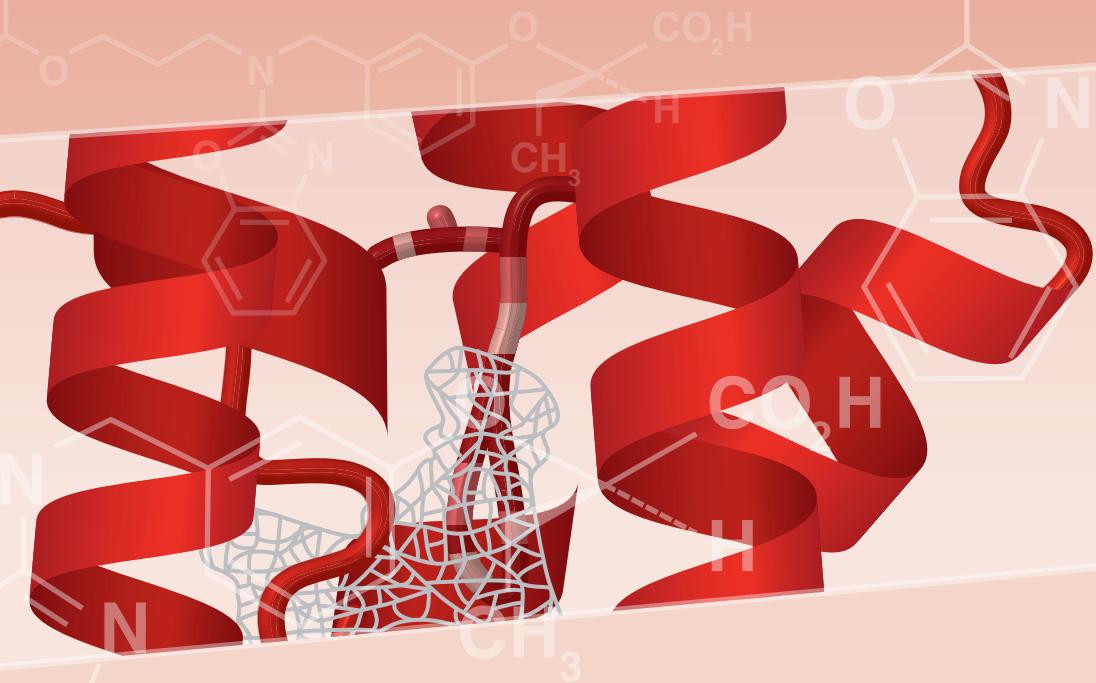


Diferenciando entre SPPAR α y los fibratos (agonistas de PPAR α)



Profesor Jean-Charles Fruchart
Presidente de la fundación R³i

Diferenciando entre SPPARM α y los fibratos (agonistas de PPAR α)



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 Ateroesclerosis



Prefacio

La enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (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 SPPAR α proporciona un abordaje médico preciso a este problema. En este folleto se analizan los datos del nuevo agonista de SPPAR α , el pemafibrato, que se distingue como una clase terapéutica diferente de los fibratos tradicionales. La prueba final para SPPAR α es el ensayo de resultados cardiovasculares PROMINENT, que está evaluando si el tratamiento con pemafibrato 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 SPPARMa **9**

 Puntos clave. **14**

SECCIÓN 2:

Evidencia preclínica para el SPPARMa **15**

 Puntos clave. **20**

SECCIÓN 3:

Evidencia clínica para el SPPARMa: Eficacia. **21**

 Puntos clave. **29**

SECCIÓN 4:

Evidencia clínica para el SPPARMa: Seguridad **31**

 Perfil beneficio-riesgo para este nuevo SPPARMa **37**

SECCIÓN 5:

La prueba para el SPPARMa: PROMINENT **39**

 Conclusiones **44**

Abreviaturas **45**

Identificando un nuevo SPPARMa

SECCIÓN

1

El agonista de SPPAR α ideal para el tratamiento de la ASCVD

Alta especificidad para PPAR α

Alta potencia para PPAR α

Sin efectos secundarios

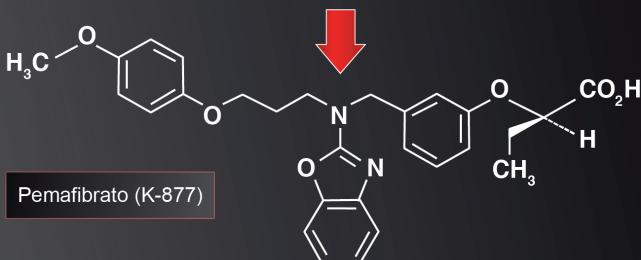
Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:82.



El agonista de SPPAR α ideal para el tratamiento de la ASCVD

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

1300 compuestos



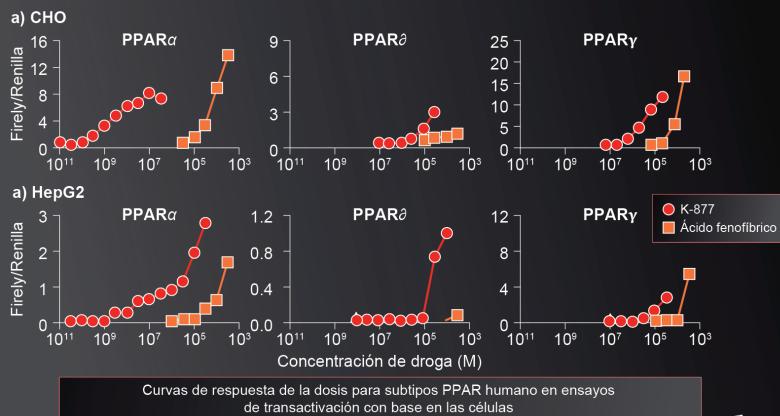
Perfil farmacológico



Detección de 1300 compuestos

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

El pemafibrato (K-877) activa específicamente el PPAR α



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



El pemafibrato (K-877) activa específicamente el PPAR α

En los ensayos de transactivación con base en las células, el pemafibrato fue más potente que el ácido fenofílico, que es el metabolito activo del fenofibrato, para el PPAR α humano. El pemafibrato fue muy específico para el PPAR α en comparación con el PPAR γ o con el PPAR δ .

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

El pemafibrato (K-877) tiene una potencia alta para el PPAR α

Compuesto	Receptor EC ₅₀ humano (μ M)		
	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
Pemafibrato	0.00080	4.3	9.0
Wy-14643	5,0	80	35
Clofibrato	55	~500	la a 100
Fenofibrato	30	300	la 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.

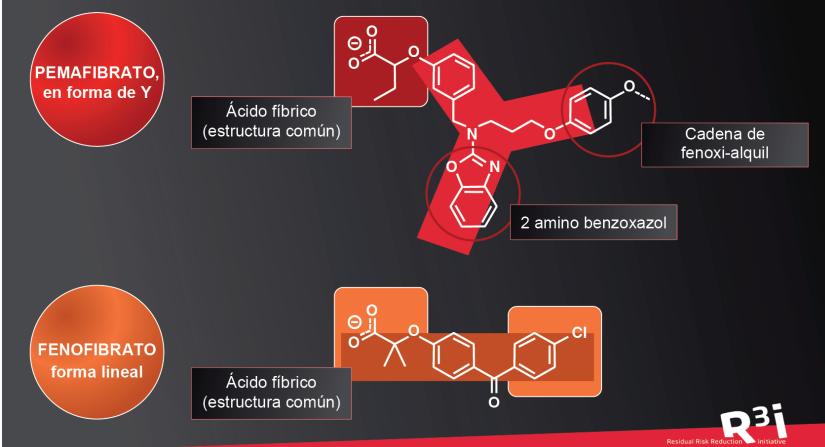


El pemafibrato (K-877) tiene una potencia alta para el PPAR α

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 pemafibrato (K-877) vs. fenofibrato



Estructura del pemafibrato (K-877) vs. fenofibrato

El pemafibrato tiene una estructura en forma de Y debido a la incorporación de las cadenas laterales de benzoxazol y fenoxy-alquil dentro de la estructura común del ácido fíbrico.

Estructura del pemafibrato (K-877) vs. fenofibrato

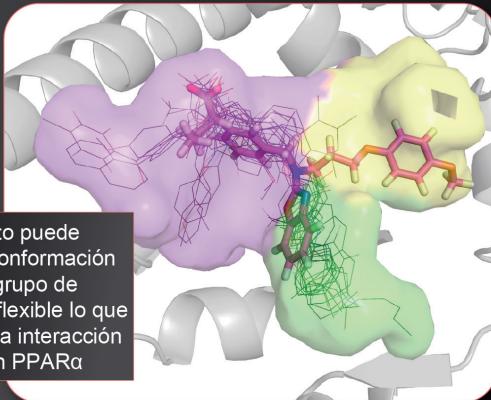


Poder de unión al receptor de PPAR α

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

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

Flexibilidad de la unión del pemafibrato (K-877) en el PPAR α



El pemafibrato puede cambiar su conformación debido a su grupo de fenoxi-alquil flexible lo que resulta en una interacción mejorada con PPAR α

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



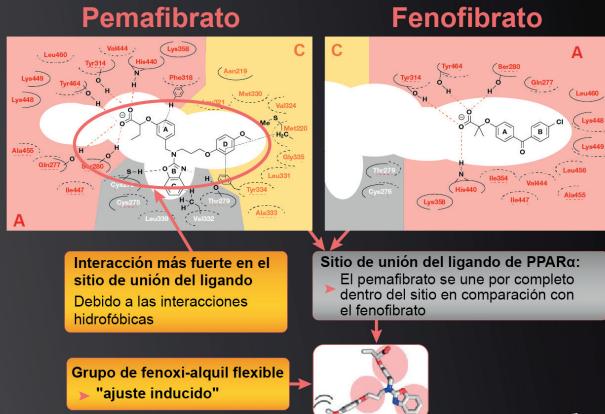
Flexibilidad de la unión del pemafibrato (K-877) en el PPAR α

Con la ausencia del péptido coactivador-1 del receptor del esteroide (SRC1) unido al PPAR, el grupo fenoxi-alquil 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 pemafibrato (K-877) en el receptor de PPAR α

Puntos clave
El pemafibrato se une dentro del sitio de unión al ligando con forma de Y del PPAR α , lo que resulta en:
 ▶ Interacción más fuerte
 ▶ Ajuste inducido mejorado
 ▶ Potencia y selectividad mejorada



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



Unión del pemafibrato (K-877) en el receptor de PPAR α

Los puntos clave acerca de la unión del pemafibrato al receptor PPAR α : la estructura del pemafibrato 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.

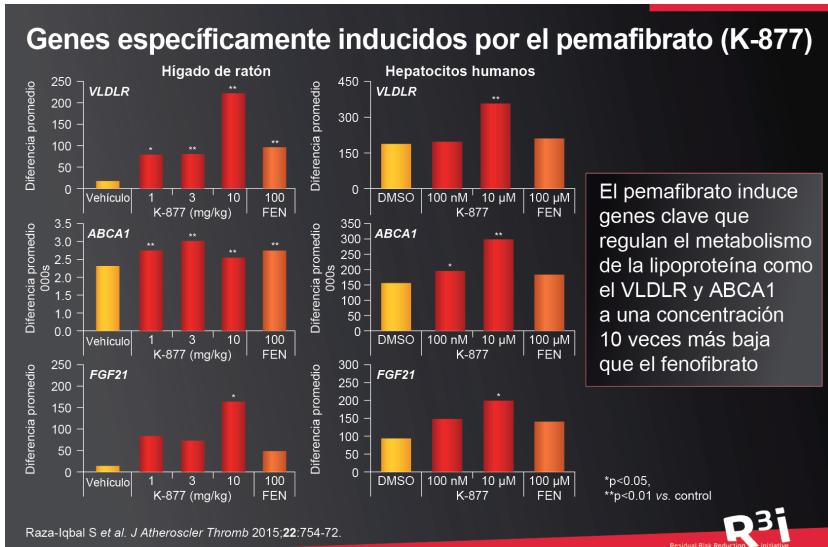
Puntos clave

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

Evidencia preclínica para el SPPARMa

SECCIÓN

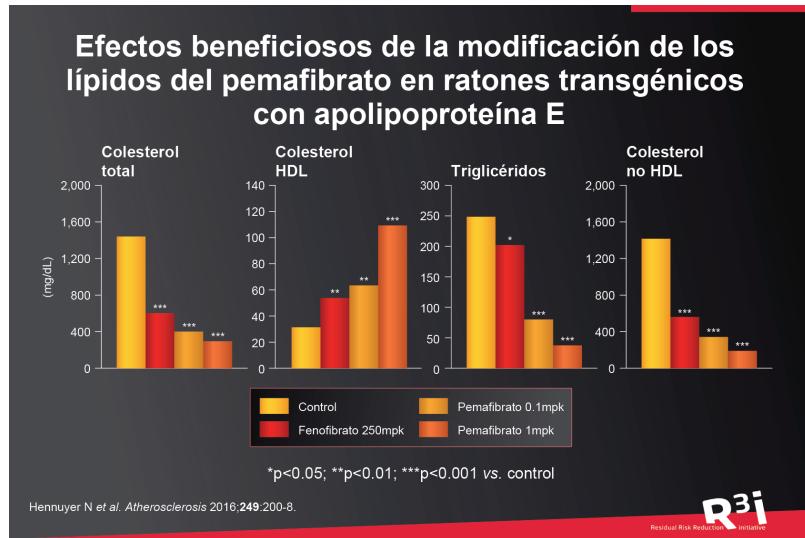
2



Genes específicamente inducidos por el pemafibrato (K-877)

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

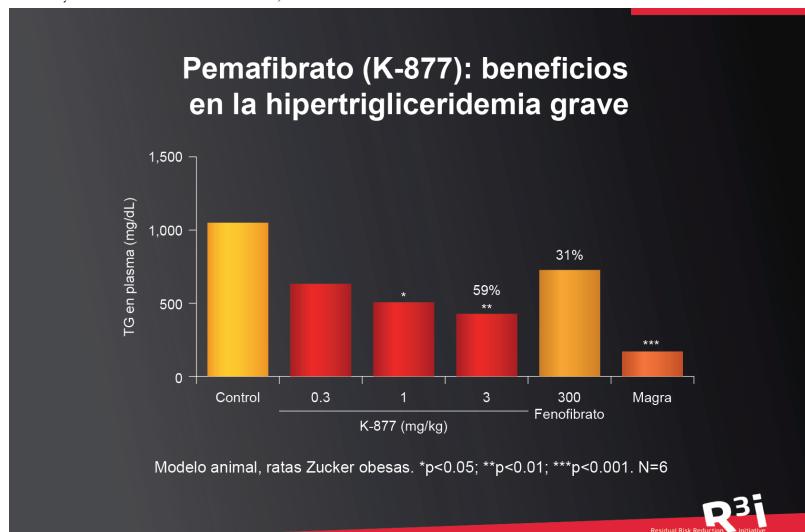
Raza Iqbal S et al. J Atheroscler Thromb 2015;22:754-72.



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

En los ratones con apoE2KI que muestran una dislipidemia mixta, el pemafibroato (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 fenofibroato (250 mpk) redujo los lípidos en plasma en menor medida.

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

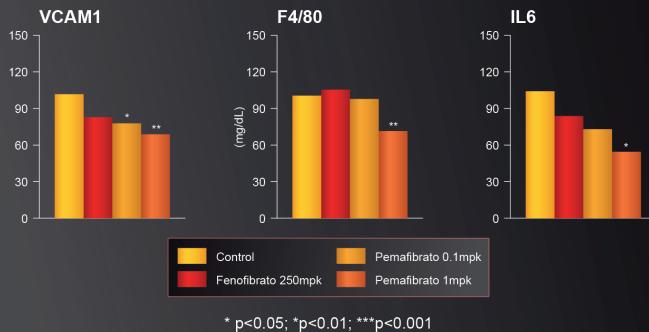


Pemafibroato (K-877): beneficios en la hipertrigliceridemia grave

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

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

Efectos antiinflamatorios del pemafibroato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E



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



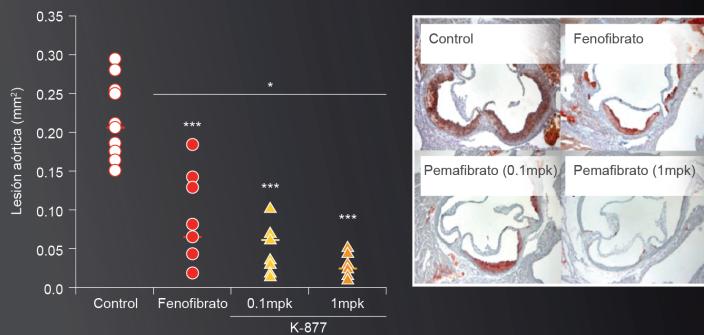
Residual Risk Reduction Initiative

Efectos antiinflamatorios del pemafibroato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E

El pemafibroato 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 fenofibroato tuvo solo un efecto leve.

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

Efectos antiaterogénicos del pemafibroato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E



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



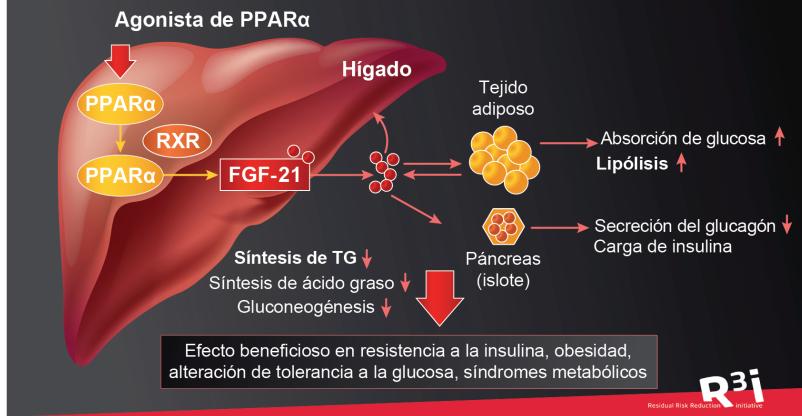
Residual Risk Reduction Initiative

Efectos antiaterogénicos del pemafibroato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E

El pemafibroato (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 fenofibroato (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

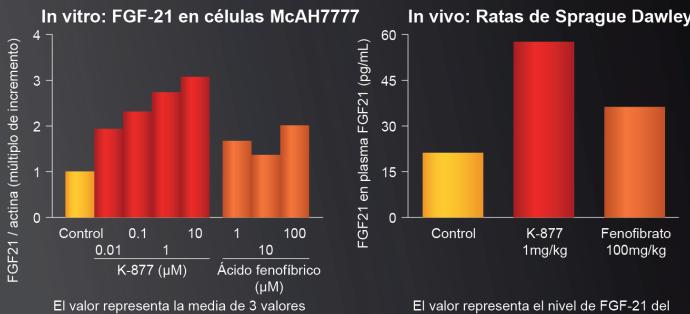


FGF-21: un regulador clave del metabolismo de la glucosa y de los lípidos

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



El pemafibrato aumentó la expresión de mRNA y los niveles de proteína

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 fenofibríco 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 pemafibroato, un SPPARMa nuevo, tiene efectos antiinflamatorios y modificadores de lípidos, así como también efectos reguladores de la homeostasis de la glucosa
- El pemafibroato también atenuó la aterosclerosis en el modelo animal

Evidencia clínica para el SPPARMa: Eficacia

SECCIÓN

3

Descripción general de los ensayos clínicos con pemafibroato

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

Las indicaciones son:

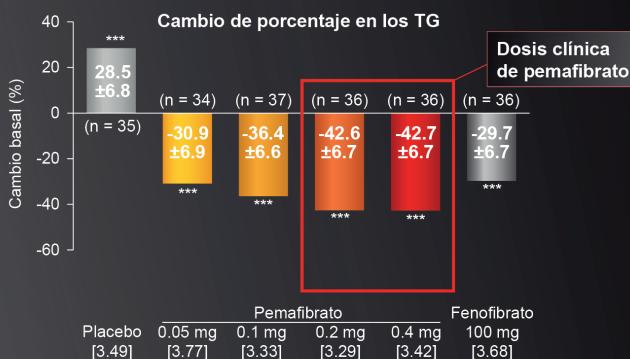
- Dislipidemia aterogénica: TG elevados y C-HDL bajo
- TG elevado
- Pacientes dislipidémicos con y sin diabetes
- Pacientes dislipidémicos con y sin tratamiento de estatina



Descripción general de los ensayos clínicos con pemafibroato

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

El pemafibroato 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.

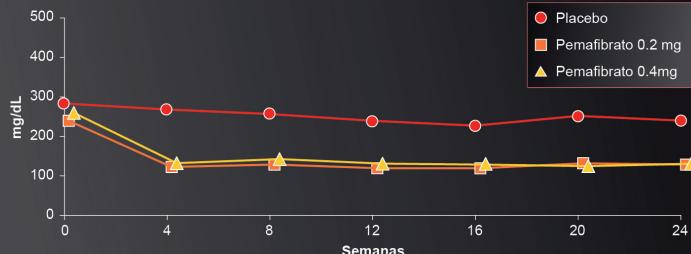


El pemafibroato baja los TG de forma eficaz

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 pemafibroato. Los efectos máximos ocurrieron con pemafibroato 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.



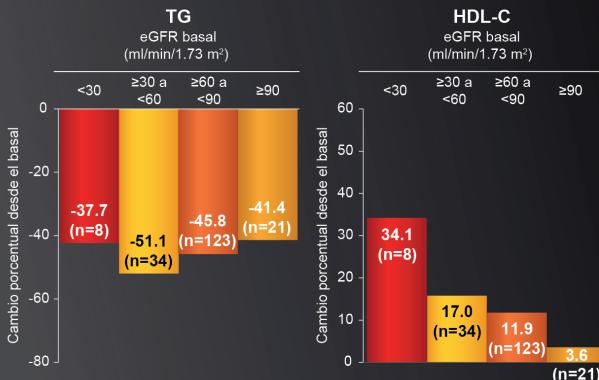
Residual Risk Reduction Initiative

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.

R3i

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 m²) 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 pemafibroto durante 52 semanas



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



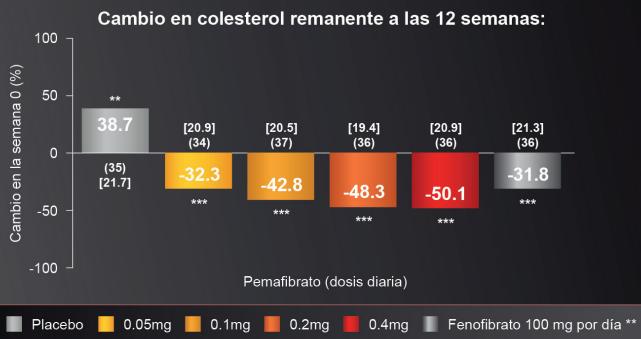
Residual Risk Reduction Initiative

Disminución sostenida de los TG con pemafibroto durante 52 semanas

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

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

El pemafibroto baja el colesterol remanente de forma eficaz



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

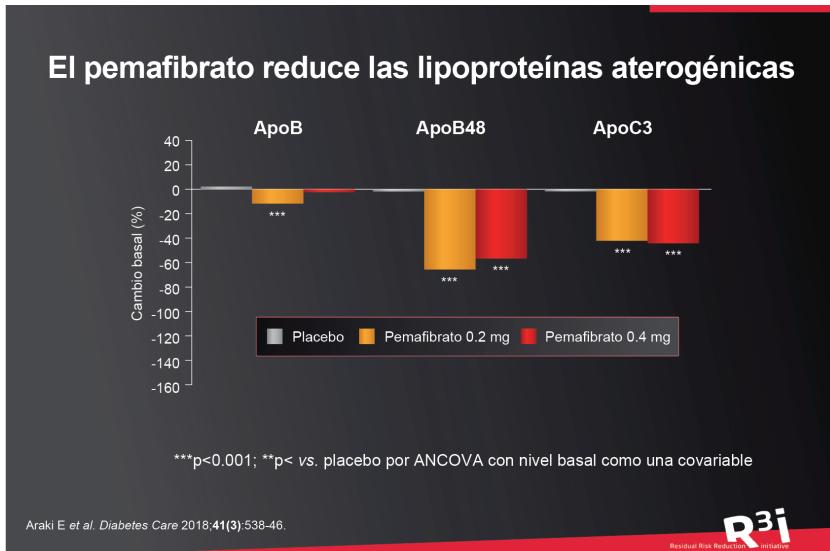


Residual Risk Reduction Initiative

El pemafibroto baja el colesterol remanente de forma eficaz

El pemafibroto 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.



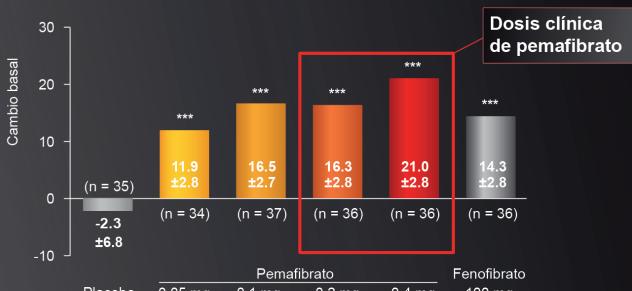
El pemafibrato reduce las lipoproteínas aterogénicas

El tratamiento con pemafibrato 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 pemafibroto aumenta el C-HDL de forma eficaz

Cambio de porcentaje en el C-HDL



Media de los cuadrados mínimos ± SE; *** p<0.001 vs. Basal

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



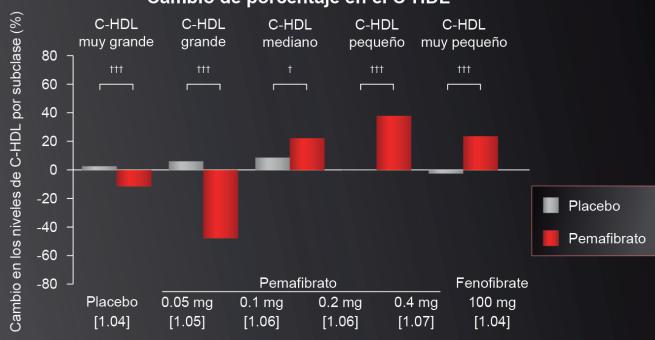
Residual Risk Reduction Initiative

El pemafibroto aumenta el C-HDL de forma eficaz

En un ensayo de fase II con búsqueda de dosis en pacientes japoneses con dislipidemia mixta, el pemafibroto 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

Cambio de porcentaje en el C-HDL



†p<0.05; †††p<0.001, ANOVA de medidas repetidas

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

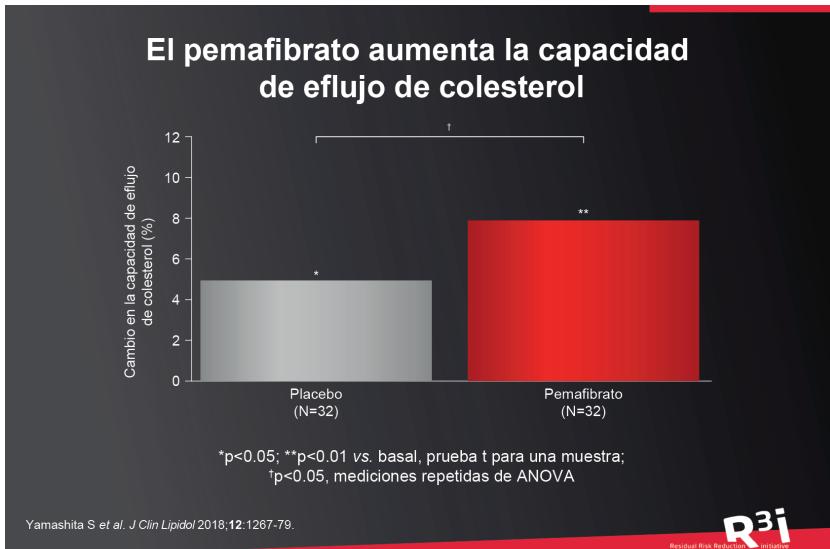


Residual Risk Reduction Initiative

Impacto del pemafibroto en subclases de HDL

En pacientes con dislipidemia aterogénica, el tratamiento con pemafibroto 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.

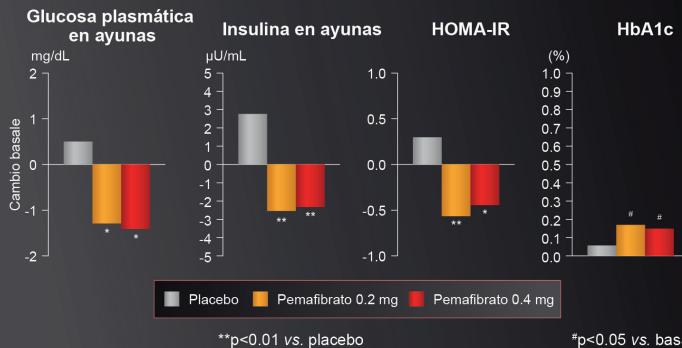


El pemafibroto aumenta la capacidad de eflujo de colesterol

El transporte inverso 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 pemafibroto aumentó la función de la HDL, según lo medido por la CEC, lo que sugiere que el pemafibroto 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 pemafibroto en la homeostasis de glucosa



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



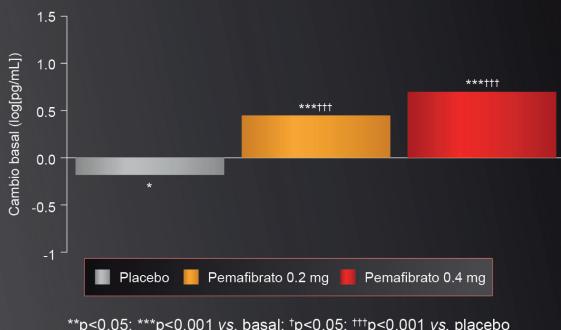
Residual Risk Reduction Initiative

Efectos del pemafibroto en la homeostasis de glucosa

En los pacientes con T2DM con hipertrigliceridemia, los análisis post hoc mostraron que el pemafibroto 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. *Diabetología* 2014;57: S272.

El pemafibroto aumenta el FGF-21



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



Residual Risk Reduction Initiative

El pemafibroto aumenta el FGF-21

En los pacientes con T2DM con hipertrigliceridemia, el tratamiento de pemafibroto 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 SPPARMa: Seguridad

SECCIÓN

4

Descripción general de la seguridad del pemafibroto

El análisis de seguridad agrupado en >1200 pacientes mostró que el pemafibroto 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

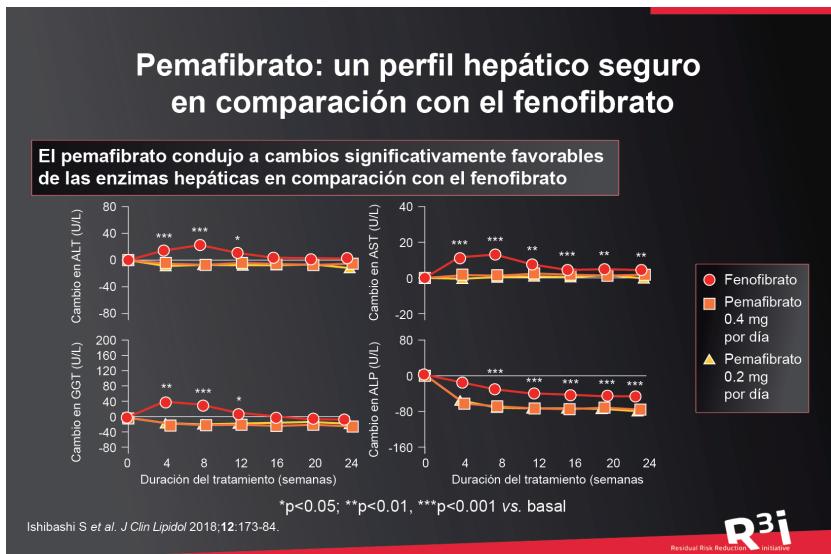
Yamashita S et al. *Int J Mol Sci* 2019;20:5537;doi:10.3390/ijms20225537.



Descripción general de la seguridad del pemafibroto

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 pemafibroto.

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 pemafibroato 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%
Pemafibroato	Hígado	14.5%*

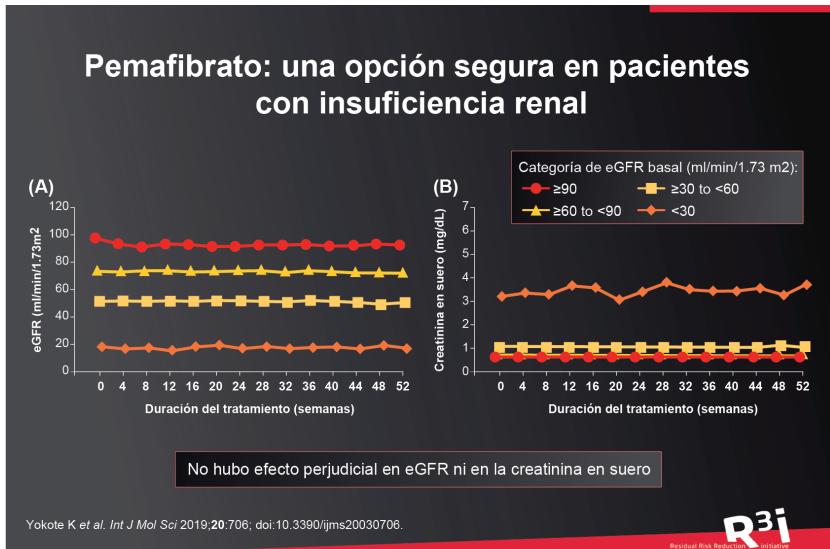
*Active form: <0.5%



A diferencia de los fibratos actuales, el pemafibroato 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 pemafibroato se elimina a nivel hepático y por lo tanto, no requiere ajuste de la dosis en las personas con disfunción renal.

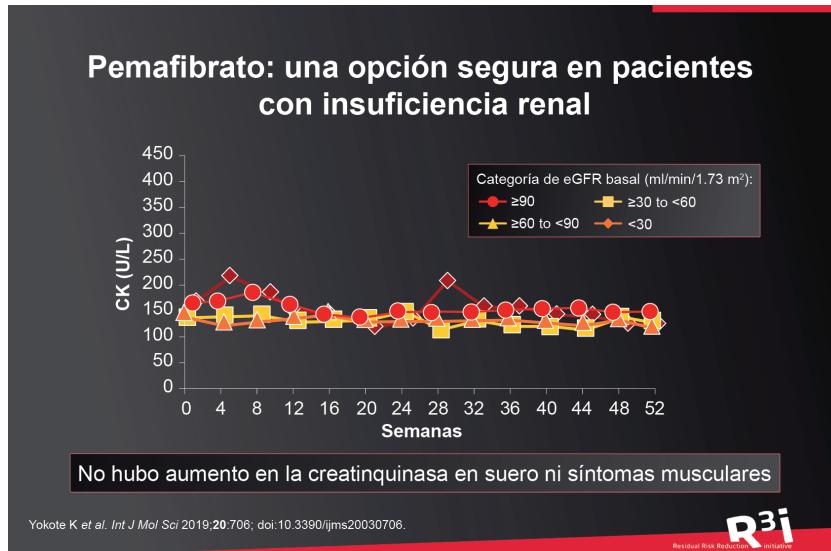
Hounslow N et al. *Atherosclerosis Suppl* 2018;32:157.



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.

Pemafibrato: un perfil beneficio-riesgo favorable para este nuevo SPPARMA



- Disminución importante de las lipoproteínas ricas en TG, en especial, los remanentes
- Mejora de la cantidad y la calidad de la HDL
- Eficacia similar en los pacientes con insuficiencia renal
- Seguridad favorable: sin aumento de la creatinina en suero, sin problemas de seguridad renal ni hepáticos en los ensayos clínicos a la fecha

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

R³i
Residual Risk Reduction initiative

Pemafibrato: un perfil beneficio-riesgo favorable para este nuevo SPPARMA

Las diapositivas previas mostraron que el pemafibrato 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 pemafibrato es alentador, en especial, para la seguridad renal y hepática. Con estos datos disponibles el riesgo-beneficio es favorable al pemafibrato.

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

SPPARMA: 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. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0864-7>

REVIEW **Open Access**

The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMA) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential

A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation

Jean-Charles Fruchart^{1,2}*, Raúl D. Santos³, Carlos Aguilar-Salinas^{4,5}, Masayori Akawa⁶, Khalid Al Basaid⁷, Pierre Amouyel⁸, Philip J. Barter⁹, Richard Céska¹⁰, Alberto Cordero¹¹, Jean-Pierre Despres¹², Patricio Duriez¹², Robert E. Erkel¹³, Tatsuhiko Koda¹⁴, Michael Klag¹⁵, Michael Koenig¹⁶, Michael Koenig¹⁷, John Koenig¹⁸, Frederik Korpe¹⁹, Tatsuhiko Kodama²⁰, Wolfgang Koenig^{21,22}, Michael Koenig^{21,22}, Soo Lim²³, Alberto Llorençart^{27,28}, Ruth McPherson²⁹, Jesus Milán Nuñez-Cortés^{30,31,32}, Berge G. Nordenstorp^{33,34,35}, Hisao Ogawa³⁶, Chris J. Packard³⁷, Jorge Plutzky³⁸, Carlos I. Ponte-Negrão³⁹, Anura Pradhan^{40,41}, Kavikos K. Raj⁴², Željko Reiner⁴³, Paul M. Ridker⁴⁴, Massimiliano Ruscica⁴⁵, Shaukat Sadique⁴⁶, Hiroto Shimano⁴⁷, Pyamini Srivastava⁴⁸, Jane K. Stock⁴⁹, To-Chen Su⁵⁰, Andrew V. Susekow⁵¹, André Tartar⁵², Maija-Riitta Taskinen⁵³, Alexander Tenenbaum^{52,53}, Lale S. Tokgozoglu⁵⁴, Brian Tomlinson⁵⁵, Anne Tybjaerg-Hansen^{56,57}, Paul Valero⁵⁸, Michal Vlachopoulos⁵⁹, Walter Wahli^{60,61,62}, Gerald F. Watts⁶³, Shizuya Yamashita^{64,65}, Koutaro Yokote⁶⁶, Alberto Zambrano⁶⁷ and Peter Libby⁶⁸

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

SPPARMA: 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 Ateroesclerosis y R3i concluyeron que el pemasírbato 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 Ateroesclerosis también ratificó el SPPARMA como una nueva clase terapéutica con base en estos criterios.

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

La prueba para el SPPARMa: **PROMINENT**

SECCIÓN

5



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: ≥ 200 mg/dL (2.26 mmol/L) y <500 mg/dL (5.65 mmol/L)
- C-HDL bajo: ≤ 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 ≥ 50 años si es varón y ≥ 55 años si es mujer
 - Prevención secundaria: Edad ≥ 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.



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 (≥ 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:

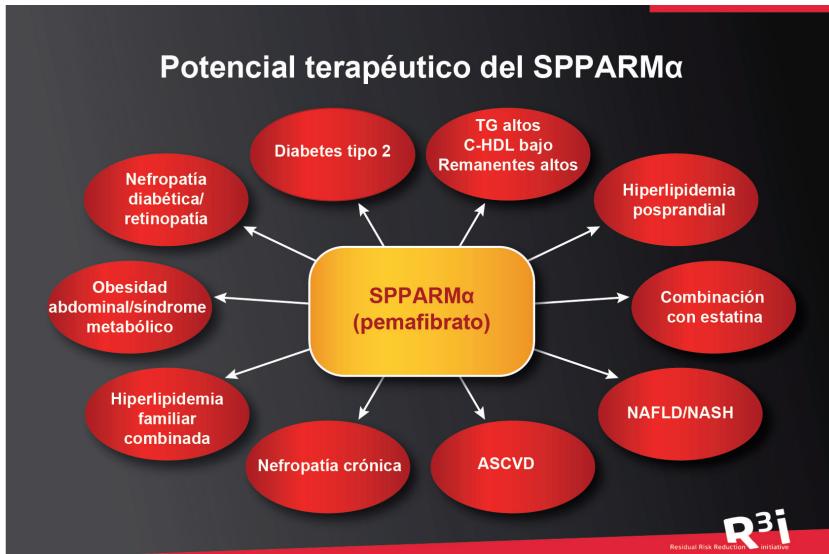
- Infarto de miocardio no mortal
- Accidente cerebrovascular isquémico no mortal
- Hospitalización por angina inestable que requiere revascularización coronaria no planificada o
- Muerte cardiovascular

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

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 SPPARM α

Además de la reducción del riesgo cardiovascular residual, SPPARM α 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

- SPPARM α 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 SPPARM α 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 SPPARM α

Abreviaturas

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

