

Ezetimiba/simvastatina

Indicacions avaluades:

- Tractament complementari a la dieta en pacients amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o hiperlipidèmia mixta quan l'ús d'una combinació es considera adequat: pacients no controlats adequadament amb una estatina sola o pacients ja tractats amb una estatina i ezetimiba en comprimits separats.
- Tractament complementari a la dieta en pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica.
- Per reduir el risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb cardiopatia coronària i antecedents de síndrome coronària aguda, tractats o no prèviament amb una estatina.

Comparadors: estatines prioritzades (simvastatina, pravastatina, atorvastatina 40 mg, 60 mg i 80 mg) en monoteràpia o combinades amb colestiramina o fenofibrat.

Punts clau

- Ezetimiba/simvastatina és una combinació de dos fàrmacs a dosis fixes autoritzada per al tractament complementari a la dieta de la hipercolesterolèmia o hiperlipidèmia en pacients no adequadament controlats amb una estatina sola. També està indicada per reduir els esdeveniments cardiovasculars en pacients amb antecedents de malaltia coronària.
- Ezetimiba va ser avaluada l'any 2011 pel Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'ICS conclouent que no suposava un avantatge terapèutic respecte d'altres alternatives ja existents, principalment per la manca d'evidència en la reducció de la morbimortalitat cardiovascular. Simvastatina és un fàrmac de primera línia amb àmplia experiència d'ús.
- En aquest informe de reavaluació s'inclou la nova evidència rellevant apareguda des de 2011, que inclou principalment l'estudi IMPROVE-IT.
- En aquest estudi, ezetimiba afegida a simvastatina 40 mg ha mostrat una reducció modesta del nombre d'esdeveniments cardiovasculars sense diferències en la mortalitat respecte del tractament amb simvastatina 40 mg/dia en monoteràpia, en pacients amb antecedents d'una síndrome coronària aguda.
- El benefici sobre la morbimortalitat cardiovascular amb ezetimiba més simvastatina sembla ser menor a l'observat en estudis que comparen la teràpia amb estatines d'intensitat alta respecte d'estatines d'intensitat moderada.
- La combinació amb ezetimiba s'ha associat amb una reducció addicional del cLDL al voltant del 15-20% respecte al tractament amb simvastatina en monoteràpia.
- Les principals reaccions adverses associades al tractament amb ezetimiba/simvastatina són l'elevació de les transaminases hepàtiques i la toxicitat muscular.
- Es recomana monitorar de forma periòdica i segons criteri clínic la creatina cinasa i els enzims hepàtics durant el tractament.

Paraules clau: ezetimiba, estatines, hipercolesterolèmia, hiperlipidèmia, esdeveniments cardiovasculars.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC*

N. 3/2017

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Inegy®/Vytorin® 10 mg EZ / 20 mg SI i
10 mg EZ / 40 mg SI (28 comprimits).
Merck Sharp And Dohme Ltd

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa hidratada, croscarmelosa
sòdica, alcohol etílic (etanol),
butilhidroxianisol (E 320)

CODI ATC

C10BA02

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Descentralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Desembre 2004

DATA DE COMERCIALITZACIÓ

Setembre 2010

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Març 2011

DATA DE REVALUACIÓ

Novembre 2016

Lloc en la terapèutica

La primera causa de mort a Europa són les malalties cardiovasculars (CV), que representen un 45% de totes les morts. Dins d'aquestes, les més freqüents són les provocades per la malaltia coronària i la malaltia cerebrovascular. En l'àmbit estatal, les morts CV són la segona causa de mortalitat per darrere de les morts relacionades amb el càncer.¹

La presència de malalties CV està fortament relacionada amb l'estil de vida, especialment amb el consum de tabac, la dieta poc saludable, la inactivitat física i l'estrès. Així doncs, el tabaquisme, l'obesitat, la pressió arterial elevada, les dislipèmies i la diabetis *mellitus* són els principals factors de risc CV. Una actuació preventiva, intensiva i global sobre els factors de risc modificables permetria evitar gran part de la morbiditat i mortalitat CV.²

Les dislipèmies són un grup d'alteracions heterogènies caracteritzades per canvis de les concentracions de les lipoproteïnes del plasma. L'alteració lipídica més freqüent és la hipercolesterolèmia pura (elevació del colesterol LDL [cLDL]) seguida, amb una incidència bastant més baixa, per la hiperlipidèmia mixta (elevació del cLDL i dels triglicèrids [TG]).^{2,3}

L'objectiu del tractament de les dislipèmies és la prevenció de la morbimortalitat CV. En diverses metanàlisis^{4,5,6} amb estatines s'ha observat una correlació entre la reducció del cLDL i la disminució dels esdeveniments CV (s'estima que cada reducció d'1,0 mmol/l [38,7 mg/dl] de cLDL s'associaria a una reducció lineal del 22% en la morbimortalitat CV [*hazard ratio* de 0,78]).^{4,5,6} Tanmateix, també cal tenir en compte que els estudis s'han realitzat utilitzant dosis concretes de fàrmacs sense fixar una xifra objectiu de cLDL, motiu pel qual existeixen dubtes sobre si el tractament s'ha de guiar per unes concentracions diana de cLDL.⁷ Tot i que les principals guies^{2,8,9} de pràctica clínica internacionals difereixen en alguns aspectes, en general la recomanació és que l'estratègia de maneig de les dislipèmies es dugui a terme en base als nivells de cLDL conjuntament amb l'estimació del risc CV individual i la situació clínica del pacient.

Pel que fa al tractament de les dislipèmies, quan les mesures no farmacològiques sobre l'estil de vida del pacient no són suficients, les estatines són el tractament farmacològic d'elecció.^{2,8} D'acord amb la intensitat amb la qual redueixen el cLDL, aquestes s'han classificat en tres grups:⁸ intensitat alta (reducció > 50%, per exemple atorvastatina 40-80 mg/dia)^a, intensitat moderada (reducció 30-50%, per exemple simvastatina 20-40 mg/dia o pravastatina 40 mg/dia)^a i intensitat baixa (reducció < 30%, per exemple simvastatina 10 mg/dia o pravastatina 10-20 mg/dia)^a. El tractament amb estatines s'ha d'individualitzar segons el risc CV i el grau de control lipídic de cada pacient.

Com a opcions de tractament alternatiu a les estatines en cas de contraindicació o intolerància o com a tractament complementari a aquestes quan no s'assoleix l'objectiu terapèutic, es disposa d'altres hipolipemiant, principalment les resines d'intercanvi iònic (colestiramina)^a, l'ezetimiba i els fibrats (gemfibrozil i fenofibrat).^{a,2,9}

Ezetimiba/simvastatina (EZ/SI) és una combinació a dosis fixes que conté entre els seus components l'ezetimiba, un inhibidor de l'absorció intestinal del colesterol. L'ezetimiba no es considera un fàrmac de primera línia per al tractament de la hipercolesterolèmia i hauria de ser utilitzada únicament en pacients en els quals altres alternatives d'ús preferent no siguin efectives.

Ezetimiba en combinació amb simvastatina ha mostrat reduccions addicionals del 15-20% del cLDL respecte del tractament amb estatines en monoteràpia. A l'estudi IMPROVE-IT,¹⁰ en prevenció secundària, s'ha observat una reducció modesta dels esdeveniments CV (HR 0,936 [IC 95% 0,89 a 0,99]; NNT 50 en 7 anys) a expenses d'una reducció dels infarts aguts de miocardi (IAM), sense diferències en mortalitat. És un fàrmac ben tolerat; les principals reaccions adverses són les alteracions de la funció hepàtica, les musculars i les gastrointestinals.

Malgrat que els estudis poden no ser totalment comparables, l'eficàcia en la prevenció d'esdeveniments CV sembla ser inferior a l'observada en estudis realitzats amb estatines d'intensitat alta. Això fa que EZ/SI no es consideri una combinació de primera elecció, ja que l'evidència disponible fins ara indica que l'estratègia de maximitzar les dosis d'alguna de les estatines recomanades és preferible a la d'afegir l'ezetimiba a una estatina a dosis mitjanes.

^a Fàrmacs hipolipemiant recomanats segons l'Índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF), any 2016.

D'acord amb l'evidència disponible, la combinació d'ezetimiba i simvastatina a dosis fixes no suposa un avenç terapèutic respecte als hipolipemians considerats de primera elecció en el tractament de les dislipèmies.

Atès que han mostrat una major reducció de la morbimortalitat cardiovascular, quan no s'assoleixi l'objectiu terapèutic, es recomana augmentar la dosi de l'estatina i, si no és suficient, utilitzar les estatives d'intensitat alta.^a

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades¹¹

La combinació EZ/SI està indicada per a les situacions següents:

- Com a tractament complementari a la dieta en pacients amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica [HFHe] i no familiar) o hiperlipidèmia mixta quan el tractament combinat es consideri adequat: pacients no controlats adequadament amb una estatina sola o pacients ja tractats amb una estatina i ezetimiba en comprimits separats.
- Com a tractament complementari a la dieta en pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica (HFHo). Els pacients poden rebre altres tractaments complementaris (per exemple: afèresi de cLDL).
- Per reduir el risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb cardiopatia coronària i antecedents de síndrome coronària aguda (SCA), tractats o no prèviament amb una estatina.

Mecanisme d'acció¹¹

L'associació EZ/SI combina dos mecanismes d'acció complementaris. Ezetimiba inhibeix l'absorció intestinal de colesterol i actua sobre el transportador de l'intestí de Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). Simvastatina inhibeix la síntesi de colesterol mitjançant la inhibició de l'HMG-CoA reductasa.

Dades farmacocinètiques¹¹

L'administració d'EZ/SI és bioequivalent a l'administració d'ambdós components per separat. La ingesta d'aliments no afecta el grau d'absorció, per la qual cosa es pot prendre amb àpats o sense. Ezetimiba i simvastatina s'uneixen a les proteïnes plasmàtiques més d'un 90%.

Ezetimiba es metabolitza principalment a l'intestí prim i al fetge mitjançant conjugació glucurònica amb posterior excreció biliar. Presenta circulació enterohepàtica. S'excreta majoritàriament per la femta amb una semivida d'eliminació de 22 hores.

Simvastatina és un fàrmac amb elevat efecte de primer pas hepàtic i que és substrat del CYP3A4. S'elimina principalment per la bilis.

Posologia i forma d'administració¹¹

La combinació EZ/SI s'administra per via oral en una única dosi diària a la nit, amb o aliments sense.

Hipercolesterolèmia primària o hiperlipidèmia mixta: la dosi habitual d'EZ/SI és de 10/20 mg al dia o de 10/40 mg al dia. La dosi s'ha d'individualitzar segons els valors basals de cLDL, el risc CV i la resposta al tractament hipolipemiant que estigui rebent el pacient.

HFHo: la dosi d'inici recomanada és de 10/40 mg al dia.

^a **Estatines d'alta intensitat:** atorvastatina 40-80 mg/dia (recomanada a l'IQF) i rosuvastatina 20-40 mg/dia.

Reducció del risc d'esdeveniments cardiovasculars: la dosi recomanada és de 10/40 mg diaris.

La dosi de 10/80 mg, tot i que consta a la fitxa tècnica per a pacients amb hipercolesterolèmia greu i elevat risc de complicacions CV quan els beneficis superen els riscos, no està comercialitzada al nostre país.

S'ha d'administrar ≥ 2 hores abans o ≥ 4 hores després de l'administració d'un segrestador d'àcids biliars (resines). En els pacients que prenen amiodarona, amlodipina, verapamil o diltiazem concomitantment amb EZ/SI, la dosi d'aquesta no ha de ser superior a 10/20 mg/dia.

Evidència disponible

Des de la comercialització de l'associació EZ/SI s'han publicat diversos estudis, la majoria comparats amb placebo, amb un dels principis actius de l'associació o amb altres estatines.

A l'informe¹² d'avaluació d'EZ/SI elaborat l'any 2011 pel Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'Institut Català de la Salut (ICS) es feia referència a set assaigs que avaluaven el percentatge de variació dels nivells de cLDL, una variable subrogada, durant el període de l'estudi. No queda clar si s'ha utilitzat l'associació a dosis fixes o si s'ha administrat ezetimiba i simvastatina de forma concomitant en comprimits diferents. Les característiques i els resultats d'aquests estudis es presenten a l'apartat d'eficàcia.

A més, s'han publicat quatre estudis que analitzen l'eficàcia d'ezetimiba combinada amb simvastatina sobre la morbiditat i mortalitat CV en diferents poblacions de pacients amb risc CV. Excepte l'IMPROVE-IT, els altres tres assaigs van ser tinguts en compte per a l'avaluació de l'any 2011. A la taula 1, es mostren les principals característiques d'aquests estudis.

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics amb variables CV

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
ENHANCE ¹³	ACA, cegament doble, grups paral·lels, control actiu, de superioritat.	720 pacients amb HFHe i valors de cLDL ≥ 210 mg/dl.	24 mesos	EZ 10 + SI 80	SI 80	Variació en el gruix de la capa mitjana i íntima de les artèries caròtides*
SEAS ¹⁴	ACA, cegament doble, grups paral·lels, controlat amb placebo, de superioritat.	1.873 pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica lleu-moderada sense cap altre criteri per rebre tractament hipolipemiant.	52,2 mesos	EZ 10 + SI 40	PBO	Mort CV, substitució vàlvula aòrtica, ICC, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària, intervenció coronària percutània, ictus no hemorràgic
SHARP ¹⁵	ACA, cegament doble, grups paral·lels, controlat amb placebo, de superioritat.	9.270 pacients amb IRC (Crea $\geq 1,5$ mg/dl)	4,9 anys	EZ 10 + SI 20	PBO	Mort CV, IAM no mortal, ictus no hemorràgic, revascularització arterial
IMPROVE-IT ¹⁰	ACA, cegament doble, grups paral·lels, control actiu, de superioritat.	18.144 pacients amb una SCA durant els 10 dies previs a l'aleatorització i cLDL 50 – 125 mg/dl	6 anys	EZ 10 + SI 40	SI 40	Mort CV, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària, ictus no mortal

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **Crea:** creatinina sèrica; **CV:** cardiovascular; **EZ:** ezetimiba; **HFHe:** hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica; **IAM:** infart agut de miocardi; **ICC:** insuficiència cardíaca congestiva; **IRC:** insuficiència renal crònica; **PBO:** placebo; **SCA:** síndrome coronària aguda; **SI:** simvastatina.

* Variable subrogada de la progressió de l'aterosclerosi, no és una variable final.

No es disposa de dades comparatives directes amb altres combinacions d'hipolipemians, com per exemple les combinacions d'estatines amb colestiramina o amb fibrats. Tampoc hi ha dades respecte a la combinació ezetimiba/atorvastatina.

Dades d'eficàcia

Eficàcia de la combinació ezetimiba/simvastatina en la reducció dels nivells de cLDL

L'eficàcia d'EZ/SI en la reducció dels nivells de cLDL respecte al tractament en monoteràpia amb estatines ha estat avaluada en múltiples estudis amb dissenys molt diferents. És difícil establir el percentatge de reducció de cLDL addicional quan s'afegeix ezetimiba a simvastatina, ja que depèn del tipus de pacient, dels valors de cLDL basals, de la durada de l'estudi, de la dosi de simvastatina de la combinació i de la potència de l'estatina que s'utilitza com a comparador.

A la taula 2, es presenten els resultats dels estudis inclosos a l'informe del 2011 que avaluen l'efecte del tractament amb EZ+SI sobre el cLDL.

Taula 2. Efecte sobre el cLDL del tractament amb la combinació EZ+SI

Estudi	Població	Grup intervenció	Grup control	Diferència en la reducció cLDL
Davidson MH <i>et al.</i> 2002. J Am Coll Cardiol. ¹⁶	668 pacients amb hipercolesterolèmia primària cLDL 145-250 mg/dl	EZ + SI 10 EZ + SI 20 EZ + SI 40 EZ + SI 80	SI 10 SI 20 SI 40 SI 80	+17% (44% vs. 27%) +9% (45% vs. 36%) +17% (53% vs. 36%) +13% (57% vs. 44%)
Feldman T <i>et al.</i> 2004. Am J Cardiol. ¹⁷	710 pacients amb hipercolesterolèmia i alt risc CV cLDL ≥ 130 mg/dl	EZ + SI 10 EZ + SI 20 EZ + SI 40	SI 20	+6% (28% vs. 22%) +10% (32% vs. 22%) +13% (35% vs. 22%)
Gagné <i>et al.</i> 2002. Am J Cardiol. ¹⁸	769 pacients amb hipercolesterolèmia primària ja tractats amb estatines cLDL < 160 mg/dl	EZ	PBO	+21,4% (25,1% vs. 3,7%)
Gagné <i>et al.</i> 2002. Circulation. ¹⁹	50 pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica	EZ + SI/AT 40 EZ + SI/AT 80	SI/AT 80	+14% +20,5%
Goldberg <i>et al.</i> 2004. Mayo Clin Proc. ^{*20}	887 pacients amb hipercolesterolèmia primària cLDL 145-250 mg/dl	EZ + SI 10 EZ + SI 20 EZ + SI 40 EZ + SI 80	SI 10 SI 20 SI 40 SI 80	Anàlisi combinada de totes les dosis favorable a les combinacions amb EZ.
Bays HE <i>et al.</i> 2004. Clin Ther. ²¹	1.528 pacients amb hipercolesterolèmia primària cLDL 145-250 mg/dl	EZ + SI 10 EZ + SI 20 EZ + SI 40 EZ + SI 80	SI 10 SI 20 SI 40 SI 80	+12,1% (44,8% vs. 32,7%) +17,7% (51,9% vs. 34,2%) +14,6% (55,2% vs. 40,6%) +11,7% (60,2% vs. 48,5%)
Ballantyne <i>et al.</i> 2004. Am J Cardiol. ²²	788 pacients amb hipercolesterolèmia cLDL > 100 mg/dl	EZ+SI 20-80 (dosis ascendents)	AT 10-80 (dosis ascendents)	+7% (59,4% vs. 52,5%)

AT: atorvastatina; CV: cardiovascular; EZ: ezetimiba (s'ha utilitzat sempre a la dosi de 10 mg/dia); SI: simvastatina.

* No disponible la publicació completa, només es disposa del resum.

Tot i que com es pot observar els percentatges de reducció són molt variables, en general la doble teràpia EZ/SI s'ha associat a una reducció addicional del cLDL al voltant del 15%-20% respecte al tractament amb simvastatina en monoteràpia.^{2, 23, 24, 25, 26} Les dades respecte d'atorvastatina a dosis altes (estatina d'intensitat alta recomanada) són escasses.

Eficàcia de la combinació ezetimiba/simvastatina en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars

L'estudi ENHANCE¹³ va ser dissenyat per avaluar l'efecte d'EZ+SI en l'alentiment de la progressió de l'aterosclerosi comparat amb simvastatina sola en pacients amb HFHe i nivells de cLDL \geq 210 mg/dl. Es va utilitzar una variable subrogada, la variació en el gruix de les capes mitjana i íntima de les artèries caròtides respecte al valor basal. Tot i que després de 2 anys en el grup d'EZ+SI es va observar una reducció del cLDL un 16,5% superior que en el grup de simvastatina, no es van observar diferències en la variable que analitzava la progressió de la placa d'ateroma (SI: +0,0058 mm, SI+EZ: +0,0111 mm; $p = 0,29$).

L'efecte d'EZ+SI en pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica lleu-moderada i sense altres indicacions per al tractament hipolipemiant va ser avaluat a l'estudi SEAS.¹⁴ És un estudi enfront de placebo que va mostrar que el tractament amb EZ+SI no tenia cap efecte en la progressió de l'estenosi aòrtica o en diferents esdeveniments CV (HR 0,96, IC 95% 0,83 a 1,12, $p = 0,59$), excepte en el cas de la cirurgia de *bypass* coronària que va ser menys freqüent en el grup d'EZ+SI i que es va fer normalment de forma simultània a la substitució de la vàlvula aòrtica.

Cal destacar també l'estudi SHARP¹⁵ realitzat en pacients amb insuficiència renal crònica sense antecedents coneguts d'IAM o de revascularització coronària. Els resultats van mostrar una reducció del nombre d'esdeveniments CV d'una variable composta amb EZ+SI respecte a placebo (HR 0,83, IC 95% 0,74 a 0,94, $p = 0,0021$, RAR: 2,1%, NNT: 48 en 4,9 anys). No obstant això, el disseny de l'estudi no permet conèixer si els beneficis del tractament hipolipemiant són deguts a la simvastatina, a l'ezetimiba o a la combinació.

Finalment, l'eficàcia d'EZ+SI en la reducció de la morbiditat i mortalitat CV en pacients amb antecedents d'una SCA ha estat avaluada a l'estudi IMPROVE-IT.¹⁰ És un estudi aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble, disseny de grups paral·lels i control actiu. Es van incloure 18.144 pacients \geq 50 anys, que haguessin estat hospitalitzats per una SCA (IAM o angina inestable) durant els 10 dies previs a l'aleatorització i que presentessin valors de cLDL entre 50 i 125 mg/dl. Els pacients es van aleatoritzar a rebre EZ+SI 10/40 mg/dia o simvastatina 40 mg/dia, i es van estratificar segons el tipus d'SCA, el tractament hipolipemiant previ i la participació a l'estudi EARLY-ACS.^a

Pel que fa a la població inclosa, un 75,7% eren homes, l'edat mitjana va ser de 64 anys, l'IMC mitjà de 28,3 kg/m² i el cLDL basal mitjà de 93,8 mg/dl. Un 61,5% dels pacients eren hipertensos i un 27,2% diabètics. Referent a l'SCA, aproximadament el 47% dels casos van ser IAM sense elevació del segment ST. Un 34% dels pacients prenién estatines en el moment de l'SCA i un 77% durant l'hospitalització. Es van excloure els que rebien estatines de potència superior a simvastatina 40 mg/dia.

La variable principal és una variable composta que inclou mort per causa CV, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària a partir dels 30 dies després de l'aleatorització i ictus no mortal. També es van avaluar els canvis en el perfil lipídic i la incidència de determinades reaccions adverses (RA) (alteració hepàtica, miopatia, rabdomiòlisi, alteracions de la vesícula biliar i càncer).

És un estudi de superioritat amb un nivell de significació estadística de $p \leq 0,0394$. L'anàlisi de les dades, tant d'eficàcia com de seguretat, es va realitzar per intenció de tractar (ITT). Es va calcular la mostra (5.250 esdeveniments) i es va estimar una reducció relativa del risc d'esdeveniments de la variable principal del 9,375% amb EZ+SI.

La durada del seguiment va ser de 6 anys. Als 7 anys, EZ+SI va reduir de forma estadísticament significativa el nombre d'esdeveniments inclosos a la variable principal respecte a la monoteràpia amb simvastatina (HR 0,936; IC 95% 0,89 a 0,99). La reducció d'esdeveniments CV per cada mmol (38,7 mg/dl) de descens del cLDL va en la línia observada amb les estatines (HR de 0,8 vs. HR de 0,78 amb estatines).⁴ Els resultats de l'estudi es mostren a la taula 3.

^a EARLY-ACS: estudi aleatoritzat que va avaluar l'administració precoç respecte de la tardana d'ezetimiba en pacients amb SCA sense elevació del segment ST.

Taula 3. Resultats de l'estudi IMPROVE-IT¹⁰ (població ITT)

Variable	Simvastatina (N = 9.077)	Simvastatina + ezetimiba (N = 9.067)	HR (IC 95%, p)	Reducció risc absolut*	NNT*
Variable principal					
Mort per causa CV, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària ≥ 30 dies, ictus no mortal	2.742 (34,7%)	2.572 (32,7%)	0,936 (0,89 a 0,99) p = 0,016	2%	50
Variables secundàries					
Mort per qualsevol causa, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària ≥ 30 dies, ictus no mortal	3.246 (40,3%)	3.089 (38,7%)	0,95 (0,90 a 1,0) p = 0,03	1,6%	63
Mort per malaltia coronària, IAM no mortal, revascularització coronària urgent ≥ 30 dies	1.448 (18,9%)	1.322 (17,5%)	0,91 (0,85 a 0,98) p = 0,02	1,4%	71
Mort per causa CV, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització ≥ 30 dies, ictus no mortal	2.869 (36,2%)	2.716 (34,5%)	0,95 (0,90 a 1,0) p = 0,04	-	-
Components de les variables compostes					
Mort per causa CV	538 (6,8%)	537 (6,9%)	1 (0,89 a 1,13) p = 1	-	-
Mort per qualsevol causa	1.231 (15,3%)	1.215 (15,4%)	0,99 (0,91 a 1,07) p = 0,78	-	-
Mort per malaltia coronària	461 (5,8%)	440 (5,7%)	0,96 (0,84 a 1,09) p = 0,5	-	-
IAM no mortal	1.083 (14,4%)	945 (12,8%)	0,87 (0,80 a 0,95) p = 0,002	1,6%	63
Hospitalització per angina inestable	148 (1,9%)	156 (2,1%)	1,06 (0,85 a 1,33) p = 0,62	-	-
Revascularització coronària ≥ 30 dies	1.793 (23,4%)	1.690 (21,8%)	0,95 (0,89 a 1,01) p = 0,11	-	-
Revascularització coronària urgent ≥ 30 dies	626 (8,6%)	510 (7%)	0,81 (0,72 a 0,91) p = 0,001	1,6%	63
Qualsevol revascularització ≥ 30 dies	1.962 (25,6%)	1.871 (24,2%)	0,96 (0,90 a 1,02) p = 0,18	-	-
Ictus no mortal	345 (4,8%)	296 (4,2%)	0,86 (0,73 a 1) p = 0,05	-	-

CV: cardiovascular; **IAM:** infart agut de miocardi.

* Es calcula l'NNT i la reducció del risc absolut només per a les variables on es demostra la significació estadística.

Com es pot veure a la taula, no s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos grups a les variables de mortalitat. Al grup d'EZ+SI, va haver-hi una menor incidència d'IAM i d'ictus isquèemics no fatals. A la resta de components de les variables compostes tampoc s'observen diferències entre grups.

En aquest estudi destaca una elevada taxa d'abandonaments en ambdós grups. Amb una mediana de seguiment de 6 anys, un 42% dels pacients van abandonar el tractament. Els autors comenten que si es mira la taxa anual d'abandonaments (7%), aquesta és similar a l'observada en altres estudis amb estatines.

Pel que fa a les anàlisis de subgrups de la variable principal, els resultats són consistents. Es va observar un major benefici del tractament amb EZ+SI en el subgrup de pacients diabètics i en els majors de 75 anys. No es van observar diferències en l'anàlisi realitzada segons els valors de cLDL basals.

A l'estudi també es va valorar l'impacte dels tractaments sobre el perfil lipídic. El tractament amb EZ+SI es va associar amb una major reducció dels valors de cLDL al cap d'un any respecte al tractament amb simvastatina en monoteràpia (53,2 mg/dl vs. 69,9 mg/dl; diferència: 16,7 mg/dl; reducció addicional del cLDL del 18%; $p < 0,001$;). En el grup d'EZ+SI també es va observar una reducció estadísticament significativa dels nivells de colesterol total, triglicèrids i apolipoproteïna B.

Anàlisi de l'estudi

L'IMPROVE-IT és un estudi aleatoritzat i de cegament doble, tot i que no es descriuen a la publicació els mètodes d'aleatorització ni d'emascarament. Al llarg de l'assaig es van fer algunes modificacions del protocol, dues de les quals importants:

- És un estudi conduït pel nombre d'esdeveniments. Inicialment es va estimar que es necessitarien 2.955 esdeveniments per tal de tenir la potència suficient per detectar una reducció significativa del risc CV. Quan es van publicar diferents estudis i metanàlisis sobre estatines amb variables CV, la relació observada entre descens de cLDL i reducció d'esdeveniments CV va fer que els investigadors augmentessin el nombre d'esdeveniments necessaris a 5.250.^{27,28} El nombre d'esdeveniments i la mida mostral es van augmentar quasi un 80% durant l'estudi, la qual cosa també va implicar que l'estudi fos més llarg del previst.
- A l'inici de l'estudi, el protocol preveia augmentar la dosi de simvastatina a 80 mg/dia en els dos grups en els casos on es detectessin en dues determinacions consecutives uns valors de cLDL ≥ 80 mg/dl. Arran de l'alerta de l'FDA que limitava l'ús de la dosi a 80 mg/dia pel risc augmentat de dany muscular,³⁰ es va modificar el protocol no permetent aquesta dosi. La dosi de simvastatina es va augmentar a 80 mg/dia en un 27% dels pacients tractats amb simvastatina en monoteràpia i en un 6% dels tractats amb la combinació d'EZ+SI.

Com ja s'ha exposat, la taxa d'abandonaments va ser molt elevada. Pel que fa a les pèrdues de seguiment, no es coneix la informació referent a la variable principal en un 11% dels pacients inclosos.¹⁰ Al document de revisió de l'assaig per part del Comitè Assessor de Medicaments per a Malalties Endocrines i Metabòliques de l'FDA, es qüestiona l'anàlisi estadística, especialment pel que fa al tractament de les dades perdudes.^{28,29}

Un dels problemes de l'estudi IMPROVE-IT és l'elecció del comparador. La majoria de guies de pràctica clínica recomanen utilitzar en pacients que han tingut una SCA una estatina d'intensitat alta, per exemple atorvastatina 40-80 mg.^{2,8,9} El comparador utilitzat, simvastatina a la dosi de 40 mg/dia, no és una estatina d'intensitat alta. Es desconeix quin hagués estat l'efecte d'afegir ezetimiba a una estatina si s'hagués comparat amb el tractament òptim estàndard.

Pel que fa a la població, aquesta està seleccionada amb uns estrictes criteris d'inclusió. Únicament es van incloure pacients d'alt risc CV que havien patit una SCA durant els 10 dies previs a l'aleatorització. És en la població de més risc on és més fàcil trobar diferències entre tractaments. Per tant, els resultats no són extrapolables a la resta de població.

Els pacients inclosos tenien un cLDL basal mitjà de 93,8 mg/dl. Això també podria dificultar l'extrapolació dels resultats observats als pacients del nostre entorn en els quals algunes vegades es consideren adequats els valors de cLDL inferiors a 100 mg/dl.

Aquest estudi mostra que la combinació d'ezetimiba i una estatina a dosis moderades (simvastatina 40 mg/dia) disminueix de forma modesta la incidència d'esdeveniments CV (principalment IAM no mortals i ictus isquèmics, sense diferències en mortalitat) en població amb antecedents d'SCA (prevenció secundària) respecte del tractament amb simvastatina en monoteràpia. Tot i que aquesta reducció és estadísticament significativa, el límit superior de l'interval de confiança es troba en el límit de la significació estadística i la rellevància clínica és qüestionable (RAR: 2%, NNT: 50 en 7 anys). A més, com ja s'ha comentat, la teràpia de referència per a aquests pacients és una estatina d'intensitat alta, que sembla tenir un major benefici a nivell CV (estudi PROVE-IT³¹ amb

atorvastatina 80 mg/dia, RAR: 3,9%, NNT: 26 en 2 anys). Arran de la publicació d'aquest estudi, l'AEMPS va modificar la fitxa tècnica d'ezetimiba incloent-hi la indicació de prevenció d'esdeveniments CV. L'FDA va considerar que l'evidència no era suficientment robusta i no va modificar les indicacions.

La combinació EZ/SI no disposa de dades de reducció d'esdeveniments CV en prevenció primària. Així mateix, tampoc hi ha evidència que ezetimiba en monoteràpia redueixi la morbimortalitat CV.

Dades de seguretat

Reaccions adverses¹¹

La seguretat de la combinació EZ/SI ha estat avaluada aproximadament en 12.000 pacients repartits entre els diferents assaigs clínics. Les reaccions adverses (RA) notificades amb més freqüència en els grups d'EZ/SI respecte de placebo i recollides a la fitxa tècnica són: elevació de les transaminases hepàtiques (ALT i/o AST) i de la creatina-cinasa (CK) sanguínia, mareig, cefalea, astènia, trastorns del son, alteracions gastrointestinals (dolor abdominal, diarrea, flatulència, nàusees i vòmits), pruija i alteracions musculars (miàlgia i debilitat).

En general, ezetimiba és un fàrmac ben tolerat, amb RA lleus i transitòries. Simvastatina és un fàrmac amb una àmplia experiència d'ús i amb un perfil de seguretat conegut.

A l'estudi SEAS,¹⁴ es va observar un augment de la incidència de càncer amb l'administració d'EZ+SI respecte de placebo (105 casos [11,1%] vs. 70 casos [7,5%]). Els càncers detectats no eren específics de cap localització i no es van relacionar amb el grau de descens del cLDL. Per tal d'estudiar la possible associació amb ezetimiba, es va realitzar una anàlisi de les dades intermèdies dels estudis SHARP (N = 9.264 pacients, 2,7 anys de seguiment) i IMPROVE-IT (N = 11.353 pacients, 1 any de seguiment).³² Aquesta anàlisi no va mostrar un augment de la incidència de càncer, però els autors comentaven que es requeria d'un seguiment a més llarg termini per valorar el benefici-risc del tractament.

La publicació de l'estudi IMPROVE-IT,¹⁰ de 6 anys de seguiment, aporta més dades sobre la seguretat del tractament amb l'associació EZ+SI respecte de simvastatina 40 mg/dia en monoteràpia. La incidència d'RA es va distribuir de forma equilibrada entre els dos grups. Les RA que van motivar l'abandonament del tractament van ser del 10,6% amb EZ+SI i del 10,1% amb simvastatina. A la taula 4, es mostren les incidències de les RA que es van seguir de forma específica durant l'estudi.

Taula 4. RA durant l'estudi IMPROVE-IT

Reacció adversa	Simvastatina (N = 9.077)	Simvastatina + ezetimiba (N = 9.067)	p
Elevació AST i/o ALT \geq 3 VN	208 (2,3%)	224 (2,5%)	0,43
Colecistectomia	134 (1,5%)	133 (1,5%)	0,96
RA associades amb la vesícula biliar	321 (3,5%)	281 (3,1%)	0,10
Rabdomiòlisi*	18 (0,2%)	13 (0,1%)	0,37
Miopatia	10 (0,1%)	15 (0,2%)	0,32
Rabdomiòlisi o miopatia	28 (0,3%)	27 (0,3%)	0,90
Rabdomiòlisi, miopatia, miàlgia amb elevació de les CK \geq 5 VN	58 (0,6%)	53 (0,6%)	0,64
Càncer**	732 (10,2%)	748 (10,2%)	0,57
Mort per càncer**	272 (3,6%)	280 (3,8%)	0,71

ALT: alanina aminotransferasa; **AST:** aspartat aminotransferasa; **CK:** creatina cinasa; **VN:** valors normals.

* Debilitat o dolor muscular sense causa aparent amb valors de CK \geq 10 VN o dos valors consecutius de CK \geq 5 VN i lesió renal associada o bé valors de CK \geq 10.000 UI/l sense afectació renal.

** Els percentatges de càncer són estimacions de Kaplan-Meier a 7 anys. Els càncers de pell de tipus no melanoma no es tenen en compte en el total de casos de càncer, però sí en la mortalitat.

Durant l'etapa postcomercialització s'han notificat casos d'anèmia, trombocitopènia, neuropatia perifèrica, pèrdua de memòria, tos, pancreatitis, reaccions d'hipersensibilitat o hipertensió, entre d'altres.¹¹

Contraindicacions¹¹

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients. Conté lactosa.
- Malaltia hepàtica activa o elevacions persistents inexplicables de les transaminases sèriques.
- Administració concomitant d'inhibidors potents del CYP3A4.
- Administració concomitant de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.
- Embaràs i lactància.

Precaucions¹¹

Determinació de CK

S'han notificat casos de miopatia i rabdomiòlisi durant el tractament amb ezetimiba, especialment quan aquesta es combina amb una estatina. És un efecte dosi-dependent relacionat amb la dosi de simvastatina. La majoria dels casos van associats a nivells elevats de CK. En iniciar el tractament amb EZ/SI o quan s'augmenta la dosi s'ha d'advertir els pacients que informin el seu metge en cas de símptomes inexplicables de dolor, sensibilitat a la pressió o debilitat muscular.

Es recomana determinar els nivells de CK abans d'iniciar el tractament en les situacions següents: edat > 65 anys, sexe femení, insuficiència renal, hipotiroïdisme no controlat, antecedents personals o familiars de trastorns musculars hereditaris, antecedents previs de toxicitat muscular per una estatina o un fibrat i alcoholisme. Si els nivells de CK estan elevats (> 5 VN), no s'ha d'iniciar el tractament.

Durant el tractament, s'ha de determinar la CK si el pacient presenta dolor muscular, debilitat o espasmes. S'ha d'interrompre el tractament si els nivells de CK són elevats (> 5 VN) o si encara que els valors de CK no estiguin molt elevats, els símptomes musculars són greus i produeixen malestar diari. Si els símptomes es resolen i els nivells de CK es normalitzen, es pot reiniciar el tractament amb EZ/SI o administrar un altre fàrmac que contingui una estatina a dosis baixes i monitorar estrictament el pacient.

Enzims hepàtics

El tractament amb EZ/SI s'ha associat amb elevacions persistents dels enzims hepàtics. Es recomana realitzar proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i durant el tractament quan es consideri necessari des d'un punt de vista clínic. S'ha de suspendre el fàrmac si els nivells de transaminases s'incrementen tres vegades per sobre el límit superior de la normalitat.

Interaccions amb aliments i medicaments¹¹

- **Inhibidors potents del CYP3A4** (per exemple: azoles, inhibidors de la proteasa del VIH, cobicistat, claritromicina), **ciclosporina i danazol**: estan contraindicats amb EZ/SI, ja que augmenten el risc d'RA.
- **Gemfibrozil**: l'associació amb EZ/SI està contraindicada ja que el gemfibrozil augmenta les concentracions plasmàtiques de simvastatina i incrementa el risc de miopatia i rabdomiòlisi. L'ús d'altres fibrats no està recomanat.
- **Àcid fusídic**: està contraindicat amb EZ/SI pel risc de rabdomiòlisi. En cas de requerir tractament amb àcid fusídic, es recomana suspendre temporalment EZ/SI.
- **Niacina** (dosis \geq 1 gram/dia): en pacients asiàtics està contraindicada amb EZ/SI. En la resta de pacients, no s'ha de superar la dosi de 10/20 mg/dia d'EZ/SI.
- **Amiodarona, amlodipina, verapamil i diltiazem**: no s'ha de superar la dosi de 10/20 mg/dia d'EZ/SI.
- **Suc d'aranja**: s'ha d'evitar aquest suc durant el tractament amb EZ/SI.

Utilització en grups especials¹¹

- **Pacients d'edat avançada:** no es requereix ajust de la dosi.
- **Pacients pediàtrics:** l'inici del tractament ha de realitzar-se sota la supervisió d'un especialista. No es recomana en menors de 10 anys, ja que no hi ha dades suficients d'eficàcia ni de seguretat.
- **Insuficiència renal:** no és necessari ajustar la dosi en insuficiència renal (IR) lleu (filtració glomerular [FG] ≥ 60 ml/min/1,73m²). En pacients amb IR crònica i FG < 60 ml/min/1,73m², la dosi recomanada és de 10/20 mg/dia i les dosis més altes s'han d'utilitzar amb precaució.
- **Insuficiència hepàtica:** no es necessita ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child Pugh 5-6). No es recomana l'ús d'EZ/SI en insuficiència hepàtica moderada (Child Pugh 7-9) o greu (Child Pugh > 9).
- **Embaràs i lactància:** l'associació EZ/SI està contraindicada.

Costos

Cost incremental

A les taules 5 i 6, es presenta el cost del tractament anual amb EZ/SI davant del cost del tractament anual dels monocomponents i dels fàrmacs considerats de referència.

Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016

	EZ/SI	EZ + SI	Ezetimiba	Simvastatina	Atorvastatina
Presentació*	Inegy® 10/20 mg i 10/40 mg Vytorin® 10/20 mg i 10/40 mg	EZ: Ezetrol® i Absorcol® 10 mg SI: EFG 20 mg i 40 mg	Ezetrol® i Absorcol® 10 mg	SI EFG 20 mg i 40 mg	AT EFG 40 mg i 80 mg
Preu envàs (PVP)[†]	54,53	EZ: 51,41 SI 20: 1,58 SI 40: 2,17	51,41	SI 20: 1,58 SI 40: 2,17	AT 40: 18,42 AT 80: 36,84
Preu unitari	1,95	EZ: 1,84 SI 20: 0,06 SI 40: 0,08	1,84	SI 20: 0,06 SI 40: 0,08	AT 40: 0,66 AT 80: 1,32
Posologia	10/20 mg/dia 10/40 mg/dia	EZ: 10 mg/dia SI: 20 o 40 mg/dia	10 mg/dia	20 o 40 mg/dia	40 o 80 mg/dia
Cost dia	1,95	1,90-1,92	1,84	0,06-0,08	0,66-1,32
Cost tractament anual	711,75	693,5-700,8	671,6	21,9-29,2	240,9-481,8
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència; mitjana (rang)[‡]	REF	+ 14,6 € (+10,95 a +18,25)	+ 40,2 €	+ 686,2 € (+682,6 a +689,9)	+ 350,5 € (+230 a +470,9)

AT: atorvastatina; EFG: especialitat farmacèutica genèrica; EZ: ezetimiba; SI: simvastatina.

* Inegy® i Vytorin® 10 mg EZ/20 mg SI i 10 mg EZ/40 mg SI (28 comprimits); Ezetrol® i Absorcol® 10 mg (28 comprimits); simvastatina EFG 20 mg i 40 mg (28 comprimits); atorvastatina EFG 40 mg i 80 mg (28 comprimits).

[†] PVP IVA, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), octubre de 2016.

[‡] Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Taula 6. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016

	EZ/SI	SI + COLESTIRAMINA	SI + FENOFIBRAT
Presentació*	Inegy® 10/20 mg i 10/40 mg Vytorin® 10/20 mg i 10/40 mg	COL: Resincolestiramina® sobres 4 g i Efensol® sobres 3 g SI: EFG 20 mg i 40 mg	FENO: EFG 160 mg SI: EFG 20 mg i 40 mg
Preu envàs (PVP)†	54,53	COL 3: 16,81 COL 4: 28,02 SI 20: 1,58 SI 40: 2,17	FENO: 5,41 SI 20: 1,58 SI 40: 2,17
Preu unitari	1,95	COL 3: 0,42 COL 4: 0,56 SI 20: 0,06 SI 40: 0,08	FENO: 0,18 SI 20: 0,06 SI 40: 0,08
Posologia	10/20 mg/dia 10/40 mg/dia	COL: 12-16 g/dia (en 3-5 preses) SI: 20 o 40 mg/dia	FENO: 160 mg/dia SI: 20 o 40 mg/dia
Cost dia	1,95	1,74-2,28	0,24-0,26
Cost tractament anual	711,75	635,1-832,2	87,6-94,9
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència; mitjana (rang) ‡	REF	- 98,6 € (-120,5 a +76,7)	+ 620,6 € (+616,9 a +624,2)

COL: colestiramina; EFG: especialitat farmacèutica genèrica; EZ: ezetimiba; FENO: fenofibrat; SI: simvastatina.

* Inegy® i Vytorin® 10 mg EZ/20 mg SI i 10 mg EZ/40 mg SI (28 comprimits); simvastatina EFG 20 mg i 40 mg (28 comprimits); Resincolestiramina® sobres de 4 grams (50 sobres) i Efensol® sobres de 3 grams (40 sobres); fenofibrat EFG 160 mg (30 comprimits).

† PVP IVA, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), octubre de 2016.

‡ Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

A part de la combinació EZ/SI, hi ha una altra combinació d'ezetimiba i atorvastatina comercialitzada (dosis de 20 mg, 40 mg i 80 mg) que té un cost anual per pacient de 751,9 €, 865,1 € i 1.091,4 €, respectivament.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 5 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. Les recomanacions realitzades per aquestes agències estan recollides a la taula 7.

Taula 7. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre ezetimiba més simvastatina

Institució	Àmbit	Recomanació
Avaluació prèvia a la publicació de l'estudi IMPROVE-IT		
Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH)	Canadà	<p>Les conclusions de l'avaluació són les següents [03.10.2003]:³³</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hi ha evidència que EZ redueixi les hospitalitzacions i/o la mortalitat. - En monoteràpia o en tractament combinat amb estatines, EZ redueix els nivells de colesterol en pacients amb risc de malaltia coronària. - La seguretat i la tolerància d'EZ sola o combinada amb estatines no s'ha avaluat en estudis de durada superior a 12 setmanes. <p>Més recentment el CADTH ha publicat les recomanacions d'ús dels nous fàrmacs per al tractament de la hipercolesterolèmia, evolocumab i alirocumab. En aquestes considera el tractament hipolipemiant òptim com una estatina a la dosi màxima tolerada amb o sense EZ.³⁴</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia (UK)	<p>Accepta l'<u>ús restringit</u> d'EZ/SI en pacients que no obtenen un control lipídic adequat després d'optimitzar al màxim el tractament amb estatines en monoteràpia. Recomana la combinació, ja que el preu és similar al dels dos components per separat [13.06.2005].³⁵</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Austràlia	<p>Accepta l'<u>ús restringit</u> d'EZ en combinació amb estatines en les indicacions següents [10.2010]:³⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractament, juntament amb dieta i exercici, en pacients que no aconseguen un bon control dels nivells de colesterol amb una estatina durant tres mesos i a la dosi màxima tolerada i que presenten malaltia coronària, diabetis <i>mellitus</i>, malaltia vascular perifèrica, HFHe, malaltia cerebrovascular simptomàtica, hipertensió o història familiar de malaltia coronària. - Tractament de l'HFHo. <p>Actualment el PBAC està realitzant una reavaluació d'EZ en termes de cost-efectivitat i de la nova evidència disponible. Aquesta ha estat iniciada per la percepció que la comercialització de les combinacions d'EZ amb estatines està fent que molts pacients es tractin amb aquestes combinacions abans d'utilitzar dosis màximes d'estatines, considerades el tractament d'elecció.³⁷</p>
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	<p>Considera que no hi ha evidència suficient que mostri el benefici d'EZ, en monoteràpia o en combinació amb estatines, en la prevenció d'esdeveniments CV. La conclusió es basa en l'anàlisi dels estudis ENHANCE (respecte de SI a dosis altes) i ARBITER-6-HALTS (respecte de niacina), estudis amb pocs pacients, de curta durada i amb variables subrogades [12.09.2011].³⁸</p>
Avaluació posterior a la publicació de l'estudi IMPROVE-IT		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	<p>Recomana el tractament amb EZ en combinació amb estatines com una opció per al tractament de la hipercolesterolèmia primària quan [24.02.2016].³⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> - No es controlen els nivells de colesterol total o cLDL tot i utilitzar dosis màximes d'estatines o quan no es pot augmentar la dosi de l'estatina per problemes de tolerància. - S'està plantejant un canvi d'estatina.

CV: cardiovasculars; **EZ:** ezetimiba; **HFHe:** hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica; **HFHo:** hipercolesterolèmia familiar homozigòtica; **SI:** simvastatina.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre EZ/SI i els seus comparadors de referència.

1. Eficàcia comparada

L'eficàcia d'ezetimiba en combinació amb simvastatina en la reducció de la morbiditat i mortalitat CV ha estat avaluada en tres estudis respecte de placebo o simvastatina en monoteràpia. Els estudis SEAS i SHARP, en pacients amb estenosi aòrtica lleu-moderada i pacients amb insuficiència renal crònica respectivament, han mostrat resultats contradictoris.

Recentment, s'ha publicat l'estudi IMPROVE-IT en pacients amb antecedents recents d'una SCA, on ezetimiba 10 mg/dia més simvastatina 40 mg/dia ha mostrat una reducció modesta i en el límit de la significació estadística dels esdeveniments CV respecte al tractament amb simvastatina 40 mg/dia. En el període de 7 anys, el tractament amb EZ+SI es va associar a una reducció del risc relatiu de patir esdeveniments CV de 6,4% (NNT = 50). Aquesta reducció es deu principalment a una menor incidència d'IAM. No es van observar diferències en la mortalitat entre els dos grups de tractament.

Cal destacar que, tot i que l'elecció del comparador fos adequada en el moment del disseny de l'estudi, actualment no és el més adient, ja que en pacients que han patit una SCA es recomana tractament amb una estatina d'intensitat alta, com per exemple atorvastatina 40-80 mg/dia.

En prevenció primària i en monoteràpia no hi ha evidència que ezetimiba disminueixi la morbimortalitat CV.

Pel que fa a la reducció del cLDL, el tractament amb EZ/SI produeix reduccions un 15-20% superiors a les observades amb estatines en monoteràpia.

No es disposa de dades comparatives directes d'EZ/SI respecte d'altres combinacions de fàrmacs hipolipemians, com per exemple, estatines + colestiramina o estatines + fenofibrat.

No hi ha dades de reducció de la morbimortalitat CV de la colestiramina en combinació amb estatines; en monoteràpia i a dosis de 24 grams/dia sí que va mostrar reduir davant de placebo els esdeveniments d'una variable composta que inclou IAM no mortal i mort per causes coronàries.⁴⁰ Pel que fa al fenofibrat, en combinació amb simvastatina, no ha demostrat reduir el nombre d'esdeveniments CV majors respecte a simvastatina en monoteràpia (estudi ACCORD).⁴¹

Conclusió: **inferior** a estatines d'intensitat alta en monoteràpia; **no conclouent** respecte a estatines + colestiramina i estatines + fenofibrat.

2. Seguretat comparada

En general, ezetimiba és un fàrmac amb RA lleus i transitòries. Les més habituals són l'alteració de les proves de funció hepàtica i la miopatia. Tot i que s'ha descrit un major risc de miopatia i alteració de la funció hepàtica amb el tractament combinat amb estatines, a l'estudi IMPROVE-IT la incidència de reaccions adverses va ser similar amb EZ+SI respecte a simvastatina en monoteràpia.

A l'estudi SEAS es va observar una major incidència de càncer en els pacients tractats amb EZ+SI respecte als que van rebre placebo. En estudis posteriors de llarga durada no s'ha observat aquest risc.

No hi ha dades de seguretat comparada entre ezetimiba, colestiramina i fenofibrat. La colestiramina s'associa freqüentment a problemes de tolerància gastrointestinal. Segons la fitxa tècnica de fenofibrat, les reaccions adverses més freqüents són també les gastrointestinals i l'elevació dels enzims hepàtics. A més, es recomana precaució quan s'associa fenofibrat a simvastatina pel major risc de miopatia.

Conclusió: **similar** a estatines; **no conclouent** respecte a estatines + colestiramina i estatines + fenofibrat.

3. Pauta comparada

EZ/SI s'administra una vegada al dia a la nit, igual que les estatines i el fenofibrat. La colestiramina s'ha de prendre en 3 o 4 preses diàries separades de la resta de fàrmacs orals.

Tot i que l'associació presenta l'avantatge potencial d'administrar menys formes orals al dia respecte a l'administració dels dos components per separat, no es disposa d'evidències que recolzin una millora del compliment. En un estudi retrospectiu realitzat a Austràlia, no es van observar diferències en adherència, mesurada segons les dispensacions, entre la combinació a dosis fixes i l'administració dels dos components per separat.⁴²

Conclusió: **similar** a estatines i estatines + fenofibrat; **superior** a estatines + colestiramina.

4. Cost comparat

El cost de la combinació és similar al dels seus components administrats per separat, superior a les estatines en monoteràpia i a la combinació estatines + fenofibrat i inferior a la combinació estatines + colestiramina.

Conclusió: **superior** a estatines; **superior** a la combinació estatines + fenofibrat; **inferior** a la combinació estatines + colestiramina.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

D'acord amb l'evidència disponible, la combinació d'ezetimiba i simvastatina a dosis fixes no suposa un avenç terapèutic respecte als hipolipemians considerats de primera elecció en el tractament de les dislipèmies.

Atès que han mostrat una major reducció de la morbidimortalitat cardiovascular, quan no s'assoleixi l'objectiu terapèutic, es recomana augmentar la dosi de l'estatina i, si no és suficient, utilitzar les estatines d'intensitat alta.^a

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

^a **Estatines d'alta intensitat:** atorvastatina 40-80 mg/dia (recomanada a l'IQF) i rosuvastatina 20-40 mg/dia.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME EZETIMIBA/SIMVASTATINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS.

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats (IC 95%; p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad [#]
<p>Cannon CP, <i>et al.</i> N Engl J Med 2015;372(25): 2387-97</p> <p>Ref: 10</p> <p>Estudi IMPROVE-IT Número de registre Clinical trials: NCT00202878</p> <p>Finançat per: Merck</p>	<p>Disseny: ACA, cegament doble, internacional, multicèntric, amb control actiu i dos grups paral·lels.</p> <p>Durada: 6 anys de mediana de seguiment.</p> <p>Objectiu: avaluar si la combinació EZ+SI produeix un major benefici a nivell CV respecte al tractament amb SI en monoteràpia en pacients que han tingut una SCA.</p> <p>Estudi de superioritat. Càlcul de mostra estimant una reducció del risc relatiu del 9,375% (5.250 esdeveniments)</p>	<p>Criteris d'inclusió: pacients ≥ 50 anys que hagin estat hospitalitzats per una SCA (IAM amb o sense elevació del ST, angina inestable d'alt risc) durant els 10 dies previs a l'aleatorització i que portin almenys 24 hores estables. Els pacients havien de tenir nivells de cLDL entre 50-125 mg/dl si no rebien tractament hipolipemiant previ o entre 50-100 mg/dl si sí que en rebien.</p> <p>Principals criteris d'exclusió (16 en total): pacients clínicament inestables, candidats a <i>bypass</i> coronari per l'SCA, pacients en tractament previ amb estatines de potència superior a SI 40 mg/dia, malaltia hepàtica activa (transaminases x2 dels valors normals), insuficiència renal greu (ClCr < 30 ml/min).</p>	<p>N aleatoritzats = 18.144 pacients (població ITT)</p> <p>EZE 10 mg + SI 40 mg (n = 9.067)</p> <p>SI 40 mg (n = 9.077)</p> <p>El protocol inicialment permetia augmentar la dosi de SI a 80 mg/dia si no s'aconseguia l'objectiu de cLDL. Arran de l'alerta de l'FDA, a mitat de l'estudi es va modificar el protocol.</p> <p>Si no s'obtenien valors de cLDL ≤ 100 mg/dl, s'interrompia el tractament i s'iniciava una estatina d'elevada potència.</p>	<p>EFICÀCIA* Variable principal composta: mort CV, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària almenys 30 dies després de l'aleatorització, ictus no mortal.</p> <p>Variables secundàries: -Mort per qualsevol causa, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, revascularització, ictus no mortal. -Mort coronària, IAM no mortal, revascularització. -Mort CV, IAM no mortal, hospitalització per angina inestable, totes les revascularitzacions.</p> <p>Altres variables: -Components de les variables compostes.</p> <p><i>Mort qualsevol causa</i> <i>Mort CV</i> <i>IAM</i> <i>Ictus</i> <i>Angina inestable</i> <i>Revascularització</i></p> <p>-Canvis en els valors de cLDL a l'any.</p> <p>- % pacients amb cLDL < 70 mg/dl i de PCR < 2 mg/L al mes 1.</p> <p>SEGURETAT -Elevació ALT i/o AST ≥ 3 valors normals. -Rabdomiòlisi - Miopatia. -Colecistectomia. -RA associades a la vesícula biliar. - Incidència de càncer.</p>	<p>EZE+SI vs. SI 32,7% vs 34,7% HR 0,936 (0,89 a 0,99); p = 0,016.</p> <p>38,7% vs. 40,3%; HR 0,95 (0,90 a 1); p = 0,03.</p> <p>17,5% vs. 18,9%; HR 0,91 (0,85 a 0,98); p = 0,02. 34,5% vs. 36,2%; HR 0,95 (0,90 a 1), p = 0,04.</p> <p>HR 0,99 (0,91 a 1,07); p = 0,78. HR 1 (0,89 a 1,13), p = 1. HR 0,87 (0,80 a 0,95), p = 0,002. HR 0,86 (0,73 a 1); p = 0,05. HR 1,06 (0,85 a 1,33); p = 0,62. HR 0,95 (0,89 a 1,01); p = 0,11. 53,2 mg/dl vs. 69,9 mg/dl RR 24%; p < 0,001.</p> <p>50,6% vs. 30,5%; p < 0,001.</p> <p>2,5% vs. 2,3%, p = 0,43.</p> <p>0,1% vs. 0,2%; p = 0,37. 0,2% vs. 0,1%; p = 0,32. 1,5% vs. 1,5%; p = 0,96. 3,1% vs. 3,5%, p = 0,1. 10,2% vs. 10,2%; p = 0,57.</p>	<p>Tipus d'anàlisi: anàlisi per ITT. Es considera adequat en ser un estudi de superioritat. En l'anàlisi de la seguretat s'hagués pogut considerar un ITT modificat (pacients que han rebut almenys una dosi del fàrmac).</p> <p>Comparador: hagués estat desitjable utilitzar com a comparador una estatina d'alta potència, ja que és el tractament estàndard en pacients amb una SCA.</p> <p>Variables de mesura: adequades.</p> <p>Seguiment: elevada taxa d'abandonaments en els dos grups (42% en 6 anys).</p> <p>Altres comentaris: múltiples modificacions del protocol, incloent-hi una ampliació de la mostra.</p>	<p>Total: 3 punts</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 0 (no es descriu). Emmascarament apropiat: 0 (no es descriu).</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ClCr:** aclariment de creatinina calculat per Cockcroft-Gault; **CV:** cardiovascular; **EZ+SI:** ezetimiba + simvastatina; **IAM:** infart agut de miocardi; **ITT:** intenció de tractar; **PCR:** proteïna C reactiva; **RA:** reaccions adverses; **SCA:** síndrome coronària aguda; **SI:** simvastatina.

* Variables d'esdeveniments CV estimades a 7 anys amb corbes de Kaplan-Meier.

Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		EZETIMIBA/SIMVASTATINA	SIMVASTATINA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA relacionats amb el tractament	†	†
	EA greus	†	†
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	10,6%	10,1%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	Iniciar el tractament amb la dosi més baixa (10 mg EZ, 10 mg SI). No es recomana en menors de 10 anys per la manca de dades d'eficàcia i seguretat.	Iniciar el tractament amb la dosi més baixa (10 mg/dia). Informació escassa en edat prepuberal.
	Ancians	No es requereix ajust de la dosi.	No es requereix ajust de la dosi.
	Embaràs Lactància	Contraindicat.	Contraindicat.
	Comorbiditats: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR)	IH: no es requereix ajustar la dosi en IH lleu. No recomanat en IH moderada i greu. IR: no es requereix ajustar la dosi en IR lleu. En FG < 60 ml/min/1,73m ² es recomana precaució i iniciar amb la dosi d'EZ 10 mg i SI 20 mg.	IH: no requereix ajust de la dosi. Contraindicat en cas d'hepatopatia activa o elevacions persistents i inexplicables de les transaminases sèriques. IR: no requereix ajust de la dosi en IR moderada. En IR greu (FG < 30 ml/min), utilitzar a dosis baixes de 10 mg/dia i només fer servir dosis més altes amb precaució.
INTERACCIONS		- <u>Inhibidors potents del CYP3A4, ciclosporina i danazol</u> : contraindicats. - <u>Gemfibrozil</u> : contraindicat. Altres fibrats no estan recomanats. - <u>Àcid fusídic</u> : contraindicat. Suspendre temporalment EZ/SI. - <u>Amiodarona, amlodipina, verapamil i diltiazem</u> : no superar la dosi d'EZ 10 mg i SI 20 mg. - <u>Suc d'aranja</u> : evitar-lo durant el tractament amb EZ/SI.	- <u>Inhibidors potents del CYP3A4, ciclosporina, danazol i gemfibrozil</u> : contraindicats. - <u>Àcid fusídic</u> : contraindicat. - <u>Amiodarona, amlodipina, verapamil i diltiazem</u> : no superar la dosi de 20 mg. - <u>Suc d'aranja</u> : evitar-lo durant el tractament amb simvastatina.
EFECTE DE CLASSE		Alteracions de les proves de funció hepàtica, augment de la CK plasmàtica, miopatia.	Alteracions de les proves de funció hepàtica, augment de la CK plasmàtica, miopatia.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	No descrits.
PLA DE RISC		No.	No.

CK: creatina cinasa; EZ: ezetimiba; FG: filtrat glomerular; SI: simvastatina.

† Dades no disponibles ni a la publicació ni al material suplementari de l'estudi IMPROVE-IT.

Bibliografia

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
3. Royo MÁ, Lobos JM, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M, *et al*. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIP/SEA. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(1):30.e1-30.e13.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
5. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, *et al*. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
6. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network metaanalysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769–81.
7. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Osakidetza– Servicio Vasco de Salud*, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
9. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, *et al*. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125.
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al*. IMPROVE_IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
11. Fitxa tècnica ezetimiba/simvastatina. Inegy® i Vytorin®. Merck Sharp and Dohme. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad desembre 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/66514/FichaTecnica_66514.html
12. Ezetimiba/Simvastatina en el tractament de la hipercolesterolèmia. Comitè d'avaluació de nous medicaments de l'Institut Català de la Salut. Número 5, any 2012 [citad desembre 2016].
13. Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial *Am Heart J*. 2005;149(2):234-9.
14. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, *et al*. Intensive Lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
15. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, *et al*. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.

16. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, *et al.* Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2125-34.
17. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A, *et al.* Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin coadministration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1481-6.
18. Gagné C1, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1084-91.
19. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105(21):2469-75.
20. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. Efficacy. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(5):620-9.
21. Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2004;26(11):1758-73.
22. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 2004;93(12):1487-94.
23. Robinson JG, Davidson MH. Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4(4)461-76.
24. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of Combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):468-76.
25. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Intern J Cardiology.* 2015;201:247-52.
26. Gryn SE, Hegele RA. Ezetimibe plus simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Pharmacother* 2015;16(8)1255-62.
27. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM. *et al.* Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008;156(5):826-32.
28. Ezetimibe. FDA Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC); diciembre 2015 [citad desembre 2016]. Disponible a: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM476505.pdf>
29. Erviti J. Ensayo IMPROVE-IT (ezetimiba añadida a simvastatina en el síndrome coronario agudo). Una lectura crítica. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2015;23(5)1-8. [citad desembre 2016]. Disponible a: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+23/BIT+23+N+5.htm
30. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Food and Drug Administration (FDA). Agost 2011 [citad desembre 2016]. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
32. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, *et al.* Analyses of Cancer

