

# Diferenciando entre SPPARM $\alpha$ y los fibratos (agonistas de PPAR $\alpha$ )



**Profesor Jean-Charles Fruchart**  
Presidente de la fundación R<sup>3</sup>i





# Diferenciando entre SPPARM $\alpha$ y los fibratos (agonistas de PPAR $\alpha$ )



**Profesor Jean-Charles Fruchart PharmD, PhD**

**Presidente de la fundación R3i**

**Presidente de la fundación del Corazón y las Arterias**

**Expresidente de la Sociedad Internacional de la Aterosclerosis**



## Prefacio

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) es un problema de salud global creciente, que se ve exacerbado por un panorama cambiante que presenta un factor de riesgo originado en enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida, tales como obesidad visceral, diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y esteatosis hepática no alcohólica. La dislipidemia aterogénica, triglicéridos altos con o sin niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad, es usual en las personas con alto riesgo, especialmente quienes tienen T2DM, y contribuye al riesgo cardiovascular residual a pesar del control óptimo del colesterol de lipoproteína de baja densidad.

Las opciones actuales para manejar la dislipidemia aterogénica tienen problemas, especialmente para la seguridad renal y hepática. Claramente, se necesitan abordajes nuevos.

El concepto del SPPARM $\alpha$  proporciona un abordaje médico preciso a este problema. En este folleto se analizan los datos del nuevo agonista de SPPARM $\alpha$ , el pema fibrato, que se distingue como una clase terapéutica diferente de los fibratos tradicionales. La prueba final para SPPARM $\alpha$  es el ensayo de resultados cardiovasculares PROMINENT, que está evaluando si el tratamiento con pema fibrato reduce el riesgo cardiovascular residual de manera segura en los pacientes con T2DM de alto riesgo con dislipidemia aterogénica.





# Contenidos

## **SECCIÓN 1:**

Identificando un nuevo SPPARM $\alpha$  . . . . . **9**

Puntos clave. . . . . **14**

## **SECCIÓN 2:**

Evidencia preclínica para el SPPARM $\alpha$  . . . . . **15**

Puntos clave. . . . . **20**

## **SECCIÓN 3:**

Evidencia clínica para el SPPARM $\alpha$ : Eficacia. . . . . **21**

Puntos clave. . . . . **29**

## **SECCIÓN 4:**

Evidencia clínica para el SPPARM $\alpha$ : Seguridad . . . . . **31**

Perfil beneficio-riesgo para este nuevo SPPARM $\alpha$  . . . . . **37**

## **SECCIÓN 5:**

La prueba para el SPPARM $\alpha$ : PROMINENT . . . . . **39**

Conclusiones . . . . . **44**

Abreviaturas . . . . . **45**



# Identificando un nuevo SPPARM $\alpha$

SECCIÓN

1

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## El agonista de SPPARMα ideal para el tratamiento de la ASCVD

Alta especificidad para PPARα

Alta potencia para PPARα

Sin efectos secundarios

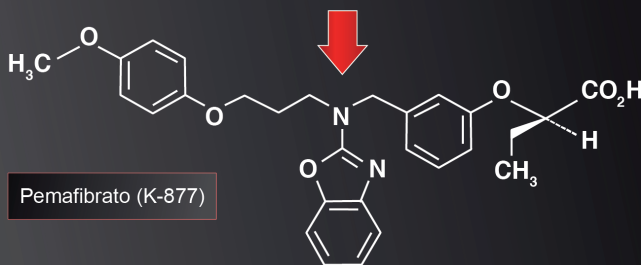
Fruchart JC. Cardiovasc Diabetol 2013;12:82.

R<sup>3</sup>i  
Residual Risk Reduction Initiative

## El agonista de SPPARMα ideal para el tratamiento de la ASCVD

Para superar las desventajas de los fibratos tradicionales (agonistas de PPARα) el SPPARMα ideal sería muy específico y potente para el PPARα y no tendría efectos adversos, en especial en la función renal y hepática.

1300 compuestos



Pemafibrato (K-877)

Perfil farmacológico

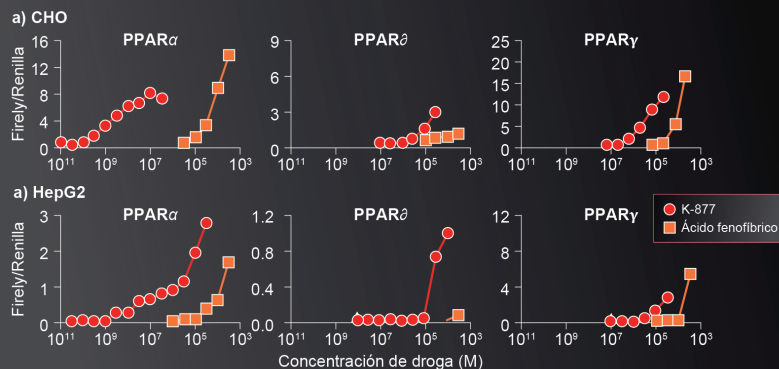
R<sup>3</sup>i  
Residual Risk Reduction Initiative

## Detección de 1300 compuestos

La detección de >1300 compuestos identificó uno: el K-877, llamado posteriormente pemafibrato, como el posible agonista de SPPARMα.



## El pemafibrato (K-877) activa específicamente el PPAR $\alpha$



Curvas de respuesta de la dosis para subtipos PPAR humano en ensayos de transactivación con base en las células

Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:124.

R<sup>3</sup>i

Resistant Risk Reduction Initiative

## El pemafibrato (K-877) activa específicamente el PPAR $\alpha$

En los ensayos de transactivación con base en las células, el pemafibrato fue más potente que el ácido fenofibrato, que es el metabolito activo del fenofibrato, para el PPAR $\alpha$  humano. El pemafibrato fue muy específico para el PPAR $\alpha$  en comparación con el PPAR $\gamma$  o con el PPAR $\delta$ .

Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:124.

## El pemafibrato (K-877) tiene una potencia alta para el PPAR $\alpha$

Compuesto	Receptor EC <sub>50</sub> humano (μM)		
	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$	PPAR $\delta$
Pemafibrato	0.00080	4.3	9.0
Wy-14643	5,0	60	35
Clofibrato	55	~500	1a a 100
Fenofibrato	30	300	1a a 100
Bezafibrato	50	60	20

El K-877 es >2500 veces más potente que el fenofibrato in vitro

Yamashita S et al. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:389-402.

R<sup>3</sup>i

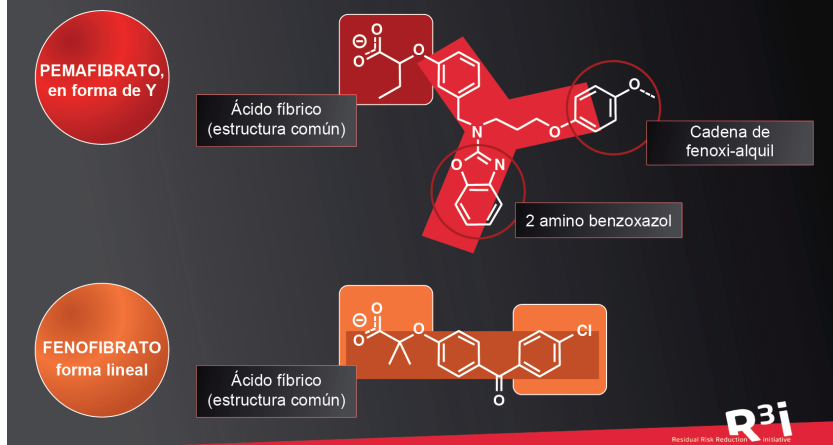
Resistant Risk Reduction Initiative

## El pemafibrato (K-877) tiene una potencia alta para el PPAR $\alpha$

El perfil farmacológico demostró que el K-877 es >2500 veces más potente que el fenofibrato in vitro.

Yamashita S et al. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:389-402.

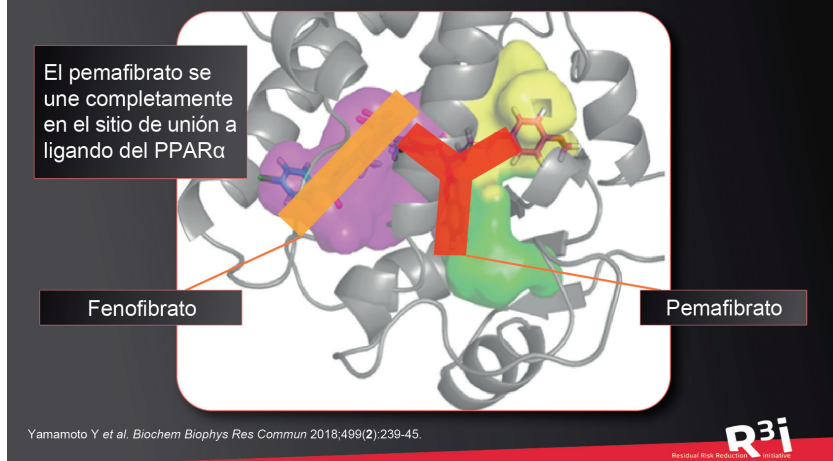
## Estructura del pema fibrato (K-877) vs. fenofibrato



## Estructura del pema fibrato (K-877) vs. fenofibrato

El pema fibrato tiene una estructura en forma de Y debido a la incorporación de las cadenas laterales de benzoxazol y fenoxi-álquil dentro de la estructura común del ácido fibríco.

## Estructura del pema fibrato (K-877) vs. fenofibrato

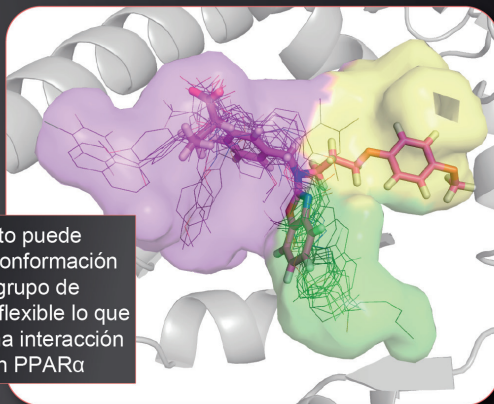


## Poder de unión al receptor de PPARα

Dada su forma en Y, el pema fibrato se une completamente en el sitio de unión a lípidos del PPARα. Con los cambios conformacionales asociados, el coactivador del PPARα está expuesto al coactivador 1α del receptor gamma activado por proliferador peroxisomal (PGC-1α), lo que resulta en una activación del PPARα más fuerte.

Yamamoto Y et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;499:239-45.

## Flexibilidad de la unión del pema fibrato (K-877) en el PPAR $\alpha$



El pema fibrato puede cambiar su conformación debido a su grupo de fenoxi-álquil flexible lo que resulta en una interacción mejorada con PPAR $\alpha$

Kawasaki M et al. *Int J Mol Sci* 2020; **21**:361;doi:10.3390/ijms21010361.

R<sup>3</sup>i

Resistant Risk Reduction Initiative

## Flexibilidad de la unión del pema fibrato (K-877) en el PPAR $\alpha$

Con la ausencia del péptido coactivador-1 del receptor del esteroide (SRC1) unido al PPAR, el grupo fenoxi-álquil es flexible y puede adoptar cambios estructurales inducidos por la unión de los coactivadores.

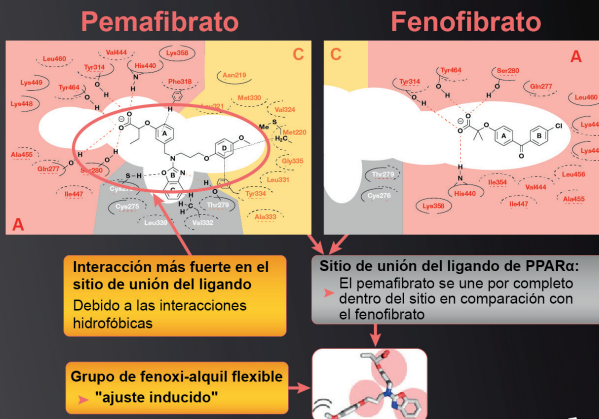
Kawasaki M et al. *Int J Mol Sci* 2020; **21**:361;doi:10.3390/ijms21010361

## Unión del pema fibrato (K-877) en el receptor de PPAR $\alpha$

### Puntos clave

El pema fibrato se une dentro del sitio de unión al ligando con forma de Y del PPAR $\alpha$ , lo que resulta en:

- Interacción más fuerte
- Ajuste inducido mejorado
- Potencia y selectividad mejorada



Fruchart JC et al. *Curr Athero Rep* 2020 in press.

R<sup>3</sup>i

Resistant Risk Reduction Initiative

## Unión del pema fibrato (K-877) en el receptor de PPAR $\alpha$

Los puntos clave acerca de la unión del pema fibrato al receptor PPAR $\alpha$ : la estructura del pema fibrato resulta en una unión más fuerte, mejor adecuación y por lo tanto, mayor especificidad y potencia.

Fruchart JC et al. *Curr Athero Rep* 2020 TBC.

## Puntos clave

- El perfil de mayor potencia, selectividad y unión del cofactor hacen que el pema fibrato, un SPPARM $\alpha$  nuevo, se diferencie de los agonistas tradicionales de PPAR $\alpha$  (fibratos)
- Debido a su estructura en forma de Y, el pema fibrato se une por completo dentro del dominio de unión al ligando de PPAR $\alpha$ . Por el contrario, el fenofibrato tiene una estructura lineal y se une de forma menos estrecha
- Además, la estructura del pema fibrato proporciona flexibilidad en la unión

# Evidencia preclínica para el SPPARM $\alpha$

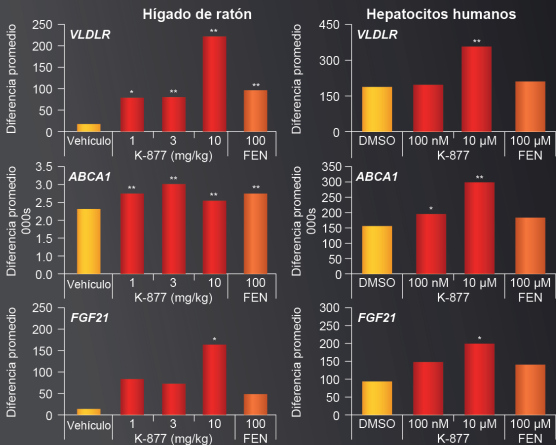
SECCIÓN

2

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## Genes específicamente inducidos por el pema fibrato (K-877)



El pema fibrato induce genes clave que regulan el metabolismo de la lipoproteína como el VLDLR y ABCA1 a una concentración 10 veces más baja que el fenofibrato

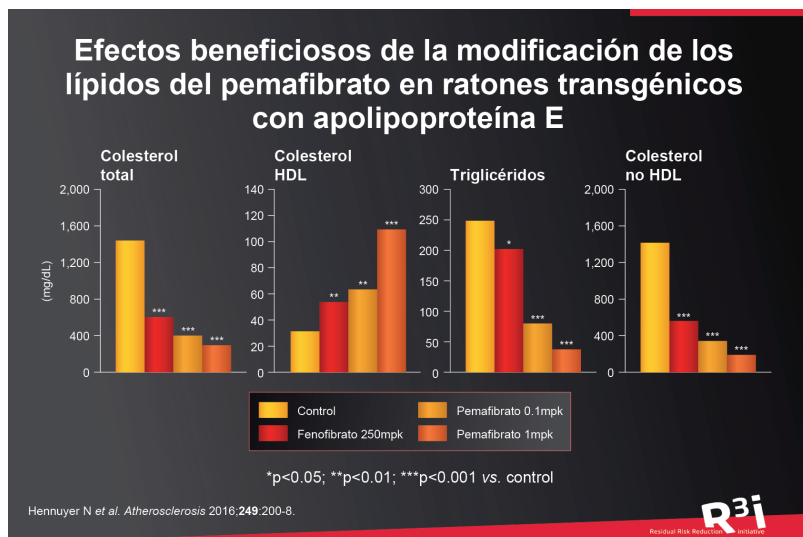
Raza-Iqbal S et al. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:754-72.



## Genes específicamente inducidos por el pema fibrato (K-877)

Algunas características del perfil de transactivación de genes para el pema fibrato respaldan su función como agente SPPARMα. Los genes clave involucrados en el metabolismo de los lípidos como VLDLR y ABCA1 fueron inducidos en gran medida por el pema fibrato en lugar del ácido fenofibrico. Además y a diferencia del ácido fenofibrico, el pema fibrato no tuvo efectos en los genes de la biogénesis de peroxisomas en los hepatocitos humanos.

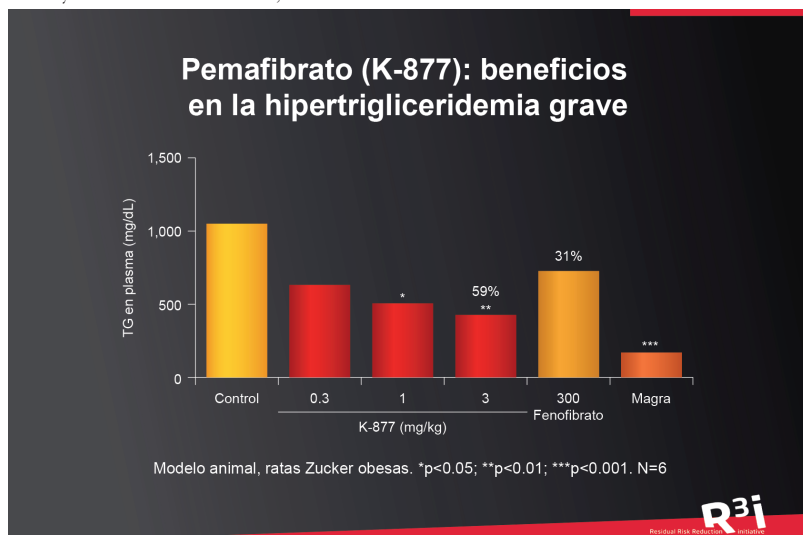
Raza Iqbal S et al. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:754-72.



### Efectos beneficiosos de la modificación de los lípidos del pemafibrato en ratones transgénicos con apolipoproteína E

En los ratones con apoE2KI que muestran una dislipidemia mixta, el pemafibrato (0,1 y 1mpk) redujo fuertemente el colesterol total en plasma (~72 % y ~79 % respectivamente) y los triglicéridos (TG, ~68 % y ~85 %), y también disminuyó los niveles del colesterol no-HDL (todos p<0.001). Por el contrario, el fenofibrato (250 mpk) redujo los lípidos en plasma en menor medida.

Hennuyer N *et al. Atherosclerosis* 2016;**249**:200-8.

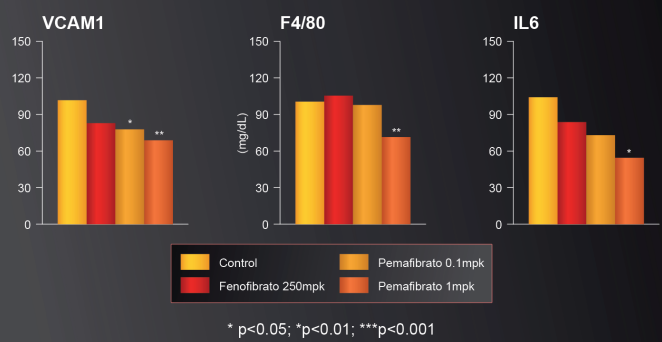


### Pemafibrato (K-877): beneficios en la hipertrigliceridemia grave

En un modelo de hipertrigliceridemia de animales (ratas Zucker obesas), la disminución de TG fue significativamente mayor con 3 mg/kg de pemafibrato que con 300 mg/kg de fenofibrato.

Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**(1):124.

## Efectos antiinflamatorios del pema fibrato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E



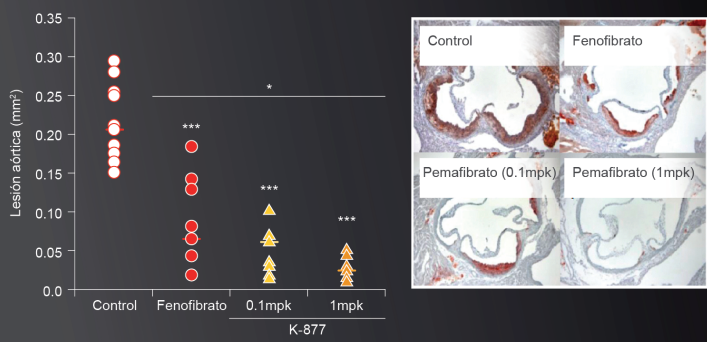
Hennuyer N et al. *Atherosclerosis* 2016;**249**:200-8.



## Efectos antiinflamatorios del pema fibrato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E

El pema fibrato disminuyó la expresión de la molécula 1 de adhesión de la célula vascular (VCAM1), el marcador macrofágico F4/80 y la interleucina-6 (IL6) en los ratones con apoE2KI mientras que el fenofibrato tuvo solo un efecto leve.  
Hennuyer N et al. *Atherosclerosis* 2016;**249**:200-8.

## Efectos antiaterogénicos del pema fibrato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E



Hennuyer N et al. *Atherosclerosis* 2016;**249**:200-8.

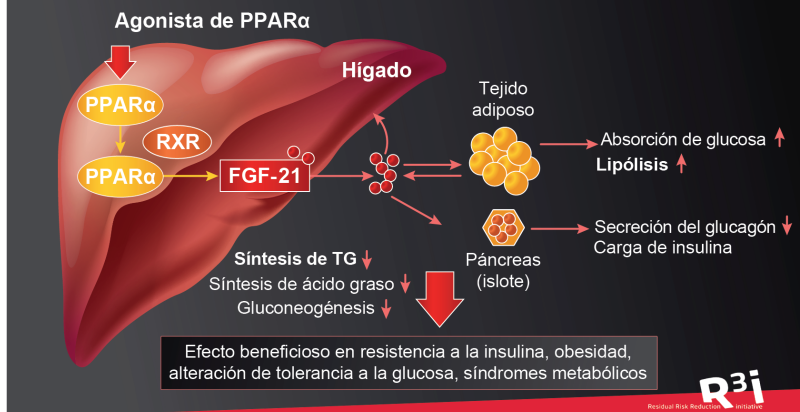


## Efectos antiaterogénicos del pema fibrato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E

El pema fibrato (0.1 mpk y 1 mpk durante 10 semanas) disminuyó las lesiones ateroscleróticas en los ratones con apoE2KI alimentados con una dieta occidental, mientras que el fenofibrato (en una dosis mayor) tuvo un efecto menor.  
Hennuyer N et al. *Atherosclerosis* 2016;**249**:200-8.



## FGF-21: un regulador clave del metabolismo de la glucosa y de los lípidos

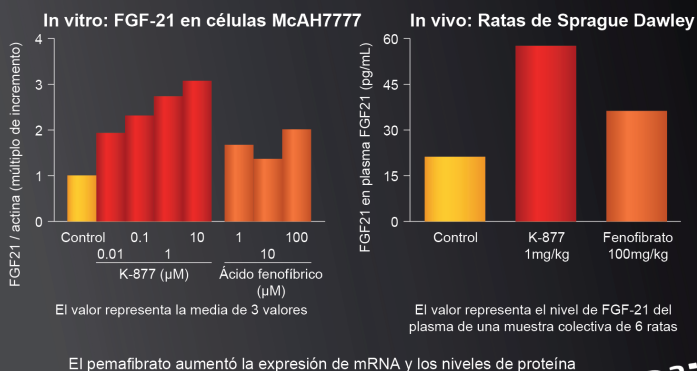


### FGF-21: un regulador clave del metabolismo de la glucosa y de los lípidos

El factor de crecimiento de fibroblastos-21 (FGF-21) actúa como un regulador metabólico para el control de la homeostasis de glucosa, la sensibilidad a la insulina y la cetogénesis.

BonDurant LD *et al. Annu Rev Nutr* 2018;**38**:173-19.

### Efecto del pemafibrato (K-877) en la producción del FGF-21 in vitro



### Efecto del pemafibrato (K-877) en la producción del FGF-21 in vitro e in vivo

El pemafibrato indujo la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21) en mayor medida que el ácido fenofibrato in vitro y en los modelos animales aumentó los niveles de circulación del FGF-21.

Raza-Iqbal S *et al. J Atheroscler Thromb* 2015;**22**:754-72. Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**(1):124.

## Puntos clave

- Los estudios preclínicos demuestran que el pema fibrato, un SPPARM $\alpha$  nuevo, tiene efectos antiinflamatorios y modificadores de lípidos, así como también efectos reguladores de la homeostasis de la glucosa
- El pema fibrato también atenuó la aterosclerosis en el modelo animal

# **Evidencia clínica para el SPPARM $\alpha$ : Eficacia**

**SECCIÓN**

**3**

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## Descripción general de los ensayos clínicos con pemafibrato

El pemafibrato ha sido evaluado en ensayos de fase II y III en >1800 pacientes con dislipidemia en Europa y Japón.

Las indicaciones son:

- Dislipidemia aterogénica: TG elevados y C-HDL bajo
- TG elevado
- Pacientes dislipidémicos con y sin diabetes
- Pacientes dislipidémicos con y sin tratamiento de estatina

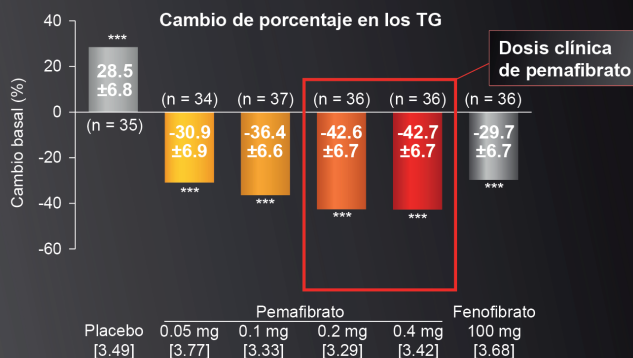
R<sup>3</sup>i

Residual Risk Reduction Initiative

## Descripción general de los ensayos clínicos con pemafibrato

El pemafibrato ha sido estudiado en ensayos de fase II y III en pacientes con dislipidemia en Japón y Europa.

## El pemafibrato baja los TG de forma eficaz



Media de los cuadrados mínimos  $\pm$  SE; [ ] = Valor basal de la media; \*\*\*p<0.001 vs. Basal

Ishibashi S *et al. Atherosclerosis* 2016;249:36-43.

R<sup>3</sup>i

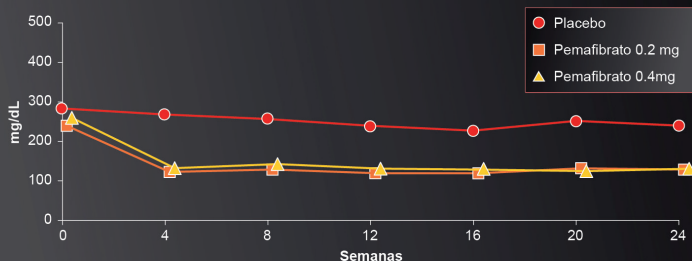
Residual Risk Reduction Initiative

## El pemafibrato baja los TG de forma eficaz

En un ensayo fundamental de fase II de búsqueda de dosis en pacientes japoneses con dislipidemia mixta (TG  $\geq 2.3$  mmol/L y C-HDL bajo) hubo reducciones relacionadas con la dosis desde los TG basales con pemafibrato. Los efectos máximos ocurrieron con pemafibrato 0.2 y 0.4 mg diarios (dosis clínicas).

Ishibashi S *et al. Atherosclerosis* 2016;249:36-43.

## Disminución eficaz de los TG en pacientes con diabetes tratados con una estatina



Cambio en los TG a las 24 semanas: -10.8 % para placebo, -44.3 % para 0.2 mg, -45.1 % para 0.4 mg

Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**(3):538-46.

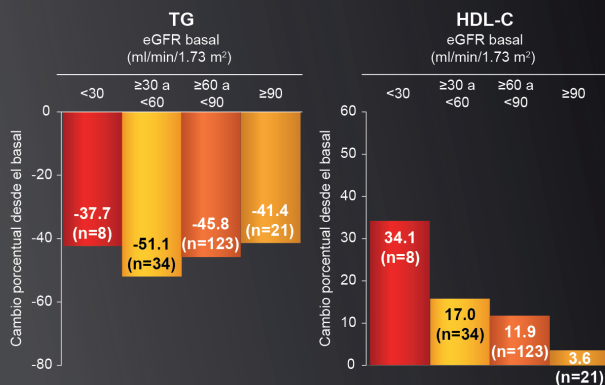
**R<sup>3i</sup>**  
Residual Risk Reduction Initiative

## Disminución eficaz de los TG en pacientes con diabetes tratados con una estatina

El pemafibrato demostró una eficacia consistente en pacientes con T2DM tratados con una estatina y disminuyó los TG en ~45 %.

Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-46.

## La función renal no afecta la eficacia del pemafibrato



Yokote K et al. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:706; doi:10.3390/ijms20030706.

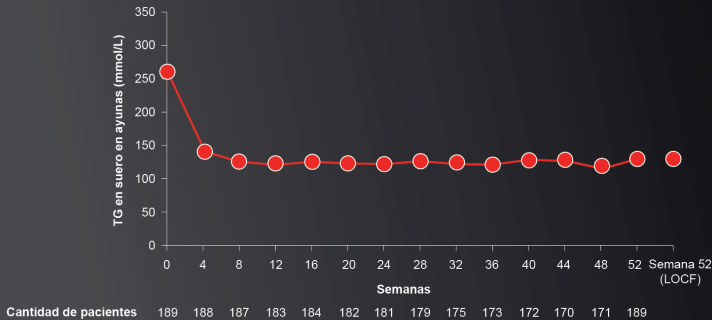
**R<sup>3i</sup>**  
Residual Risk Reduction Initiative

## La función renal no afecta la eficacia del pemafibrato

El pemafibrato también fue eficaz en pacientes con insuficiencia renal. La disminución de los TG fue independiente de la tasa de filtración glomerular estimada basal (eGFR), con una reducción desde el basal que varía a partir del 37 % en pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) a 41 % en aquellos con función renal normal.

Yokote K et al. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:706.

## Disminución sostenida de los TG con pemafibrato durante 52 semanas



Yokote K et al. *Atherosclerosis Supplements* 2018;**32**:155.

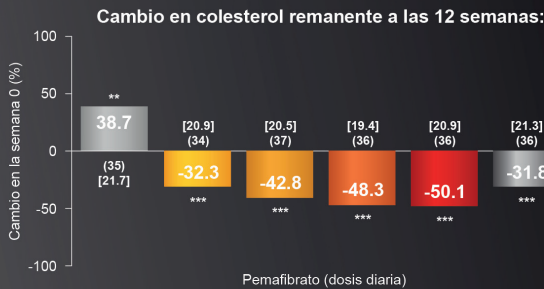
**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

## Disminución sostenida de los TG con pemafibrato durante 52 semanas

La eficacia de la disminución de los TG del pemafibrato se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo.

Yokote K et al. *Atherosclerosis Supplements* 2018;**32**:155.

## El pemafibrato baja el colesterol remanente de forma eficaz



\*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 vs. basal

Ishibashi S et al. *Atherosclerosis* 2016;**249**:36-43.

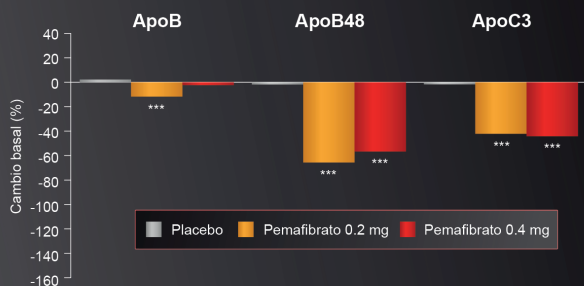
**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

## El pemafibrato baja el colesterol remanente de forma eficaz

El pemafibrato también redujo significativamente el colesterol remanente hasta ~50 %. Esto es muy relevante dada la evidencia de los estudios de aleatorización mendeliana que indica que el colesterol remanente es causa de la CVD aterosclerótica.

Ishibashi S et al. *Atherosclerosis* 2016;**249**:36-43; Varbo A et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:427-36.

## El pema fibrato reduce las lipoproteínas aterogénicas



Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**(3):538-46.

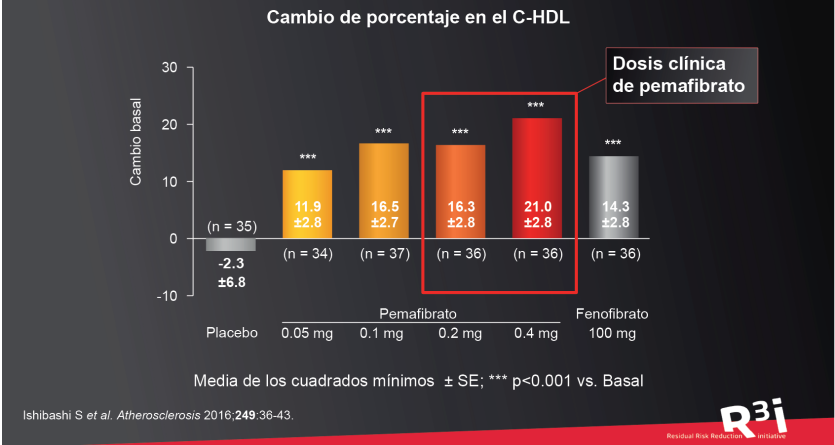
**R<sup>3</sup>i**  
Resúmenes de Evidencia para la Medicina

### El pema fibrato reduce las lipoproteínas aterogénicas

El tratamiento con pema fibrato también mejoró el perfil de lipoproteína aterogénica en pacientes con y sin T2DM, reduciendo las apolipoproteínas (apo) B48 y C-III, con una reducción menos notoria de la apoB100 (~10 %).

Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-46.

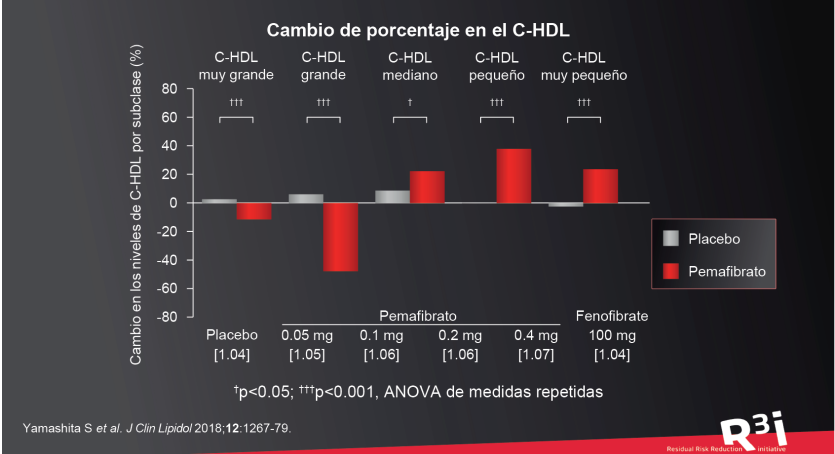
### El pema fibrato aumenta el C-HDL de forma eficaz



### El pema fibrato aumenta el C-HDL de forma eficaz

En un ensayo de fase II con búsqueda de dosis en pacientes japoneses con dislipidemia mixta, el pema fibrato aumentó significativamente el C-HDL hasta un 21 % (0.4 mg por día).  
Ishibashi S et al. *Atherosclerosis* 2016;249:36-43.

### Cambio de niveles de C-HDL por subclases de HDL

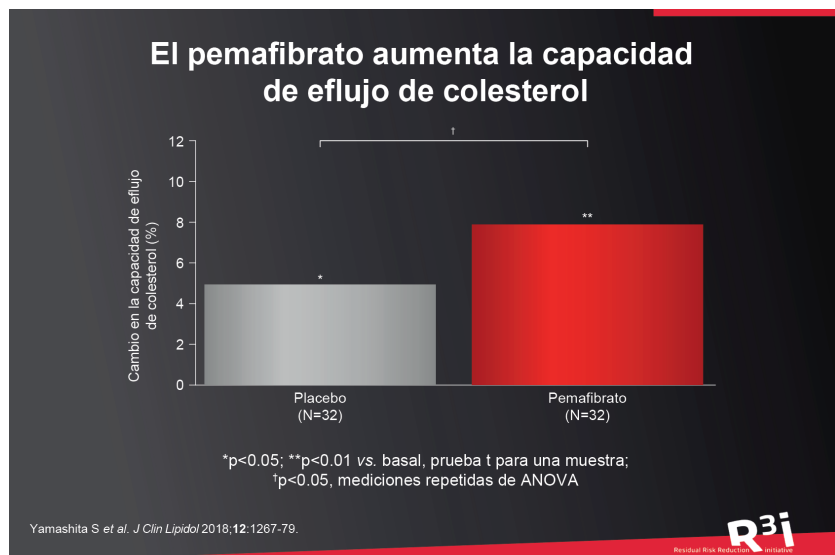


### Impacto del pema fibrato en subclases de HDL

En pacientes con dislipidemia aterogénica, el tratamiento con pema fibrato no solo aumentó significativamente el C-HDL, los niveles de apo A-I y apo A-II, sino que también mejoró los índices relacionados con la función de la HDL, como quedó demostrado por los aumentos de las subclases de HDL en el contenido de colesterol, en especial aquellos de medio a muy poco HDL.

Yamashita S et al. *J Clin Lipidol* 2018;12:1267-79.



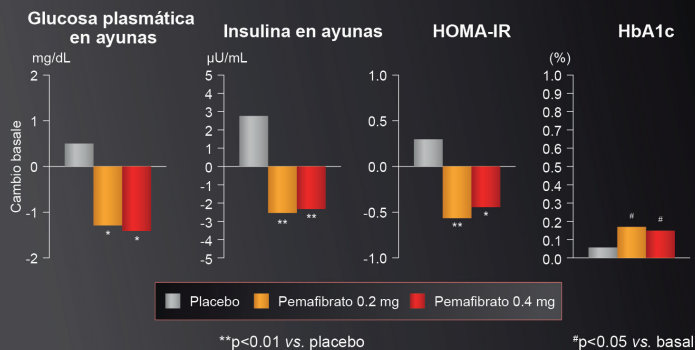


### El pemafibrato aumenta la capacidad de eflujo de colesterol

El transporte reverso del colesterol es un proceso de varios pasos que resulta en el movimiento neto del colesterol desde los tejidos periféricos de retorno al hígado. Un primer paso clave es el eflujo del colesterol desde los macrófagos, es decir, la capacidad de eflujo del colesterol (CEC), una medida de la función de la HDL. Los estudios demostraron que la CEC se correlaciona de forma negativa con un riesgo de evento cardiovascular, lo que sugiere que la mejora de la CEC puede reducir el riesgo cardiovascular. En los pacientes con dislipidemia aterogénica, el tratamiento de pemafibrato aumentó la función de la HDL, según lo medido por la CEC, lo que sugiere que el pemafibrato mejora la funcionalidad de la HDL y mejora el transporte inverso del colesterol.

Yamashita S et al. *J Clin Lipidol* 2018;**12**:1267-79.

## Efectos del pemafibrato en la homeostasis de glucosa



Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**(3):538-46.

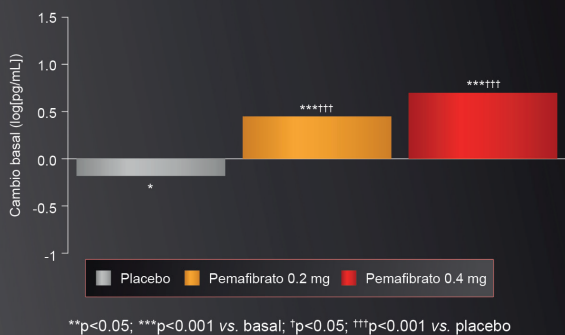
R<sup>3i</sup>  
Residual Risk Reduction Initiative

## Efectos del pemafibrato en la homeostasis de glucosa

En los pacientes con T2DM con hipertrigliceridemia, los análisis post hoc mostraron que el pemafibrato mejoró significativamente la glucosa en ayunas, la insulina y los niveles de HOMA-IR en comparación con placebo. La evidencia de otros estudios y análisis agrupados también sugirieron una mejora de HOMA-IR.

Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-46. Matsuba I et al. *J-Stage* 2016;**59**:S462. Araki E et al. *Diabetologia* 2014;**57**:S272.

## El pemafibrato aumenta el FGF-21



Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**(3):538-46.

R<sup>3i</sup>  
Residual Risk Reduction Initiative

## El pemafibrato aumenta el FGF-21

En los pacientes con T2DM con hipertrigliceridemia, el tratamiento de pemafibrate aumentó los niveles de FGF-21 en comparación con placebo. Conjuntamente con la reducción de la apolipoproteína C-III, esto puede afectar favorablemente la disminución de resistencia a la insulina.

Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-46.

## Puntos clave

- El pemafibrato mostró un perfil de eficacia favorable en los ensayos clínicos
- Disminución importante de los TG, remanentes y otras lipoproteínas aterogénicas
- Mejora en la cantidad y la calidad de la HDL
- Efectos beneficiosos de los parámetros metabólicos incluso de FGF-21 y sensibilidad a la insulina



# **Evidencia clínica para el SPPARMα: Seguridad**

**SECCIÓN**

**4**

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## Descripción general de la seguridad del pema fibrato

El análisis de seguridad agrupado en >1200 pacientes mostró que el pema fibrato era bien tolerado:

- Incidencia similar de eventos adversos en comparación con placebo, independientemente del tratamiento con estatina
- No hubo aumento de eventos adversos en los pacientes con disfunción renal, comparado con un tratamiento de base con estatina

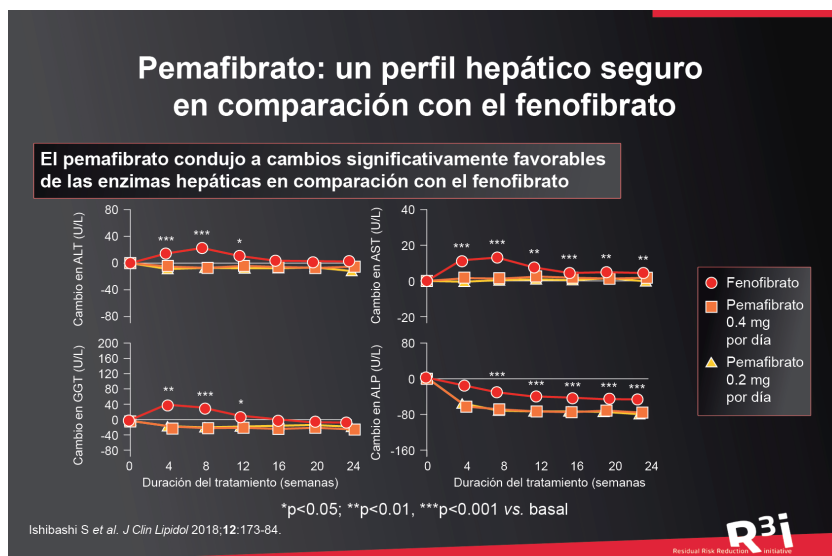
Yamashita S *et al.* *Int J Mol Sci* 2019;**20**,5537;doi:10.3390/ijms20225537.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

## Descripción general de la seguridad del pema fibrato

La evidencia de la base de datos del ensayo clínico que implica el tratamiento de hasta 52 semanas indica un perfil de seguridad favorable para el pema fibrato.

Yamashita S *et al.* *Int J Mol Sci* 2019;**20**,5537;doi:10.3390/ijms20225537.



### Pemafibrato: un perfil hepático seguro en comparación con el fenofibrato

Con frecuencia se informan aumentos de las enzimas hepáticas, de la creatinina en suero y de la homocisteína en pacientes con prescripción de fibratos tradicionales. Por ejemplo, en el estudio de lípidos de Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD), el aumento de la alanina aminotransferasa relevante a nivel clínico (5 veces el valor superior normal) fue significativamente mayor con el fenofibrato que con el placebo. Por el contrario, en los pacientes dislipidémicos tratados con pemafibrato (0.2 o 0.4 mg por día) hubo un perfil de seguridad favorable, con disminuciones importantes en las enzimas hepáticas en comparación con el fenofibrato.

Ishibashi S *et al.* *J Clin Lipidol* 2018;**12**:173-84. Ginsberg HN *et al.* *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-74.

A diferencia de los fibratos actuales, el pema fibrato se elimina a través del hígado

Fármaco	Vía principal de excreción	Excreción en la orina
Clofibrato	Riñón	95~99%
Clinofibrato	Hígado	≤1%
Bezafibrato	Riñón	69.1%
Fenofibrato	Riñón	64%
Gemfibrozilo	Riñón	70%
<b>Pemafibrato</b>	<b>Hígado</b>	<b>14.5%*</b>

\*Active form: <0.5%

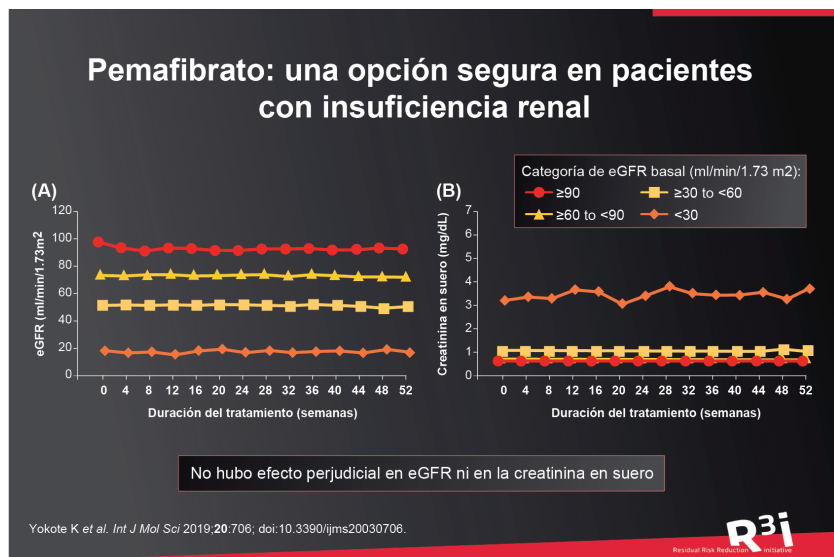


A diferencia de los fibratos actuales, el pema fibrato se elimina a través del hígado

La seguridad renal es una inquietud con los fibratos tradicionales que predominantemente se eliminan a través de los riñones. Por el contrario, el pema fibrato se elimina a nivel hepático y por lo tanto, no requiere ajuste de la dosis en las personas con disfunción renal.

Hounslow N *et al. Atherosclerosis Suppl* 2018;**32**:157.

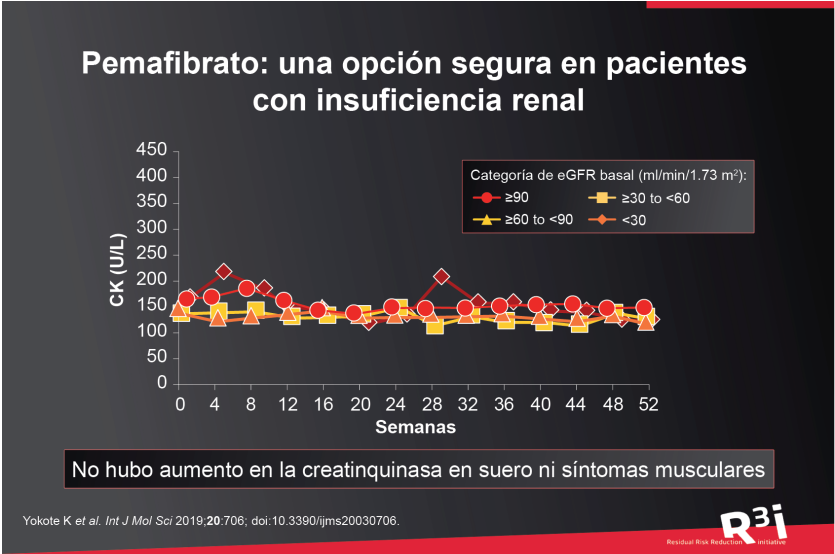




### Pemafibrato: una opción segura en pacientes con insuficiencia renal

La seguridad renal es una inquietud de los fibratos tradicionales dado que se eliminan predominantemente a nivel renal. Está muy reconocida la elevación de la creatinina en suero con el uso del fenofibrato y si bien habitualmente es reversible con la interrupción del tratamiento, no es clínicamente despreciable dado que puede predisponer a una investigación por parte de un especialista, en particular en los ancianos. Por el contrario, la disfunción renal concomitante no afectó la eficacia ni la tolerabilidad del pemafibrato (agregado al tratamiento con estatina), sin afectar la eGFR basal o la creatinina en suero.

Zhao YY *et al. Ann Intern Med* 2012;156:560-9. Yokote K *et al. Int J Mol Sci* 2019;20:706.



### Pemafibrato: una opción segura en pacientes con insuficiencia renal

Otra inquietud clave del uso de los fibratos tradicionales es el riesgo de las interacciones entre fármacos, particularmente los efectos adversos musculares cuando se los administra conjuntamente con una estatina. En los pacientes dislipidémicos con insuficiencia renal, no se asoció el tratamiento de pemafibrato a largo plazo con ningún aumento significativo de la creatinquinasa, y proporcionó así una mayor confiabilidad con respecto a la seguridad del nuevo agonista de SPPARMa.

Davidson MH *Expert Opin Drug Saf* 2006;**5**:145-56. Yokote K et al. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:706; doi:10.3390/ijms20030706.

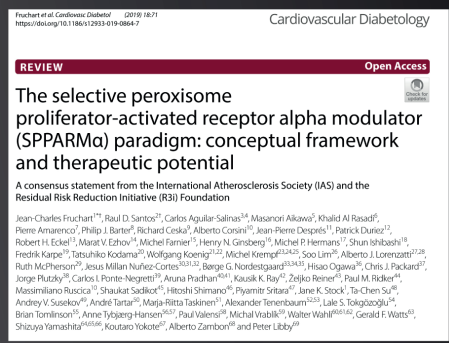


### **Pema fibrato: un perfil beneficio-riesgo favorable para este nuevo SPPARMa**

Las diapositivas previas mostraron que el pema fibrato es eficaz para el manejo de la dislipidemia que se caracteriza por TG elevados con o sin C-HDL bajo y es bien tolerado. Si bien los ensayos hasta la fecha han sido relativamente cortos, el perfil de seguridad del pema fibrato es alentador, en especial, para la seguridad renal y hepática. Con estos datos disponibles el riesgo-beneficio es favorable al pema fibrato.

Fruchart JC, Santos RD *Curr Opin Lipidol* 2019;**30**:419-27.

# SPPARMα: una nueva clase terapéutica, distinta de los fibratos con un perfil hepático y renal seguro



Fruchart JC et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**(1):71.



## SPPARMα: una nueva clase terapéutica, distinta de los fibratos con un perfil hepático y renal seguro

Luego de la evaluación de la evidencia, un panel de consenso conjunto de la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y R3i concluyeron que el pemaafibrato representa una nueva clase terapéutica, que se diferencia de los fibratos por su perfil de actividad, en especial, la seguridad renal y hepática mejorada, así como también los efectos antiinflamatorios independientes de los lípidos. La Sociedad Japonesa de Aterosclerosis también ratificó el SPPARMα como una nueva clase terapéutica con base en estos criterios.

Fruchart JC et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**(1):71.

# La prueba para el SPPARM $\alpha$ : PROMINENT

SECCIÓN

5

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative



**PROMINENT: diseño del estudio**

La prueba crítica del concepto del SPPARMa es si la disminución terapéutica de las lipoproteínas ricas en TG con el pemafibrato, junto con el mejor tratamiento basado en evidencia que incluye la terapia con estatina, reducirá eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, en especial, aquellos con T2DM. Este es el objetivo principal del estudio PROMINENT (Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patiENTs), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El diseño del estudio se resume aquí.

Pradhan AD et al. *Am Heart J* 2018;206:80-93.

## PROMINENT: Criterios principales de ingreso

- **TG elevado:**  $\geq 200$  mg/dL (2.26 mmol/L) y  $< 500$  mg/dL (5.65 mmol/L)
- **C-HDL bajo:**  $\leq 40$  mg/dL (1.03 mmol/L)
- **Diabetes tipo 2:** de al menos 12 semanas de duración según lo documentado por HbA1c y/o glucosa en plasma elevados
- **Riesgo alto**  
 Prevención primaria: Edad  $\geq 50$  años si es varón y  $\geq 55$  años si es mujer  
 Prevención secundaria: Edad  $\geq 18$  años y aterosclerosis sistémica establecida.
- **Tratamiento de base para la disminución de lípidos**

Pradhan AD *et al.* *Am Heart J* 2018;**206**:80-93.

**R<sup>3</sup>i**  
 Resultat Risk Reduction Initiative

### PROMINENT Criterios principales de ingreso

A diferencia de los ensayos anteriores de fibratos, el estudio PROMINENT tiene como objetivo específico a pacientes de alto riesgo con TG elevados ( $\geq 200$  mg/dL o 2.26 mmol/L y  $< 500$  mg/dL o 5.65 mmol/L). El ensayo incorpora pacientes con T2DM con y sin CVD preexistente con tratamientos de base de estatina.

Pradhan AD *et al.* *Am Heart J* 2018;**206**:80-93.

PROMINENT: Tratamiento de base para la disminución de lípidos

- Uno de los siguientes:
  - Tratamiento estable (≥12 semanas) con estatina admisible de intensidad moderada alta
  - C-LDL ≤70 mg/dL (1.8 mmol/L) dentro de los 12 meses anteriores
  - Evidencia de intolerancia a la estatina\* con C-LDL ≤100 mg/dL (2.6 mmol/L) dentro de los 12 meses anteriores

Nombre	Dosis
Atorvastatina	≥40 mg por día
Rosuvastatina	≥20 mg por día
Sinvastatina	≥40 mg por día
Pitavastatina	4 mg por día

\*Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas, una en la dosis inicial más baja

Pradhan AD et al. Am Heart J 2018;206:80-93.



PROMINENT: Tratamiento de base para la disminución de lípidos

Todos los pacientes están en tratamiento intensivo de estatina, salvo que exista evidencia documentada de intolerancia a la estatina.

Pradhan AD et al. Am Heart J 2018;206:80-93.



## PROMINENT: Endpoint primario

### Endpoint primario:

Endpoint compuesto de 4 componentes de:

- Infarto de miocardio no mortal
- Accidente cerebrovascular isquémico no mortal
- Hospitalización por angina inestable que requiere revascularización coronaria no planificada o
- Muerte cardiovascular

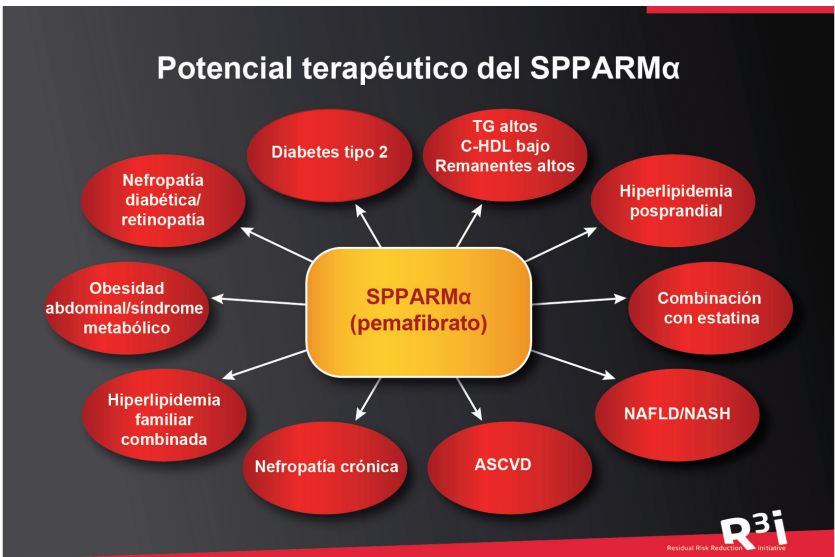
Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;**206**:80-93.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

### PROMINENT Endpoint primario

El endpoint primario en el estudio PROMINENT es evento cardiovascular adverso grave (MACE), un compuesto de cuatro puntos de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico no mortal, muerte cardiovascular o angina inestable que requiere revascularización no planificada. El ensayo está motivado por eventos y necesita 1092 eventos (al menos 200 eventos en pacientes femeninos) y cuenta con el poder estadístico para detectar una reducción del riesgo relativo del 18 % lo que permite una tasa de eventos de placebo de 3.7 por 100 personas-años. Los resultados estarán disponibles en 2022-2023.

Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;**206**:80-93.



### Potencial terapéutico del SPPARMα

Además de la reducción del riesgo cardiovascular residual, SPPARMα puede tener potencial terapéutico en otras enfermedades metabólicas, como en la esteatosis hepática no alcohólica, que se caracterizan por dislipidemia aterogénica. Los subestudios dentro del PROMINENT están investigando el efecto del pemafibrato en un rango de biomarcadores clínicos así como complicaciones microvasculares de la T2DM. Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;**206**:80-93.

### Conclusiones

- SPPARMα ofrece una oportunidad para abordar el riesgo cardiovascular residual dado que trata las lipoproteínas ricas en TG elevadas y sus remanentes en pacientes de riesgo alto
- El pemafibrato (K-887) es un SPPARMα nuevo en una clase terapéutica distinta de los fibratos tradicionales
- El pemafibrato tiene un perfil favorable de beneficio-riesgo, en especial por la seguridad renal y hepática
- PROMINENT es la prueba crítica del paradigma del SPPARMα

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

## Abreviaturas

<b>apo</b>	Apolipoproteína
<b>ASCVD</b>	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
<b>CEC</b>	Capacidad de eflujo de colesterol
<b>C-HDL</b>	Colesterol de lipoproteína de alta densidad
<b>CVD</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>eGFR</b>	Tasa de filtración glomerular estimada
<b>FGF-21</b>	Factor de crecimiento de fibroblastos-21
<b>HOMA-IR</b>	Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
<b>IL6</b>	Interleucina-6
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	Coactivador 1 $\alpha$ del receptor gamma activado por proliferador peroxisomal
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	Receptor $\alpha$ activado por proliferador peroxisomal
<b>PROMINENT</b>	Pemafibrato para reducir resultados cardiovasculares mediante la reducción de los triglicéridos en pacientes diabéticos
<b>SPPARM<math>\alpha</math></b>	Receptor $\alpha$ selectivo activado por proliferador peroxisomal
<b>SRC1</b>	Péptido coactivador-1 del receptor del esteroide
<b>T2DM</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>VCAM1</b>	Molécula 1 de adhesión de la célula vascular







**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative