MONOGRAFIA

DR. ANDRÉ ÁRPÁD FALUDI – CRM-SP 38.846

Chefe da Seção Médica de Dislipidemias e Diabetes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutor em Medicina pela FMUSP. Presidente do Departamento de Aterosclerose da SBC - 2016/2017.

MONOGRAFIA

NUSTENDI®
ácido bempedoico - ezetimiba

ÁCIDO BEMPEDOICO

1. Indicação

O ácido bempedoico é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, podendo ser usado em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas hipolipemiantes ou isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes.[1]

2. Mecanismo de ação

O ácido bempedoico é um agente que inibe a atividade da ATP-Citrato Liase (ACL), uma enzima citosólica integral à via de síntese do colesterol que atua em etapa prévia à Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase. Ao inibir a ACL, o ácido bempedoico suprime a síntese do colesterol, desencadeando, assim, a regulação positiva da expressão do receptor de LDL no fígado, resultando em maior depuração de partículas de LDL e redução do LDL-C no sangue.[1]

3. Eficácia do ácido bempedoico 180 mg + ezetimiba 10 mg

A principal corroboração da eficácia da associação de ácido bempedoico 180 mg + ezetimiba 10 mg é fornecida pelo estudo FDC 1002-053, que avaliou a terapia combinada em pacientes com hipercolesterolemia e alto risco de Doença Cardiovascular (DCV) recebendo terapia com estatina na dose máxima tolerada.[1] Os resultados mostraram que reduziu significativamente, em 12 semanas, o LDL-C em 38% quando comparado ao grupo tratado com placebo.[1]

4. Informações de segurança

Nos ensaios clínicos de fases 2 e 3, o ácido bempedoico reduziu significativamente os níveis de lipoproteínas aterogênicas e Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (hsCRP) e foi associado a um baixo risco de Eventos Adversos (EAs) tipicamente associados às estatinas, como sintomas relacionados aos músculos e diabetes *mellitus* de início recente.[1]

5. Reduções estimadas com ácido bempedoico associado a outras terapias hipolipemiantes

Dados dos estudos CLEAR Tranquility e CLEAR Serenity demonstram a capacidade do ácido bempedoico de atuar como inibidor de síntese de colesterol e de proporcionar reduções clinicamente significativas de LDL-C.[1] Nos estudos de fase 3, o ácido bempedoico resultou em alterações percentuais em relação ao período basal de -21,4% a -28,5% em comparação com o placebo, quando administrado com outras terapias hipolipemiantes, inclusive ezetimiba ou sozinho, e de -17,4% a -18,1% em comparação ao placebo quando administrado com uma estatina máxima tolerada.[1]

SUMÁRIO

Introdução 3
1. Apresentação 3
2. Ácido bempedoico: mecanismo de ação e metabolismo 4
3. Programa CLEAR 5
4. Características do medicamento..... 18
5. Conclusões 18
6. Referências bibliográficas..... 19

INTRODUÇÃO

Cenário da aterosclerose no Brasil

A Doença Arterial Coronariana (DAC) foi a principal causa de morte no Brasil na última década, entre homens e mulheres.[2]

O principal fator de risco independente para DAC é o alto nível de LDL – valores acima de 100 mg/dL podem aumentar o risco de morte por doença cardiovascular (DCV) em 30%.[3]

O LDL está diretamente associado a um estado pró-inflamatório e progressão da aterosclerose.[4]

Esse cenário torna-se ainda mais dramático se considerarmos que quase 40% dos pacientes em prevenção secundária estão fora das metas por falta de indicação médica para terapia hipolipemiante.[5]

1. APRESENTAÇÃO

As terapias hipolipemiantes, principalmente as estatinas, reduziram substancialmente a carga das DCVs nas últimas três décadas. No entanto, a terapia com estatina isolada é, muitas vezes, insuficiente para alcançar a redução adequada do nível de Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C).[6]

Assim, existe uma necessidade clínica para o desenvolvimento de terapias adicionais que sejam seguras e eficazes na redução do nível de LDL-C para complementar as terapias existentes.[6]

O ácido bempedoico é uma pequena molécula que demonstrou reduzir o nível de LDL-C inibindo a ACL, uma enzima-chave na via de biossíntese do colesterol que atua em etapa prévia à da HMG da 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase, o alvo das estatinas.[6]

Neste documento, serão apresentados dados de segurança e eficácia no uso do ácido bempedoico em diferentes estudos.

2. ÁCIDO BEMPEDOICO: MECANISMO DE AÇÃO E METABOLISMO

O ácido bempedoico é um agente que inibe a atividade da ACL e, dessa forma, reduz o LDL-C pela inibição da síntese de colesterol no fígado.[1]

O ACL é uma enzima citosólica integral à via de síntese do colesterol que atua em etapa prévia à da HMG-CoA redutase. Esse mecanismo de ação é distinto de outras terapias de redução de lipídios, incluindo estatinas (que têm como alvo a HMG-CoA redutase) e ezetimiba (um inibidor da absorção intestinal do colesterol).[7]

Ao inibir a ACL, o ácido bempedoico suprime a síntese do colesterol, desencadeando, assim, a regulação positiva da expressão do receptor de LDL no fígado, resultando em maior depuração de partículas de LDL e redução do LDL-C no sangue. Em ensaios clínicos, o ácido bempedoico como monoterapia ou quando adicionado à terapia de base de redução de lipídios diminuiu significativamente o LDL-C, bem como outros lipídios e biomarcadores relevantes.[7]

2.1. Qual é a meia-vida do ácido bempedoico?

A Depuração em Estado de Equilíbrio (CL/F) do ácido bempedoico, determinada a partir de uma análise farmacocinética populacional em pacientes com hipercolesterolemia, foi de 12,1 mL/min após administração uma vez ao dia; a depuração renal do ácido bempedoico inalterado representou menos de 2% da depuração total. A meia-vida média ± desvio-padrão do ácido bempedoico em humanos foi de 19 ± 10 horas em estado de equilíbrio.[1]

2.2. Como o ácido bempedoico é metabolizado e eliminado?

A principal via de eliminação do ácido bempedoico é por via de metabolização do ácido bempedoico é por glucoronidação. O ácido bempedoico também é convertido reversivelmente em um metabólito ativo (ESP15228) com base na atividade da aldo-ceto redutase observada *in vitro* no fígado humano. A razão metabólito/fármaco original da Área Sob a Curva (AUC) plasmática média para ESP15228 após administração de dose repetida foi de 18% e permaneceu constante ao longo do tempo. Ambos os compostos são convertidos em conjugados de glicuronídeo inativos *in vitro* por UGT2B7.[8]

O ácido bempedoico, ESP15228, e suas respectivas formas conjugadas foram detectados no plasma, com o ácido bempedoico respondendo pela maioria (46%) da AUC 0-48h e seu glicuronídeo sendo o próximo mais prevalente (30%). ESP15228 e seu glicuronídeo representaram 10% e 11% da AUC plasmática 0-48h, respectivamente.[8]

Em relação à eliminação, a Depuração em Estado de Equilíbrio (CL/F) do ácido bempedoico determinada a partir de uma análise farmacocinética populacional em pacientes com hipercolesterolemia foi de 12,1 mL/min após administração uma vez ao dia; a depuração renal do ácido bempedoico inalterado representou menos de 2% da depuração total.[8]

Após administração oral única de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 vezes a dose recomendada aprovada), 62,1% da dose total (ácido bempedoico e seus metabólitos) foram recuperados na urina, principalmente como conjugado do acil glicuronídeo do ácido bempedoico, e 25,4% foram recuperados nas fezes. Menos de 5% da dose administrada foi excretada como ácido bempedoico inalterado nas fezes e na urina combinadas.[8]

O ácido bempedoico é a primeira classe de medicação não estatina que tem a via de biossíntese do colesterol como alvo:[7]

1. Mecanismo de ação específico no fígado: sem acúmulo de drogas no musculoesquelético;[7]
2. ACL como alvo terapêutico (em etapa prévia à da HMG-CoA redutase, alvo das estatinas);[7]
3. A inibição da biossíntese de colesterol no fígado induz a uma superexpressão de receptores de LDL-C, promovendo, assim, a redução da concentração de LDL-C no sangue.[7]

3. PROGRAMA CLEAR[6,9-13]

O CLEAR é um programa global de estudos de Fase 3 que incluiu pacientes com hipercolesterolemia e múltiplas comorbidades CV em uso de terapias hipolipemiantes com o objetivo avaliar a eficácia do ácido bempedoico como monoterapia, isolado ou em combinação livre com outras terapias hipolipemiantes.

O CLEAR reúne seis estudos envolvendo cerca de 17 mil pacientes.

Em cada estudo, a alteração percentual média no LDL-C na Semana 12 foi o desfecho primário de eficácia, avaliada em 52 semanas em dois estudos randomizados e controlados (Estudo CLEAR Harmony e Estudo CLEAR Wisdow); 24 semanas para o Estudo CLEAR Serenity e 12 semanas para o Estudo CLEAR Tranquility.

Tabela 1 - Especificações dos diferentes estudos que compõem o programa CLEAR
Programa de desenvolvimento clínico do ácido bempedoico contempla diversas situações clínicas

População	Estudo	Número de pacientes	Duração
DCVA e/ou	**CLEAR Wisdom (047):** Pacientes de alto risco	779	12 semanas (LDL-C) 52 semanas (segurança)
HFHe	**CLEAR Harmony (040):** Segurança em longo prazo	2.230	52 semanas (segurança) 12 semanas (LDL-C)
Em adição à estatinas	→ **CLEAR Harmony OLE (050):** Extensão	1.452	1,5 anos (segurança)
DCVA e/ou	**CLEAR Serenity (046):** Intolerância à estatina	345	24 semanas (segurança) 12 semanas (LDL-C)
HFHe Prevenção primária Dose baixa ou sem estatinas	**CLEAR Tranquility (048):** Intolerância à estatina + ezetimiba	269	12 semanas (LDL-C)
DCVA e/ou HFHe ou prevenção primária Adição à estatinas	**Estudo 053:** Ácido bempedoico + ezetimiba em único comprimido (n = 382)	382	12 semanas (LDL-C) 12 semanas (segurança)

Fonte: Adaptado de Ray KK, et al. 2019;[6] Ballantyne CM, et al. 2020;[7] Laufs U, et al. 2019;[9] Ballantyne CM, et al. 2018;[10] Goldberg AC, et al. 2019;[11] Ballantyne CM, et al. 2022.[12]

3.1. Perfil de pacientes[6,9-13]

Foram incluídos, no Programa CLEAR, indivíduos de alto e muito alto risco CV - LDL-C ≥ 70 mg/dL, que apresentavam Doença Aterosclerótica Estabelecida (ASCVD) e/ou Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HFHe), uma alta prevalência de outras fatores de risco de DCV e que estavam recebendo terapia com estatina em dose máxima tolerada.

Um adicional de 614 pacientes incluiu aqueles com hipercolesterolemia que tinham um histórico de intolerância à estatina com uma variedade maior de fatores de risco para eventos cardiovasculares (CV).

Os estudos CLEAR Harmony e CLEAR Wisdow incluíram pacientes em risco alto e muito alto para eventos CV (Doença Cardiovascular Aterosclerótica [DCVA] e/ou HFHe) com hiperlipidemia (LDL-C ≥ 70 mg/dL para o Estudo CLEAR Harmony na triagem e ≥ 100 mg/dL para o Estudo CLEAR Wisdow na triagem e LDL-C ≥ 100 mg/dL na Semana 1 após o período de adaptação), apesar de já estarem recebendo Terapia Medicamentosa Hipolipemiante (TMH) de base estável, incluindo terapia com estatina maximamente tolerada.

Nesses estudos de longo prazo, 97,2% dos pacientes estavam recebendo estatina e mais de 50% dos pacientes incluídos estavam recebendo estatinas de alta intensidade.

3.2. Dados dos estudos

3.2.1 Estudo 1002-048 (CLEAR Tranquility)[10]

O primeiro dos estudos de fase 3 concluídos, o CLEAR Tranquility foi um ensaio randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou, por 12 semanas, a eficácia e a segurança do ácido bempedoico em relação ao placebo como terapia complementar à ezetimiba em pacientes com histórico de intolerância a estatinas que necessitam de redução adicional de LDL-C.

Após um período inicial de quatro semanas de ezetimiba 10 mg/dia, os pacientes foram randomizados 2:1 para tratamento com ácido bempedoico 180 mg ou placebo, uma vez ao dia, adicionados à ezetimiba 10 mg/dia, por 12 semanas.

O desfecho primário foi a alteração percentual desde a linha de base até a Semana 12 no LDL-C. Os desfechos secundários incluíram mudanças percentuais da linha de base até a Semana 12 no não HDL-C, colesterol total, Apolipoproteína B (ApoB), proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), triglicerídeos e HDL-C. Os desfechos terciários incluíram mudanças percentuais e absolutas da linha de base até as Semanas 4 e 8 no LDL-C, não HDL-C, colesterol total, triglicerídeos e HDL-C; e mudanças absolutas da linha de base até a Semana 12 no LDL-C, não HDLC, colesterol total, triglicerídeos e HDL-C.

A população do estudo incluiu homens e mulheres com 18 anos ou mais e que tinham histórico de intolerância a estatinas ou que estavam em terapia com estatinas em baixas doses (que também poderia incluir nenhuma estatina) e necessitavam de redução adicional do LDL-C. Os pacientes precisavam ter LDL-C em jejum de pelo menos 100 mg/dL na triagem.

Foram incluídos 269 pacientes (181 no grupo ácido bempedoico e 88 no grupo placebo), com média de idade de 63,8 anos. A população do estudo foi predominantemente branca (89,2%) e feminina (61,3%).

A terapia com estatina em baixas doses foi definida como uma dose média diária de rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, sinvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg ou pitavastatina 2 mg, que representam as menores doses aprovadas para cada uma dessas estatinas.

O LDL-C basal médio foi de 127,6 mg/dL e aproximadamente 25% dos pacientes tinham DCVA pré-existente (DCVA; definida como doença coronária, acidente vascular cerebral e/ou doença arterial periférica).

O estudo compreendeu três fases:

- um período de triagem de uma semana;
- um período de quatro semanas, simples-cego;
- e um período de tratamento duplo-cego de 12 semanas.

3.2.1.1. Resultados

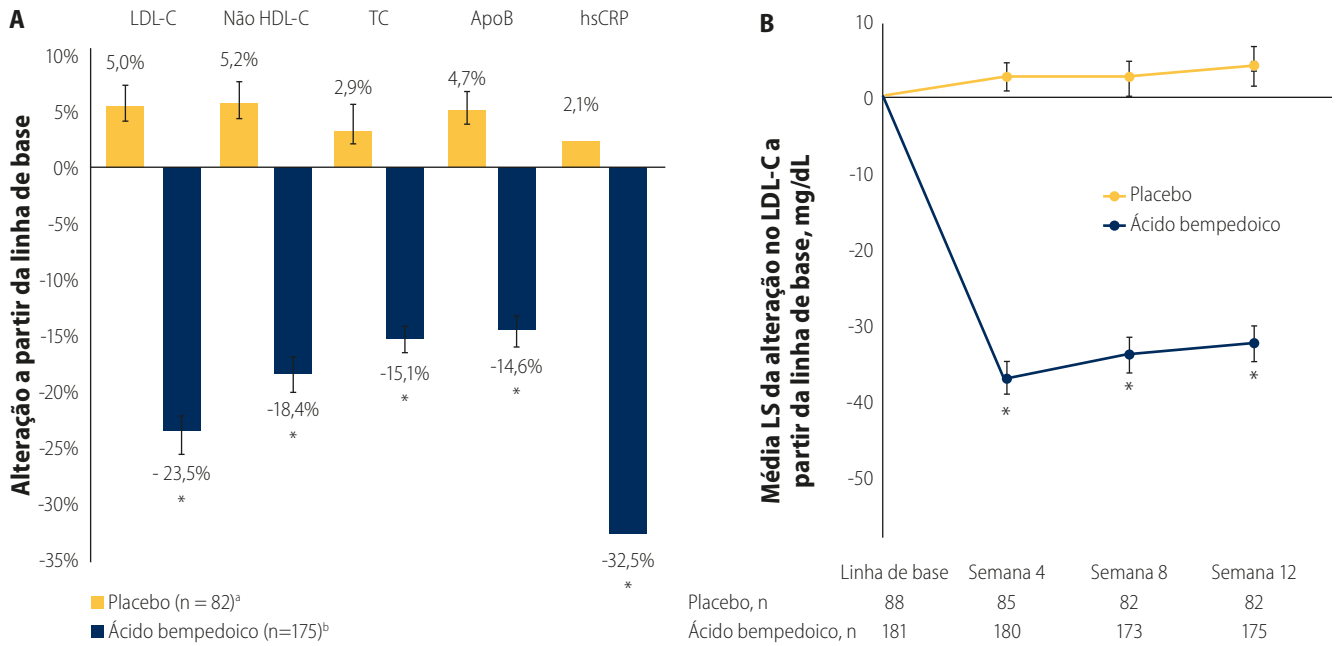
Eficácia

O ácido bempedoico 180 mg, uma vez ao dia, adicionado à terapia hipolipemiante de base, que incluiu ezetimiba 10 mg por dia, resultou em uma alteração média corrigida por placebo no LDL-C de -28,5% (IC 95%: -34,4%, -22,5%; p < 0,001) desde o início até a Semana 12. Enquanto o LDL-C médio diminuiu para valores abaixo de 100 mg/dL entre os pacientes do grupo de tratamento com ácido bempedoico (de 129,8 mg/dL no início do estudo para 96,2 mg/dL na Semana 12), os pacientes que receberam placebo apresentaram um aumento pequeno no LDL-C desde o início do estudo (de 123,0 mg/dL no início do estudo para 128,8 mg/dL na Semana 12).

Reduções significativas no LDL-C com ácido bempedoico *versus* placebo foram observadas na primeira visita do estudo, após avaliação basal, e foram mantidas ao longo do estudo de 12 semanas.

A diferença na redução do LDL-C entre os grupos de tratamento com ácido bempedoico e placebo foi estatisticamente significativa em ambos os subgrupos; no entanto, o efeito de redução do LDL-C foi maior entre aqueles que não receberam estatina ou nenhuma terapia de base em comparação com aqueles que receberam dose baixa ou muito baixa de estatina (-34,7% ± 3,1%; p < 0,001 para ácido bempedoico *versus* placebo e -20,5% ± 6,4%; p = 0,003, respectivamente). Reduções significativas nos desfechos secundários, incluindo níveis de colesterol não HDL-C (-23,6%), colesterol total (-18,0%), ApoB (-19,3%) e PCRas (-31,0%), foram observadas com ácido bempedoico *versus* placebo (p < 0,001).

Gráfico 1 - Efeito do tratamento nos parâmetros lipídicos e outros desfechos secundários[10]



Fonte: Adaptado de Ballantyne CM, et al. 2018.[10]

(A) Mudança percentual da linha de base até a Semana 12. (B) Mudança absoluta no LDL-C ao longo do tempo. Dados para LDL-C, não HDL-C, Colesterol Total (CT) e ApoB são médias de mínimos quadrados ± erro-padrão; valores de p são baseados em análise de covariância. Dados são medianas para proteína C-reativa de Alta Sensibilidade ((hsCRP)); valor de p é baseado no teste de soma de pontos de Wilcoxon de ácido bempedoico.

a n ¼ 81 para ApoB e PCRas; b n ¼ 176 para TC. n ¼ 174 para ApoB; *p < 0,001 para a comparação *versus* placebo.

Segurança

EAs foram relatados por 48,6% e 44,8% dos pacientes nos grupos de tratamento com ácido bempedoico e placebo, respectivamente, durante o período de tratamento duplo-cego. A maioria foi de intensidade leve ou moderada e considerada não relacionada ou improvavelmente relacionada ao medicamento do estudo.

As taxas de descontinuação devido a EAs foram semelhantes nos grupos de tratamento com ácido bempedoico (6,1%, 11 pacientes) e placebo (5,7%, 5 pacientes).

Eventos graves ocorreram em 2,8% e 3,4% dos pacientes nos grupos de tratamento com ácido bempedoico e placebo, respectivamente, e nenhum foi considerado relacionado à medicação do estudo.

Os eventos relacionados ao músculo ocorreram com igual frequência nos grupos de tratamento com ácido bempedoico e placebo (3,3% e 3,4%, respectivamente). Três pacientes foram descontinuados devido a EAs relacionados ao músculo: espasmos musculares e dor nas extremidades foram vivenciados por um paciente de cada no grupo de tratamento com ácido bempedoico.

Mialgia foi vivenciada por um paciente que recebeu placebo. Ambos os pacientes do grupo de tratamento com ácido bempedoico que se retiraram devido a EAs relacionados ao músculo estavam recebendo terapia concomitante com estatina (pravastatina 20 mg e rosuvastatina 5 mg).

3.3. Estudo 1002-040 (CLEAR Harmony)[6]

Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, de 52 semanas, envolvendo pacientes com DCVA, HFHe ou ambas. O objetivo do estudo foi avaliar a segurança, o perfil de efeitos colaterais e a eficácia da terapia com ácido bempedoico quando adicionada ao uso de estatinas na dose máxima tolerada, por um ano. A terapia com estatina na dose máxima tolerada foi definida como o regime de estatina de maior intensidade que um paciente foi capaz de manter.

Os participantes tinham que ter um nível de LDL-C de pelo menos 70 mg/dL enquanto recebiam terapia com estatina na dose máxima tolerada com ou sem terapia hipolipemiante adicional.

Os pacientes foram aleatoriamente designados em uma proporção de 2:1 para receber ácido bempedoico (na dose de 180 mg uma vez ao dia) ou placebo. O desfecho primário foi a segurança, e o principal desfecho secundário foi a alteração percentual no nível de LDL-C na Semana 12 (de um total de 52 semanas). Os principais desfechos secundários adicionais foram as alterações percentuais nos níveis de colesterol não HDL, colesterol total, ApoB e PCRas desde o início até a Semana 12.

O estudo envolveu 2.230 pacientes, dos quais 1.488 foram designados para receber ácido bempedoico e 742, para receber placebo. Destes, 78,1% dos pacientes (1.142 pacientes no grupo ácido bempedoico e 600 no grupo placebo) completaram a intervenção, e 94,6% (1.404 pacientes no grupo ácido bempedoico e 706 no grupo placebo) continuaram no estudo até a visita da Semana 52, o que resultou em um total de 1.247,5 pacientes-ano de exposição ao ácido bempedoico.

Na população geral do estudo, a idade média dos pacientes foi de 66,1 anos. Um total de 1.628 pacientes (73,0%) eram homens, 2.139 (95,9%) eram brancos, 2.176 (97,6%) tinham história de DCVA e 79 (3,5%) tinham HFHe . Em relação ao uso de estatinas, entre os 2.230 pacientes do estudo, 148 (6,6%) usaram terapia de baixa intensidade, 970 (43,5%) usaram terapia de intensidade moderada e 1.112 (49,9%) usaram terapia de alta intensidade. Um total de 172 pacientes (7,7%) estava recebendo ezetimiba isoladamente ou em combinação com estatinas, e 80 pacientes (3,6%) estavam recebendo fibratos. O nível médio de LDL-C no início do estudo foi de 103,2 mg/dL.

3.3.1. Resultados

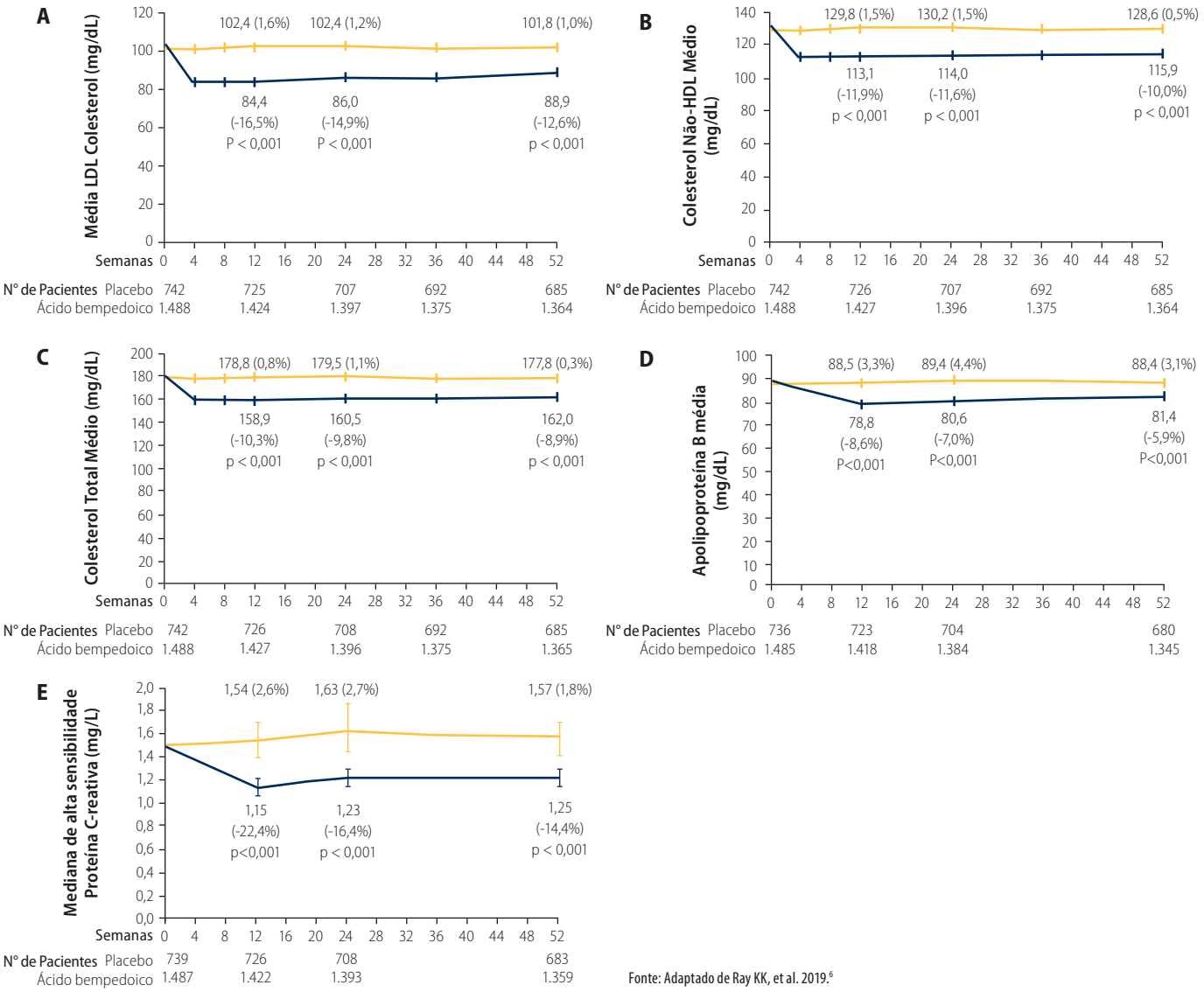
Eficácia

Na Semana 12, o ácido bempedoico reduziu o nível médio de LDL-C em 19,2 mg/dL, representando uma alteração de -16,5% em relação à linha de base. O tratamento com ácido bempedoico resultou em maior redução do nível de LDL-C que o observado no grupo placebo na Semana 12 (diferença, -18,1%; Intervalo de Confiança [IC] de 95%, -20,0 a -16,1; p < 0,001) e na Semana 24 (diferença, -16,1%; IC 95%, -18,2 a -14,0; p < 0,001).

As diferenças nas alterações em relação à linha de base, em comparação com o placebo, nos níveis de colesterol não HDL, colesterol total, ApoB e PCRas na Semana 12 foram de -13,3% (IC 95%, -15,1 a -11,6), -11,1 pontos percentuais (IC 95%, -12,5 a -9,8), -11,9% (IC 95%, -13,6 a -10,2) e -21,5% (IC 95%, –27,0 a –16,0), respectivamente (p < 0,001 para todas as comparações).

A eficácia não variou de acordo com o tipo ou intensidade da terapia hipolipemiante de base ou entre os principais subgrupos, com exceção de haver uma maior magnitude de efeito com a terapia com ácido bempedoico que com placebo entre mulheres do que entre homens.

Gráfico 2 - Medidas de eficácia durante o estudo de 52 semanas (população com intenção de tratar).



Fonte: Adaptado de Ray KK, et al. 2019.[6]

Segurança

EAs que ocorreram durante o período de intervenção, independentemente da causalidade, foram relatados em 1.167 pacientes (78,5%) recebendo ácido bempedoico e em 584 (78,7%) recebendo placebo, com a maioria dos eventos (em 982 de 1.167 pacientes [84,1%] e 514 de 584 [88%], respectivamente) sendo classificados como leves a moderados.

A incidência foi semelhante quando avaliada de acordo com a classe de sistemas-órgãos. Os EAs mais comuns (ocorrendo em > 4% dos pacientes em ambos os grupos) foram nasofaringite, mialgia, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, artralgia, tontura, espasmos musculares e diarreia, que ocorreram com frequência semelhante nos dois grupos.

A incidência de EAs graves relatados foi geralmente pequena e semelhante nos dois grupos (216 pacientes [14,5%] no grupo ácido bempedoico e 104 [14%] no grupo placebo). No entanto, a porcentagem de pacientes que interromperam o regime de estudo cego devido a um EA relatado foi maior no grupo ácido bempedoico que no grupo placebo (162 pacientes [10,9%] *versus* 53 [7,1%]). As porcentagens de pacientes que interromperam o regime devido a EAs relacionados ao músculo foram baixas nos dois grupos (31 pacientes [2,1%] no grupo ácido bempedoico e 14 [1,9%] no grupo placebo).

3.4. Estudo 1002-046 (CLEAR Serenity)[9]

Estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, que incluiu 345 pacientes com hipercolesterolemia e história de intolerância a pelo menos duas estatinas (uma na dose mais baixa disponível). O estudo avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do ácido bempedoico 180 mg por dia *versus* placebo em pacientes intolerantes a estatinas.

A população do estudo foi 56,2% do sexo feminino, 89% branca, e a idade média dos pacientes foi de 65,2 anos. No início do ensaio, o LDL-C médio basal foi de 157,6 mg/dL e 93% dos pacientes relataram história de sintomas musculares associados à estatina.

O desfecho primário foi a mudança percentual da linha de base para a Semana 12 no LDL-C. Os desfechos secundários incluíram mudança percentual da linha de base para a Semana 24 no LDL-C; mudança percentual da linha de base para a Semana 12 no não HDL-C, colesterol total, ApoB, mudança absoluta da linha de base para as Semanas 12 e 24 no LDL-C. Mudança percentual da linha de base para a Semana 24 no não HDL-C, colesterol total, ApoB, bem como mudança percentual da linha de base para as Semanas 12 e 24 em triglicerídeos e HDL-C também foram avaliadas.

Na consulta de triagem inicial, o LDL-C calculado em jejum deveria ser maior ou igual a 130 mg/dL para pacientes de prevenção primária (ou seja, aqueles que necessitam de terapia hipolipemiante com base nas diretrizes nacionais) e ≥ 100 mg/dL para pacientes com HFHe e/ou que tinham uma indicação de prevenção secundária (DAC, doença arterial periférica sintomática e/ou doença aterosclerótica cerebrovascular).

Após uma fase de triagem de cinco semanas, que incluiu um período inicial de placebo de quatro semanas, simples-cego, os pacientes que satisfizeram os critérios de elegibilidade foram estratificados por indicação de tratamento (prevenção primária *versus* prevenção secundária e/ou HFHe) e, em seguida, randomizados 2:1 para tratamento com ácido bempedoico oral 180 mg ou placebo, uma vez ao dia, por 24 semanas, em uma fase de tratamento duplo-cego.

Um total de 327 pacientes (94,8%) completaram o estudo, com 78% (269) recebendo o medicamento durante todo o estudo. Cinquenta e oito (24,8%) pacientes no grupo de tratamento com ácido bempedoico e 18 (16,2%) pacientes no grupo de tratamento com placebo interromperam o

tratamento. A exposição média ao medicamento do estudo foi semelhante nos grupos ácido bempedoico e placebo (147,4 e 154,1 dias, respectivamente). Todos os pacientes randomizados foram incluídos nas populações de intenção de tratar e segurança.

3.4.1. Resultados

Eficácia

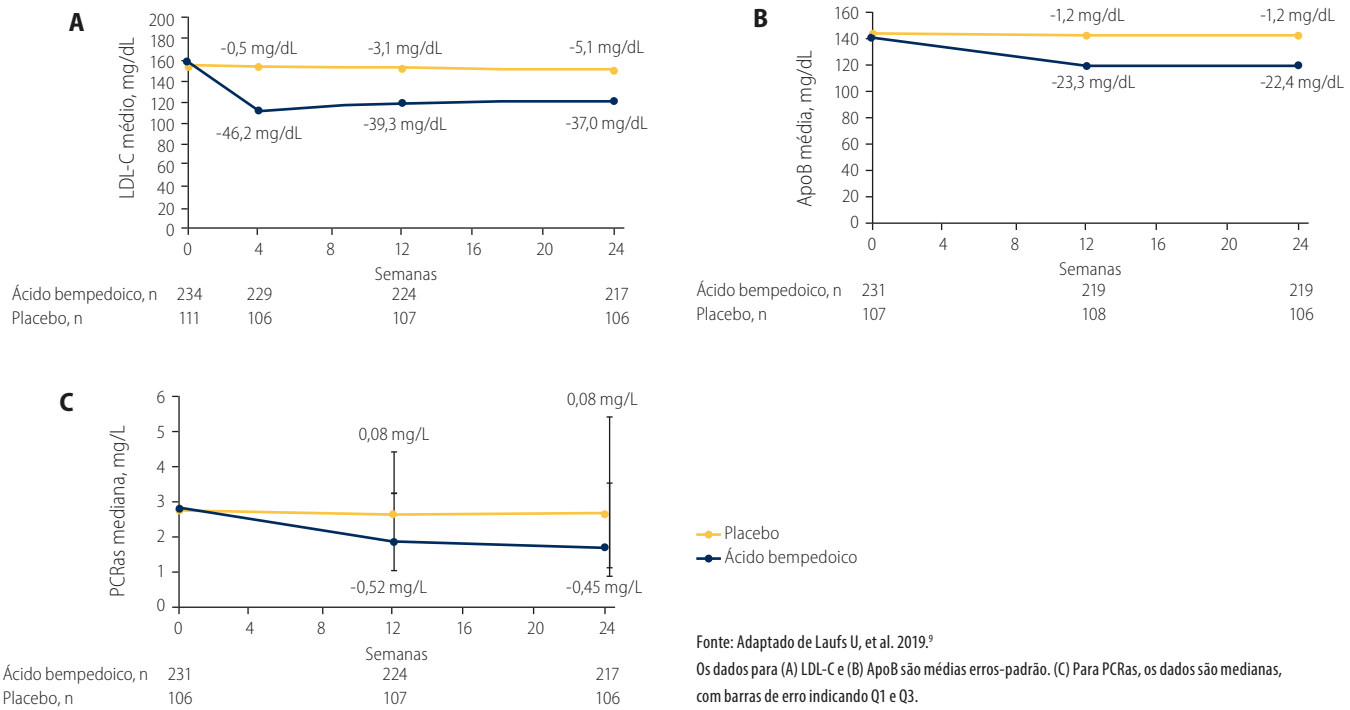
O tratamento com ácido bempedoico reduziu significativamente o LDL-C desde o início até a Semana 12 (diferença corrigida por placebo, -21,4% [IC 95%, -25,1% a -17,7%]; p < 0,001). Reduções significativas com ácido bempedoico *versus* placebo também foram observadas em não HDL-C (-17,9%), colesterol total (-14,8%), ApoB (-15,0%) e PCRas (-24,3%; p < 0,001 para todas as comparações).

As reduções no LDL-C com ácido bempedoico *versus* placebo foram maiores entre os pacientes que não receberam terapia modificadora de lipídios de base (-22,1% na Semana 12) ou terapia de base sem estatina (-23,3%) em comparação com pacientes que receberam terapia de base com uma estatina de dose muito baixa (-17,4%). No conjunto de análise durante o tratamento, a diferença na redução do LDL-C na Semana 12 entre o ácido bempedoico (-25,6%) e o placebo (-1,7) foi de -23,9% (IC 95%, -27,5% a -20,2%; p < 0,001).

Segurança

O ácido bempedoico foi seguro e bem tolerado. EAs foram relatados em 64,1% e 56,8% dos pacientes nos grupos de tratamento com ácido bempedoico e placebo, respectivamente. A maioria dos EAs em ambos os grupos foi de intensidade leve ou moderada. Os mais frequentes foram

Gráfico 3 - Efeito do ácido bempedoico em pacientes com intolerância à estatina: LDL-C (colesterol de lipoproteína de baixa densidade), ApoB e PCRas da linha de base até a Semana 24.



Fonte: Adaptado de Laufs U, et al. 2019.[9]
Os dados para (A) LDL-C e (B) ApoB são médias erros-padrão. (C) Para PCRas, os dados são medianas, com barras de erro indicando Q1 e Q3.

distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (22,2% de ácido bempedoico, 25,2% de placebo), infecções e infestações (17,5% de ácido bempedoico, 22,5% de placebo) e distúrbios gastrintestinais (10,7% de ácido bempedoico, 11,7% de placebo).

EAs graves foram relatados por 5,2% dos pacientes (6% ácido bempedoico, 3,6% placebo), nenhum dos quais foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento do estudo. Mais pacientes no grupo de tratamento com ácido bempedoico foram descontinuados devido a um EA (18,4%) em comparação com placebo (11,7%). As taxas de EAs foram semelhantes nos subgrupos de pacientes.

EAs relacionados ao músculo ocorreram em 12,8% dos pacientes que receberam ácido bempedoico e em 16,2% dos que receberam placebo. O EA relacionado ao músculo mais comum, mialgia, ocorreu em 4,7% e 7,2% dos pacientes que receberam ácido bempedoico ou placebo, respectivamente.

Tabela 2 - Eventos adversos do tratamento.

Parâmetro	Placebo (n = 111)	Ácido bempedoico (n = 234)
Visão geral de EAs, % (n)		
Qualquer EAs	56,8 (63)	64,1 (150)
EAs graves	3,6 (4)	6,0 (14)
EAs relacionados ao medicamento em estudo	18,0 (20)	21,8 (51)
Descontinuação devido a um EA	11,7 (13)	18,4 (43)
EAs mais comuns, % (n)*		
Artralgia	4,5 (5)	6,0 (14)
Hipertensão	1,8 (2)	4,3 (10)
Fadiga	6,3 (7)	3,4 (8)
Infecção do trato urinário	8,1 (9)	3,4 (8)
Dor nas costas	3,6 (4)	3,0 (7)
Tontura	0	3,0 (7)
Bronquite	5,4 (6)	2,6 (6)
Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	0	2,1 (5)
Dispepsia	0	2,1 (5)
EAs relacionados aos músculos, % (n)†	16,2 (18)	12,8 (30)
Dor na extremidade	3,6 (4)	5,6 (13)
Mialgia	7,2 (8)	4,7 (11)
Espasmos musculares	4,5 (5)	4,3 (10)
Fraqueza muscular	1,8 (2)	0,4 (1)

Fonte: Adaptado de Laufs U, et al. 2019.[9]

EA = evento adverso. *Ocorrendo em ≥2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento, excluindo AEs relacionados a músculos (relatados abaixo). †Eventos adversos relacionados a músculos foram predefinidos como fraqueza muscular, necrose muscular, espasmos musculares, mialgia, aumento de mioglobina no sangue, presença de mioglobina no sangue, urina de mioglobina presente, mioglobinemia, mioglobinúria, miopatia, miopatia tóxica, miosite necrosante, dor na extremidade e rabdomiólise.

3.5 Estudo 1002-047 (CLEAR Wisdom)[11]

Ensaio clínico de Fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia do ácido bempedoico *versus* placebo em pacientes com alto risco CV recebendo terapia hipolipemiante na dose máxima tolerada. O estudo incluiu um total de 779 pacientes com DCVA, HFHe ou ambas.

A população de pacientes era predominantemente masculina (496/779 [63,7%]) e branca (735/779 [94,4%]) e tinha idade média de 64,3 anos.

Os participantes deveriam estar recebendo terapia hipolipemiante estável na dose máxima tolerada e ter um nível de LDL-C em jejum de 100 mg/dL ou superior na primeira visita de triagem e 70 mg/dL ou superior uma semana antes da randomização.

Os pacientes foram randomizados 2:1 para tratamento com ácido bempedoico 180 mg (522) ou placebo (257), uma vez ao dia, por 52 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração percentual desde a linha de base até a Semana 12 no nível de LDL-C. Os desfechos secundários de eficácia foram a alteração percentual desde a linha de base até a Semana 24 no LDL-C e até a Semana 12 nos níveis de

não HDL-C, colesterol total, ApoB e PCRas, bem como a alteração absoluta da linha de base até as Semanas 12 e 24 no LDL-C. Os desfechos terciários de eficácia incluíram dados das Semanas 24 e 52 para medidas de eficácia e alterações percentuais da linha de base nos níveis de triglicerídeos e HDL-C.

Setecentos e quarenta pacientes randomizados (95%) completaram o estudo e 629 (80,7%) completaram o tratamento. A exposição mediana ao medicamento foi semelhante nos grupos de ácido bempedoico (363 dias) e placebo (364 dias).

3.5.1. Resultados

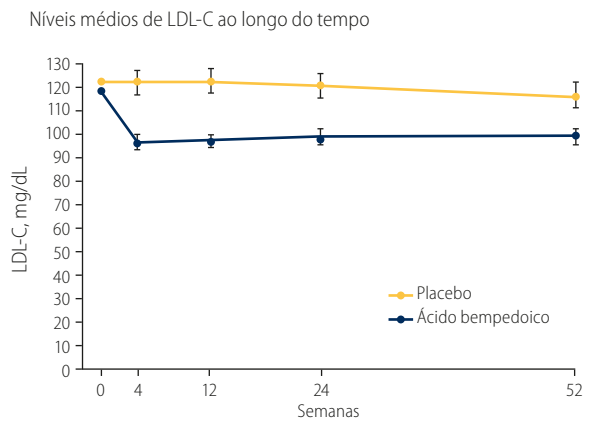
Eficácia

Como desfecho primário, na Semana 12, o ácido bempedoico reduziu significativamente mais os níveis de LDL-C que o placebo (-15,1% *versus* 2,4%, respectivamente; $p < 0,001$). O nível médio de LDL-C na Semana 12 no grupo ácido bempedoico foi de 97,6 mg/dL, em comparação com 122,8 mg/dL no grupo placebo.

No desfecho secundário, na Semana 24, a alteração no nível de LDL-C desde a linha de base foi de -12,1% no grupo do ácido bempedoico e 2,7% no grupo do placebo (diferença, -14,8% [IC 95%, -19,5% a -10,0%]; $p < 0,001$). Reduções significativas na Semana 12 com ácido bempedoico *versus* placebo foram observadas para os níveis de não HDL-C, colesterol total, ApoB e PCRas ($p < 0,05$).

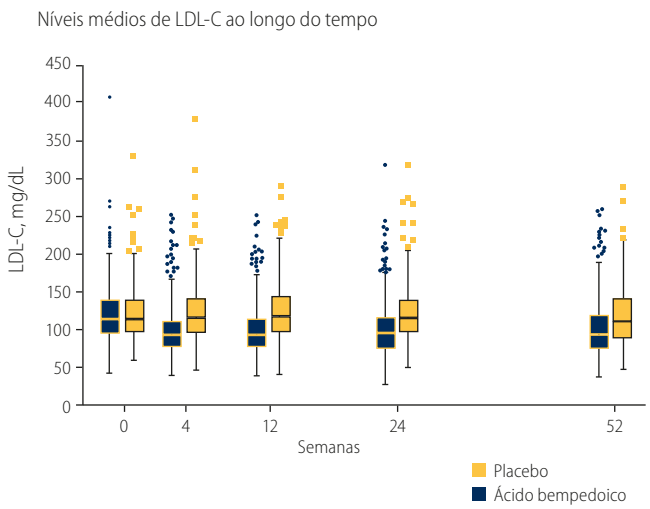
As melhorias nos parâmetros lipídicos e biomarcadores foram mantidas até a Semana 52. No grupo de tratamento com ácido bempedoico, o nível absoluto médio de LDL-C foi inferior a 100 mg/dL em todas as avaliações pós-basais. As alterações dos níveis de triglicerídeos da linha de base foram comparáveis entre os grupos de tratamento, e reduções estatisticamente significativas nos níveis de HDL-C foram observadas no grupo do ácido bempedoico ($p < 0,001$).

Gráfico 4 - Efeito do ácido bempedoico no nível de LDC-C.



N° de pacientes					
Ácido bempedoico	522	510	498	485	467
Placebo	257	253	253	247	237

A. As barras de erro indicam ICs de 95. Os números de pacientes em cada ponto de tempo são aqueles com dados avaliáveis por grupo de tratamento; nenhuma imputação foi realizada para dados faltantes.



B. As caixas indicam 25° e 75° percentis; linhas horizontais dentro de caixa indicam valores medianos de LDL-C; As barras de erro indicam limites superiores e inferiores no estilo Tukey; pontos além dos limites barras de erro indicam valores individuais de pacientes fora desse intervalo.

Fonte: Adaptado de Goldberg AC, et al. 2019.[11]

Segurança

EAs ocorreram em 70,1% dos pacientes no grupo do ácido bempedoico e 70,8% dos pacientes no grupo placebo. A maioria dos EAs (78,5%) foi de intensidade leve ou moderada, e a maioria (77,6%) foi classificada pelo investigador como não relacionada ou improvavelmente relacionada ao tratamento medicamentoso do estudo. Em relação a EAs, 10,9% dos pacientes em uso de ácido bempedoico e 8,6% no grupo placebo tiveram um EA que levou à descontinuação do tratamento do estudo.

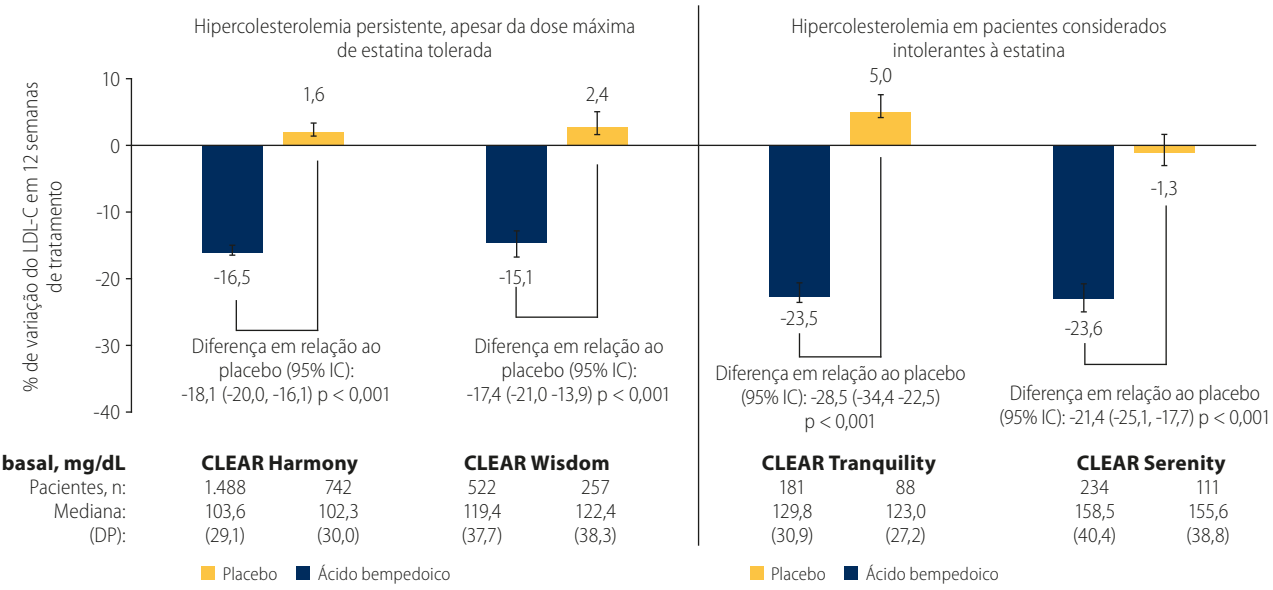
Os EAs que levaram a descontinuação que ocorreram em mais de 0,5% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento foram mialgia (ácido bempedoico 1%, placebo 0,8%), aumento do nível de aspartato aminotransferase (ácido bempedoico 0,6%, placebo 0%), artralgia (ácido bempedoico 0,6%, placebo 0%), espasmos musculares (ácido bempedoico 0,6%, placebo 0%), parada cardíaca (ácido bempedoico 0,2%, placebo 0,8%) e fadiga (ácido bempedoico 0,2%, placebo 0,8%). EAs graves ocorreram em 19,8% dos pacientes em ambos os grupos.

3.6. Avaliação de eficácia do ácido bempedoico e ezetimiba em um único comprimido[8]

O estudo FCD 1002-053 foi um ensaio de fase 3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, que avaliou a associação do ácido bempedoico 180 mg + ezetimiba 10 mg, ácido bempedoico, ezetimiba e placebo, uma vez ao dia, por 12 semanas, na redução do LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia e alto risco de DCV recebendo terapia com estatina na dose máxima tolerada.

O desfecho primário foi a variação percentual do LDL-C do início do tratamento até a Semana 12. O desfecho coprimário foi a variação percentual (%) do LDL-C colesterol

Gráfico 5 - Redução % do LDL-C nos estudos fase 3 de ácido bempedoico em pacientes com hipercolesterolemia em dose máxima tolerada de estatina[6,11] ou considerados intolerantes a estatinas.[9,10]



LDL-C basal, mg/dL	CLEAR Harmony		CLEAR Wisdom		CLEAR Tranquility		CLEAR Serenity	
Pacientes, n:	1.488	742	522	257	181	88	234	111
Mediana:	103,6	102,3	119,4	122,4	129,8	123,0	158,5	155,6
(DP):	(29,1)	(30,0)	(37,7)	(38,3)	(30,9)	(27,2)	(40,4)	(38,8)

IC, Intervalo de Confiança; LDL-C, Colesterol Lipoproteína de Baixa Densidade; DP, Desvio-padrão.

entre a combinação ácido bempedoico + ezetimiba *versus* demais grupos comparadores (ácido bempedoico isolado ou ezetimiba isolada).

O desfecho secundário foi a variação percentual da PCRas, colesterol não HDL, colesterol total e ApoB do início do tratamento até a Semana 12.

O estudo incluiu pacientes adultos com alto risco de DCV devido à DCVA, HFHe ou múltiplos fatores de risco de DCV.

A DCVA documentada incluiu histórico de infarto agudo do miocárdio, infarto silencioso, angina instável, procedimentos de revascularização coronária, DAC clinicamente significativa, doença arterial periférica sintomática ou doença aterosclerótica cerebrovascular.

A presença de múltiplos fatores de risco de DCV foi definida como diabetes mais um outro fator de risco ou três fatores de risco de DCV da seguinte lista: idade (homens 45 anos, mulheres 55 anos), histórico familiar de DAC, tabagismo, hipertensão arterial, HDL-C baixo ou escore de cálcio coronário acima do percentil 95 para a idade, sexo e raça/etnia do paciente.

Os pacientes foram aleatoriamente designados 2:2:2:1 para tratamento com a Dose Fixa Combinada (DFC), ácido bempedoico 180 mg, ezetimiba 10 mg ou placebo adicionado à terapia de base estável com estatina por 12 semanas.

Os critérios de inclusão foram:

- LDL-C ≥ 130 mg/dL para prevenção primária (múltiplos fatores de risco);
- LDL-C ≥ 100 mg/dL para prevenção secundária (história de HFHe e/ou DCVA);
- Estar em tratamento estável com dose máxima tolerada de estatina por pelo menos quatro semanas antes da inclusão no estudo.

Tabela 3 - Características da população do estudo

Característica da população do estudo	Ác. Bempedoico + Ezetimiba (n = 86)	Ác. Bempedoico (n = 88)	Ezetimiba (n = 86)	Placebo (n = 41)
Idade, anos (n)	62,2 ± 9,5	65,0 ± 9,8	65,1 ± 8,4	65,4 ± 10,8
Risco CV (%):				
ASCVD e/ou HFHe	61,6	62,5	62,8	63,4
Múltiplos fatores de risco	38,4	37,5	37,2	36,6
Diabetes (%)	40,7	51,1	50,0	41,5
Uso de estatinas (%)				
Alta intensidade	36,0	33,0	32,6	39,0
Outras estatinas	25,6	36,4	30,2	26,8
Sem estatina	38,4	30,7	37,2	34,1
Colesterol total, mg/dL	237,43 ± 48,72	225,45 ± 43,31	231,25 ± 50,66	231,25 ± 50,27
LDL, mg/dL	154 ± 40,60	145 ± 38,28	149 ± 41,76	153 ± 46,79

Fonte: Adaptado de Ballantyne CM, et al. 2020.[7]

A adesão ao medicamento do estudo foi de 80% ou mais para a maioria dos pacientes em todos os grupos de tratamento (ácido bempedoico + ezetimiba DFC [AB + EZE DFC], 92,9%; ácido bempedoico, 90,9%; ezetimiba, 95,3%; placebo, 95,1%). A exposição mediana ao medicamento do estudo foi de 84 dias em todos os grupos de tratamento ativo e 85 dias no grupo placebo.

A idade média da população do ensaio foi de 64,3 anos e 50,5% dos pacientes eram mulheres. O grupo alocado para a DFC tinha idade média de 62 anos, 62% com doença aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar e 38% com múltiplos fatores de risco CV. A respeito da terapia de base com estatinas, no grupo DFC, 36% dos pacientes estavam em uso de estatina de alta potência, 26% de outra intensidade e 38% sem uso de estatinas.

As avaliações de segurança incluíram monitoramento contínuo de EAs do tratamento, bem como valores laboratoriais clínicos, medições de sinais vitais, alterações de peso, achados de exames físicos e leituras de eletrocardiograma.

3.6.1. Resultados

Eficácia

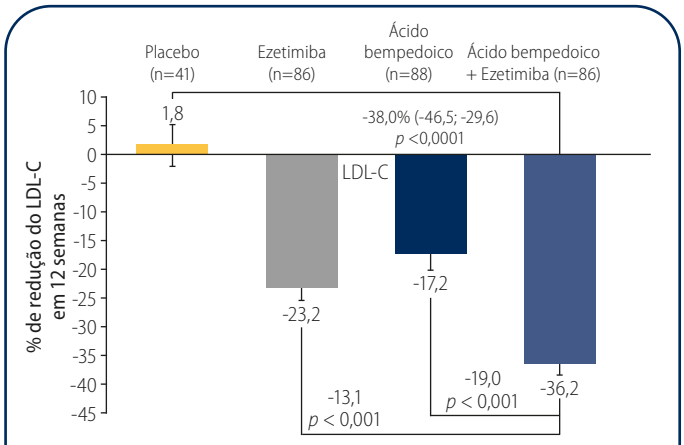
Dentre os 301 pacientes incluídos na análise primária, o nível médio basal de LDL-C foi de 149,8 mg/dL. Na Semana 12, **a combinação de dose fixa reduziu o LDL-C (–36,2%) significativamente mais que o placebo (1,8% [diferença corrigida pelo placebo –38,0%]; p < 0,001),** ezetimiba isoladamente (–23,2%; p < 0,001) ou ácido bempedoico isoladamente (–17,2%; p < 0,001).

Uma proporção significativamente maior de **pacientes atingiu LDL-C menor que 100 mg/dL ou menor que 70 mg/dL na Semana 12 no grupo de tratamento AB + EZE DFC (67,5% e 31,3%, respectivamente)** em comparação com os grupos placebo (17,5% e 0%; p < 0,001), ezetimiba (42,5% e 10,0%; p = 0,002) ou ácido bempedoico (43,9% e 6,1%; p = 0,003).

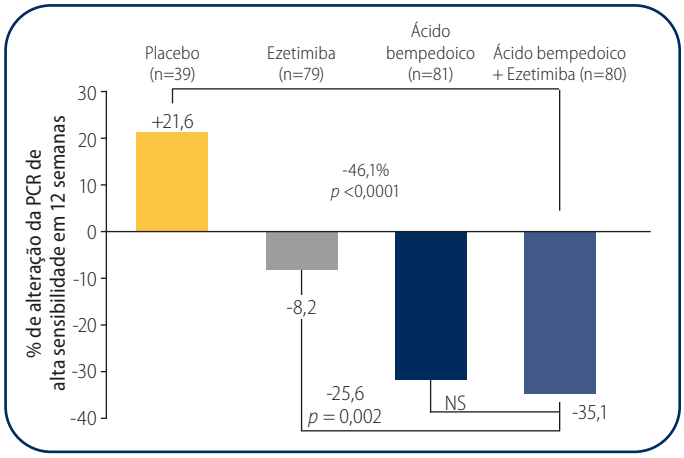
Na Semana 12, 33,7% dos pacientes no grupo AB + EZE DFC tiveram uma redução do LDL-C em relação ao valor basal de 50% ou mais *versus* 0%, 5,0% e 3,7% dos pacientes nos grupos placebo, ezetimiba e ácido bempedoico, respectivamente (p < 0,001 para todas as comparações).

A combinação de dose fixa reduziu os níveis de LDL-C de forma semelhante entre os subgrupos, incluindo pacientes recebendo terapia de alta intensidade, outra intensidade ou nenhuma terapia com estatina.

Melhorias com a combinação de dose fixa também foram observadas em desfechos secundários de eficácia, incluindo PCRas . AB + EZE DFC reduziu a PCRas em 35,1% em comparação com um aumento de 21,6% no grupo placebo (p < 0,001) e uma redução de 8,2% no grupo ezetimiba (p = 0,002).



% de redução do LDL-C da visita basal até a Semana 12. As barras representam média dos mínimos quadrados + erros-padrão



A comparação de AB + EZE DFC *versus* ácido bempedoico não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido à considerável redução da PCRas observada no grupo de tratamento com ácido bempedoico (-31,9%). Para os outros desfechos secundários principais, AB + EZE DFC reduziu o colesterol não HDL, o colesterol total e a ApoB mais que placebo ($p < 0,001$), ezetimiba ($p \leq 0,003$) ou ácido bempedoico ($p < 0,001$).

Segurança

EAs do tratamento foram relatados por 176 (58,7%) pacientes em geral e foram mais frequentes nos grupos AB + EZE DFC e ácido bempedoico que nos grupos ezetimiba ou placebo. As taxas de EAs individuais foram baixas (afetando < 7% dos pacientes por grupo de tratamento) e foram geralmente de intensidade leve ou moderada.

Nenhum evento grave relacionado ao tratamento ou eventos fatais ocorreram durante o estudo. Os EAs mais comuns no grupo AB + EZE DFC foram aumento do ácido úrico no sangue, constipação, fadiga, espasmos musculares e desconforto oral, cada um relatado por dois (2,4%) pacientes.

As taxas de EAs que levaram à descontinuação do tratamento foram semelhantes nos grupos de tratamento ativo (AB + EZE DFC, 8,2%; ácido bempedoico, 10,2%; ezetimiba, 11,6%). A mialgia levou à descontinuação do tratamento em três (3,4%) pacientes no grupo ácido bempedoico, 1 (1,2%) paciente no grupo ezetimiba e nenhum paciente no grupo AB + EZE DFC. Outros eventos que levaram à descontinuação em mais de um paciente foram desconforto oral (AB + EZE DFC, dois pacientes [2,4%]) e fadiga (AB + EZE DFC, um paciente [1,2%]; ácido bempedoico, um paciente [1,1%]).

Tabela 4 - Percentual de variação nos desfechos secundários da visita de base até a Semana 12, população *post hoc*.

Parâmetro tratamento	n	Média LS ± SE	Diferença (IC)[a]	Valor de p
Não HDL-C			-	
AB + EZE FDC *vs.*	86	-31, 9 ± 2,2		
Placebo	41	+18 ± 3,3	33,7 (-43,9, -23,4)	< 0,001[c]
Ezetimiba	86	-19,9 ± 2,1	-12,1 (-19,1, -5,0)	< 0,001[d]
Ácido bempedoico	88	-14,1 ± 2,2	-17,8 (-25,1, -10,5)	< 0,001[d]
Colesterol total				
AB + EZE FDC *vs.*	86	-26,4 ± 1,9		
Placebo	41	-0,7 ± 2,5	-27,1 (-35,1, -19,1)	< 0,001[c]
Ezetimiba	86	-16,0 ± 1,6	-10,4 (-16,1, -4,6)	< 0,001[d]
Ácido bempedoico	88	-12,1 ± 1,8	-14,2 (-20,4, -8,1)	< 0,001[d]
ApoB[b]				
AB + EZE FDC *vs.*	82	**-24,6 ± 2,6**		
Placebo	38	+5,5 ± 3,0	**- 30,1 (-39,9, -20,3)**	**< 0,001[c]**
Ezetimiba	84	-15,3 ± 2,0	-9,3 (-16,5, -2,1)	0,003[d]
Ácido bempedoico	85	-11,8 ± 2,2	-12,8 (-2,03, -5,3)	< 0,001[d]

Adaptado de Ballantyne CM, et al. 2020.[13]

[a] Intervalo de confiança (I – alpha) percentual; [b] ApoB basal definida como valor documentado pré-dose no Dia 1; [c] AB+EZE DFC *versus* placebo. Comparação considerando alpha = 0,01; [d] AB + EZE FDC *versus* ezetimiba e AB + EZE DFC *versus* AB.

Comparações considerando alpha = 0,02. AB, Ácido Bempedoico, EZE, Ezetimiba; FDC, Fixed Dose Combination; IC, Intervalo de Confiança; LDL-C, Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL, Lipoproteína de Alta Densidade; LS, Least-Squares; SE, Standard Error.

4. CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO[1]

A dose recomendada de ácido bempedoico é de um comprimido revestido de 180 mg tomado uma vez ao dia, podendo ser ingerido com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

O ácido bempedoico é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:

- Em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas que reduzem o teor de lipídios nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina;
- Isoladamente, ou em combinação com outras terapêuticas que reduzem o teor de lipídios nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas.

O ácido bempedoico é contraindicado durante a gravidez. Não há ou há quantidade limitada de dados sobre seu uso em mulheres grávidas. Como o ácido bempedoico diminui a síntese de colesterol e possivelmente a síntese de outros derivados de colesterol necessários para o desenvolvimento fetal normal, o medicamento pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o uso de ácido bempedoico deve ser descontinuado antes da concepção ou assim que a gravidez for reconhecida.

Não se sabe se o ácido bempedoico /metabólitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves, mulheres que tomam ácido bempedoico não devem amamentar seus bebês.

5. CONCLUSÕES[7]

Pacientes com indicações para redução do LDL-C que apresentam intolerância às estatinas representam uma população de risco que precisa de alternativas terapêuticas que reduzam efetivamente o LDL-C e seu risco CV associado.

Além do diferencial de eficácia e tolerabilidade para pacientes intolerantes às estatinas, o uso do ácido bempedoico não se restringe a essa população. Como demonstrado ao longo dos estudos de fase 3 (programa CLEAR) e no estudo da combinação ácido bempedoico e ezetimiba em um único comprimido, esse fármaco pode ser associado à outras terapias hipolipemiantes, incluindo estatinas, quando há necessidade de reduções adicionais do LDL-C para alcance das metas desejáveis pelo perfil do paciente.

Embora o ácido bempedoico atue na mesma via que as estatinas, a falta da enzima ativadora no musculoesquelético pode prevenir os EAs musculares associados a essas medicações. Nos ensaios clínicos de fases 2 e 3, o ácido bempedoico reduziu significativamente os níveis de lipoproteínas aterogênicas e PCRas e foi associado a um baixo risco de EAs tipicamente associados às estatinas, como sintomas relacionados aos músculos e diabetes *mellitus* de início recente.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bula do produto Nilemdo®. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200401147517/anx_147517_pt.pdf. [Acesso em outubro de 2024].
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115(3):308-439.
3. Faria-Neto JR, Yarleque C, Vieira LF, et al. Challenges faced by patients with dyslipidemia and systemic arterial hypertension in Brazil: a design of the patient journey. MC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):237.
4. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(12):939-49.
5. de Barros e Silva PGM, do Nascimento CT, Pedrosa RP, et al. Primary results of the Brazilian registry of atherothrombotic disease (NEAT). Sci Rep. 2024;14(1):4222.
6. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022-32.
7. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, 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. 2020;27(6):593-603. Epub 2019 Jul 29.
8. Henriques J, Amaro AM, Piedade AP. Understanding Atherosclerosis Pathophysiology: Can Additive Manufacturing be Helpful? Polymers. 2023;15(3):480.
9. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019;8(7):e011662.
10. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:195-203. Epub 2018 Jun 12
11. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, 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(18):1780-8.
12. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open--Label Extension Study). Am J Cardiol. 2022 Jul 1;174:1-11. Epub 2022 Apr 26.
13. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. FDC 1002-053. 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. 2020 Apr;27(6):593-603. Epub 2019 Jul 29.

Monografia ácido bempedoico é uma publicação periódica da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por Sankyo. Editor Responsável: Paulo Cid. Tiragem: 10.000 exemplares.

phx cb-if 26/03/25

CHEGOU

NUSTENDI®

ácido bempedoico - ezetimiba

UMA NOVA PERSPECTIVA NO **CONTROLE DA DISLIPIDEMIA**[2]

Inovação, sinergia e conveniência para o controle do LDL-C.[1-5]

Conveniência:
Posologia 1x/dia.
Combinação de fármacos em único comprimido.[2]

Potência:
Redução do LDL-C de ~ 50%-70% quando combinado com estatinas **ou ~ 40% de forma isolada.**[2]

Tolerabilidade:
O ácido bempedoico não é metabolizado no músculo esquelético.[2]

Segurança:
Sem eventos adversos graves quando comparado ao placebo nos estudos clínicos.[2]

Referências: 1. Vrints Cet al., 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. **2.** Bula Nustendi® aprovada pela ANVISA **3.** Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593-603. **4.** Banach, et al. Prog Cardiovasc Dis. 2023:S0033–0620(23)00026–9. **5.** Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, Póvoa RMS, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Arq. Bras. Cardiol. 2019;113(4):787-891.

CONTRAINDICAÇÕES: UTILIZAÇÃO CONCOMITANTE COM SINVASTATINA > 40 MG POR DIA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** QUANDO NUSTENDI® É COADMINISTRADO COM SINVASTATINA, A DOSE DE SINVASTATINA DEVE SER LIMITADA A 20 MG POR DIA.

NUSTENDI® (ácido bempedoico e ezetimiba). INDICAÇÕES: tratamento de pacientes adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante da dieta em combinação com uma estatina em pacientes incapazes de atingir as metas de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina além de ezetimiba; sozinho em pacientes que são intolerantes a estatinas ou para os quais uma estatina é contraindicada e são incapazes de atingir as metas de LDL-C apenas com ezetimiba. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao ácido bempedoico ou a ezetimiba, ou a qualquer componente da fórmula. Utilização concomitante com sinvastatina > 40 mg por dia; **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** Risco potencial de miopatia com uso concomitante de estatinas. Todos os pacientes que recebem **NUSTENDI®** além de uma estatina devem ser avisados do potencial aumento do risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor muscular inexplicável, sensibilidade ou fraqueza. O ácido bempedoico pode aumentar o nível sérico de ácido úrico e pode causar ou exacerbar hiperuricemia e precipitar gota em doentes com história clínica de gota ou predisposição para gota. Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, **NUSTENDI®** não é recomendado nestes pacientes. Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem a orientação médica. **NUSTENDI®** tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve-se ter em conta que foram notificadas tonturas com **NUSTENDI®**. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo **NUSTENDI®** e fenofibrato, avaliação da vesícula biliar são indicados e terapia hipolipemiante alternativa deve ser considerada. Deve-se ter cautela ao iniciar **NUSTENDI®** no contexto de ciclosporina. Quando **NUSTENDI®** é coadministrado com sinvastatina, a dose de sinvastatina deve ser limitada a 20 mg por dia (ou 40 mg por dia para doentes com hipercolesterolemia grave e alto risco de complicações cardiovasculares, que não atingiram os seus objetivos de tratamento com doses mais baixas e quando os benefícios são esperados superam os riscos potenciais). **REAÇÕES ADVERSAS:** anemia, hemoglobina diminuída, hiperuricemia, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, hipertensão, tosse, constipação, diarreia, dor abdominal, náusea, boca seca, flatulência, gastrite, teste de função hepática aumentado, gota e aspartato aminotransferase aumentada. **POSOLOGIA:** A dose recomendada é de 180 mg/10 mg (um comprimido) administrado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. M.S.: 1.0454.0195. Registrado por: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596. Informações adicionais à disposição da classe médica. MB_01.

ACESSE O NOSSO SITE

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 055 6596
sac@dsbr.com.br

Material destinado à classe médica. 740829 - Março/2025.

Daiichi-Sankyo