



Xarxa de Unitats de Lípids i Arteriosclerosi

<https://lipidsxula.wixsite.com/website>

APUNT SOBRE EL POSICIONAMENT DEL GRUP D'EXPERTS DE LA XARXA D'UNITATS DE LÍPIDS I ARTERIOSCLEROSI DE CATALUNYA (XULA) SOBRE LA UTILITZACIÓ CLÍNICA DE ÀCID BEMPEDOIC, ICOSAPENT D'ÈTIL i INCLISIRAN

JUNTA DIRECTIVA:

President: Lluís Masana Marín (Hospital Universitari Sant Joan. Reus)

Vicepresidenta: Carolina Guerrero Buitrago (Consorci Sanitari Terrassa)

Secretària: Cristina Soler i Ferrer (Hospital Universitari Santa Caterina. Girona)

Tresorera: Meritxell Royuela i Juncadella (Althaia. Xarxa Assistencial Universitària. Manresa)

Vocals: Maria Urquiza-Padilla (Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona)
Laia Matas Pericas (Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau. Barcelona)
Carlos Jericó Alba (Hospital Universitari Moisès Broggi. Sant Joan D'Espí)

COMITÉ ASSESSOR CIENTÍFIC

- Joan Pedro-Botet Montoya (Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona)
- Xavier Pintó Salas (Hospital Universitari Bellvitge. Hospitalet de Llobregat)
- Lina Badimón Maestro (Centre de Investigació Cardiovascular de Catalunya)
- Emilio Ortega Martínez de Victoria (Hospital Universitari Clínic. Barcelona)
- Núria Alonso Pedrol (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona)

6 DE NOVEMBRE DE 2023



Xarxa de Unitats de Lípids i Arteriosclerosi
<https://lipidsxula.wixsite.com/website>

ICOSAPENT D'ETIL

RESOLUCIÓ MINISTERIAL SOBRE EL FINANÇAMENT D'ICOSAPENT D'ETIL

Indicación autorizada	Situación expediente indicación	Resolución expediente de financiación indicación
<p>Vazkepa está indicado para reducir el riesgo de eventos CV en pacientes adultos tratados con estatinas con alto RCV y TG elevados ($\geq 150 \text{ mg/dL}$) y</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECV establecida, o • Diabetes y, al menos, otros factores de RCV³. 	Resuelto	<p>Sí, con restricción a la indicación autorizada: En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado en prevención secundaria CV para prevención secundaria CV: reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica* con tratamiento optimizado y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-LDL de entre $> 40 \text{ mg/dL}$ y $\leq 100 \text{ mg/dL}$ • TG elevados ($> 150 \text{ mg/dL}$) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas <p>*Enfermedad arteriosclerótica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome coronario agudo (como infarto de miocardio o angina inestable necesitando hospitalización), o 2. Procedimientos de revascularización coronaria u otras arterias 3. Enfermedad coronaria crónica, o 4. ACV isquémico, o 5. Enfermedad arterial periférica.

RESUM DEL POSICIONAMENT DEL GRUP D'EXPERTS DE LA XARXA D'UNITATS DE LÍPIDS I ARTERIOSCLEROSI DE CATALUNYA (XULA)

BREU SINOPSIS DEL PRODUCTE

- ✓ **Mecanisme d'acció:** L'icosapent d'etil (IPE) es una forma altament purificada d'àcid eicosapentaenòic (EPA) esterificat amb etanol que es converteix amb EPA un cop absorbit. Els mecanismes d'acció de l'IPE és per tant el del EPA, però a dosis farmacològiques, amb fets diferencials amb altres àcids grassos n-3 i en concret diferent del docosahexaenòic (DHA). Actua sobre els triglicèrids reduint la seva síntesi, és antiinflamatori i antiagregant al proveir les cèl·lules de prostaglandines i tromboxà de la sèrie 3 en lloc de les de la sèrie 2 derivades de l'àcid araquidònic. També actua com antioxidant.
- ✓ **Eficàcia:** Disminueix els triglicèrids al voltant d'un 20%. No té efectes significatius sobre el C-LDL ni HDL.
- ✓ **Impacte sobre episodis cardiovasculars:** L'estudi Reduce-it va demostrar una reducció dels episodis cardiovasculars d'un 25% (MACE5) i 26% (MACE3) en 4.9 anys de seguiment. En subgrups com en els pacients amb síndrome coronària aguda l'NNT per evitar un episodi és de 11. Aquest efecte va ser independent de l'efecte sobre els triglicèrids.
- ✓ **Efectes secundaris:** L'IPE s'associa a un increment de la fibril·lació auricular (+1.4%) (no acompañada d'ictus embòlic) i d'hemorràgies lleus o moderades (+0.6%)
- ✓ **Administració:** 2 grams d' IPE per via oral cada 12 hores
- ✓ **Impacte econòmic:** Elevat

SITUACIONS CLÍNIQUES EN LES QUE L'ICOSAPENT D'ETIL APORTA UN VALOR FARMACOLÒGIC AFEGIT

Pacients amb malaltia arterioescleròtica (coronaria, cerebral o perifèrica) (MVA) tractats amb estatinas amb un valor de C-LDL inferior a 100 mg/dl i triglicèrids superiors a 150 mg/dl.

L'IPE ha mostrat un clar benefici clínic la indicació esmentada i autoritzada, i que com a mínim hauria de indicarse en alguna de les següents situacions d'alt o molt alt risc cardiovascular:

- a) Síndrome coronària aguda recent (< 2 anys),
- b) MVA recidivant,
- c) Malaltia coronaria multivas,
- d) Malaltia a diversos territoris vasculars (coronari, cerebral, perifèric)
- e) Malaltia vascular perifèrica simptomàtica aïllada.
- f) MVA amb associació amb diabetis,
- g) MVA amb associació amb malaltia renal crònica (estadi 3)
- h) MVA amb associació amb hipercolesterolemia familiar
- i) MVA amb associació amb Lp(a) > 125 nm/L (> 50 mg/dl) .
- j) Hipercolesterolemia familiar sense malaltia cardiovascular estableta però amb risc molt elevat (diabetis o 3 factors de rics clàssic associats).

En pacients amb molt alt risc cardiovascular en els que no s'aconsegueix el control dels diferents factors de risc cardiovascular (hipertensió, C-LDL, diabetis...)

PROPOSTA D'INCLUSIÓ A L'ÍNDEX DE QUALITAT TERAPÈUTICA	
A	Medicaments d'elecció a primera línia
B	Medicaments d'elecció a segona línia o recomanats en un subgrup de pacients
C	Medicaments per a pacients que han exhaustit altres alternatives
D	Medicaments sense valor terapèutic afegit

BIBLIOGRAFIA BÀSICA

- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- Lluís Masana, Cristina Soler. Editors, XULA. Guia clínica sobre el maneig de les dislipèmies per la prevenció cardiovascular. Girona: Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya, 2022. Disponible a: <https://lipidsxula.wixsite.com/website>. ISBN 978-84-09-43261-5
- Armario P, Brotons C, Elosua R et al. Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:85–107.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-188.
- Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021 Sep 7;42:3227–337.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Marx N, Federici M, Schütt K et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
- Franzí Sisó A (coordinadora), Armengol Alegre J, Baena Díez JM et al. Guia de lípids i risc cardiovascular [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021 Disponible a:http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf



Xarxa de Unitats de Lípids i Arteriosclerosi
<https://lipidsxula.wixsite.com/website>

INCLISIRAN

RESOLUCIÓN MINISTERIAL SOBRE EL FINANÇAMENT D'INCLISIRAN

Indicación autorizada	Situación expediente indicación	Resolución expediente de financiación indicación
Leqvio está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL con la dosis máxima de una estatina	Resuelto	<p>Sí, con restricción a la indicación autorizada: Se financia para los siguientes grupos de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none">- pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como c-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas (sola o en combinación con ezetimiba)- pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como c-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas (sola o en combinación con ezetimibe)- cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.

<p>Leqvio está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta sola o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para aquellos para los que las estatinas están contraindicadas.</p>	<p>Resuelto</p>	<p>Sí, con restricción a la indicación autorizada: Se financia para los siguientes grupos de pacientes:</p> <p>pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como c-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas (sola o en combinación con ezetimiba)</p> <p>- pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como c-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas (sola o en combinación con ezetimibe)</p> <p>- cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RESUM DEL POSICIONAMENT DEL GRUP D'EXPERTS DE LA XARXA D'UNITATS DE LÍPIDS I ARTERIOSCLEROSI DE CATALUNYA (XULA)

BREU SINOPSI DEL PRODUCTE

- ✓ **Mecanisme d'acció:** L'Inclisiran es un petit ARN d'interferència (siARN) que bloqueja la traducció del ARNm a la proteïna PCSK9. La disminució de PCSK9 permet el reciclatge del receptors LDL (RLDL) augmentant l'aclariment de les LDL i reduint el C-LDL circulant. La seva acció la fa integrant-se al complex citoplasmàtic RISC, on persisteix durant llarg temps, el que permet espaiar molt la dosificació. El seu efecte és específic a nivell del fetge degut a que la construcció del siARN incorpora la molècula GalNAC que és reconeguda específicament pel receptor de les proteïnes asialitzades que només s'expressa als hepatòcits.
- ✓ **Eficàcia:** Amb dues injeccions subcutànies a l'any redueix les concentracions de C-LDL al voltant de un 50 %. Associat a una estatina d'alta intensitat (rosuvastatina o atorvastatina) s'obtenen reduccions del 75 % i combinat amb ezetimiba i /o bempedòic reduccions superiors al 80 %.
- ✓ **Impacte sobre episodis cardiovasculars:** No hi ha dades sobre l'impacte en episodis cardiovasculars. Un estudi basat en la comunicació d'episodis adversos de un pool de pacients de tres estudis d'eficàcia (Orion 9,10 i 11) suggereix un efecte significatiu dels episodis cardiovasculars (OR: 0.75 en 3 anys aproximadament)
- ✓ **Efectes secundaris:** No hi ha comunicacions de efectes secundaris clínicament remarcables més enllà de reaccions, generalment lleugeres, en el lloc de la punxada.
- ✓ **Administració:** Medicament de prescripció, dispensació i administració hospitalàries. S'administra per via subcutània. La segona dosi als tres mesos de la primera i posteriorment cada 6 mesos.
- ✓ **Impacte econòmic:** Molt elevat (inferior a anticossos)

SITUACIONS CLÍNIQUES EN LES QUE L'INCLISIRAN APORTA UN VALOR FARMACOLÒGIC AFEGIT

La seva acció es reduir les concentracions de PCSK9 i per tant de C-LDL. La seva dosificació aporta adherència, persistència i comoditat pel patient. El seu cost es també un factor a valorar en comparació als anticossos.

Considerem que hauria de tenir les mateixes indicacions que els anticossos anti-PCSK9: pacients amb hipercolesterolemia familiar i pacients en prevenció secundaria o signes inequívocs de lesions ateromatoses per tècniques d'imatge que malgrat el tractament oral optimitzat no arriben als objectiu terapèutics.

Les indicacions actuals de inhibidors de PCSK9 del SCS, haurien de ser revisades i adaptades a les indicacions de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), ja recollides en els IPT d' Evolocumab i Alirocumab i a Catalunya per les guies de la Xarxa de Unitats de Lípids i Arteriosclerosi.

1. Si bé el líndar de C-LDL per la utilització de inhibidors de PCSK9 es de 100 mg/dl, en les situacions següents hauria de ser 70 mg/dl, ja que el nombre de pacients a tractar (NNT) és fins i tot inferior al de pacients amb malaltia cardiovascular arteriosclerosa cronificada amb un C-LDL > 100 mg/dl

- a) Síndrome coronària aguda recent (< 2 anys),
 - b) Malaltia recidivant,
 - c) Malaltia multivas,
 - d) Malaltia a diversos territoris vasculars (coronari, cerebral, perifèric)
 - e) Malaltia vascular perifèrica simptomàtica aïllada
 - f) Presència de diabetis, malaltia renal crònica (estadi 3), hipercolesterolemia familiar o Lp(a) > 125 nm/L (> 50 mg/dl).
2. Estaria especialment indicat a pacients en els que el nombre d'injeccions (24 vs 2) és un problema, la falta de adherència és un risc i la necessitat d'acudir al centre hospitalari cada un o dos mesos a buscar la medicació un inconvenient per l'ús dels anticossos monoclonals.

BIBLIOGRAFIA BÀSICA

- Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J.* 2023 Jan 7;44(2):129-138. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128–39
- Lluís Masana, Cristina Soler. Editors, XULA. Guia clínica sobre el maneig de les dislipèmies per la prevenció cardiovascular. Girona: Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya, 2022. Disponible a: <https://lipidsxula.wixsite.com/website>. ISBN 978-84-09-43261-5
- Armario P, Brotons C, Elosua R et al. Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:85–107.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–188.
- Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021 Sep 7;42:3227–337.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Franzi Sisó A (coordinadora), Armengol Alegre J, Baena Díez JM et al. Guia de lípids i risc cardiovascular [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021 Disponible a:http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5



Xarxa de Unitats de Lípids i Arteriosclerosi
<https://lipidsxula.wixsite.com/website>

ÀCID BEMPEDOIC

RESOLUCIÓ MINISTERIAL SOBRE EL FINANÇAMENT D'ÀCID BEMPEDÒIC

Indicación autorizada	Situación expediente indicación	Resolución expediente de financiación indicación
Nilemdo está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) 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 (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4) o	Resuelto	Sí, con restricción a la indicación autorizada: En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a 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 a 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.
Nilemdo está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta 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.	Resuelto	Sí, con restricción a la indicación autorizada: En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a 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 a 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.

RESOLUCIÓ MINISTERIAL SOBRE EL FINANÇAMENT D'ÀCID BEMPEDÒIC / EZETIMIBA

Indicación autorizada	Situación expediente indicación	Resolución expediente de financiación indicación
Nustendi está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta en pacientes ya tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba, en comprimidos independientes con o sin estatina	Resuelto	Sí, con restricción a la indicación autorizada: En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a 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 a 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.
Nustendi está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta solo en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina y no puedan lograr los objetivos de C-LDL con ezetimiba en monoterapia	Resuelto	Sí, con restricción a la indicación autorizada: En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a 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 a 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.

<p>Nustendi está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta en combinación con una estatina en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina más ezetimiba (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).</p>	Resuelto	Sí, con restricción a la indicación autorizada: En el ámbito del SNS se limita su dispensación, mediante visado, a 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 a 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.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RESUM DEL POSICIONAMENT DEL GRUP D'EXPERTS DE LA XARXA D'UNITATS DE LÍPIDS I ARTERIOSCLEROSI DE CATALUNYA (XULA)

BREU SINOPSI DEL PRODUCTE

- ✓ **Mecanisme d'acció:** Profàrmac que Inhibeix l'ATP citrat liasa, bloquejant parcialment la síntesi de colesterol al fetge de forma específica (el seu activador només s'expressa al fetge). Actua a la mateixa via metabòlica que les estatines.
- ✓ **Eficàcia:** De mitjana redueix el C-LDL un 18 % en presència d'estatines i un 23% en absència d'estatines. Redueix un 21% la Proteïna C reactiva
- ✓ **Impacte sobre episodis cardiovasculars:** L'estudi Clear OT va mostrar un descens de MACE 4 del 13% amb un descens mitjà absolut de C-LDL de 29 mg/dl i relatiu del 21% en 3.5 anys. Valors esperats segons la línia de regressió del Cholesterol Treatment Trialist Collaboration. El que confirma que el descens de C-LDL induït per Ac Bempedòic és de la mateixa qualitat en termes de prevenció cardiovascular que el d'una estatina.

Aquest estudi es va realitzar en pacients incapços de prendre una estatina, si bé un 22% prenien estatines a dosis baixes moderades.

- ✓ **Efectes secundaris:** S'ha de tenir precaució a pacients amb hiperuricèmia important i especialment en els que han tingut episodis de gota. Controlar creatinina i transaminases. Les elevacions de àcid úric i creatinina no manifesten alteracions del filtrat glomerular sinó interaccions amb els transportadors tubulars.
- ✓ **Administració:** Un comprimit al dia per via oral.
- ✓ **Impacte econòmic:** Elevat

SITUACIONS CLÍNIQUES EN LES QUE L'ÀCID BEMPEDÒIC APORTA UN VALOR FARMACOLÒGIC AFEGIT

La reducció de LDL és la que determina el descens d'episodis CV

L'objectiu de la teràpia és reduir la morbi-mortalitat CV mitjançant l'obtenció de les dianes terapèutiques de C-LDL determinades en base a la evidència científica i recomanades internacionalment.

1. A pacients d'alt i molt alt risc* en els que en la planificació terapèutica hipolipemiant per assolir els objectius demandi reduccions superiors al 60 % , com a component de teràpia oral hipocolesterolemiant triple estatina/ezetimiba/bempedòic (que permet reduccions de C-LDL entre el 60 i el 67 % , segons l'estatina). Per exemple, els pacients amb valors basals molt alts (Hipercolesterolemia familiar) o amb uns objectius terapèutics exigents (prevenció secundària de molt alt risc, amb comorbiditats, etc..)
2. A pacients d'alt i molt alt risc en els que no s'obtenen els objectius de C-LDL i prèviament a valorar la utilització de inhibidors de PCSK9.
3. A pacients d'alt i molt alt risc en els que no s'obtenen els objectius de C-LDL amb tractament oral actual optimitzat i no tenen indicació finançada d'inhibidors de PCSK9.

4. A pacients amb intolerància total o parcial a les estatines en les que hi ha indicació de tractament hipolipemiant. L'Àcid Bempedòic en monoteràpia pot reduir un 23% mentre que en combinació amb ezetimiba redueix un 38%. (En aquest subgrup és prioritari)

- *Alt i molt alt risc d'acord amb les definicions de les guies de la Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya , en línia amb les de les Societats Europees de Cardiologia, Arteriosclerosi i el Comitè Interdisciplinari per la Prevenció Vascular.*

PROPOSTA D' INCLUSIÓ A L' ÍNDEX DE QUALITAT FARMACOLÒGICA	
A	Medicaments d'elecció a primera línia
B	Medicaments d'elecció a segona línia o recomanats en un subgrup de pacients
C	Medicaments per a pacients que han exhaustit altres alternatives
D	Medicaments sense valor terapèutic afegit

BIBLIOGRAFIA BÀSICA:

- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
- Lluís Masana, Cristina Soler. Editors, XULA. Guia clínica sobre el maneig de les dislipèmies per la prevenció cardiovascular. Girona: Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya, 2022. Disponible a: <https://lipidsxula.wixsite.com/website>. ISBN 978-84-09-43261-5
- Armario P, Brotons C, Elosua R et al. Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:85–107.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-188.
- Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021 Sep 7;42:3227–337.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Franzi Sisó A (coordinadora), Armengol Alegre J, Baena Díez JM et al. Guia de lípids i risc cardiovascular [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021 Disponible a:http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5