



## Ezetimibe-Simvastatina: solo in pochi e documentati casi

*Nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è meglio usare una statina a dosaggio standard (ad esempio simvastatina 40 mg, atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg) oppure simvastatina a metà dosaggio (20 mg) associata ad ezetimibe, per prevenire il peggioramento clinico cioè l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale e la comparsa di eventi cardiovascolari?*

In attesa di nuovi trial che comprendano dei controlli veri (ad esempio IMPROVE IT, confronto tra simvastatina 20 mg da sola e simvastatina 20 mg più ezetimibe 10 mg), l'utilizzo di simvastatina + ezetimibe non può essere considerato alternativo all'utilizzo di statine di maggiore potenza tra quelle indicate nella nuova Nota 13 come statine di "1° livello" (ad esempio simvastatina 40 mg) o di "2° livello" (ad esempio atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg), perché **non è stato dimostrato che l'uso di una bassa di simvastatina assieme ad ezetimibe sia clinicamente più efficace né più tollerato rispetto a queste altre statine da sole**: abbassa di più il colesterolo, cioè è più efficace dal punto di vista biologico (dell'11% nei pazienti naive e del 22% nei pazienti in precedenza trattati con statine), ma non riguardo agli esiti che contano per il paziente ad esempio riduzione di eventi cardiovascolari.

**L'uso di simvastatina + ezetimibe dovrebbe quindi essere limitato a quei pochi casi in cui l'obiettivo terapeutico non può essere raggiunto con le statine**, ad esempio per una ipercolesterolemia effettivamente resistente o per una intolleranza vera ad alte dosi di statine di adeguata potenza, purchè tali casi siano stati adeguatamente presi in carico e ben documentati in cartella clinica, e in ogni caso con grande cautela.

*Baigent C et al. (SHARP Investigators): The effects of lowering LDLc with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377:2181*

### Nuova Nota 13

Tra le modifiche introdotte nella nuova nota 13 (giugno 2011)<sup>1</sup> particolare cautela merita il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine che è stato riconsiderato perchè:

- 1) il ruolo dell'ezetimibe in *monoterapia* nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è molto limitato, dato che la efficacia biologica (capacità di abbassare il colesterolo LDL) è modesta, non superiore al 15%-20% dei valori di base;
- 2) il ruolo dell'ezetimibe in terapia *combinata*, sempre sulla base della efficacia biologica, è limitato a due circostanze: a) *pazienti non rispondenti*, ovvero tolleranti alla dose considerata ottimale di statina per raggiungere l'obiettivo, ma che non lo raggiungono pur assumendo tale dose ottimale; b) *pazienti intolleranti* alla dose considerata ottimale di statina.

In entrambi i casi con la nuova nota 13 si autorizza il rimborso del trattamento (aggiuntivo ad una dose di statina tollerata ma non biologicamente efficace nel primo caso, o aggiuntivo ad una dose biologicamente efficace di statina ma non tollerata nel secondo caso). Tutto ciò in pazienti ad altissimo, alto o moderato rischio.

L'ezetimibe è disponibile in associazione libera o preconstituita con simvastatina 10-20-40 mg.

### Efficacia clinica (non solo biologica) e sicurezza della Ezetimibe

Riguardo alla **efficacia biologica**, ovvero alla capacità di ridurre il colesterolo LDL, l'ezetimibe ha una efficacia aggiuntiva, seppure relativamente minore rispetto alle statine. Riguardo alla **efficacia clinica**, ovvero alla capacità di ridurre mortalità o eventi CV (IMA, ictus, ricoveri), l'ezetimibe è invece assai controversa. Negli studi clinici infatti l'associazione simvastatina + ezetimibe è stata riscontrata essere<sup>2,3,4</sup>:

- efficace quanto la simvastatina da sola in soggetti con ipercolesterolemia familiare (ENHANCE)<sup>5</sup> perchè i pazienti non avevano un IMT patologico al baseline (0,70 mm);
- efficace quanto il placebo (e con 105 morti con l'associazione vs 100 col placebo, differenza statisticamente non significativa ma che fa pensare) in soggetti con stenosi aortica (SEAS)<sup>6</sup>, tranne che per la necessità di ricorrere al by-pass Ao-Co, evento che si è ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti trattati con eze-simva (p<0,02);
- meno efficace di niacina + statina in obesi cardiopatici o con equivalenti di RCV (7 morti con 1 simvastatina + ezetimibe vs 1 con niacina + simvastatina) studiati su un end point surrogato (ARBITER 6-HALTS<sup>7</sup>, studio in cui la mortalità non era un end point e che è stato sospeso prematuramente dopo 14 mesi perchè la niacina si è

dimostrata più efficace di ezetimibe nel ridurre l'IMT in obesi cardiopatici: l'associazione con la statina era, per il 50% circa con simvastatina e per il 50 % circa con atorvastatina).

- biologicamente meno efficace della simvastatina da sola (ma a dosaggio differente) in soggetti ad alto rischio coronarico: nello studio VYCTOR<sup>8</sup>, pubblicato benchè effettuato con solo 90 pazienti, gli Autori concludono per un "beneficio della combinazione statine ed ezetimibe su un end point surrogato" che vedono solo loro. Trattasi di uno studio molto piccolo, che ha dimostrato per la prima volta che l'associazione ezetimibe-simvastatina, così come la simvastatina da sola e la pravastatina da sola, riduce in modo statisticamente significativo l'IMT ... non di più di queste statine da sole ... anche perché tutte e 3 le terapie portavano l'LDL a 48 mg/dl!
- clinicamente contraddittoria, per una tendenza a maggiore mortalità rispetto al placebo che, benchè non sia statisticamente differente né fosse un esito primario, solleva perplessità in nefropatici cronici non coronaropatici (SHARP)<sup>9</sup>
- infine, la pubblicazione completa di questo studio SHARP ha chiarito<sup>10</sup>:
  - che il beneficio osservato (17% di riduzione di eventi aterosclerotici maggiori) potrebbe tranquillamente essere ascrivito alla simvastatina, più che all'aggiunta di ezetimibe;
  - che una simile riduzione di colesterolo LDL può essere raggiunta con altri farmaci, ad esempio atorvastatina 20 mg, che nello studio 4D è stata usata, seppur senza raggiungere esiti clinici di interesse, in pazienti cinque volte più a rischio dei pazienti esaminati in SHARP;
  - che gli investigatori hanno cambiato gli end point dello studio durante la raccolta dati, arrivando a mescolare esiti irrevocabili, come la morte o l'infarto cardiaco, con esiti, quali le rivascolarizzazioni, che possono essere facilmente distorti dagli stessi ricercatori (i quali si rendono conto dei farmaci assunti, benchè in cieco, dai loro pazienti);
  - che se anche si volesse ritenere credibile tale miscela di end point, il risultato sarebbe assai deludente in termini clinici: per prevenire un "evento aterosclerotico maggiore" (per 3/4 valorizzato come 1 rivascolarizzazione in meno) occorrerebbe trattare ben 48 pazienti per quasi 5 anni (1 evento prevenuto ogni 235 anni-paziente di trattamento; NNT attorno a 30 per la prevenzione secondaria e attorno a 70 per la prevenzione primaria);
  - che nei pazienti in trattamento con ezetimibe si è osservato un numero maggiore di morti per cause totali e per cancro, rispetto a coloro che erano trattati solo con simvastatina. Benchè questa differenza non sia statisticamente significativa e la mortalità non fosse un esito primario, è disturbante che il trattamento "nuovo" dia più morti del "vecchio" ed è opportuno che ai pazienti ciò venga riferito.

**ULTIMA ORA – Mercoledì 25 gennaio 2012 il produttore Merck & Co. Inc. ha annunciato che la FDA (USA) ha approvato e incluso nel foglietto illustrativo del farmaco VYTORIN (ezetimibe/simvastatina negli USA) i risultati dello studio SHARP, e ha affermato che poiché tale studio esaminava la combinazione di simvastatina ed ezetimibe rispetto al placebo, non era stato progettato per valutare il contributo indipendente di ciascuno dei due farmaci rispetto all'esito osservato. Per questa ragione, il comunicato conclude che la FDA non ha approvato una nuova indicazione né per VYTORIN né per ZETIA (solo ezetimibe) e per questo motivo i risultati dello studio SHARP non sono stati inseriti nel foglietto illustrativo di ZETIA. Nel foglietto illustrativo del farmaco VYTORIN scaricabile dal sito della FDA è riportato: "No incremental benefit of VYTORIN on cardiovascular morbidity and mortality over and above that demonstrated for simvastatin has been established." Nel medesimo foglietto non è riscontrabile l'acronimo SHARP. In sostanza la FDA ha esaminato lo studio SHARP e ha concluso che i risultati dello studio non cambiano le indicazioni di simvastatina-ezetimibe, non aggiungono nulla a quanto si sa. Un altro dei tanti studi inutili?**

In attesa di nuovi trial che comprendano dei controlli veri (ad esempio IMPROVE IT, confronto tra simvastatina da sola e simvastatina più ezetimibe), l'utilizzo di simvastatina + ezetimibe non può essere considerato alternativo all'utilizzo di statine di maggiore potenza tra quelle indicate nella nuova Nota 13 come statine di "1° livello" (ad esempio simvastatina 40 mg) o di "2° livello" (ad esempio atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg), perché non è stato dimostrato che l'uso di una dose bassa di simvastatina assieme ad ezetimibe sia più efficace né più tollerato rispetto a queste altre statine da sole, sebbene riduca il colesterolo un poco di più.

## **Maggio 2012- ASL della Provincia di Pavia**

<sup>1</sup> Determinazione 6 giugno 2011 (GU 15 luglio 2011, n. 163): modifica alla nota AIFA 13, in vigore dal 16 luglio 2011. L'allegato 1, parte integrante della determinazione 6 giugno 2011, sostituisce il testo della nota 13, di cui alla determinazione 23 febbraio 2007.

<sup>2</sup> Sharma M, et al: Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combinations of Lipid-Modifying Agents and High-Dose Statin Monotherapy. Ann Intern Med. 2009 Aug 31.

<sup>3</sup> Ara R, et al: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.

<sup>4</sup> A. Donzelli, Pillola di Buona Pratica Clinica 2011 (in press).

<sup>5</sup> Kastelein JJ, et al: ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358:1431-43. [PMID: 18376000].

<sup>6</sup> Rossebø AB, et al: SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56. Epub 2008 Sep 2.

<sup>7</sup> Villines TC, et. al: The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2721-6.

---

<sup>8</sup> Meaney A, et al: The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol. 2009 Jul;49(7):838-47. Epub 2009 May 14.

<sup>9</sup> Sharp Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. Epub 2010 Sep 18.

<sup>10</sup> [Baigent C et al. \(SHARP Investigators\): The effects of lowering LDLc with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease \(Study of Heart and Renal Protection\): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377:2181.](#)