
Ezetimiba/rosuvastatina per al tractament de la hipercolesterolèmia

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

1 de febrer de 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Manuel Masegosa, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Maria Rubio-Valera, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Carles Jericó (Servei de Medicina Interna de l'Hospital Sant Joan Despí - Moisès Broggi), Pere Blanch (Servei de Cardiologia de l'Hospital Sant Joan Despí - Moisès Broggi) i Ramon Ciurana (metge de família, CAP La Mina).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena, Andrea Molina i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Ezetimiba/rosuvastatina per al tractament de la hipercolesterolèmia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del medicament	5
2.1. Indicació	5
2.2. Mecanisme d'acció	5
2.3. Posologia i forma d'administració	5
2.4. Utilització en poblacions especials	6
3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost.....	6
3.1. L'estratègia de combinar ezetimiba amb una estatina està recomanada per al tractament de manteniment de la hipercolesterolèmia?	6
3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?	7
3.3. Els fàrmacs de la combinació (EZE i ROS) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?	7
3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?	8
3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de la hipercolesterolèmia?	8
3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant?...	11
3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF EZE/ROS? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?	13
3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?	15
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?	15
3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?	16
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	18
Annex 2. Classificació de les estatines en funció de la intensitat.....	20
Bibliografia.....	21

1. Punts clau

- La combinació a dosis fixes (CDF) d'ezetimiba/rosuvastatina (EZE/ROS) inclou un inhibidor de l'absorció intestinal de colesterol i una estatina. Està indicada com a adjuvant de la dieta per al tractament de la hipercolesterolèmia primària en adults controlats amb els monocomponents administrats de forma concomitant a la mateixa dosi que en la CDF, però com a medicaments separats.
- Les dades d'eficàcia i seguretat provenen d'assaigs clínics aleatoritzats realitzats amb EZE i ROS administrats com a monocomponents, però es disposa d'estudis que demostren la bioequivalència amb la CDF.
- La combinació EZE/ROS no disposa d'estudis en prevenció primària o secundària que demostrin una reducció de la morbiditat cardiovascular respecte a la monoteràpia amb estatines o respecte a placebo.
- La combinació EZE + ROS ha demostrat reduir el colesterol LDL més que la monoteràpia amb ROS (7-13%), més que la combinació d'EZE i simvastatina (EZE/SIM) (5-6%) i més que la intensificació de la dosi de ROS (-5% a 18%, amb un estudi discordant).
- La combinació EZE/ROS no disposa d'assaigs clínics comparatius amb la combinació d'EZE i atorvastatina (EZE/ATO), l'altra estatina d'intensitat alta disponible en el nostre entorn.
- Les principals reaccions adverses associades al tractament amb EZE/ROS són consistents amb el perfil de reaccions adverses dels seus components. Destaquen els esdeveniments gastrointestinals (nàusees, diarrea i restrenyiment), la toxicitat muscular i les alteracions hepàtiques (augment de les transaminases).
- La combinació de dos principis actius en un únic comprimit presenta l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència, encara que aquest fet no ha estat clarament demostrat.
- El cost de la CDF EZE/ROS és inferior al de l'administració dels dos components per separat i al de la CDF EZE/ATO.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT

(CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de la combinació a dosis fixes (CDF) ezetimiba/rosuvastatina (EZE/ROS)

Ezetimiba/rosuvastatina		
	Lipocomb®	Twicor®
Laboratori	Egis Pharmaceuticals Plc	Bgp Products Operations S.L
Presentacions	Càpsules dures de 10 mg de ROS amb 10 mg d'EZE i de 20 mg de ROS amb 10 mg d'EZE	Comprimits recoberts de 10 mg de ROS amb 10 mg d'EZE
Excipients de declaració obligatòria	Mannitol, croscarmel·losa de sodi, laurilsulfat de sodi	Midó pregelatinitzat, fumarat d'estearil i sodi, mannitol, butilhidroxianisol, laurilsulfat de sodi, croscarmel·losa de sodi
Codi ATC	C10BA06	
Procediment d'autorització	Descentralitzat. Estat membre de referència: Holanda	
Data d'autorització AEMPS	15.01.2015	04.12.2017
Data de comercialització	01.05.2018	01.06.2018
Condicions de dispensació	Recepta mèdica	

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

2.1. Indicació

Adjuvant de la dieta, per al tractament de la hipercolesterolèmia primària en adults com a teràpia de substitució per a pacients adequadament controlats amb els monocomponents administrats de forma concomitant a la mateixa dosi que en la combinació a dosis fixes, però com a medicaments separats.

2.2. Mecanisme d'acció

La rosuvastatina (ROS) és un inhibidor competitiu i selectiu de l'hidroximetilglutaril coenzim A (HMG-CoA) reductasa, l'enzim limitant que genera el mevalonat, un precursor del colesterol. Augmenta el nombre de receptors LDL hepàtics en la superfície cel·lular per incrementar l'absorció i el catabolisme del colesterol LDL i inhibeix la síntesi hepàtica de VLDL.

L'ezetimiba (EZE) actua a nivell del transportador d'esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captació intestinal de colesterol i fitosterols de manera que inhibeix selectivament l'absorció intestinal del colesterol i els esterols vegetals relacionats.

La combinació d'ambdós fàrmacs amb mecanismes diferents produeix una reducció complementària del colesterol.

2.3. Posologia i forma d'administració

EZE/ROS no és adequada com a tractament d'inici. El començament del tractament o l'ajust de la dosi si és necessari només s'ha d'efectuar amb els monocomponents administrats per separat. Un cop establertes les dosis adequades, es pot canviar a la combinació a dosis fixes (CDF).

S'administra una càpsula o un comprimit per via oral una vegada al dia, amb aliments o sense.

2.4. Utilització en poblacions especials

- **Edat avançada:** en > 70 anys es recomana una dosi inicial de ROS de 5 mg.
- **Insuficiència renal (IR):** no requereix ajust de la dosi en IR de lleu a moderada. En pacients amb IR moderada, la dosi d'inici recomanada de ROS és de 5 mg. El seu ús està contraindicat en pacients amb IR greu.
- **Insuficiència hepàtica (IH):** contraindicat en pacients amb malaltia hepàtica activa. No requereix ajust de la dosi en pacients amb IH lleu (Child-Pugh 5-6). No es recomana el tractament en pacients amb IH moderada o greu (Child-Pugh > 7).
- **Embaràs i lactància:** contraindicat durant l'embaràs i la lactància. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mesures anticonceptives adequades.
- **Altres poblacions:** en pacients d'origen asiàtic s'ha observat una exposició augmentada a ROS. En aquests, la dosi d'inici recomanada de ROS és de 5 mg.

3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost

3.1. L'estratègia de combinar ezetimiba amb una estatina està recomanada per al tractament de la hipercolesterolèmia?

Actualment, el CatSalut no disposa de pautes d'harmonització ni d'unes recomanacions explícites respecte al maneig general de les dislipèmies.

En les guies de pràctica clínica es recomanen les estatines com a tractament farmacològic d'elecció de la hipercolesterolèmia, conjuntament amb les modificacions en l'estil de vida (vegeu l'annex 1, Avaluació de fonts secundàries).^[1-5] D'acord amb la intensitat amb la qual les estatines redueixen el percentatge de colesterol LDL (C-LDL), aquestes s'han classificat en tres grups: intensitat alta (reducció > 50%), intensitat moderada (reducció 30-50%) i intensitat baixa (reducció < 30%) (vegeu l'annex 2, Classificació de les estatines en funció de la seva intensitat).

En pacients sense antecedents cardiovasculars (CV) (prevenció primària), es recomana individualitzar la decisió de tractar farmacològicament la hipercolesterolèmia segons el risc CV, que es mesura amb diferents eines que estimen aquest risc als 10 anys; en els pacients de risc, es recomana tractar amb estatines. En pacients amb antecedents CV (prevenció secundària), es recomana el tractament farmacològic independentment dels valors de colesterol amb una estatina d'intensitat alta o moderada en funció de la font consultada.

Segons les guies europees i americanes,^[1,6-7] l'EZE pot utilitzar-se en combinació amb estatines com a segona línia de tractament quan no s'assoleix l'objectiu terapèutic amb la dosi màxima tolerada de l'estatina. En canvi, la guia del Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social sobre dislipèmies no recomana el tractament combinat d'estatines amb altres hipolipemians en pacients amb prevenció secundària o alt risc CV per disminuir els esdeveniments CV.^[5] La guia de l'Institut Català de la Salut (ICS) no fa cap referència al tractament combinat d'estatines amb EZE.^[3]

Pel que fa a l'evidència disponible, en tractament combinat amb les estatines, EZE ha mostrat una reducció addicional de C-LDL d'un 15-20% [8-9] i en un estudi^[10] es va observar que l'addició d'EZE a simvastatina (SIM) 40 mg/dia en pacients amb una síndrome coronària aguda (SCA) produïa una reducció modesta del nombre d'esdeveniments CV sense diferències en la mortalitat respecte al tractament amb SIM en monoteràpia.

3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?

La combinació EZE/ROS no és un tractament d'inici per al maneig de la hipercolesterolèmia. Segons la indicació terapèutica autoritzada, els pacients han d'haver rebut prèviament els dos monocomponents d'aquesta combinació per separat a les mateixes dosis que a la CDF.

Les guies clíniques indiquen que quan es requereix tractament farmacològic s'ha d'iniciar una estatina i titular gradualment fins a la dosi desitjada. Si amb aquesta dosi no s'assoleix l'objectiu terapèutic, s'ha de titular l'estatina fins a la dosi màxima tolerada o canviar a una estatina d'intensitat alta en cas que no s'estigui ja utilitzant. Si tot i això es considera necessària una major reducció dels nivells de colesterol per la situació clínica del pacient, algunes guies recomanen, entre d'altres opcions, afegir-hi l'EZE.

3.3. Els fàrmacs de la combinació (EZE i ROS) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?

En el nostre entorn, la guia de l'ICS^[3] recomana com a estatina d'intensitat alta l'atorvastatina (ATO). D'altra banda, la guia del Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social^[5] recomana per a pacients en prevenció primària una estatina d'intensitat baixa o moderada sense explicitar quina estatina, mentre que en prevenció secundària recomana utilitzar les estatines que hagin demostrat una disminució de la morbimortalitat CV, concretament la SIM, l'ATO i la pravastatina. La guia del NICE^[4] recomana ATO com a estatina d'intensitat alta.

A l'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF) del CatSalut de l'any 2018, es prioritza l'ús de SIM, pravastatina i ATO a dosis altes d'acord amb la major evidència en variables CV, l'experiència d'ús i els criteris d'eficiència. Per tant, l'única estatina d'intensitat alta prioritzada és l'ATO.

En resum, actualment ROS no és una de les estatines recomanades en el nostre entorn ni en prevenció primària ni en la secundària.

Com a opcions de tractament complementari a les estatines, es disposa d'altres hipolipemians, principalment les resines d'intercanvi iònic, l'EZE i els fibrats. Els fibrats estan recomanats sobretot en casos d'hiperlipidèmia, hipertrigliceridèmia aïllada o intolerància a estatines, i l'ús de resines es reserva per a casos molt concrets, atesos els problemes relacionats amb la forma d'administració. L'EZE no es considera un fàrmac de primera línia i hauria d'utilitzar-se només en casos seleccionats.

3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?

Es disposa de dues altres CDF d'EZE amb una estatina: EZE/SIM i EZE/ATO. Les dues tenen avaluació disponible per part del Programa d'harmonització del CatSalut.

En el cas d'EZE/SIM^[12] es va concloure que aquesta CDF no suposa un avenç terapèutic respecte als hipolipemians considerats de primera elecció. Quan no s'assoleixi l'objectiu terapèutic amb SIM, es recomana augmentar la dosi de l'estatina i, si no és suficient, utilitzar les estatines d'intensitat alta.

En el cas d'EZE/ATO^[13] s'indica que la CDF no disposa de dades de reducció de la morbiditat i mortalitat CV i que, atès que aquest és l'objectiu del tractament de les dislipèmies, es recomana utilitzar els hipolipemians amb eficàcia clínica establerta. La presentació d'EZE/ATO 80 mg es considera una alternativa adequada per a: (1) pacients tractats amb els dos fàrmacs per separat per simplificar el tractament, ja que a més la combinació té un cost menor i en (2) pacients amb nivells elevats de C-LDL, tot i estar rebent tractament amb ATO 80 mg. Les altres dues presentacions no es van considerar d'elecció, atès que es recomana prioritzar l'estratègia d'augmentar la dosi de l'estatina. Aquesta combinació es troba en període de reavaluació per la recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de la dislipèmia?

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de novembre de 2018. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de la CDF d'EZE/ROS per al tractament de la hipercolesterolèmia prové de 3 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) principals,^[14-16] 2 ACA addicionals^[17-18] i dos revisions sistemàtiques amb metanàlisi.^[19,20]

No s'inclouen a l'informe tècnic els estudis realitzats exclusivament en població asiàtica, els ACA *post hoc* no comparatius i els ACA amb < 50 participants. A l'informe es reflecteixen les dades de l'informe d'avaluació^[21] en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

Estudis principals:

- EXPLORER (NCT00653445):^[14] amb disseny obert i en població mixta (prevenció primària i secundària), compara EZE + ROS davant de la monoteràpia amb ROS durant 6 setmanes.
- ACTE (NCT00783263):^[15] amb cegament doble i en població mixta, compara EZE + ROS respecte a la titulació a la dosi següent de ROS durant 6 setmanes en dos cohorts, una amb la dosi inicial de 5 mg de ROS i l'altre amb la dosi de 10 mg de ROS.
- GRAVITY (NCT00525824):^[16] amb disseny obert i en població mixta, compara ROS 10 i 20 mg amb SIM 40 i 80 mg en monoteràpia amb l'addició després de 6 setmanes d'EZE durant 6 setmanes més a tots els grups.

Aquests ACA principals es van realitzar en adults amb hipercolesterolèmia i un risc coronari mitjà o alt segons l'estudi. Es van incloure pacients en prevenció primària i secundària amb diferents nivells de C-LDL basal (vegeu les taules 2 i 3). Com a criteris més rellevants d'exclusió destaquen: història de miopatia o hipersensibilitat a estatines o a EZE, antecedents de malaltia CV si el pacient està inestable, insuficiència cardíaca congestiva (ICC) NYHA III-IV, revascularització programada, història de neoplàsies malignes, hipotiroïdisme incontrolat, hipercolesterolèmia homozigòtica familiar, malaltia hepàtica aguda, IR greu i augment de la creatina-cinasa (CK) rellevant. També es van excloure les embarassades, les dones en període de lactància i en edat fèrtil sense ús de mètodes de contracepció adequats.

Els estudis EXPLORER i GRAVITY van tenir un període previ de 6 setmanes en el qual es va retirar la medicació hipolipemiant fins al moment de l'aleatorització, mentre que l'ACTE va tenir un període de 5 setmanes on els pacients pretractats amb estatina o no tractats van passar a ROS, tot assignant la dosi alta (10 mg) o baixa (5 mg) segons el risc CV basal dels pacients.

En tots els estudis la combinació EZE + ROS s'administra com a monocomponents i no com a CDF. Cal destacar que l'objectiu dels tres ACA principals és diferent: l'ACA EXPLORER compara la combinació EZE + ROS respecte a la monoteràpia amb ROS; l'ACA ACTE compara la intensificació de la dosi de ROS respecte a afegir-hi EZE, i l'ACA GRAVITY compara ROS respecte a SIM, primer com a monoteràpia i després en tractament combinat amb EZE.

Estudis addicionals:

- ODYSSEY OPTIONS II (NCT01663402):^[17] amb cegament doble en població mixta, compara tres estratègies en pacients amb una teràpia basal de ROS 10-20 mg, afegir-hi alirocumab, afegir-hi EZE 10 mg o doblar la dosi de ROS durant 24 setmanes.
- Kouvalos *et al* (2013):^[18] amb disseny obert en pacients sotmesos a cirurgia vascular electiva, compara la combinació EZE + ROS respecte a ROS en monoteràpia.

L'estudi ODYSSEY II forma part del desenvolupament clínic d'alirocumab i, per tant, no es van realitzar comparacions directes entre els braços d'EZE + ROS respecte a la monoteràpia amb ROS. No s'expliciten a la publicació els criteris d'exclusió i no va tenir període de rentat, ja que tots els pacients estaven pretractats amb ROS.

L'últim ACA considerat a l'avaluació va incloure pacients amb cirurgia vascular electiva pretractats o no pretractats amb una estatina (per als pretractats hi havia un període de 8 setmanes de rentatge on es retirava l'estatina). Va excloure pacients amb contraindicació a les estatines, cirurgies d'urgència, reintervencions (30 dies previs), pacients amb patologia hepàtica o que haguessin patit un ictus o un infart agut de miocardi (IAM) en els 6 mesos previs. És l'ACA amb un període de seguiment més llarg (52 setmanes).

Es disposa també d'una revisió sistemàtica amb metanàlisi^[19] que avalua l'efecte d'afegir EZE a qualsevol estatina i una revisió Cochrane que mesura l'efecte en la morbimortalitat d'EZE.^[20] No s'ha identificat cap metanàlisi específica de la combinació EZE/ROS.

Taula 2. Característiques dels ACA principals de la combinació EZE/ROS

Estudi	Disseny	Població	N	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
ESTUDIS PRINCIPALS							
EXPLORER	ACA, MC, obert , grups paral·lels (1:1), ITTm	Adults amb hipercolesterolèmia, antecedents (o actualment) de patologia coronària o risc coronari > 20%; C-LDL 160-250 mg/dl. TG < 400 mg/dl	469	6 setm.	ROS 40 mg + EZE 10 mg	ROS 40 mg + PBO	Percentatge de pacients que assoleixen un C-LDL < 100 mg/dl
ACTE	ACA, MC, CD, grups paral·lels (1:1), ITTm	Adults (18-79 anys) amb hipercolesterolèmia i risc coronari mitjà 10-20%; C-LDL 70-270 mg/dl. TG < 350 mg/dl	440	6 setm.	ROS 5 mg + EZE 10 mg	ROS 10 mg + PBO	Percentatge de canvi en el C-LDL basal
					ROS 10 mg + EZE 10 mg	ROS 20 mg + PBO	
GRAVITY	ACA, MC, obert , grups paral·lels (1:1: 1:1), ITTm	Adults amb hipercolesterolèmia, antecedents (o actualment) de patologia coronària o risc coronari > 20%; C-LDL 130-220 mg/dl. TG < 400 mg/dl	833	12 setm.	ROS 10 mg ROS 20 mg (+6 setm. EZE 10 mg)	SIM 40 mg SIM 80 mg (+6 setm. EZE 10 mg)	Percentatge de canvi en el C-LDL basal
ESTUDIS ADDICIONALS							
ODYSSEY OPTIONS II	ACA, fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1:1), ITTm	Adults amb risc coronari alt o molt alt, amb antecedents de patologia coronària, pretractats amb ROS 10-20 mg i no pretractats amb EZE. C-LDL > 70-100 mg/dl	305	24 setm.	ROS 10-20 mg + ALI	ROS a dosis titulades + PBO ROS 10-20 mg + EZE 10 mg	Percentatge de canvi en el C-LDL basal
Kouvelos 2013	ACA, fase III, MC, obert , grups paral·lels (1:1), ITTm	Pacients amb cirurgia vascular electiva sense un esdeveniment CV en els últims 6 mesos.	262	52 setm.	ROS 10 mg + EZE 10 mg	ROS 10 mg	MACE-4

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ALI: alirocumab; CD: cegament doble; CV: cardiovascular; EZE: ezetimiba; ITTm: intenció de tractar modificada; C-LDL: colesterol LDL (de l'anglès, *low density lipoprotein*); MACE-4: esdeveniments CV majors (mortalitat CV, ictus no mortal, IAM no mortal i angina inestable); MC: multicèntric; N: nombre de pacients; PBO: placebo; ROS: rosuvastatina; setm.: setmanes; SIM: simvastatina; TG: triglicèrids.

3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant?

Tots els ACA inclosos en l'avaluació d'EZE/ROS estan realitzats amb l'administració dels dos monocomponents per separat i s'extrapolen les dades d'eficàcia a la CDF. Així mateix, es disposa d'estudis farmacocinètics que demostren la bioequivalència d'administrar els dos components de forma conjunta amb la CDF.

Característiques dels pacients inclosos

En els estudis principals es van incloure pacients d'edat entre 60-63 anys, amb un 35-48% de dones i amb un IMC entre 28 i 31 kg/m². En el cas de l'estudi de Kouvelos *et al.*, la població va ser d'edat més avançada i fonamentalment masculina (71 anys, 90% d'homes), el 54,2% dels pacients tenia una aneurisma, el 26,3% malaltia carotídia i el 19,5% isquèmia crítica de les extremitats. Els valors de C-LDL basal en cada estudi es poden consultar a la taula 3.

Resultats

L'addició d'EZE a ROS va mostrar reduccions del C-LDL del 6,7% al 12,7% (estudis EXPLORER i Kouvelos *et al.*). En la comparació davant de SIM en tractament concomitant amb EZE, ROS va disminuir més el C-LDL (4,5% al 6,1%, estudi GRAVITY). La combinació d'EZE + ROS respecte a la intensificació de la dosi de ROS va comportar reduccions del C-LDL addicionals d'entre el 12,3% i 17,5% (estudi ACTE). Tanmateix, en un estudi no dissenyat per fer aquesta comparació, la diferència de C-LDL va afavorir la intensificació de la dosi de ROS en comptes de l'addició d'EZE (estudi ODYSSEY).

Les dades de pacients que assoleixen l'objectiu terapèutic van ser coherents, excepte en l'estudi ODYSSEY en el qual, tot i que la reducció de C-LDL afavoreix la intensificació de ROS, el percentatge de responsius afavoreix la combinació EZE + ROS.

Els resultats referents a l'efecte sobre el C-LDL es poden consultar a la taula 3.

Quant als resultats en l'estudi CV, un 6,6% dels pacients del grup de ROS respecte a un 5,6% dels pacients tractats amb ROS + EZE van tenir un esdeveniment CV durant els 30 dies després de la cirurgia ($p = 0,72$). Els resultats assoleixen la significació estadística ($p = 0,04$) quan s'agafa el període d'un any excloent-hi el primer mes postcirurgia. No obstant això, en l'any de durada de l'estudi no hi va haver diferències significatives entre grups en el MACE-4 (13,2% amb ROS vs. 7,1% amb ROS + EZE; $p = 0,11$).

Taula 3. Resultats en la reducció del C-LDL dels ACA principals i addicionals.

Estudi	Fàrmac	C-LDL basal (DE)	Disminució respecte al basal	Disminució respecte al comparador	% de pacients en objectiu*
EXPLORER	ROS 40	191 (ND)	-57,1%	-12,7% [‡] ; p < 0,001	79,1%
	ROS 40 + EZE 10	189 (ND)	-69,8%		94%; p < 0,001
ACTE	ROS 10	102 (23)	-5,6%	-12,3%; p < 0,001	31,3%
	ROS 5 + EZE 10	107 (23)	-17,9%		55,1%; p < 0,001
	ROS 20	98 (25)	-6,3%		30,6%
	ROS 10 + EZE 10	101 (27)	-23,7%		62,8%; p < 0,001
GRAVITY	SIM 40 + EZE 10	164,8 (23,6)	-55,2%	-4,5% [‡] ; p < 0,01	55,3%
	ROS 10 + EZE 10	162,7 (22,7)	-59,7%		67,1%; p > 0,05
	SIM 80 + EZE 10	163,1 (24,1)	-57,4%	-6,1% [‡] ; p < 0,001	67,7%
	ROS 20 + EZE 10	164,8 (24,7)	-63,5%		77,0%; p < 0,001
ODYSSEY OPTIONS II	ROS 10 + ALI	106,0 (29,1)	-50,6%	-	84,9%
	ROS 20	100,2 (37,1)	-16,3%	+1,9% [‡] ; p = ND	45,0%
	ROS 10 + EZE 10	94,7 (33,6)	-14,4%	-	57,2%; p = ND
	ROS 20 + ALI	114,1 (30,0)	-36,6%	-	66,7%
	ROS 40	108,6 (43,3)	-15,9%	+4,9% [‡] ; p = ND	40,1%
Kouvelos <i>et al.</i>	ROS 10	239,3 (63,2)	-30,0%	-6,7% [‡] ; p = 0,04	ND
	ROS 10 + EZE 10	243,3 (63,8)	-36,7%		ND

ALI: alirocumab; C-LDL: colesterol LDL (de l'anglès *low density lipoprotein*); DE: desviació Standard; EZE: ezetimiba; ND: no disponible; ROS: rosuvastatina; SIM: simvastatina.

*L'objectiu considerat va ser el C-LDL < 100 mg/dl. A l'estudi ACTE i ODYSSEY l'objectiu va ser C-LDL < 100 mg/dl en pacients sense malaltia arterioescleròtica prèvia i < 70 mg/dl en pacients amb malaltia arterioescleròtica prèvia.
[‡]Dades no disponibles en la publicació original calculades per l'avaluador.

En els estudis principals d'EZE + ROS els triglicèrids (TG) van disminuir lleugerament, i aquestes dades van ser coherents tant en la comparació amb la intensificació de ROS com respecte a la combinació EZE + SIM (reducció del 2 al 10%). No van haver-hi diferències en cHDL, excepte en un braç amb la dosi alta d'EZE + ROS davant de la combinació EZE + SIM, de magnitud mínima: 3-3,5%. En l'ACA de Kouvelos *et al.* no hi va haver diferències en els TG ni en el cHDL, i en l'ODYSSEY no es van realitzar comparacions formals.

Una revisió sistemàtica amb metanàlisi finançada pel laboratori d'EZE va incloure 27 ACA que comparen una estatina vs. la combinació estatina + EZE en diferents pacients (només 1 ACA amb ROS). Aquesta conclou que, independentment del C-LDL basal i de la població, la reducció del C-LDL és significativa. La reducció en tota la població va ser al voltant d'un 15% més alta amb la combinació i un percentatge superior de pacients van assolir l'objectiu terapèutic de C-LDL.

La revisió Cochrane conclou que l'EZE té efectes beneficiosos modestos sobre el risc CV, principalment deguts a una reducció de l'IAM no mortal i l'ictus no mortal, amb poc o cap efecte sobre els esdeveniments clínics fatals. El benefici va ser principalment en la població amb malaltia CV establerta. Hi ha evidència limitada sobre el paper de l'EZE en prevenció primària i com a monoteràpia. Aquests resultats estan influenciats principalment per les dades de l'assaig IMPROVE-IT.^[10]

Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

La combinació EZE + ROS va demostrar reduir el C-LDL més que la monoteràpia amb ROS (7-13%), més que la combinació EZE/SIM (5-6%) i més que la intensificació de la dosi de ROS (-5% a 18%, un estudi discrepant). Els resultats en les diferents variables secundàries són coherents amb aquestes dades, essent el percentatge de pacients que assoleix l'objectiu superior a la monoteràpia, a la combinació EZE/SIM i a la intensificació de la ROS.

A l'informe d'avaluació de l'agència Holandesa^[21] s'indica que, amb els estudis presentats, no es pot concloure sobre la utilitat de la CDF en pacients que no responen a ROS perquè cap dels estudis té el disseny adequat. Per aquest motiu, únicament està indicada en pacients que ja estan tractats adequadament amb els monocomponents per separat.

Només es disposa d'un estudi amb variable principal CV en pacients sotmesos a cirurgia vascular electiva on no es troben diferències entre la monoteràpia amb ROS i la combinació EZE + ROS quan es té en compte el període total de l'estudi. Aquest estudi inclou un nombre reduït de pacients d'una població molt específica per la qual cosa l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica és limitada.

La combinació EZE + ROS no disposa d'estudis en prevenció primària o secundària on es demostrï una reducció de la morbiditat CV respecte a la monoteràpia amb estatines o respecte a placebo, ja sigui com a CDF ni com a monocomponents administrats per separat. Les dades de reducció de morbiditat CV d'una combinació d'EZE + estatina enfront de la monoteràpia amb una estatina provenen d'un ACA^[10] de la combinació EZE + SIM 40 mg en pacients amb una síndrome coronària aguda (SCA) en el qual es va observar una lleugera reducció dels esdeveniments CV (NNT de 50 en 7 anys), sense diferències en la mortalitat. L'evidència CV de ROS en monoteràpia prové principalment de l'estudi JUPITER,^[22] realitzat amb la dosi de 20 mg en pacients sense malaltia CV però amb nivells elevats de proteïna C reactiva (PCR).

La combinació EZE/ROS no disposa d'ACA comparatius amb la combinació d'EZE i atorvastatina (EZE/ATO), l'altra estatina d'intensitat alta disponible en el nostre entorn.

3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF EZE/ROS? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?

Esdeveniments adversos^[23]

Els dos components de la CDF EZE/ROS disposen d'experiència d'ús tant en monoteràpia com en combinació. El perfil de seguretat de la CDF és concordant amb el conegut per a cadascun dels principis actius, caracteritzat pels efectes de classe propis de les estatines i de l'EZE. Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica com a freqüents són la cefalea, el mareig, la diabetis *mellitus*, el restrenyiment, les nàusees, el dolor abdominal, la diarrea, la flatulència, la miàlgia, l'astènia i l'augment de l'ALT/AST. No hi ha cap RA descrita com a molt freqüent.

En els ACA, els esdeveniments adversos (EA) més freqüentment descrits, tot i que amb una incidència i gravetat baixa, van ser els musculars, els gastrointestinals (diarrea, nàusea i restrenyiment), els hepàtics (elevació de transaminases) i les artràlgies.

Respecte a la combinació EZE + SIM les discontinuacions per EA van ser similars (1% vs. 2,1%), i respecte a la intensificació de la dosi de ROS van ser superiors per la combinació (2,3-7,9% vs. 0,5-5,0%). La combinació EZE + ROS va provocar lleugerament més discontinuacions per EA que la monoteràpia amb ROS amb la mateixa dosi de la combinació (2,5% vs. 1,3%).

Precaucions

- **Trastorns musculoesquelètics:** abans d'iniciar el tractament s'han de mesurar les CK. Si els valors inicials són elevats ($> 5 \times$ LSN), s'ha de repetir la mesura als 5-7 dies i, si es confirma, no s'ha d'iniciar el tractament. Amb ROS (especialment 40 mg) s'ha registrat miàlgia, miopatia i rarament rabdomiòlisi i també s'han comunicat molt rarament casos postcomercialització amb EZE. Si se sospita de miopatia s'ha de mesurar la CK i interrompre immediatament el tractament. S'ha de prescriure amb precaució en pacients amb factors de risc de rabdomiòlisi (IR, hipotiroidisme, antecedents d'alteracions musculars hereditàries o amb un altre inhibidor de l'HMG-CoA reductasa o un fibrat, abús d'alcohol, > 70 anys, etc.) i no utilitzar en pacients amb trastorns aguts greus que suggereixin miopatia o que predisposin al desenvolupament d'IR secundària a rabdomiòlisi. S'han notificat casos molt rars de miopatia necrosant immunomediada durant o després del tractament amb estatines.
- S'ha observat un augment de **miositis, miopatia i rabdomiòlisi** en pacients tractats amb inhibidors de l'HMG-CoA reductasa i fibrats, ciclosporina, àcid nicotínic, azoles, inhibidors de la proteasa, macròlids o àcid fusídic (vegeu l'apartat d'interaccions).
- **Efectes hepàtics:** en pacients tractats amb EZE i estatines s'han observat elevacions de les transaminases. Es recomana monitorar-les als 3 mesos d'iniciar el tractament. Si el nivell de transaminases sobrepassa $3 \times$ LSN, s'ha d'interrompre el tractament o reduir-ne la dosi.
- **Efectes renals:** amb dosis altes de ROS (40 mg) s'ha observat proteïnúria, transitòria o intermitent en la majoria dels casos. No s'ha demostrat que la proteïnúria sigui indicativa de malaltia renal aguda o progressiva.
- **Malaltia pulmonar intersticial:** s'han registrat casos excepcionals amb algunes estatines, especialment a llarg termini. Si se sospita, s'ha d'interrompre el tractament amb estatines.
- **Diabetis mellitus:** algunes evidències suggereixen que les estatines com a classe eleven la glucosa en sang. Aquest risc està compensat per la reducció del risc vascular amb les estatines i, per tant, no hauria de ser un motiu per abandonar el tractament. Els pacients amb risc s'han de monitorar.

Interaccions

- **Ciclosporina:** l'AUC de ROS va augmentar 7 vegades i el d'EZE també va augmentar significativament. La combinació està contraindicada.

- **Altres reductors del colesterol:** el gemfibrozil, el fenofibrat, altres fibrats i la niacina (≥ 1 g/dia) augmenten el risc de miopatia quan s'administren amb estatines. L'administració de ROS i gemfibrozil va duplicar la Cmax i l'AUC de ROS i, per tant, no es recomana l'administració concomitant. L'administració concomitant de fenofibrat o gemfibrozil va produir un petit augment de les concentracions totals d'EZE i no s'ha estudiat la coadministració amb altres fibrats. En tractats amb fenofibrat i EZE s'ha de tenir present el risc de coleditiassi i colecistopatia. Si se sospita d'aquesta, està indicat realitzar estudis de la vesícula biliar i interrompre el tractament.
- **Àcid fusídic:** no s'han d'administrar concomitantment ni fins a 7 dies després de finalitzar l'àcid fusídic. Si el fusídic és essencial, s'ha d'interrompre el tractament amb estatines durant el tractament amb àcid fusídic. En circumstàncies excepcionals si el tractament amb fusídic s'ha de perllongar, es pot considerar l'administració concomitant sota estricta vigilància mèdica.
- **Inhibidors de la proteasa:** es pot considerar l'ús concomitant de ROS i alguns inhibidors després d'analitzar detingudament els ajustos posològics de ROS (com a monocomponents).
- **Inhibidors de proteïnes transportadores:** la ROS és substrat de certs transportadors, incloent-hi l'OATP1B1 i el BCRP. Si s'utilitzen concomitantment, poden augmentar les concentracions plasmàtiques i el risc de miopatia.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?

Es disposa de presentacions amb la CDF que contenen 10 i 20 mg de ROS. La dosi d'EZE és fixa en 10 mg. Amb les presentacions disponibles, no és possible augmentar la dosi de ROS a 40 mg sense augmentar la dosi d'EZE o sense afegir ROS per separat. Tanmateix, aquesta dosi és infreqüent i tampoc està autoritzada com a monocomponent, ja que la mateixa fitxa tècnica indica^[21] que a causa de l'augment de reaccions adverses només s'ha de considerar en pacients amb hipercolesterolèmia greu amb risc CV alt (especialment en hipercolesterolèmia familiar) que no assoleixin els objectius terapèutics amb la dosi de 20 mg, i en els quals es durà a terme un seguiment i on es recomana que s'iniciï sota la supervisió d'un especialista. Per tant, la CDF no és adequada per a pacients que requereixin una dosi de 40 mg de ROS.

Cal destacar que de les dues CDF d'EZE + ROS disponibles, només la dosi de 20 mg es considera de potència alta.

3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?

La combinació de dos principis actius en un únic comprimit presenta l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos comprimits per separat, tot i que aquest fet no ha estat clarament demostrat.

3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?

Cost incremental

Taula 4. Cost de CDF EZE/ROS i dels seus comparadors

	CDF I MONOFÀRMACS		ALTRES CDF		ALTRA ESTATINA + EZE	INTENSIFICACIÓ ROS
	EZE/ROS	EZE + ROS	EZE/ATO	EZE/SIM	ATO + EZE	ROS
Presentació	Twicor® 10/10 mg i Lipocomb® 10/10 mg i 20/10 mg; 30 compr. recob.	ROS EFG 10, 20 mg; 28 compr. + EZE EFG 10 mg; 28 compr.	Orvatez® i Atozet® 20/10, 40/10, 80/10 mg; 30 compr. recob.	EZE/SIM EFG 20/10 i 40/10 mg; 28 compr.	ATO EFG 20, 40, 80 mg 28 compr. + EZE EFG 28 compr.	Crestor® i ROS EFG 20 mg; 28 compr.
Preu envàs (€)[†]	EZE/ROS 10/10 mg: 35,06 EZE/ROS 10/20 mg: 40,61	ROS 10 mg: 10,51 ROS 20 mg: 21,01 EZE 10 mg: 30,85	EZE/ATO 10/20 mg: 51,48 EZE/ATO 10/40 mg: 60,62 EZE/ATO 10/80 mg: 78,88	EZE/SIM: 32,72	ATO 20 mg: 9,21 ATO 40 mg: 18,42 ATO 80 mg: 36,84 EZE 10 mg: 30,85	ROS 20 mg: 21,01
Posologia	1 comp/dia	EZE 10 mg/dia ROS 10-20 mg/dia	1 comp/dia	1 comp/dia	EZE 10 mg/dia ATO 20-80 mg/dia	ROS 20-40 mg/dia
Cost dia (€)	EZE/ROS 10/10: 1,17 EZE/ROS 10/20: 1,35	EZE + ROS 10: 1,48 EZE + ROS 20: 1,85	EZE/ATO 10/20: 1,72 EZE/ATO 10/40: 2,02 EZE/ATO 10/80: 2,63	EZE/SIM: 1,17	EZE + ATO 20: 1,43 EZE + ATO 40: 1,76 EZE + ATO 80: 2,42	ROS 20: 0,75 ROS 40: 1,50
Cost tractament anual	EZE/ROS 10/10: 427 € EZE/ROS 10/20: 494 €	EZE + ROS 10: 539 € EZE + ROS 20: 676 €	EZE/ATO 10/20: 626 € EZE/ATO 10/40: 738 € EZE/ATO 10/80: 960 €	EZE/SIM: 427 €	EZE + ATO 20: 522 € EZE + ATO 40: 642 € EZE + ATO 80: 882 €	ROS 20: 274 € ROS 40: 548 €
Cost incremental anual[*]	REF EZE/ROS 10	-112€ (-21%)	-199 € (-32%) [‡]	0 €	-95 € (-18%) [‡]	+153 € (ROS 20) (+56%)
	REF EZE/ROS 20	-182 € (-27%)	-244 € (-33%) [‡]	+67 € (+16%)	-148 € (-23%) [‡]	-54 € (ROS 40) (-10%)

[†]PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, gener 2019.

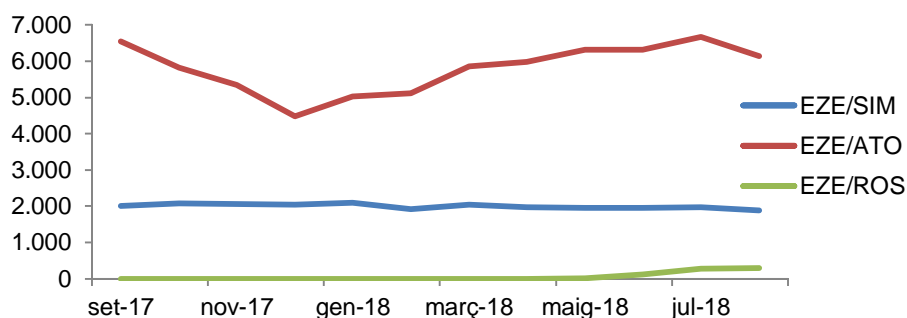
^{*}Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

[‡]Es compara ROS 10 vs. ATO 20 i ROS 20 vs. ATO 40 en base a la DDD de les estatines (10 mg ROS i 20 mg ATO) i per ser les estatines considerades equivalents per la guia del NICE^[4] i la guia americana més recent.^[7] Les comparacions de les CDF amb ROS 10 vs. ATO 40 i ROS 20 vs. ATO 80 conclouen un cost incremental anual més negatiu (-311 € i -466 € per pacient i any, respectivament).

Estimació del nombre de pacients i de l'impacte pressupostari

Segons les dades del registre de prestació farmacèutica del CatSalut, en l'últim any (setembre 2017 - agost 2018) 827.466 pacients van rebre una estatina i/o EZE. Les estatives més utilitzades van ser la SIM (63%) i l'ATO (30%). La ROS va representar el 3% dels tractaments i la CDF EZE/ROS es va utilitzar en 395 pacients (disponible a partir de maig de 2018). El nombre de pacients tractats amb cada CDF d'EZE/estatina es pot consultar en el gràfic 1.

Gràfic 1. Pacients en tractament amb CDF d'ezetimiba i estatina



La despesa generada amb aquests fàrmacs va ser de 78,1 M€ (milions d'euros), la qual cosa suposa un 4,6% de la despesa total dels medicaments amb recepta mèdica. L'ATO va ser l'estatina amb la despesa més alta amb 47,2 M€ (60%) i ROS va suposar 4,2 M€ (5,3%). Respecte a les CDF, EZE/ATO va suposar 5,7 M€ i EZE/ROS 27.000 €.

En un tall transversal recent (19 de novembre) hi havia 4.285 pacients tractats amb ROS i EZE com a monofàrmacs i 1.094 pacients amb una prescripció activa de la combinació EZE/ROS. D'aquests, s'estima que el 13,6% havien tingut una dispensació prèvia de ROS i EZE, el 15,1% de ROS però no d'EZE i el 9,4% de cap hipolipemiant.

Per calcular l'impacte pressupostari s'han considerat els criteris de la fitxa tècnica i, per tant, només s'ha considerat l'ús de la CDF per a pacients tractats amb els monocomponents concomitantment (ROS i EZE). Atès que el cost de la CDF és menor al de l'administració dels components per separat, l'impacte pressupostari serà negatiu. En aquest context, s'ha realitzat un impacte a màxims assumint que tots els pacients tractats amb els dos monofàrmacs canvien a la CDF, tenint en compte ambdues dosis.

Taula 5. Estimació de l'impacte pressupostari de la CDF EZE/ROS

Nombre de pacients candidats	Cost tractament anual	Impacte pressupostari mitjà respecte als comparadors	Impacte sobre la despesa amb EZE i estatives*	Impacte sobre la despesa total dels medicaments amb recepta mèdica*
4.285	1.829.695- 2.116.790 €	-479.920 a -779.870 €	-0,60% a -0,96%	-0,03% a -0,05%

*Per fer els càlculs s'han fet servir les dades de l'any 2017.

En el cas que la CDF generi un desplaçament de la prescripció d'EZE/ATO l'impacte pressupostari continuaria negatiu.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Dislipèmia, guia breu. ICS 2017 ^[3]

Prevenició primària

- Segons el risc CV (RCV) calculat amb REGICOR i les característiques dels pacients es recomanen diferents tractaments. RCV \geq 10% \rightarrow SIM 20-40 mg; RCV 7-10% + (1) C-LDL $>$ 190 mg/dl (2) diabetis *mellitus* $>$ 8 anys d'evolució o mal control habitual (HbA1c $>$ 9%) (3) microalbuminúria \rightarrow SIM 20-40 mg; ITB $<$ 0,9 (asimptomàtic) \rightarrow SIM 20-40 mg; IRC estadi 3b, 4, 5 (pacients de 50-75 anys) \rightarrow SIM o ATO 10-20 mg; RC 7-10% + factors de risc no previstos a REGICOR \rightarrow valorar individualment la decisió de tractar.
- Si els pacients no assolixen l'objectiu (C-LDL $<$ 130 mg/dl o reducció \geq 30% del basal), intensificar la SIM fins a 40 mg/dia o canviar a ATO 40 mg si ja la prenien.

Prevenició secundària

- Recomana el tractament amb SIM 40 mg, independentment del RCV. Si no hi ha resposta (C-LDL $<$ 100 mg/dl o $<$ 50% del C-LDL total), considera el canvi a ATO 40-80 mg.
- Considera ATO 40-80 mg/d si, tot i assolir el control (C-LDL $<$ 100 mg/dl o \geq 50% del C-LDL total), hi ha episodis clínics repetits o dificultat per modificar altres factors de risc no controlats com el tabac i la DM amb mal control.

Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía salud, OSTEBA 2017 ^[5]

Prevenició primària

- Es suggereix utilitzar REGICOR per valorar el risc en persones sense antecedents de malaltia CV (ni $>$ 74 anys, hipercolesterolèmia familiar o dislipèmies genètiques) (fort). No es recomana el tractament per objectiu de C-LDL en prevenició primària (\pm DM) o secundària d'esdeveniments CV (fort).
- Es recomana establir mesures de prevenició primària amb estatines a dosis baixes-moderades: persones de 40-75 anys amb RCV $>$ 15% i de 40-75 anys amb RCV 10-15% i altres factors de risc CV no modificables.
- Es suggereix establir mesures de prevenició primària amb estatines a dosis baixes-moderades: pacients amb colesterol $>$ 320 mg/dl i/o C-LDL $>$ 230 mg/dl.
- Es recomana considerar mesures de prevenició primària amb estatines a dosis baixes-moderades: persones de 40-75 anys amb RCV 10-15%.
- Es recomana no iniciar tractament amb estatines a dosis baixes-moderades si RCV $<$ 10%.
- No es recomana la utilització de tractament combinat d'estatines amb altres hipolipemians per disminuir el nombre d'esdeveniments CV en pacients de RCV alt o en prevenició secundària (fort).

Prevenició secundària

- Es recomana la utilització d'estatines en prevenició CV secundària independentment de les xifres de colesterol (fort). Es suggereix la utilització de dosis moderades enfront de dosis altes d'estatines (feble).
- Es recomana que, independentment dels nivells de colesterol total i C-LDL, en la SCA s'iniciï el tractament amb estatines, considerant segures les dosis altes excepte SIM 80mg (feble).
- Es recomana que en pacients amb malaltia arterial perifèrica i comorbiditats (malaltia coronària, DM o història d'amputació o d'intervenció arterial perifèrica o angioplàstia) s'utilitzin estatines a dosis moderades (fort).
- Es recomana utilitzar estatines que han demostrat reducció de morbimortalitat cardiovascular en prevenició CV secundària: SIM, ATO i pravastatina (feble).
- Es recomana en pacients amb intolerància a les estatines baixar la dosi o canviar a una altra estatina (fort). Es recomana que si persisteix la intolerància a estatines malgrat les mesures anteriors, s'utilitzin fibrats (fort).
- En cas d'intolerància a estatines i fibrats se suggereix com altres opcions l'ús d'EZE o resines (consens).
- No es recomana la utilització de tractament combinat d'estatines amb altres hipolipemians per disminuir el nombre d'esdeveniments CV en pacients de RCV alt o en prevenició secundària (fort).

Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lípid modification. National Institute of Clinical Excellence (NICE). 2014 ^[4]

- Recomana utilitzar el QRISK2 per avaluar el RCV en prevenció primària en < 84 anys.
- S'hauria de mesurar el colesterol total, l'HDL i no HDL durant el tractament amb una estatina d'intensitat alta (incloent-hi 20 mg d'ATO en prevenció primària) als 3 mesos amb l'objectiu de reduir > 40% el colesterol no HDL. Si no s'assoleix, valorar l'adherència i l'hora de la presa, optimitzar l'adherència a la dieta i les mesures d'estil de vida i/o considerar augmentar la dosi si es comença amb < 80 mg d'ATO i el pacient té risc elevat.
- Per a la prevenció CV, escollir preferentment fàrmacs amb un efecte beneficiós provat sobre la morbiditat CV. Utilitzar estatines d'intensitat alta i cost d'adquisició baix.
- Es recomana EZE i estatina, com a opció per tractar la hipercolesterolèmia primària en adults tractats amb estatina on: (1) el C-LDL no està controlat amb l'estatina amb la dosi optimitzada o la titulació està limitada per la intolerància i s'està considerant un canvi d'estatina inicial a una alternativa.^[24]

Prevenció primària

- Indicar els beneficis de la modificació de l'estil de vida i optimitzar els factors de risc CV modificables si és possible. Si això és ineficaç, oferir tractament amb una estatina després de l'avaluació del risc CV.
- Oferir ATO 20 mg en persones amb RCV > 10%. Per a ≥ 85 anys, considereu que ATO 20 mg pot reduir el risc d'IAM no mortal, però cal tenir en compte els factors que poden fer que el tractament sigui inadequat.
- Considerar el tractament amb una estatina (ATO 20 mg) en prevenció primària en tots adults amb DM1. Oferir una estatina (ATO 20 mg) en els adults amb DM1 amb: (1) ≥ 40 anys (2) DM > 10 anys (3) nefropatia establerta (4) altres factors de risc CV. Oferir ATO 20 mg per a persones amb DM2 i RCV > 10%.

Prevenció secundària

- Iniciar ATO 80 en persones amb malaltia CV. Utilitzar una dosi més baixa si hi ha: possibles interaccions medicamentoses, alt risc d'efectes adversos o preferències del pacient. No endarrerir el tractament amb estatines en prevenció secundària.
- Persones amb IR: oferir ATO 20 mg. Augmentar la dosi si no hi ha més d'un 40% de reducció en el colesterol no HDL i el filtrat glomerular > 30 ml/min/1,73 m².
- Discutir amb els pacients estables tractats amb una estatina d'intensitat baixa/mitjana els possibles beneficis i riscos de canviar a una estatina d'intensitat alta quan es realitza una revisió de la medicació.

ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias ASD. 2016 ^[1]

- Recomana l'estimació del risc CV en funció del SCORE.
- En pacients amb risc CV molt elevat, l'objectiu ha de ser C-LDL < 70 mg/dL o una reducció ≥ 50% (si hi ha basal entre 70-135 mg/dl). En pacients amb risc alt cal considerar un objectiu de < 100 mg/dl o una reducció ≥ 50% (basal entre 100-200 mg/dl). En la resta de pacients, s'ha de considerar l'objectiu de C-LDL < 115 mg/dl.
- Combinacions de fàrmacs: l'única combinació amb evidència de benefici és la d'una estatina amb EZE. Es pot restringir l'ús d'aquesta combinació als pacients d'alt o molt alt RCV.
- Els fibrats, en particular el fenofibrat, es pot considerar quan, amb el tractament amb estatines, els TG romanen alts i el cHDL és molt baix. L'evidència d'aquesta combinació és limitada en termes de reducció d'esdeveniments CV. No s'ha d'afegir gemfibrozil a una estatina a causa del risc d'interacció i s'han d'evitar altres fàrmacs metabolitzats pel citocrom P450.
- DM: el tractament de la dislipèmia és clau per reduir el risc CV. Es recomana la teràpia amb estatines als pacients > 40 anys i els més joves amb RCV elevat.

Guideline on the Management of Blood Cholesterol. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. 2018 [7]

- En pacients amb malaltia CV, recomana disminuir el C-LDL amb una estatina d'intensitat alta o a la dosi màxima tolerada. Com més C-LDL (objectiu: reduir el C-LDL \geq 50%) redueixi l'estatina, més reducció del RCV.
- En pacients amb malaltia CV de risc alt, utilitzar un llindar C-LDL = 70 mg/dl per considerar l'addició d'una teràpia diferent a l'estatina. El RCV molt alt inclou història de múltiples esdeveniments CV o un esdeveniment major i múltiples condicions d'alt risc. En aquests pacients és raonable afegir EZE a l'estatina optimitzada si el C-LDL \geq 70 mg/dl. Si el nivell de C-LDL roman \geq 70 mg/dl amb estatina/EZE, l'addició d'un IPCSK9 és raonable, tot i que la seguretat a llarg termini (> 3 anys) és incerta i la ràtio de cost-efectivitat és baixa.
- En pacients amb hipercolesterolèmia primària greu (C-LDL \geq 190 mg/dl), sense calcular el RCV, es recomana iniciar una estatina d'intensitat alta. Si el C-LDL roman \geq 100 mg/dl, és raonable afegir-hi EZE. Si el C-LDL roman \geq 100 mg/dl i el pacient té factors de RCV, un IPCSK9 pot ser raonable malgrat les limitacions ja comentades.
- En adults de 40-75 anys en prevenció primària, es recomana discutir el risc amb el pacient abans de començar l'estatina.
- En adults de 40-75 anys sense DM, C-LDL \geq 70 mg/dl i un risc CV \geq 7,5%, es recomana iniciar una estatina d'intensitat moderada si la discussió sobre el tractament afavoreix la teràpia amb estatina. Els factors de risc afavoreixen la teràpia. Si s'indiquen estatines, cal reduir el C-LDL \geq 30%, i si el risc \geq 20%, cal reduir C-LDL \geq 50%.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 6. Recomanacions d'altres organismes sobre EZE/ROS

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^[25]	Anglaterra	<p>No hi ha una avaluació específica disponible. Tanmateix, es disposa d'un <i>key therapeutic topic</i> realitzat amb data de 15.01.2015.</p> <p>En persones amb hipercolesterolèmia no familiar, afegir-hi EZE a ATO (l'estatina inicial recomanada) és una opció només si no s'aconsegueix una reducció del 40% del colesterol no HDL tot i optimitzar l'adherència i la dosi d'ATO; assegurar l'adherència a les mesures dietètiques i d'estil de vida, i augmentar la dosi d'ATO no és efectiu o no es tolera i s'està considerant canviar a una estatina diferent.</p> <p>Es recomana una estatina d'intensitat alta i cost d'adquisició baix. Les estatines d'intensitat alta (\geq 40% de reducció C-LDL) són: ATO 20-80 mg/dia, ROS 10-40 mg/dia, SIM 80 mg/dia.</p>

ATO: atorvastatina; EZE: ezetimiba; ROS: rosuvastatina; SIM: simvastatina.

Annex 2. Classificació de les estatines en funció de la intensitat [7]

Taula 7. Classificació de les estatines en funció de la seva potència

Estatines d'intensitat alta	Estatines d'intensitat moderada	Estatines d'intensitat baixa
De mitjana, una dosi diària redueix el C-LDL \geq 50%	De mitjana, una dosi diària redueix el C-LDL aproximadament un 30-50%	De mitjana, una dosi diària redueix el C-LDL < 30 %
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Fluvastatina 40 mg/12 h o 80 mg Lovastatina 40 mg Pitavastatina 1-4 mg Pravastatina 40-80 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg	Fluvastatina 20-40 mg Lovastatina 20 mg Pravastatina 10-20 mg Simvastatina 10 mg

Bibliografia

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016; 37:2315–2381.
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
3. Institut Català de la Salut (ICS) Hipercolesterolèmia, guia breu. novembre 2017. Disponible a: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_breu_colesterol2017.pdf
4. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juliol 2014 [consulta: novembre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Disponible a: www.guiasalud.es/GPC/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf
6. Lloyd-Jones DM, et al. 2017 Focused Update of the 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. *J Am Coll Cardiol* 2017.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8.
8. Rossebo AB, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
9. 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;160;785–94.
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
11. Banach M, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23.
12. Ezetimiba/simvastatina en el tractament de la hipercolesterolèmia i prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/ezetimiba-simvastatina->
13. Ezetimiba/atorvastatina en el tractament de la hipercolesterolèmia i prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/ezetimiba-atorvastatina>
14. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007 Mar 1;99(5):673-80.
15. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011 Aug 15;108(4):523-30.
16. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20

- mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014 Jan;232(1):86-93.
17. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016 Jan;244:138-46.
 18. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, Kostara C, Gartzonika C, Bairaktari ET et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013 Jan;18(1):5-12.
 19. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):251-61.
 20. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 19;11:CD012502.
 21. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), medicines evaluation board (MEB). EPAR Twicor® (ezetimiba/rosuvastatina). NL/H/3647/001/DC. Utrecht (Netherlands); 2018 [consulta: novembre 2018]. Disponible a: <https://db.cbq-meb.nl/Pars/h118789.pdf>
 22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
 23. Fitxa tècnica de Lipcomb® i Twicor® (ezetimiba/rosuvastatina). Laboratori EGIS Pharmaceuticals PLC. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015 [consulta: novembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79053/FT_79053.html
 24. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); February 2016. [consulta: novembre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/>
 25. Lipid-modifying drugs. Lipid-modifying drug. Key therapeutic topic (KTT3). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [consulta: novembre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt3/chapter/evidence-context#rosuvastatin-and-high-dose-simvastatin>