen.

ABarekin egindako lau ASKetan 3.623 paziente helduk hartu zuten parte (2.425ek hartu zuten AB). Bi ASKetan arrisku kardiobaskular handia (FHHe edo GBA) izanik, estatinaren gehieneko dosi onargarriak hartzen zituzten pazienteak sartu ziren. Beste bietan, estatinak onartzen ez zituzten pazienteak sartu ziren (estatarik gabe edo hasierako dosirik baxuena onartzen zutenak, beste hipolipemianta batzuekin edo gabe). Saiakuntzan sartutako pazienteek LDL kolesterola ≥ 70 mg/dL zuten (2. astean edo hasierako astean). Emaizaren aldagai nagusia izan zen, plazeboarekin alderatuta, 12 astetara LDL kolesterolaren batez bestekoa jaistea. Arrisku kardiobaskular handia izanik estatinaren gehieneko dosiarekin tratatutako pazienteekin egindako saiakuntzetan, ABak nabarmen jaitsarazi zuen LDL kolesterola, plazeboarekin alderatuta: batez besteko ehunekoaren jaitsieran izandako aldeak: -% 18,1 (% 95eko KT: -% 16,1etik -% 20ra) eta -% 17,4 (% 95eko KT: -% 13,9tik -% 21era). Estatinetikiko intolerantzia zuten pazienteak sartutako saiakuntzetan, plazeboarekin alderatuta, aldea -% 21,4koa izan zen (% 95eko KT: -% 17,7tik -% 25,1era) eta -% 28,35 (% 95eko KT: -% 22,53tik -% 34,38ra). Bi ikerketetan jaitsierak nabarmenak izan ziren ($p < 0,001$).

AB+ezetimibaren dosi finkoak konbinatuta egindako ASKetan arrisku kardiobaskular handia eta hiperlipidemia zuten 382 paziente sartu ziren (81 paziente kanpoan utzi ziren, irregulartasunak zirela eta).

LDL kolesterolaren batez besteko jaitsiera kasu guztietan handiagoa izan zen konbinazioarekin, AB bakarrik hartuta baino, aldea: -% 19 (% 95eko KT: -% 26,1etik -% 11,9ra); ezetimiba bakarrik hartuta, aldea: -% 13,1 (% 95eko KT: -% 19,7etik -% 6,5era); plazeboarekin alderatuta, aldea -% 38 (% 95eko KT: -% 46,5etik -% 29,6ra).

Baimena eman ondoren, **ikerlan** bat argitaratu da, estatinekiko intolerantzia duten pazienteetan gertakari kardiobaskularrak murrizteko ABaren eraginkortasuna ebaluatzen duena, oinarriko tratamenduetan gain egunean 180 mg hartuta vs plazeboa alderatuta. Ikerketan 13.970 paziente sartu ziren, arrisku kardiobaskularreko faktoreak zituztenak (% 30) edo aurretik gertakari kardiobaskularren bat jasandakoak (% 70), guztiak ere, pazienteak berak aitortuta, estatinekiko intolerantziaren bat zutenak (% 22k estatina-dosi oso txikiak hartzen zituzten). Aldagai nagusia: MACE-4 (heriotza kardiobaskularra, infartu ez-hilgarria, ictus ez-hilgarria edo birbaskularizazio koronarioa). Emaizta garrantzitsuenak honako hauek izan ziren:

- % 1,57ko AMA (% 95eko KT: 0,47-2,07) MACE-4 aldagai konposatua, TBK 64, (% 95eko KT: 38-211), 3,5 urteko epean.
- Hilketaren kardiobaskularra ez zuen murriztu, eta globala ere ez. Iktusak (hilgarriak edo ez-hilgarriak) ere ez.

Prebentzio primarioan eta sekundarioan dauden pazienteak sartzeak, beste hipolipemianta batzuk hartzeko aukera emateak (estatina dosi

txikiak barne) eta saiakuntza bertan behera utzi dutenen ehuneko altuak, zaildu egiten du emaitzak interpretatzeko lana. Gainera, azpitaldeen analisiak erakusten du eragina handiagoa dela prebentzio primarioan dauden artean prebentzio sekundarioan dauden artean baino (p interakzioa: 0,03), eta estatina hartzen ez zuten artean, hartzen zuten artean baino.

SEGURTASUNA²⁰

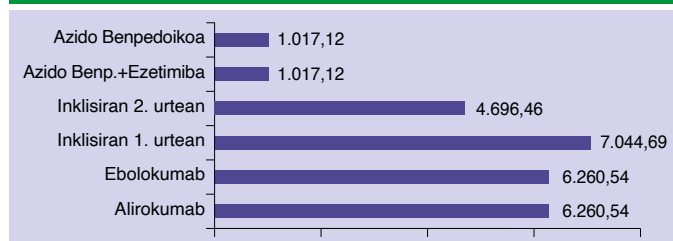
Hauek izan ziren ABaren ondorio kaltegarri ohikoenak: hiperurizemia (% 3,8), gorputz-adarretako mina (% 3,1) eta anemia (% 2,5).

AB kontraindikaturia dago haundunaldian eta edoskitzaroan. Ugaltzeko adinean dauden emakumeek metodo antikonzeptibo eraginkorrek erabili behar dituzte.

Tratamendua hasterakoan, gibelaren funtzioa ebaluatzeko probak egin behar dira, eta tratamendua utzi egin behar da baldin eta transaminasak normaltasunaren goiko muga (NMG) baino 3 aldiz handiagoak badira eta horrela segitzen badute. Orobat eten behar da tratamendua (eta pazienteak aldi berean hartzen ari den beste edozein estatina ere utzi) baldin eta pazienteak miopatia badu CPK $> 10 \times$ NMG gairidzeagatik, edo hiperurizemia badu hezueri-sintomekin batera.

Giltzurrun-gutxiegitasun larria duten pazienteen gaineko datu gutxi dago, eta ez da aztertu giltzurrunetako gaixotasun terminala dutelako dialisian dabilzaten artean. Ez da gomendatzen gibekeko gutxiegitasun ertaina edo larria denean.

TRATAMENDUAREN KOSTUA URTEKO (€)



Alirokumaba, ebolokumaba eta inklisirana ospitalean dispentsatzekoak dira.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Hautazko tratamendu farmakologikoa, prebentzio primarioan nahiz sekundarioan, estatinak dira. Terapi hipolipemiantean aldaketak egin aurretik, terapia hobetzeko atxikidurak duen garrantzia azpimarratu behar da. Estatinetikiko intolerantzia dokumentatuta dagoenean edo estatinek ez denean helburu terapeutikoa lortzen, ezetimiba erabil daiteke estatinekin konbinatuta LDL kolesterola are gehiago jaistea lortzen da, nahiz eta prebentzio primarioan eta monoterapien ez den frogatu morbi-mortalitate kardiobaskularra murrizten duenik.

ABak LDL kolesterola jaisteko duen efektu apala da; eraginkorra da ordea, morbi-mortalitate kardiobaskularra murrizteko arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen artean, baldin eta estatina tratamendurik ez badute edo oso dosi txikiak hartzen badituzte; horien artean TBK-64, 3,5 urteko epean. Ez da frogatu hilketaren guztira edo kardiobaskularrean efekturik duenik, ez eta ictusak murrizten ere. Prebentzio primarioan eta sekundarioan dauden pazienteak sartzeak, beste hipolipemianta batzuk hartzeko aukera emateak (estatina dosi oso txikiak barne) eta saiakuntza bertan behera utzi dutenen ehuneko altuak zaildu egiten du emaitzak interpretatzeko lana. Gainera, azpitaldeei erreparatu ikusitako emaitzek zalantza jartzen dute ikerketaren barne-baliozkotasuna: prebentzio primarioan soilik ikusi dira efektuak (sekundarioan ez) eta estatinarik edo ezetimibarik hartzen ez duten pazienteetan. Ez dago jakiterik estatina-dosi estandarreko tratamenduetan AB gehitzeak zer-nolako onura klinikoa duen.

ABaren finantzaketa iPCSK9 inhibitzaileen (alirokumaba eta ebolokumaba) eta inklisiranen finantzaketaren antzekoa da. AB (bakarrik edo ezetimibarekin hartuta) lortutako LDL kolesterolaren jaitsiera dezente apalagoa da iPCSK9 inhibitzaileen edo inklisiranen ikerketetan ikusitakoa baino, nahiz eta ez dagoen farmako horiek zuzenean ABarekin konparatzen duen ikerlanik.

Eskuragarri ditugun datuek sorrarazten duten ziurgabetasunarekin nekez koka daiteke farmako hau praktikan.

* Estatinetikiko intolerantzia.

Erreferentzia bibliografiko guztiak hemen daude eskuragarri:
Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido bempedoico (Nilemdo®) y ácido bempedoico con zetimiba (Nustendi®) en hipercolesterolemia (IPT, 38/2022. V1/12052022)



Informe de evaluación completo:

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



ACIDO BEMPEDOICO

ACIDO BEMPEDOICO CON EZETIMIBA

Muchas dudas sobre el beneficio en disminución del riesgo cardiovascular

Nombre comercial y presentación:

▼ NILEMDO® (ÁCIDO BEMPEDOICO)

180 mg; 28 comp recubiertos (78,24€)
(DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH)

▼ NUSTENDI®

(Ácido Bempedoico con ezetimiba)

180/10 mg; 28 comp recubiertos (78,24€)
(DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH)

Excipiente declaración obligatoria: lactosa monohidrato y laurilsulfato de sodio

Condiciones de dispensación: Receta médica con visado

Fecha de financiación: Septiembre 2023

Fecha de evaluación: Diciembre 2023

Procedimiento de autorización: Centralizado

El ácido bempedoico (AB) en monoterapia o en combinación a dosis fijas con ezetimiba está autorizado 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 (visado): pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) o pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA), en ambos casos 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 en monoterapia, AB redujo el nivel de C-LDL en la semana 12 en comparación con placebo, tanto en los pacientes intolerantes a estatinas como en los de alto riesgo cardiovascular (CV) en combinación con estatinas y/u otros hipolipemiantes.

La combinación a dosis fijas de AB/ezetimiba en pacientes con alto riesgo CV e hiperlipidemia redujo significativamente el C-LDL en la semana 12 comparado con placebo. La reducción media del C-LDL fue mayor para la combinación que para AB en monoterapia o para ezetimiba en monoterapia o placebo.

En un estudio en pacientes intolerantes a estatinas (sin tratamiento con estatinas o a dosis muy bajas de estas), el AB mostró frente a placebo una RAR del 1,57% (IC95%: 0,47% a -2,07%) en la variable compuesta MACE-4 (muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria). El NNT para evitar un evento añadiendo AB al tratamiento es de 64 pacientes (IC95%: 38 a 211) a los 3,5 años. El hecho de incluir pacientes en prevención primaria y secundaria, permitirles tomar otros hipolipemiantes, así como el alto porcentaje de abandonos, dificulta mucho la interpretación de sus resultados. Resulta sorprendente además que, en el análisis de subgrupos, solo se observó efecto en prevención primaria (no en secundaria) y en los pacientes que no tomaban estatina o ezetimiba.

Los efectos secundarios de AB notificados con mayor frecuencia en los ensayos incluyen hiperuricemia (3,8%), dolor en extremidades (3,1%), anemia (2,5%).

El beneficio clínico de añadir AB al tratamiento con estatinas a dosis estándar es desconocido. La falta de estudios comparativos frente a otros hipolipemiantes así como la incertidumbre que generan los datos disponibles hacen difícil posicionar este fármaco en la práctica clínica.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta
en situaciones
concretas

No supone
un avance
terapéutico

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de AP, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

INDICACIÓN^{17,19}

Autorizado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica (HFHe) 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.

Financiado con visado en:

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

MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA^{17,19}

Inhibe a la enzima ATP citrato liasa (ACL), implicada en la síntesis del colesterol.

La dosis recomendada de AB es de 180 mg/día y de 180/10 mg/día en la combinación AB/ezetimiba. Los comprimidos se deben tragar enteros, con o sin alimentos.

Cuando se administra junto con simvastatina, la dosis de ésta se debe limitar a 20 mg/día (40 mg/día en pacientes con hipercolesterolemia grave y riesgo elevado de complicaciones CV), ya que AB aumenta la exposición a simvastatina.

AB/ezetimiba se debe administrar al menos 2 horas antes o 4 después de la toma de un secuestrante de ácidos biliares.

EFICACIA CLÍNICA²⁰⁻²⁴

El AB no se ha comparado con otros hipolipemiantes.

La eficacia de AB en monoterapia se evaluó en cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA), fase 3, multicéntricos, controlados con placebo. La eficacia de la combinación a dosis fijas de AB/ezetimiba se evaluó en un ECA de cuatro grupos paralelos.

En los cuatro ECA con **AB** participaron 3.623 pacientes adultos (2.425 recibieron AB). Dos de los ECA incluyeron pacientes con alto RCV (HFHe o EVA), tratados con dosis máximas toleradas de estatinas. Los otros dos, incluyeron pacientes que no toleraban estatinas (sin estatinas o que solo toleraban la dosis de inicio más baja, con o sin otros hipolipemiantes). Los pacientes incluidos tenían un C-LDL \geq 70 mg/dL (en la semana 2 o basal). La variable principal de resultado fue la media de reducción del C-LDL a las 12 semanas, vs placebo. En los ECA de pacientes con alto RCV tratados con dosis máximas de estatinas, el AB redujo significativamente el C-LDL comparado con placebo: diferencias en % medio de reducción de -18,1% (IC95%: -16,1% a -20%) y -17,4% (IC95%: -13,9% a -21%). En los ensayos que incluían pacientes intolerantes a estatinas, la diferencia vs. placebo fue de -21,4% (IC95%: -17,7% a -25,1%) y -28,35% (IC95%: -22,53% a -34,38%). En ambos estudios las reducciones fueron significativas ($p < 0,001$).

En el ECA de **combinación de dosis fijas de AB/ezetimiba** se incluyeron 382 pacientes con alto RCV e hiperlipidemia (se excluyeron 81 pacientes en el análisis por irregularidades).

La reducción media del C-LDL fue mayor con la combinación que con AB en monoterapia: diferencia -19% (IC95%: -26,1% a -11,9) o con ezetimiba sola: diferencia -13,1% (IC95%: -19,7% a -6,5); o con placebo: diferencia -38% (IC95%: -46,5% a -29,6%).

Con posterioridad a su autorización, se ha publicado un estudio que evalúa la eficacia de AB 180 mg/día día vs. placebo, ambos añadidos al tratamiento de base, en la reducción de eventos CV, en pacientes intolerantes a estatinas. Incluyó 13.970 pacientes, con factores de riesgo CV (30%) o evento CV previo (70%) con algún grado de intolerancia a estatinas declarado por el paciente (22% recibían estatinas a dosis muy bajas). La variable principal fue MACE-4 (muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria). Los resultados más importantes fueron:

- RAR del 1,57% (IC95%: 0,47-2,07) en la variable compuesta MACE-4. NNT 64 (IC95%: 38 a 211), en 3,5 años.
- No redujo la mortalidad CV ni la global. Tampoco la incidencia de ictus (fatal o no fatal).

El hecho de incluir pacientes en prevención 1ª y 2ª, permitirles tomar otros hipolipemiantes (incluidas estatinas a dosis bajas), y el alto porcentaje de abandonos, dificulta mucho la interpretación de sus

resultados. Además, el análisis de subgrupos muestra un efecto mayor en prevención primaria que en secundaria (p interacción: 0.03), mayor en pacientes que no tomaban estatinas, frente a los que sí las tomaban.

SEGURIDAD²⁰

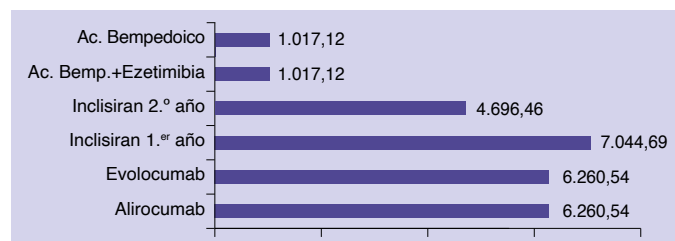
Las reacciones adversas más frecuentes con AB son: hiperuricemia (3,8%), dolor en extremidades (3,1%) y anemia (2,5%).

AB está contraindicado durante el embarazo y lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Se deben realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento y suspenderlo si persiste un aumento de transaminasas >3 veces por encima del LSN. También se debe suspender en caso de miopatía por un nivel de CPK >10 veces por encima del LSN, (así como cualquier estatina que el paciente esté tomando de manera concomitante) y en caso de hiperuricemia acompañada de síntomas de gota.

Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en enfermedad renal terminal en diálisis. No se recomienda en insuficiencia hepática moderada o grave.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO (€)



Alirocumab, evolocumab e inclisiran son de dispensación hospitalaria.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de elección tanto en prevención primaria como en secundaria son las estatinas. Antes de realizar modificaciones en la terapia hipolipemiente, se debe insistir en la adherencia para mejorarla. En caso de intolerancia documentada a estatinas o cuando no se alcance el objetivo terapéutico con éstas, se dispone de ezetimiba que combinada con estatinas, consigue reducciones de C-LDL adicionales, si bien en prevención primaria y en monoterapia no ha demostrado que disminuya la morbimortalidad CV.

AB ha demostrado un efecto modesto en la reducción del C-LDL y eficacia en la reducción de morbilidad CV en pacientes de alto RCV sin tratamiento con estatinas o con dosis muy bajas de éstas, con un NNT de 64 a 3,5 años. No ha demostrado efectos en la mortalidad CV, total, ni en la reducción de ictus. Sin embargo, el hecho de incluir pacientes en prevención 1ª y 2ª, permitirles tomar otros hipolipemiantes (incluidas estatinas a dosis muy bajas), así como el alto porcentaje de abandonos, dificulta mucho la interpretación de sus resultados. Además, algunos resultados observados en los subgrupos ponen en duda la validez interna del estudio: solo se observa efecto en prevención primaria (no en secundaria) y en pacientes que no toman estatina o ezetimiba. El beneficio clínico de añadir AB al tratamiento con estatinas a dosis estándar es desconocido.

La situación en la que está financiado AB es similar a la de los iPCSK9 (alirocumab, evolocumab) e inclisiran. La reducción del C-LDL obtenida por AB (solo o con ezetimiba) es bastante más modesta que la observada en los estudios con iPCSK9 o con inclisiran, aun cuando no existen estudios de comparación directa de AB con dichos fármacos.

La incertidumbre que generan los datos disponibles hacen difícil posicionar este fármaco.

* Intolerancia a estatinas.

Las referencias bibliográficas están disponibles en el [Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido bempedoico \(Nilemdo®\) y ácido bempedoico con zetimiba \(Nustendi®\) en hipercolesterolemia \(IPT, 38/2022. V1/12052022\)](#)