

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EZETIMIBE/SIMVASTATINA C10BA02
INEGY ®, VYTORIN ®**

Richiesto da Prof. Pierfranco Terrosu Responsabile S.C. Cardiologia ASL 1 Sassari

In data: febbraio 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Pazienti non controllati adeguatamente con una statina in monoterapia, ai fini del raggiungimento del target di colesterolo LDL raccomandato dalle linee guida internazionali".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Malgrado la riduzione dell'incidenza e prevalenza delle coronaropatie negli ultimi 30 anni in tutti i paesi industrializzati dell'occidente, le cardiovasculopatie rimangono la più frequente causa di morte e disabilità nei paesi occidentali industrializzati, nonostante i notevoli progressi registrati negli ultimi decenni nel campo della prevenzione dei fattori di rischio e della terapia,

In Italia, in base alle stime dell'ISTAT pubblicate per l'anno 2001 il totale dei decessi da attribuire a infarto miocardico acuto e ictus è di 97.000 unità, mentre per quanto riguarda le cause cardiovascolari in generale il totale è di 225.000; quest'ultimo dato rappresenta un'incidenza del 41% rispetto alla mortalità generale ed un quoziente di mortalità di circa 388 decessi annui ogni 100.000 abitanti.

Il progressivo invecchiamento della popolazione, il costante aumento del diabete e di alcuni fattori di rischio quali l'obesità e l'ipertensione aumentano ulteriormente l'incidenza, la prevalenza e il carico assistenziale ed economico legato alla patologia cardiovascolare, non solo nei paesi industrializzati ma anche nei paesi in via di sviluppo.

Il Rischio Cardio-Vascolare Globale Assoluto (RCVGA) consente una valutazione della probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari in una data popolazione. Tra i molti fattori di rischio della malattia cardiovascolare si annovera come uno dei principali l'ipercolesterolemia; in particolare, alti livelli di colesterolo LDL sono associati ad un incremento di eventi di natura coronarica e cardiovascolare in generale, e la riduzione del colesterolo LDL indotta da farmaci, ipolipemizzanti, è associata ad un beneficio clinico significativo.

L'introduzione delle statine ha rivoluzionato la terapia delle dislipidemie ed ha contribuito significativamente a ridurre mortalità e morbilità tanto in prevenzione primaria, quanto in prevenzione secondaria.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il NCEP Adult Treatment Panel (ATP) III e le linee guida della Second Joint Task Force of European Societies indicano come elemento cruciale, per ridurre il rischio cardiovascolare, il raggiungimento dei livelli target dei parametri lipidici, con particolare riferimento al colesterolo LDL. La strategia terapeutica prevede in caso di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

valori alterati, oltre al controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica) l'uso di farmaci ipolipemizzanti in maniera continuativa e non occasionale.

Il target lipidico (colesterolo LDL) individuato dalle più recenti linee guida e loro aggiornamenti (Grundy 2004, ATP III, ESC 2003, AHA/ACC 2006) propone livelli decisamente inferiori rispetto al passato.

Nei soggetti a rischio elevato o molto elevato di malattie cardiovascolari (affetti da coronaropatia o altra manifestazione clinica di aterosclerosi, diabetici, iperlipemici familiari, soggetti con rischio cardiovascolare globale > 20% in base alle carte di rischio) viene proposto come obiettivo il raggiungimento di colesterolemia LDL < 100 mg/dl. La letteratura internazionale più recente suggerisce come goal terapeutico livelli di LDL-C inferiore a 70 mg/dl nel caso il paziente presenti livelli lipidici prossimi a tale valore (tra 70 e 100 mg/dl) e sia presente un rischio estremamente elevato.

Nella pratica clinica i trattamenti oggi disponibili intervengono quasi esclusivamente sulla sintesi del colesterolo epatico, come gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine). Questo trattamento è condizionato in parte dal fatto che in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, il raddoppio del dosaggio porta un incremento solo del 6% sulla riduzione del colesterolo LDL. Si può agire anche con farmaci che interferiscono con l'assorbimento del colesterolo intestinale, come le resine e i sequestranti biliari, uso limitato però dalla frequenza di eventi indesiderati (nausea, diarrea).

Questi fattori limitanti comportano che non tutti i soggetti vengano adeguatamente controllati dall'intervento farmacologico, con le inevitabili implicazioni in termini di aumento del rischio cardiovascolare.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Inegy (MSD) o Vytorin (Schering Plough) sono l'associazione precostituita tra un inibitore della HMG-CoA reduttasi, la simvastatina, e l'ezetimibe, due farmaci a differente meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante. Mentre la statina blocca la sintesi endogena del colesterolo, l'ezetimibe inibisce selettivamente il trasporto di colesterolo attraverso le pareti dell'intestino tenue e di conseguenza ne riduce il trasporto al fegato. L'ezetimibe viene metabolizzato sia a livello intestinale che epatico ad un glucuronide che ne rappresenta la forma attiva ed è soggetta ad un ricircolo enteroepatico che ne prolunga la durata d'azione. L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci (78%) sotto forma di ezetimibe e nel 12% con le urine come glucuronide. L'emivita dell'ezetimibe e del glucuronide è di circa 22 ore.

Indicazioni

E' indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione:

- pazienti non sono controllati adeguatamente con le statine da sole;
- pazienti già trattati con una statine ed ezetimibe.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

E' indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il paziente può essere sottoposto anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'aferesi delle LDL, lipoproteine a bassa densità). È indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con sitosterolemia familiare omozigote.

Classe A Nota 13.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Ipercolesterolemia primaria

Numerosi studi randomizzati, dal disegno simile, hanno valutato l'aggiunta di ezetimibe (10 mg/die) al trattamento con statine a dosaggi diversi.

Quattro studi, della durata di 12 settimane, hanno arruolato 2.721 pazienti con ipercolesterolemia primaria (colesterolo LDL 130-250 mg/dl). In uno degli studi, ezetimibe e atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg/die) insieme hanno abbassato i livelli di colesterolo LDL del 50%, 54%, 54% e 60% rispetto ad una riduzione del 35%, 40%, 43% e 51% ottenuta con la sola atorvastatina. In un altro studio, le riduzioni del colesterolo LDL sono state del 34%, 38% e 41% con ezetimibe più pravastatina (10 mg, 20 mg e 40 mg/die) contro 20%, 24% e 29% con pravastatina. Due studi della durata di 12 settimane, condotti su 1.555 pazienti con ipercolesterolemia primaria (con livelli basali di colesterolo LDL pari a 145-250 mg/dl), hanno valutato l'effetto di 10 mg/die di ezetimibe addizionato al trattamento con simvastatina a diversi dosaggi. Nei due studi, l'aggiunta di ezetimibe al trattamento con 10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg/die di simvastatina ha ridotto i livelli di colesterolo LDL rispettivamente del 44-46%, 45-51%, 53-55% e 57-61%, rispetto ad una riduzione del 27-31%, 35-36%, 36-42% e 44-46% ottenuta con la sola simvastatina (la differenza è statisticamente significativa per ognuno dei dosaggi confrontati nei due studi). La riduzione della colesterolemia ottenuta con l'associazione tra ezetimibe ed il dosaggio più basso di simvastatina è stata simile a quella ottenuta col dosaggio più alto di simvastatina somministrata in monoterapia.

In tutti gli studi, la riduzione della colesterolemia ottenuta con l'associazione tra ezetimibe e la statina alla dose più bassa è stata simile a quella raggiunta con la dose più alta della statina da sola.

In uno studio recente, 469 pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio di cardiopatia ischemica sono stati randomizzati a rosuvastatina da sola (40 mg al giorno) o a rosuvastatina più ezetimibe. Dopo 6 settimane di trattamento, a raggiungere livelli di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dl (misura di esito primaria) è stato un maggior numero di pazienti trattati con l'associazione (94% vs. 79%); la riduzione del colesterolo LDL è risultata del 69,8% con l'associazione e del 57,1% con la sola rosuvastatina.

Altri tre studi in doppio cieco hanno confrontato la combinazione tra ezetimibe (10 mg/die) e una statina verso la statina da sola in pazienti con valori di colesterolo LDL superiori a 130 mg/dl, per 6 mesi. Nel primo (n=710), la riduzione del colesterolo dopo 5 settimane (misura di esito primaria) è stata del 28% con 20 mg/die di simvastatina, mentre con l'associazione di ezetimibe con 10 mg, 20 mg e 40 mg/die di simvastatina si è ottenuta una diminuzione del 47%, 53% e 59%; dopo 6 mesi, la riduzione è stata rispettivamente del 40% verso 45%, 50% e 54%. Nel secondo studio, 788 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 10 mg/die di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

atorvastatina o all'associazione tra ezetimibe e 10 mg o 20 mg/die di simvastatina; nel corso dello studio, il dosaggio delle statine è stato raddoppiato ogni 6 settimane. La diminuzione del colesterolo LDL dopo 6 settimane (endpoint principale) è risultata del 37% con 10 mg di atorvastatina e del 46% e 50% con l'associazione ezetimibe / simvastatina 10 mg e 20 mg; dopo 24 settimane, la riduzione è risultata del 59,4% con ezetimibe più 80 mg di simvastatina e 52,5% con 80 mg di atorvastatina. Nel terzo studio, condotto su 1.229 pazienti ipercolesterolemici con diabete di tipo 2, l'associazione ezetimibe più simvastatina 20 mg/die si è dimostrata più efficace dell'atorvastatina 10mg e 20mg/die nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (-53,6% vs -38,3% e -44,6%); l'associazione ezetimibe più simvastatina 40mg/die è risultata superiore ad atorvastatina 40 mg/die (-57,6% vs -50,9%).

In due trial in doppio cieco, realizzati su 3.799 pazienti con ipercolesterolemia primaria, l'aggiunta di ezetimibe (10 mg al giorno) al trattamento con una statina per 6 e 8 settimane ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 25,1% e 25,8% contro una riduzione del 3,7% e 2,7% con placebo.

Nel 2008 sono stati resi pubblici i dati dello studio ENHANCE, randomizzato, in doppio cieco a controllo attivo condotto su pazienti con ipercolesterolemia eterozigote familiare (HeFH). Nel complesso, 720 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/80 mg o simvastatina 80 mg per due anni.

Si trattava di pazienti tra i 30 e i 75 anni, con età media era di 46 anni, rapporto uomini/donne 51%verso 49%, con ipercolesterolemia familiare eterozigote con valori di LDL=0 > a 219mg/dl (media 318mg/dl); l'81% dei pazienti aveva fatto in precedenza uso di statine.

L'obiettivo primario era dimostrare che l'associazione di ezetimibe/simvastatina 10/80 mg fosse più efficace della sola simvastatina 80 mg nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi in pazienti con ipercolesterolemia familiare dopo due anni di trattamento. Tale parametro è stato misurato come ispessimento parietale nelle carotidi (cIMT) e nelle arterie femorali, utilizzando metodiche ultrasonografiche.

In base ai dati ricavati da uno studio sul cIMT condotto in precedenza e sul previsto abbassamento del livello di colesterolo con ezetimibe/simvastatina e simvastatina, si riteneva che due anni di trattamento con ezetimibe/simvastatina nell'ambito di ENHANCE avrebbero prodotto una riduzione del cIMT di circa 0,03 mm mentre il trattamento con simvastatina avrebbe ottenuto un aumento del cIMT di circa 0,02 mm.

La combinazione ezetimibe + simvastatina non ha ridotto lo spessore della parete carotidea: si è osservato, infatti, un aumento di 0,11 mm nel gruppo trattato con l'associazione, partendo da uno spessore di circa 0,70 mm.; non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento riguardo alla riduzione dello spessore intima-media dell'arteria carotide.

La colesterolemia LDL si è ridotta di ulteriori 51 mg rispetto alla sola somministrazione di simvastatina, mentre non si sono modificati i valori di HDL e trigliceridi.

Lo studio è stato pubblicato solo 2 anni dopo la sua conclusione a seguito di una prima anticipazione dei risultati sulla dubbia efficacia e sicurezza pubblicata nel New York Times a dicembre 2007, che ha innescato forti pressioni da parte della comunità scientifica per avere l'accesso ai dati.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Lo studio SEAS ha confrontato gli effetti del trattamento con ezetimibe 10mg/die più simvastatina 40 mg/die vs placebo su 1873 pazienti con stenosi aortica lieve-moderata asintomatica, ipotizzando un rallentamento nella progressione della stenosi e quindi un minor ricorso ad interventi di sostituzione valvolare aortica.

L'obiettivo principale non è stato però la sostituzione valvolare da sola, ma si è scelto un indicatore composito di eventi cardiovascolari (sostituzioni valvolari aortiche, IMA, ictus non emorragico, rivascolarizzazioni, ricoveri per angina, scompenso, morte per cause CV).

Dopo 4,4 anni il trattamento non riduce, rispetto al placebo, l'esito primario combinato; nel gruppo con la combinazione ezetimibe più simvastatina si è avuto il 38,3% di eventi CV maggiori contro il 38,2 del gruppo con placebo, differenza non significativa, come non significativa è stata la differenza nella percentuale di sostituzioni valvolari aortiche, 28,3 contro 29,9 del placebo.

Gli eventi cardiovascolari ischemici si sono invece ridotti del 4,4%, soprattutto per la riduzione degli interventi di rivascolarizzazione (-3,55). Si tratta, tuttavia, di un esito secondario osservato in una popolazione a rischio CV elevato (20% di eventi ischemici nel gruppo placebo a 4 anni), e inoltre il confronto verso placebo non permette di valutare il "valore aggiunto" di ezetimibe rispetto alla sola simvastatina, dal momento che simili risultati sono stati raggiunti in analoghe condizioni di rischio con la sola statina.

Il recente trial SHARP mira a valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di simvastatina più ezetimibe nei pazienti con malattia renale da moderata a grave, dal momento che non si avevano evidenze sui benefici ottenuti dall'abbassamento del livello del colesterolo LDL su questa particolare tipologia di pazienti in merito al rischio di infarto miocardico e di stroke ischemico, .

Questo studio randomizzato in doppio cieco ha incluso 9270 pazienti con malattia renale cronica (3.023 in dialisi e 6247 non dializzati) che non presentavano storia nota di infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg più ezetimibe 10 mg al giorno oppure il placebo.

L'obiettivo primario riguardava il primo evento aterosclerotico maggiore (infarto miocardico non fatale o morte coronarica, ictus non-emorragico, o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione arteriosa).

Tutte le analisi sono state per intention to treat (ITT), 4650 pazienti sono stati assegnati a ricevere simvastatina più ezetimibe e 4620 a ricevere il placebo. L'assegnazione alla simvastatina più ezetimibe ha dato una differenza media del colesterolo LDL di 0,85 mmol/L (SE 0,02) durante un follow-up mediano di 4,9 anni, e ha prodotto una riduzione del 17% degli eventi aterosclerotici maggiori (526 [11,3%] per simvastatina più ezetimibe vs 619 [13,4%] del gruppo con il placebo (p = 0,0021).

Un minor numero di pazienti assegnati a simvastatina più ezetimibe, non statisticamente significativo, ha avuto un infarto non fatale del miocardio o sono morti per malattia coronarica (213 [4,6%] vs 230 [5,0%]; RR 0,92, IC 95% 0,76 -1 · 11; p = 0,37). °93; p = 0.0036).

La criticità di questo studio consiste nel fatto che anche qui il confronto è stato fatto su una popolazione comunque ad elevato rischi CV con placebo, pertanto non è possibile valutare il valore "aggiunto" di ezetimibe rispetto alla sola simvastatina, somministrata ai valori "medi" di 20 mg. Bisogna inoltre segnalare che è stato dichiarato un finanziamento da parte della Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, ditta produttrice di una delle due formulazioni presenti in commercio.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Uno studio attualmente in corso denominato IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) sta valutando se il trattamento con ezetimibe/simvastatina riduca il rischio di eventi cardiovascolari (endpoint composito di morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori e ictus cerebrale) rispetto a simvastatina. Si prevede che questo studio su 18mila pazienti si concluderà nel 2012. IMPROVE-IT fornirà ulteriori dati relativi agli effetti di ezetimibe/simvastatina sul rischio di malattia cardiovascolare.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio in doppio cieco, 50 pazienti (adulti e bambini con più di 12 anni o del peso di almeno 40 kg) con ipercolesterolemia familiare omozigote hanno assunto per 6-14 settimane 40 mg al giorno di atorvastatina o simvastatina e sono stati quindi randomizzati a ricevere per 12 settimane 10 mg/die di ezetimibe in aggiunta alla statina oppure 10 mg/die di ezetimibe e 80 mg/die della statina con cui erano in trattamento oppure solo 80 mg/die della statina. Rispetto ad 80 mg di statina in monoterapia, l'aggiunta di ezetimibe ha determinato una riduzione più marcata dei livelli di colesterolo LDL rispetto ai valori basali, ottenuta con la sola statina al dosaggio di 40 mg/die (21% vs 7%).

Sitosterolemia

La sitosterolemia è una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da un aumentato assorbimento ed una ridotta eliminazione degli steroli vegetali che può portare ad aterosclerosi precoce. Il trattamento consiste nel limitare l'apporto di alimenti ricchi di steroli vegetali e nel somministrare resine che legano gli acidi biliari (es. colestiramina). Ad oggi, è stato pubblicato un solo studio controllato, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 37 pazienti con sitosterolemia e una concentrazione plasmatica di sitosterolo superiore a 0,12 mmol/l (range di normalità inferiore a 0,024 mmol/l). Dopo 8 settimane, nel gruppo trattato con ezetimibe (10 mg/die), la concentrazione plasmatica di sitosterolo è diminuita del 21% a fronte di un aumento del 4% nel gruppo trattato con placebo.

L'endpoint primario, che è stato soddisfatto, prevedeva la riduzione della concentrazione ematica dei sitosteroli rispetto al baseline e non il raggiungimento della loro concentrazione al valore medio normale nel paziente sano.

Tollerabilità

Nel corso del trattamento con ezetimibe gli effetti indesiderati più frequenti (incidenza 1%) sono stati mal di testa, dolori addominali, meteorismo e diarrea. Raramente si sono verificate reazioni da ipersensibilità, inclusi angioedema e rash cutanei. Negli studi comparativi, l'incidenza globale di eventi avversi non è stata superiore per l'associazione tra ezetimibe e simvastatina rispetto alla monoterapia con simvastatina. Tuttavia, in uno studio, il 2% dei pazienti randomizzati al trattamento con l'associazione ha manifestato un incremento asintomatico degli enzimi epatici mentre nessun caso si è verificato tra i pazienti trattati con ezetimibe o la simvastatina da soli o il placebo. L'incidenza di miopatia può essere più alta con ezetimibe associato ad una statina di quella osservata con la sola simvastatina.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o lieve insufficienza epatica non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio del farmaco. Tuttavia la ditta produttrice sconsiglia l'uso di ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (punteggio di Child-Pugh uguale o superiore a 7).

Dallo studio ENHANCE sono riemersi 2 aspetti critici sulla sicurezza di ezetimibe associata a statine: la tossicità muscolo-scheletrica e la tossicità epatica: si sono registrati 3 casi di miopatia, 1 correlato all'uso di simvastatina, 2 all'uso di ezetimibe/simvastatina inoltre 18 pazienti hanno abbandonato lo studio per un aumento delle transaminasi epatiche: il 2,2% tra i trattati con simvastatina, e il 2,8% con ezetimibe/simvastatina. Infine, gli eventi CV osservati nello studio non sono stati valutati come endpoint di efficacia ma considerati tra gli eventi avversi: si sono registrati 10 eventi con l'associazione, di cui 2 decessi, e 7 nel gruppo simvastatina (1 decesso). Ciò confermerebbe la minor efficacia dell'associazione rispetto alla sola statina.

Nella banca dati della segnalazione spontanea dell'OMS sono state registrate 6.639 segnalazioni con ezetimibe (dal 2003) e 649 con ezetimibe/simvastatina (dal 2005). I disturbi sono stati prevalentemente di tipo muscolo-scheletrico (17% vs 40%), mentre quelli vascolari, cardiaci ed epatobiliari si sono registrati nel 2% dei trattati con Ezetimibe e nel 3-6% con l'associazione.

Tumori: lo studio SEAS ha evidenziato un aumento dell'incidenza di tumori (+3,6%) e della relativa mortalità (+1,6%).

Dall'analisi di altri due RCT di ampia numerosità (oltre 20.000 pazienti in totale) attualmente in corso con ezetimibe + simvastatina, è emerso solo un trend di aumento della mortalità per tumore, senza tuttavia che venga riscontrato un aumento di nuovi casi di tumore.

A seguito di questi dati, la Food and Drug Administration condurrà ulteriori analisi per verificare la sicurezza dell'ezetimibe,

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L'ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Il suo effetto sulla colesterolemia, in associazione ad una statina, è uguale a quello della statina a dosaggio massimo, senza vantaggi in termini di sicurezza e con un costo molto più alto.

Inoltre, per definire il ruolo di un farmaco in terapia, è necessario che la sua efficacia venga dimostrata, oltre che su esiti surrogati, in questo caso il colesterolo LDL, anche su eventi clinicamente rilevanti (morbilità, mortalità cardiovascolare)

Al momento non è noto quale impatto abbia sulla morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari, dal momento che gli studi fatti in proposito verso un comparator attivo (statina) non hanno dato risultati significativi (ENHANCE), e quelli dove si è avuto una riduzione degli eventi cardiovascolari sono stati effettuati contro placebo (SEAS, SHARP), non permettendo la valutazione del "valore aggiunto" di ezetimibe rispetto alla sola statina.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Gli studi in questione sono stati inoltre condotti su un tipo di popolazione selezionata (pazienti con stenosi aortica o con compromissione moderata-grave della funzionalità renale, per cui i risultati non sembrano comunque generalizzabili alla maggior parte dei pazienti trattati nella pratica clinica.

Non ci sono evidenze pertanto che nei pazienti a maggior rischio di complicanze aterosclerotiche, l'ezetimibe offra alcun vantaggi clinico rispetto alla monoterapia con una statina e pertanto non può essere considerato un trattamento alternativo.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

I pazienti ad alto rischio di eventi cardio-vascolari o con ipercolesterolemia al momento vengono trattati con le sole statine, utilizzando le dosi necessarie a raggiungere i target consigliati dalle linee guida e i diversi livelli di rischio globale dei pazienti. Ezetimibe insieme ad una statina dovrebbe essere riservata solo a quei rari casi ad alto rischio nei quali non è possibile avvicinare i target raccomandati, o in quei pazienti che tollerano le statine ma solo a dosi non adeguate al raggiungimento dei target.

Questo in attesa dei trial in corso sulla morbidità e sulla mortalità cardiovascolare, come lo studio IMPROVE-IT che, condotto su 18mila pazienti si concluderà nel 2012 e dovrebbe fornire ulteriori dati relativi agli effetti di ezetimibe/simvastatina sul rischio di malattia cardiovascolare.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tutte le statine sono classificate in fascia A/nota 13

Principio attivo	Dosaggio	Prezzo al pubblico	Costo annuale
Ezetimibe/Simvastatina	10/40 mg 30 cpr	€ 64,55	€ 785
	10/20 mg 30 cpr	€ 62,53	€ 761
	10/10 mg 30 cpr	€ 60,02	€ 730
Atorvastatina	40 mg 30 cpr	€ 46,73	€ 568
	20 mg 30 cpr	€ 37,37	€ 455
Simvastatina	40 mg 28 cpr	€ 5,64	€ 73

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

VALUTAZIONE SOSPESA

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici fino ad oggi disponibili hanno dimostrato che l'efficacia dell'associazione Ezetimibe/simvastatina è equivalente a quella della statina a dosaggio massimo, senza vantaggi in termini di sicurezza e con un costo molto più alto.

Inoltre, per definire il ruolo di un farmaco in terapia, è necessario che la sua efficacia venga dimostrata, oltre che su esiti surrogati, in questo caso il colesterolo LDL, anche su eventi clinicamente rilevanti (morbilità, mortalità cardiovascolare). La commissione esamina le evidenze attualmente disponibili e in considerazione del fatto che è in corso lo studio IMPROVE-IT che dovrebbe fornire ulteriori dati relativi agli effetti di ezetimibe/simvastatina sul rischio di malattia cardiovascolare, sospende la valutazione in attesa della pubblicazione dello studio.

9. BIBLIOGRAFIA

1. NICE 2007. <http://guidance.nice.org.uk/> (accesso del 17.03.2008).
2. <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp> (accesso del 17.03.2008).
3. Gregg RE et al. J Clin Invest 1986; 6: 1864-72.
4. Colantonio LD et al. Cochrane Database of Systematic Review 2008, Issue 1.
5. The Medical Letter 2003; 8: 29-31.
6. Ezetrol® , Zetia® . Scheda tecnica.
7. Knopp RH et al. Eur Heart J 2003; 24: 729-41.
8. Dujovne CA et al. Am J Cardiol 2002; 90: 1092-7.
9. Bays EH et al. Clin Ther 2001; 23: 1209-30.
10. Kerzner B et al. Am J Cardiol 2003; 91: 418-24.
11. Stein EA et al. Am J Cardiol 2008; 101: 490-6.
12. Kastelein JJP et al. NEJM 2008; 358: 1431-43.
13. Berenson A. New York Times 21 December 2001.
14. Greg Brown B et al. NEJM 2008; 358: 1504-7.
15. Lenzer J. BMJ 2008; 336: 180-1.
16. Greenland P, Lloyd-Jones D. Jama 2008; 8: 953-5.
17. Psaty BM et al. JAMA 2008; 12: 1474-6.
18. Ballantyne CM et al. Int J Clin Pract 2004; 58: 653-8.
19. Ballantyne CM et al. Circulation 2003; 107: 2409-25.
20. Bladgen MD et al. Curr Med Res Opin 2007; 23: 767-75.
21. Cruz-Fernandez JM et al. Int J Clin Pract 2005; 59: 619-27.
22. Stein E et al. Am Heart J 1004; 148: 447-55.
23. Osè L et al. Int J Clin Pract 2007; 61: 1469-80.
24. Patel JV et al. Int J Clin Pract 2006; 60: 914-21.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

25. Dialogo sui Farmaci 2005; 6: 292-3.
26. Melani L et al. Eur Hearth J 2003; 24: 717-28.
27. Ballantyne CM et al. Am J Cardiol 2007; 99: 673-80.
28. Goldberg RB et al. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1579-88.
29. Ballantyne CM et al. Am J Cardiol 2004; 93: 1487-94.
30. Barrios V et al. Int J Clin Pract 2005; 59: 1377-86.
31. Pearson TA et al. Mayo Clin Proc 2005; 80: 587-95.
32. Gagnè C et al. Am J Cardiol 2002; 90: 1084-91.
33. Gagnè C et al. Circulation 2002; 105: 2469-75.
34. Salen G et al. Circulation 2004; 109: 966-71.
35. Ezetimibe. UKMi 2003; 2.
36. www.who.int/trialsearch/ (accesso del 21.04.2008).
37. Pacchetti CeVEAS
38. Dialogo sui Farmaci.
39. Informazione sui Farmaci. La Bussola.
40. Baigent C. et al. www.thelancet.com Published online June 9, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3;
41. Goldberg et al. *December 2006;81(12):1579-1588* • www.mayoclinicproceedings.com.
42. Goldberg R.D. et al. DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 5, MAY 2010.