



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	<b>EZETIMIBA</b>
Nombre Comercial y presentaciones	EZETROL® 10 mg 28 comprimidos (51,41 €) (MSD/SP)
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Fecha de evaluación	Octubre 2008
Fecha de comercialización	2004
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo

## INDICACIONES APROBADAS <sup>1</sup>

### ***Hipercolesterolemia primaria***

- Ezetimiba, administrada concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

- Ezetimiba en monoterapia está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

### ***Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)***

- Ezetimiba, administrada concomitante con una estatina, está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

### ***Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia)***

- Ezetimiba está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

No tiene la indicación aprobada en prevención de complicaciones de la aterosclerosis.

## CONTRAINDICACIONES <sup>1</sup>

- Cuando se utiliza en tratamiento combinado con una estatina en las siguientes situaciones (consultar ficha técnica de la estatina):

- Embarazo y lactancia
- Pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas.

## MECANISMO DE ACCIÓN <sup>1</sup>

Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que actúa en las microvellosidades del intestino delgado inhibiendo selectivamente la absorción intestinal de colesterol y otros esteroides de origen vegetal relacionados, reduciendo así el paso de colesterol desde el intestino al hígado.

En estudios preclínicos de corta duración ezetimiba no inhibió la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

## FARMACOCINÉTICA <sup>1</sup>

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba.

Ambos compuestos (ezetimiba y su conjugado) sufren una importante circulación enterohepática. La semivida de eliminación de ambos es de aproximadamente 22 horas. Se elimina en heces (78%) y en orina (11%).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 10 mg al día por vía oral. Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiente adecuada durante el tratamiento con ezetimiba.

## EFICACIA CLÍNICA

Ante la inexistencia de ensayos con resultados de morbimortalidad en las indicaciones aprobadas, se han revisado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con variables subrogadas: reducción de c-LDL o cambio en el grosor de la íntima-media carotídea. Actualmente están en curso dos ensayos (SHARP e IMPROVE-IT) pendientes de finalización para los próximos años, cuyas variables principales son unas variables compuestas de morbimortalidad cardiovascular <sup>2</sup>.

Siguiendo los criterios establecidos por la EMEA para la realización de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes con variables subrogadas, en los que se exige una duración mínima de 12 semanas, en este informe se han excluido de la evaluación los ECA de duración inferior.

### Hipercolesterolemia primaria

La gran mayoría de los estudios de eficacia realizados con ezetimiba en esta indicación son de corta duración (6-24 semanas) <sup>3-14</sup>; además la población de los estudios no representa realmente a la población para la que está aprobada la indicación, es decir, personas cuya hipercolesterolemia no está adecuadamente controlada con una estatina sola, o en las que la estatina se considera inadecuada o no se tolera. En la mayoría de los estudios se realizó un periodo de lavado previo a la aleatorización en el que se interrumpió el tratamiento hipolipemiente, por lo que no está claro si esta población estaba inadecuadamente controlada o era intolerante a las estatinas <sup>2</sup>.

Algunos de los estudios de eficacia tuvieron una fase de extensión de forma no ciega para obtener datos de seguridad.

#### **Ezetimiba en monoterapia:**

- Ezetimiba vs placebo: Se han realizado dos ECA que comparan ezetimiba en monoterapia vs placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria <sup>3,4</sup>. El análisis conjunto de ambos <sup>5</sup> mostró una disminución media de c-LDL directo basal del 17,4% en comparación con un incremento del 0,3% obtenido con placebo (p<0,01). En ambos estudios hubo un incremento en los niveles de c-HDL del 1,0 % y una reducción del colesterol total del 12,7% con ezetimiba, ambos significativos respecto a placebo. Aunque en el análisis combinado la disminución de los triglicéridos (TG) fue significativa, no lo fue en uno de los estudios analizados <sup>5</sup>.
- Ezetimiba vs otros hipolipemiantes (fibratos, resinas): No se han publicado estudios <sup>2</sup>.

#### **Ezetimiba asociada a estatina:**

- Ezetimiba+estatina vs estatina sola:  
En seis ECA <sup>6-11</sup> de coadministración de ezetimiba con estatinas en los que la variable principal fue el descenso en c-LDL, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo, ezetimiba, una estatina sola o la combinación de ezetimiba con estatina durante 12-24 semanas. Las estatinas fueron administradas con los siguientes rangos de dosis: atorvastatina <sup>7</sup> y simvastatina <sup>6,10,11</sup> a dosis de 10, 20, 40 y 80 mg, y lovastatina <sup>8</sup> y pravastatina <sup>9</sup> a dosis de 10, 20 y 40 mg.

La reducción adicional de c-LDL directo de cada administración combinada respecto a su estatina en monoterapia fue de 12-15%.

Otro ensayo<sup>12</sup> evaluó el efecto en la disminución del c-LDL de simvastatina 20 mg frente al obtenido con la combinación de ezetimiba+simvastatina (a dosis de 10, 20 y 40 mg); el porcentaje de pacientes que alcanzó valores de c-LDL < 100 mg/dL a las 5 y a las 23 semanas fue significativamente mayor con la combinación a cualquier dosis que con la simvastatina sola.

En la comparación ezetimiba+simvastatina frente a atorvastatina, se ha publicado un ensayo<sup>13</sup> en el que se compara la coadministración de ezetimiba+simvastatina a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg) frente a atorvastatina (a dosis de 10, 20, 40 y 80 mg). A las 24 semanas, el grupo ezetimiba+simvastatina obtuvo una reducción del 52,4% del c-LDL frente al 45,1% del grupo de atorvastatina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Este ensayo se realizó ante la inminente comercialización de la asociación de ezetimiba + simvastatina, eligiendo atorvastatina como comparador por ser la estatina más prescrita.

En la comparación frente a aumento de dosis de estatina, existe un ensayo<sup>14</sup> en el que se comparó ezetimiba+atorvastatina 10mg frente a atorvastatina 20mg; la variable primaria fue el % de sujetos que alcanzaban c-LDL ≤ 100 mg/dL en la semana 14. A lo largo del ensayo se permitía aumentar las dosis de atorvastatina hasta 40 mg en la combinación con ezetimiba y 80 mg en monoterapia. Un 22% de pacientes en el grupo ezetimiba+atorvastatina alcanzaron c-LDL ≤ 100 mg/dL frente a 7% en el grupo de monoterapia (p<0,01).

Los datos de estos estudios sugieren que la adición de ezetimiba 10 mg a dosis bajas de estatina (10 mg) permite alcanzar reducciones de c-LDL equivalentes a dosis altas de estatinas en monoterapia (atorvastatina y simvastatina 80 mg, lovastatina y pravastatina 40 mg).

El único ensayo de mayor duración es el recientemente publicado estudio ENHANCE<sup>15</sup>, que mide como variable principal el efecto sobre el grosor de la íntima-media de la carótida a los 2 años, otra variable subrogada del riesgo cardiovascular. En este ensayo se compara la asociación ezetimiba+simvastatina 80 frente a simvastatina 80 en monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia familiar. A los 2 años, el grosor no sólo no disminuyó, sino que se incrementó en ambos grupos respecto al valor basal; el incremento con la asociación (0,0111 mm) fue casi el doble que con simvastatina sola (0,0058 mm), si bien la diferencia no fue significativa. La asociación ezetimiba+simvastatina fue superior a la simvastatina sola para reducir tanto el c-LDL (58% vs 41%) como la proteína c reactiva (49% vs 24%), otro factor que se ha relacionado con el riesgo cardiovascular. Los resultados de este ensayo han levantado una gran polémica sobre el uso de variables subrogadas como medida de la eficacia de los fármacos en la disminución del riesgo cardiovascular<sup>16-19</sup>.

Recientemente se ha publicado el ensayo SEAS<sup>20</sup> en pacientes con estenosis aórtica leve-moderada asintomática (indicación no aprobada para ezetimiba ni estatinas), que recibieron ezetimiba+simvastatina 40mg o placebo durante 4 años. Como variable principal se utilizó una variable compuesta de eventos cardiovasculares mayores. Comparada con placebo, la combinación ezetimiba+simvastatina redujo el c-LDL una media de 76 mg/dL a lo largo del estudio; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en los eventos cardiovasculares mayores.

- Ezetimiba+estatina vs estatina+otros hipolipemiantes (fibratos, resinas): no se han publicado estudios.

## **Hipercolesterolemia familiar homocigótica (incidencia 1/1.000.000)**

En un único ensayo de 12 semanas de duración, en el que se incluyeron 50 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (en tratamiento con dosis estables de estatinas, atorvastatina o simvastatina 40 mg/ día, bajo dieta, con o sin LDL-aféresis) la combinación de la estatina a dosis de 40 y 80 mg/día con ezetimiba redujo de forma significativa los niveles basales de c-LDL comparado con la estatina a dosis altas en monoterapia (atorvastatina o simvastatina 80 mg) (20,7% versus 6,7%, p=0,007). Este estudio presenta limitaciones como son: su corta duración; la posibilidad de distinta respuesta en función de las distintas mutaciones genéticas que se den; no se estratifican a los pacientes según reciban o no LDL-aféresis<sup>21</sup>.

## **Sitosterolemia homocigótica (incidencia: 45 casos descritos en el mundo)**

En un ensayo de ocho semanas de duración con 37 pacientes con sitosterolemia homocigótica, ezetimiba 10 mg/ día redujo los niveles séricos de sitosterol en un 21% frente a un incremento del 4,0% con placebo (p<0,001)<sup>22</sup>.

## SEGURIDAD<sup>20,23-26</sup>

Los datos de seguridad de los ECA de eficacia se completan con los obtenidos de los estudios de extensión recogidos en un metaanálisis recientemente publicado<sup>24</sup>, que analiza estudios con una duración de 6 a 48 semanas. Posteriormente se ha publicado otro estudio de extensión<sup>23</sup> de 28 semanas, con resultados similares.

Estos datos a corto plazo muestran un buen perfil de seguridad de ezetimiba, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con estatinas.

En monoterapia, los acontecimientos adversos más comunes descritos son infección respiratoria y trastornos musculoesqueléticos; otros acontecimientos adversos comunes incluyen: dolor de cabeza, dolor de espalda y trastornos gastrointestinales. Las elevaciones de CPK, ALT y AST fueron similares a placebo<sup>2</sup>.

En terapia combinada con estatina, el perfil de seguridad es similar al de la estatina en monoterapia. En el metaanálisis<sup>24</sup> no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al riesgo de mialgias, aumento de niveles de CPK, o transaminasas, rabdomiolisis o reacciones adversas gastrointestinales; tampoco hubo diferencias en el porcentaje de abandonos por reacciones adversas.

En el ensayo de más larga duración publicado hasta el momento con ezetimiba (SEAS)<sup>20</sup> se observa, tras 4 años de seguimiento, un aumento estadísticamente significativo en el número de cánceres y muertes por cáncer en el grupo de ezetimiba+simvastatina respecto al grupo de placebo (101 cánceres de nueva aparición en el grupo de tratamiento vs 65 en el control). Otros estudios prospectivos más largos con estatinas, como el Heart Protection Study, en donde se aleatorizaron 20.000 pacientes durante 5 años con simvastatina frente a placebo, no encontraron diferencias en incidencia de cáncer entre los grupos del estudio. Estos datos preocupantes han dado lugar a una nota rápida emitida por la FDA anunciando su intención de evaluar los datos de seguridad de la asociación ezetimiba+simvastatina. La alerta generada motivó que se realizara un estudio<sup>25</sup> analizando los resultados intermedios de los ECA actualmente en curso IMPROVE-IT y SHARP, el cual no corroboró los resultados del SEAS. No obstante, un editorial que acompaña a este último estudio<sup>26</sup> pone en duda que el hallazgo del incremento de cáncer sea casual. Por el momento, y mientras no se publiquen los datos completos de estudios a más largo plazo, la incertidumbre sobre la seguridad de ezetimiba continúa.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

- Enzimas hepáticas: se han observado elevaciones de las transaminasas ( $\geq 3$  veces por encima del límite superior de la normalidad). Cuando se administre ezetimiba junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto.
- Al empezar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes del riesgo de miopatía y la necesidad de informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión, o debilidad muscular sin causa aparente.
- La presentación comercial disponible contiene lactosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomarla.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

- Ancianos: no se precisa ajuste de dosis.
- Pediatría:
  - niños menores de 10 años: no se recomienda.
  - niños y adolescentes de 10-17 años: experiencia limitada. No se precisa ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: no se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda el tratamiento en insuficiencia hepática moderada o grave.
- Insuficiencia renal: no se precisa ajuste de dosis.
- Embarazo y lactancia: no se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba en el embarazo y la lactancia.

### Interacciones<sup>1</sup>

Ezetimiba no se metaboliza por el citocromo p-450, por lo que la posibilidad de interacciones con otros fármacos es mínima a este nivel.

- *Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina...)*: la administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del AUC de ezetimiba aproximadamente un 55%, por lo que ezetimiba debe administrarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.
- *Fibratos (fenofibrato, gemfibrozilo...)*: no se recomienda la administración conjunta de ezetimiba junto con fibratos hasta que se haya estudiado el uso en humanos.
- *Ciclosporina*: se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

### Fármaco comparador:

- **Monoterapia (paciente que no tolera estatinas):** fibratos y resinas. No se dispone de ensayos clínicos comparativos frente a ninguno de estos fármacos.
- **Terapia combinada con estatinas (paciente no adecuadamente controlado con estatina sola):**
  - La misma estatina a mayor dosis o estatina más potente
  - estatina más colestiramina ó estatina+ fibratos. No hay estudios comparativos.

### **Eficacia:**

No existen ensayos con resultados de morbimortalidad en las indicaciones aprobadas. Los resultados de los ensayos para las indicaciones aprobadas utilizan como variables subrogadas la reducción de c-LDL (principalmente) o el cambio en el grosor de la íntima-media carotídea y son de corta duración (12-24 semanas).

En monoterapia: más eficaz que placebo en reducir el c-LDL

En asociación con estatina fue más eficaz que la estatina sola a la misma dosis o a la dosis inmediatamente superior en reducir el c-LDL no así en la modificación del grosor de la íntima media carotídea.

### **Seguridad:**

A corto plazo, la combinación de ezetimiba y una estatina parece ser bien tolerada; sin embargo, los datos recientemente publicados sobre el aumento de la incidencia de cáncer y muerte por cáncer, plantean serias dudas sobre su seguridad a largo plazo, que necesitan de más estudios para poder despejarse.

### **Lugar en terapéutica:**

Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia porque han demostrado disminuir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular a largo plazo en prevención secundaria y morbilidad en prevención primaria. Otras opciones terapéuticas a considerar que han demostrado su eficacia en la reducción de morbimortalidad cardiovascular, son las resinas de intercambio iónico o los fibratos, con los que ezetimiba no se ha comparado.

La relación entre los valores de c-LDL y la morbimortalidad cardiovascular está demostrada pero es compleja, por lo que el tratamiento en estos casos, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de la CAPV sobre el manejo de lípidos, debe guiarse por el riesgo coronario en prevención primaria y la presencia de enfermedad cardiovascular en prevención secundaria, y no sólo por la cifra de c-LDL. La extrapolación de cambios en los lípidos plasmáticos a resultados clínicos en fármacos nuevos debe hacerse con mucha precaución.

Ezetimiba, hasta el momento, ha demostrado eficacia a través de una variable subrogada de predicción del riesgo cardiovascular (reducción de c-LDL), si bien no ha demostrado beneficios en ensayos que utilizan otro tipo de variable subrogada, el grosor de la íntima-media carotídea. Esta contradicción pone de manifiesto el riesgo que supone la valoración exclusiva de variables subrogadas como predictoras del efecto de un fármaco sobre la aparición de eventos cardiovasculares. Es necesario disponer de resultados de morbimortalidad para decidir sobre la procedencia de instaurar un tratamiento, especialmente cuando se trata de intervenciones preventivas, dirigidas a un amplio grupo de población, como es el caso de ezetimiba.

Por otra parte, la seguridad a largo plazo de ezetimiba sola o en combinación con estatinas todavía plantea serias dudas que sería necesario despejar. La confirmación de la seguridad es especialmente importante en fármacos, como la ezetimiba, para los que existen sospechas de que puedan causar riesgos graves o muerte, mientras que las evidencias de su eficacia se limitan a efectos documentados sobre variables intermedias.

Por todo ello, la información disponible no permite hacer recomendaciones sobre el uso de ezetimiba en un grupo determinado de pacientes, sino que parece prudente esperar a disponer de la información de los ensayos en curso para situar su lugar en terapéutica.

## CONCLUSIÓN

Ezetimiba es un hipolipemiente que actúa mediante una inhibición selectiva de la absorción de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal.

**Eficacia:** después de 4 años de comercialización no se dispone de ningún ensayo clínico publicado con resultados de morbimortalidad en las indicaciones aprobadas (hipercolesterolemia primaria, familiar homocigótica y sitosterolemia homocigótica). Para estas indicaciones únicamente se ha estudiado su eficacia en ensayos que miden su efecto sobre variables intermedias, fundamentalmente reducción de c-LDL (ensayos de corta duración, 6-24 semanas) y un ensayo (ENHANCE) que mide la disminución en el grosor de la íntima media de la arteria carótida (2 años).

En pacientes con hipercolesterolemia primaria, ezetimiba en monoterapia redujo significativamente frente a placebo los niveles de c-LDL, efecto inferior al observado con las estatinas en monoterapia. En tratamiento combinado con estatinas, ezetimiba produjo reducciones significativas y adicionales en los niveles de c-LDL respecto a la estatina en monoterapia. En el ensayo ENHANCE no se observaron cambios en el grosor de la íntima media a pesar de los descensos en los niveles de c-LDL. Los resultados de este ensayo han levantado una polémica sobre el uso de variables subrogadas como medida de la eficacia de los fármacos en la disminución del riesgo cardiovascular.

En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, sólo se ha realizado un ensayo, en el que la asociación de ezetimiba con una estatina ha mostrado reducir de forma significativa el c-LDL, en comparación con estatinas a altas dosis en monoterapia. En pacientes con sitosterolemia, en otro ensayo frente a placebo, redujo de forma significativa los niveles de sitosterol. En ambas situaciones clínicas la evidencia disponible es escasa.

**Seguridad:** a corto plazo los datos de los ECA publicados muestran una buena tolerancia de ezetimiba, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con estatinas. Los efectos adversos más frecuentemente observados en monoterapia son infección respiratoria, trastornos musculoesqueléticos, dolor de cabeza, dolor de espalda y trastornos gastrointestinales.

A más largo plazo, el hallazgo, en un ensayo de 4 años de seguimiento, de un aumento estadísticamente significativo en el número de cánceres y muertes por cáncer en el grupo de ezetimiba+simvastatina respecto al grupo de placebo, ha despertado gran preocupación y hace que sea necesario disponer de más información para poder establecer un correcto balance beneficio/riesgo de este nuevo fármaco.

**Mientras no se disponga de los resultados de los ensayos actualmente en curso (IMPROVE-IT y SHARP) para despejar las dudas sobre la eficacia en términos de morbi-mortalidad y no se tengan datos de seguridad a largo plazo, ezetimiba no debería utilizarse de forma rutinaria para la prevención cardiovascular en pacientes de riesgo.**

#### FRASE RESUMEN:

Continuar utilizando los tratamientos hipolipemiantes que han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, ya que la información disponible hasta el momento sobre ezetimiba no permite recomendar su uso en un grupo determinado de pacientes.

#### CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”

Posibilidades de calificación: Aporta en situaciones concretas: ★	Importante mejora terapéutica: ★★★ No supone un avance terapéutico: ●	Modesta mejora terapéutica: ★★ No valorable: información insuficiente ¿?
--	--	---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse modificada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

#### COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Ezetrol®, Zetia®. Laboratorios MSD-SP (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals).
2. Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(21). Disponible en: <http://www.hta.ac.uk>.
3. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang, Veltri EP, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1092-7.
4. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri AP, for the Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24: 729-41.
5. Knopp RH, Dujovne CA, LeBeaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP, for the Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2003;57(5):363-8.
6. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP, for the Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2125-34.
7. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani I, Lipka LJ, suresh R, Sun S, LeBeaut P, Sager PT, Veltri EP, for the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2003;107(19):2409-15.
8. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L., LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):418-24.
9. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003;24(8): 717-28.
10. Goldberg A, Sapre A, Liu Jr, Capece R, Mitchel YB, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:620-9.
11. Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto KQ, Reyes R et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 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;26:1758-73.
12. Feldman T, Koren M, Insull W, McKenney J, Schrott H, Lewin A et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*.2004;93:1481-86.
13. 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;93:1487-94.
14. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L et al. for the Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004;148:447-55.
15. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al (ENHANCE Investigators). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
16. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe?. *N Engl J Med*.2008;358:1504-6.
17. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD. Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med*.2008;358:1507-8.
18. Greenland P, Lloyd-Jones D. Critical lessons from the ENHANCE trial. *JAMA*.2008;299:953-55.
19. Campoamor F. Ezetimibe, el colesterol y la polémica del ensayo ENHANCE. *El Comprimido*.2008;13:2-3. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido\\_n13.pdf](http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n13.pdf)
20. Rossebø AB et al (SEAS). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1-14.
21. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105:2469-75.
22. Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, Musliner T, Stein P, Musser B and the Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe Effectively Reduces Plasma Sterols in Patients With Sitosterolemia. *Circulation*. 2004;109:966-71.
23. Ose L, Johnson-Levonas A, Reyes R, Lin J, Shah A, Tribble D et al. A multi-centre, randomised, double-blind 14-week extension study examining the long-term safety and efficacy profile of the ezetimibe/simvastatin combination tablet. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(9):1469-80.
24. Kashani A. et al Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*.2008;101:1606-13.
25. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1-10.
26. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer-Unknown association. *N Engl J Med*. 2008;359. Editorial.

## Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

### ECA que están en marcha sin finalizar

Estudio	Diseño	Duración	Población	Intervención	Comparador	Outcomes (primarios)
IMPROVE IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)	RCT, multicéntrico, doble ciego	2.5 años	10.000 (aprox en reclutamiento) pacientes de alto riesgo con ECV que presentan SCA (síndrome coronario agudo)	Eze 10 mg + simvas 40 mg	Simvas 40 mg	Composite de muerte CV, IM, ACV no fatal, hospitalización por SCA o revascularización
SHARP (Study of heart and renal protection)	RCT, multicéntrico, doble ciego	4 años	9.000 (aprox en reclutamiento, 6.000 predialisis, 3.000 en diálisis) pacientes > 40 años con enfermedad crónica	Eze 10 mg + simvas 20 mg	placebo	Composite de eventos CV mayores (IM no fatal, muerte cardiaca, ACV fatal o no fatal o revascularización)



## HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA EN MONOTERAPIA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Dujovne et al. Am J Cardiol 2002. Ezetimibe Study Group  (Referencia 3)  Financiado por Merck/Schering Plough Pharmac.	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.  <b>OBJETIVO:</b> evaluar la eficacia y seguridad de ezetimiba (EZE) 10 mg/ día en pacientes con hipercolesterolemia primaria.	N= 892 pacientes mayores de 18 años con hipercolesterolemia primaria (LDL-C de 130- 250 mg/ dl y TG ≤ 350 mg/ dl) tras periodo de lavado y control dietético.  En el periodo de lavado se dio consejo dietético (dieta baja en grasas y colesterol, Step I NCEP o dieta estricta) que se mantuvo durante el estudio.  <b>CRITERIOS EXCLUSIÓN:</b> ICC III-IV; arritmias no controladas; IAM, bypass coronario o angioplastia en últimos 6 meses; enfermedad arterial periférica severa en los últimos 3 meses; angina inestable; alteraciones hematológicas, digestivas o del SNC que pudiesen limitar la evaluación del estudio, DM no controlada o de reciente diagnóstico, enferm metabólicas o endocrinas que afecten a niveles séricos de lípidos o lipoproteínas; insuficiencia renal; enfermedad activa o crónica hepática/ hepatobiliar; coagulopatía, embarazo, lactancia, test VIH +.  Tratamientos concomitantes prohibidos durante y en los 30 días previos: corticoides orales, ciclosporina, orlistat y fármacos en investigación. Psyllium y otros laxantes con fibra.	aleatorización ratio 3:1: -EZE 10 mg/24h (n=666) -Placebo (n=226)  <b>Duración:</b> <b>12 semanas.</b>	<b>EFICACIA:</b> <b>Variable principal:</b> porcentaje de reducción de LDL-C directo respecto a valores basales.  <b>Variables secundarias:</b> porcentaje de cambio con respecto a valores basales de LDL-C calculado o indirecto, CT, TG, HDL-C, HDL <sub>2</sub> -C, HDL <sub>3</sub> -C, lipoproteínas, Apo A, Apo B, lipoproteína a.  <b>SEGURIDAD:</b> lo que refiera el paciente, observación del investigador, test específicos (transaminasas hepáticas, CPK) y otras medidas inespecíficas (electrocardiograma, signos vitales, exploración cardiopulmonar...).	<b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar. No se tienen medidas de todas las variables para todos los pacientes. <b>Variable principal:</b> EZE redujo un 16,9% el LDL-C directo frente a un incremento del 0,4% con placebo (p<0,01). La reducción se observa a las 2 semanas y se mantiene hasta final del estudio. <b>Variables secundarias:</b> se observaron diferencias significativas en: LDL-C calculado, Apo B, CT, TG, HDL-C y HDL <sub>3</sub> -C, siempre favorables a EZE (p<0,01). Los resultados fueron consistentes en todos los grupos analizados.  <b>SEGURIDAD:</b> - Los pacientes que refirieron efectos adversos en ambos grupos fueron similares (63% con EZE frente a 66% con placebo). - El 9% de los pacientes abandonaron el estudio (816 pacientes completaron el estudio). - Abandonos por efectos adversos el 4% de pacientes con EZE frente a un 3% con placebo. - El perfil de efectos adversos fue similar en ambos grupos siendo los más frecuentes el dolor de cabeza e infecciones tracto respiratorio. - EZE no produjo alteraciones de transaminasas y CPK clínicamente significativas.  Hubo mayor número de reacciones de tipo alérgico con EZE (2%) que con placebo (0%).	Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento)  No se mide disminución de morbi-mortalidad.	Puntos:4 Aleatorio:1 Doble ciego: 1 Pérdidas y retiradas: 0 Secuencia aleatorización: por bloques: 1 Enmascaramie nto:1

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Knopp. European Heart Journal, 2003 Ezetimibe Study Group  (Referencia 4)  Financiado por Merck/Schering Plough Pharm.	Ensayo clínico, multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. <b>OBJETIVO:</b> ver referencia 3.	N= 827 pacientes <b>CRITERIOS INCLUSIÓN:</b> ver referencia 3. <b>CRITERIOS EXCLUSIÓN:</b> ver referencia 3.	aleatorización ratio 3:1: -EZE 10 mg/24h (n= 622) -Placebo (n= 205)  <b>Duración:</b> <b>Fase de lavado:</b> 2-12 semanas según fármaco hipolipemiente tomado previamente. <b>Fase de preinclusión:</b> simple ciego con placebo, 4 semanas. <b>Fase de tratamiento activo (doble ciego):</b> <u>12 semanas</u>	<b>EFICACIA:</b> <b>Variable principal:</b> ver referencia 3.  <b>Variables secundarias:</b> ver referencia 3. Se valoran además: cambios en niveles de vitaminas liposolubles y tiempo de protrombina y la respuesta a la estimulación con ACTH.  <b>SEGURIDAD:</b> ver referencia 3.	<b>EFICACIA:</b> <b>Variable principal:</b> EZE redujo un 17,7% el LDL-C directo frente a un incremento del 0,8% con placebo (p<0,01). La reducción se observa a las 2 semanas y se mantiene hasta final del estudio. El 60-62% de los pacientes del grupo EZE y el 8% de los pacientes del grupo placebo experimentaron reducciones ≥15% en los valores de LDL-C.  <b>Variables secundarias:</b> se observaron diferencias significativas en: LDL-C calculado, apo B, CT, HDL-C y HDL <sub>3</sub> -C, siempre favorables a EZE (p<0,01).  No hubo cambios significativos en las concentraciones de las vitaminas liposolubles ni en el tiempo de protrombina en ninguno de los grupos en el periodo de estudio. Tampoco se observaron diferencias en la respuesta a ACTH.  <b>SEGURIDAD:</b> - Los pacientes que refirieron efectos adversos en ambos grupos fueron similares (61% con EZE frente a 65% con placebo). - El 7% de los pacientes abandonaron el estudio (766 pacientes completaron el estudio). - El 3% de los pacientes abandonaron el estudio por RAM. - El perfil de efectos adversos fue similar en ambos grupos siendo las RAM más frecuentes el dolor de cabeza e infecciones tracto respiratorio y dolor de espalda. - Los investigadores consideraron la mayoría (95%) de las RAM de intensidad leve a moderada.	Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento)  No se mide disminución de morbi-mortalidad.	Escala Jadad: <b>5 puntos</b> - Aleatorio: 1 - Doble ciego: 1 - Perdidas y retiradas: 1 - Secuencia aleatorización: 1 - Enmascaramiento: 1

HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA EN COMBINACIÓN CON ESTATINAS							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002;40:2125-34i.  (Ref 6 )  Financiado por Merck y Schering-Plough	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, 2X5 factorial.  <b>Duración:</b> <u>12 semanas</u>  <b>Objetivo:</b> evaluar si la combinación Eze+simvas, en comparación con Simvas en monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, produce mayores reducciones en c-LDL manteniendo un perfil de seguridad similar.	<b>N= 668</b> pacientes mayores de 18 años con hipercolesterolemia primaria, definida como: c-LDL 145-250 mg/dL, triglicéridos $\leq$ 350 mg/dL  <b>Criterios de exclusión:</b> insuficiencia cardiaca clase III y IV, arritmias no controladas, Hª de arteriopatía periférica severa o inestable en los 3 meses previos, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, cirugía de bypass coronario o angioplastia en los 6 meses previos, diabetes mellitus no controlada o de reciente diagnóstico (1 mes previo), enfermedad hepatobiliar activa o crónica, insuficiencia renal, coagulopatía, enfermedad endocrina inestable.	Utiliza 10 regimenes de tratamiento, administrado 1 vez/día:  -Eze 10+simvas 10 -Eze 10+simvas 20 -Eze 10+simvas 40 -Eze 10+simvas 80 <b>(274 pac Eze+simvas)</b> -Simvas 10 -Simvas 20 -Simvas 40 -Simvas 80 <b>(263 pac simvas)</b> -Eze 10 <b>(61 pac)</b> -Placebo <b>(70 pac)</b>	<b>Eficacia</b>  <b>Variable principal:</b>  % de cambio en el valor de c-LDL directo final respecto al basal (datos agrupados)  <b>Variables secundarias:</b> • % medio de cambio en el valor de otras variables lipídicas: c-LDL calculada, Colesterol total, Triglicéridos, c-HDL, apolipoproteína B, no c-HDL, c-HDL <sub>2</sub> , c-HDL <sub>3</sub> , apolipoproteína A-I, lipoproteína (a) y ratios c-LDL/c-HDL y Colesterol Total/c-HDL (datos agrupados).  <b>Seguridad:</b> - EA comunicados por paciente e investigador, tests específicos:(de laboratorio, electrocardiogramas, examen físico)	Análisis por intención de tratar  <b>Variable principal (DE):</b> <b>Datos agrupados:</b> Placebo -1,3% EZE – 18,1% Simvas – 36,1% Eze+Simvas -49,9% Diferencias significativas en cada grupo de dosis entre la combinación Eze+simvas y la correspondiente dosis de simvas en monoterapia.  <b>Variables secundarias:</b> <b>Datos agrupados:</b> • c-LDL calculada, Colesterol total, Triglicéridos, c-HDL, apolipoproteína B, no c-HDL y ratios c-LDL/c-HDL y Colesterol Total/c-HDL y lipoproteína (a) presentan diferencias ES  c-HDL <sub>2</sub> , c-HDL <sub>3</sub> , apolipoproteína A-I, diferencias NS  <b>Seguridad:</b> RAM en 20% pacientes en Eze + Simvas y 19% en simvas NS. En 7 y 5% de pacientes respectivamente llevo a una suspensión de la medicación. Transaminasas: todas las elevaciones fueron asintomáticas (6 con Eze + simvas y 2 con simvas sola)  Pérdidas: 77 (12%)	Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento).  No se mide disminución de morbi-mortalidad  Los % de reducción de c-LDL obtenido con Eze+simvas 10 fue similar al obtenido con simvas 80 (-44%)	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada:1 -Enmasc:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Ballantyne et al. Circulation <b>2003</b> Ezetimibe Study Group (Referencia 7)  Financiado por Merck y Schering-Plough	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, de 12 semanas.  <b>OBJETIVO:</b> comparar eficacia y seguridad de ezetimiba+atorvastatina frente a atorvastatina sola en pacientes con hipercolesterolemia primaria	N= 628 pacientes mayores de 18 años con hipercolesterolemia primaria (LDL-C de 145-250 mg/ dl y TG ≤ 350 mg/ dl)  <b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: ICC;</b> arritmias no controladas; IAM, bypass coronario o angioplastia en los últimos 6 meses; enfermedad arterial periférica severa en últimos 3 meses; angina inestable; DM no controlada o de reciente diagnóstico (último mes); enfermedades metabólicas o endocrinas que afecten a niveles séricos de lípidos o lipoproteínas; insuficiencia renal; enfermedad activa o crónica hepática o hepatobiliar; coagulopatía	aleatorizados en 4 grupos: -Placebo (n=60) -EZE 10 mg (n=65) -atorvastatina 10, 20, 40 y 80 mg (n=248) -EZE10mg+ atorvas (10, 20, 40 ó 80 mg) (n=255)  <b>Duración:</b> <b>Periodo de lavado:</b> 2-12 semanas <b>Periodo preinclusión:</b> simple ciego con placebo, 4 semanas <b>Fase de tratamiento activo (doble ciego):</b> <b>12 semanas</b>	<b>EFICACIA:</b> <b>Variable primaria:</b> % reducción de LDL-C directo respecto al nivel basal.  <b>Otras variables:</b> LDL-C calculado, CT, HDL-C, HDL <sub>2</sub> -C, HDL <sub>3</sub> -C, TG, proteína C reactiva, lipoproteínas, apo A, apo B, relación HDL-C +LDL-C directo/ HDL-C, relación colesterol total/HDL-C.  <b>SEGURIDAD:</b> lo que refiera el paciente, test específicos (transaminasas hepáticas, CPK) y otros inespecíficos (electrocardiograma, signos vitales, exploración cardiopulmonar,...)	<b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar. Diferencias significativas en la reducción de LDL-C directo entre EZE+atorvastatina (54,5%) frente a atorvastatina sola (42,4%: p<0,01) y frente a EZE sola (18,4%; p<0,01)  También diferencias estadísticamente significativas entre EZE+atorvastatina frente a atorvastatina sola y frente a EZE sola en: LDL-C calculado, colesterol total, TG, HDL-C, apoB, no HDL-C, relación LDL-C directo/ HDL-C y relación CT/ HDL-C.  <b>SEGURIDAD:</b> EZE+atorvastatina fue bien tolerada y presentó un perfil de seguridad similar a atorvastatina sola. Todas las elevaciones de enzimas hepáticas fueron asintomáticas. Los incrementos de CPK reversibles no sugieren mayor riesgo con la combinación que con la estatina sola. No hubo ningún caso de rabdomiolisis	Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento).  No se mide disminución de morbi-mortalidad. La coadministración de EZE 10 mg + atorvastatina 10 mg obtiene una reducción similar a la alcanzada con atorvastatina 80 mg para LDL-C (50% y 51% respectivamente), relación CT/ HDL-C (43% y 41%) y TG (31% ambos), pero un incremento significativamente superior en HDL-C (9% frente a 3%).	Escala Jadad:3 - Aleatorio:1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas y retiradas:1 - Secuencia aleatorización: 0 - Enmasc: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>Kerzner et al. Am J Cardiol <b>2003</b> Ezetimibe Study Group (Referencia 8)</p> <p>Financiado por Merck y Schering- Plough</p>	<p>Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos. Duración: <u>12 semanas</u>. <b>Objetivo:</b> comparar eficacia y seguridad de ezetimiba+lovastatina frente a lovastatina sola en pacientes con hipercolesterolemia primaria.</p>	<p>N= 548 pacientes <b>Criterios de inclusión:</b> ver ref.7. <b>Criterios de exclusión:</b> ver ref. 7.</p>	<p>aleatorización en 4 grupos: -Placebo (n=64) -EZE 10 mg (n=72) -lovastatina (10, 20 ó 40 mg) (n=220) -EZE10mg+ lovastatina (10, 20, ó 40 mg) (n=192)</p> <p><b>Duración:</b> <b>Periodo de lavado:</b> 2- 12 semanas <b>Periodo preinclusión:</b> simple ciego con placebo, 4 semanas <b>Fase de tratamiento activo:</b> doble ciego, 12 semanas</p>	<p><b>Variable primaria:</b> ver ref. 7. <b>Otras variables:</b> ver ref. 7. <b>Variables de seguridad:</b> ver ref. 7</p>	<p><b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar. Diferencias significativas en la reducción de LDL-C directo entre EZE+lovastatina (39%) frente a lovastatina sola (25%: p&lt;0,01) y frente a EZE sola (19%; p&lt;0,01). EZE 10 mg + lovastatina 10 mg obtiene una reducción similar a la alcanzada con lovastatina 40 mg para LDL-C (33% y 29%, p=0,10). Eze+lovas también mejora significativamente las siguientes variables secundarias frente a lovastatina sola: LDL-C indirecto, CT, TG, HDL-C, apo B, apo A, no HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, LDL-C directo/HDL- C, y CT/ HDL-C. Comparando cada combinación con la dosis correspondiente de lovastatina sola se observan: diferencias significativas en reducción de LDL-C directo e indirecto en todos los casos (p&lt;0,01), aumento significativo en HDL-C para dosis de lovastatina de 20mg (p&lt;0,01) y lovastatina 40 mg (p&lt;0,02), y disminución significativa de TG para lovastatina 20 mg y 40 mg (p&lt;0,01 en ambos casos).</p> <p><b>SEGURIDAD:</b> EZE+ lovastatina fue bien tolerada y presentó un perfil de seguridad similar a lovastatina sola. Todas las elevaciones de enzimas hepáticas fueron asintomáticas. Ningún paciente tuvo incrementos de CPK superiores a 10 veces el limite superior de normalidad. Los resultados de otros test inespecíficos no presentaron diferencias clínicamente significativas.</p>	<p>Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento). No se mide disminución de morbi-mortalidad.</p>	<p>Escala Jadad:2 - Aleatorio:1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas y retiradas:0 - Secuencia aleatorización:0 - Enmascaramie nto: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Melani et al. Eur Heart J 2003. Ezetimibe Study Group (Referencia 9)  Financiado por Merck y Schering- Plough	Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos. Duración 12 semanas. <b>OBJETIVO:</b> comparar eficacia y seguridad de ezetimiba+pravastatina frente a pravastatina sola en pacientes con hipercolesterolemia primaria.	N= 538 pacientes <b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> ver ref. 7. <b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> ver ref. 7. No indica exclusión por coagulopatía pero sí pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores o corticoides.	aleatorización en 4 grupos: -Placebo (n=65) -EZE 10 mg (n=64) -pravastatina (10, 20 ó 40 mg) (n=205) -EZE 10mg+ pravas (10, 20, ó 40 mg) (n=204)  <b>Duración:</b> 12 semanas <b>Periodo de lavado:</b> 2- 12 semanas <b>Periodo preinclusión:</b> simple ciego con placebo, 4 semanas <b>Fase de tratamiento activo:</b> doble ciego, 12 semanas.	<b>VARIABLES DE EFICACIA:</b> <b>Variable primaria:</b> ver ref. 7. <b>Otras variables:</b> ver ref. 7 <b>VARIABLES DE SEGURIDAD:</b> ver ref. 7	<b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar. Diferencias significativas en la reducción de LDL-C directo entre EZE+pravas (37,7%) frente a pravas sola (24,3%: p<0,01) y frente a EZE sola (18,7%; p<0,01). Individualmente cada grupo de coadministración obtuvo diferencias significativas en la reducción de LDL-C (aprox 34%, 38% y 41% respectivamente) frente al grupo de pravas de igual dosis (aprox, 20%, 24% y 29%, respectivamente) con una p<0,01 en todos los casos. EZE 10 mg + pravas 10 mg obtiene una reducción mayor a la alcanzada con pravas 40 mg para LDL-C directo (34% frente a 29% p <sub>≤</sub> 0,05). <b>variables secundarias:</b> EZE+pravas mejora significativamente el LDL-C calculado, TG, CT, apo B, no HDL-C, relación LDL-C directo/ HDL-C y la relación CT/ HDL-C. La mejoría en HDL-C resultó NS.  <b>SEGURIDAD:</b> EZE+ pravas fue bien tolerada y presentó un perfil de seguridad similar a pravas sola. <b>Transaminasas:</b> 2 pacientes en coadministración y 1 con pravas sola tuvieron valores 3 veces superiores al límite superior de normalidad en mediciones consecutivas, pero todas fueron asintomáticas. <b>CPK:</b> 3 pacientes (2 del grupo de pravas en monoterapia y 1 del grupo EZE) presentaron elevaciones clínicamente importantes, con signos de miopatía. Ninguno en grupo de coadministración. Los resultados de otros test inespecíficos no presentaron diferencias clínicamente significativas entre grupos.	Estudio de corta duración (solo 12 semanas de tratamiento)  No se mide disminución de morbi-mortalidad.	Escala Jadad:4 - Aleatorio:1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas y retiradas:1 - Secuencia aleatorización: por bloques:1 - Enmascaramie nto:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Goldberg AC, et al. Mayo Clin Proc. 2004;79:620-9.  (Ref 10)  Financiado por Merck y Schering-Plough	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, 2X5 factorial.  <b>Duración:</b> <u>12 semanas</u>  <b>Objetivo:</b> evaluar si la combinación Eze+simvas, en comparación con Simvas en monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, produce mayores reducciones en c-LDL manteniendo un perfil de seguridad similar.	<b>N= 887</b> pacientes de 22-81 años con hipercolesterolemia primaria, definida como: c-LDL 145-250 mg/dL, triglicéridos $\leq$ 350 mg/dL. ALT y AST no superior a 2 veces el límite superior normal y CK no superior a 1.5 veces el límite superior normal  <b>Criterios de exclusión:</b> Enfermedades y procesos concomitantes, insuficiencia cardiaca clase III y IV, arritmias no controladas, Hª de arteriopatía periférica severa o inestable en los 3 meses previos, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, cirugía de bypass coronario o angioplastia en los 3 meses previos, diabetes mellitus no controlada o de reciente diagnóstico (3 meses previo), hipertensión no controlada, enfermedad hepaticobiliar activa o crónica, insuficiencia renal, nefropatía, coagulopatía, enfermedad endocrina inestable. Medicación hipolipemiente, corticoides, inmunosupresores, inhibidores de cit P-450.	Utiliza 10 regimenes de tratamiento, administrado 1 vez/día:  -Eze 10+simvas 10 -Eze 10+simvas 20 -Eze 10+simvas 40 -Eze 10+simvas 80 <b>( 353 pac Eze+simvas )</b> -Simvas 10 -Simvas 20 -Simvas 40 -Simvas 80 <b>( 349 pac simvas )</b> -Eze 10 ( <b>92 pac</b> ) -Placebo ( <b>93 pac</b> )	<b>Eficacia</b>  <b>Variable principal:</b>  % de cambio en el valor de c-LDL final respecto al basal (datos agrupados)  <b>Variables secundarias:</b> • % medio de cambio en el valor de otras variables lipídicas: Colesterol total, Triglicéridos, c-HDL, apolipoproteína B, no c-HDL, c-HDL <sub>2</sub> , c-HDL <sub>3</sub> , Apo A-, Apo B, apo A I, Apo A II, Apo E, lipoproteína, proteína C reactiva, ratios c-LDL/c-HDL y Colesterol Total/c-HDL (datos agrupados).  • % de pacientes que alcanzan los objetivos de c-LDL inferiores a 130 mg/dL y 100 mg/dL  <b>Seguridad:</b> - EA comunicados por paciente e investigador, tests específicos de laboratorio, electrocardiogramas, examen físico	<b>Resultados</b> (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)  Análisis por intención de tratar modificado (tengan al menos una medida postbasal de c-LDL)  <b>Variable principal:</b> <b>Datos agrupados:</b> Placebo: 2,7% Simvas: - 38,5% EZE : - 19,8% Eze+Simvas -53,2% diferencia de EZE + simvas vs simvas: 14,8% (p<0,001) ES  <b>Variables secundarias:</b> <b>Datos agrupados:</b> • Colesterol total, Triglicéridos, apolipoproteína B, no c-HDL y ratios c-LDL/c-HDL y Colesterol Total/c-HDL, apo A-II, Apo E y proteína c-reativa presentan diferencias ES  c-HDL, Apo A I, lipoproteína (a) diferencias NS  • Eze+Simvas vs Simvas 82% vs 43% para el objetivo < 100 mg/dL. ES 92% vs 82% para el objetivo < 130 mg/dL  <b>Seguridad:</b> RAM en 14% pacientes en Eze + Simvas, 13% en simvas, 9% EZE, 9% placebo. Transaminasas: 2% (6 pacientes que abandonaron el tratamiento) en EZE + simvas ES Elevación de CPK $\geq$ 10 veces el límite normal: 2 EZE + Simvas, 1 simvas, 0 EZE, 1 placebo. NS  Pérdidas: 74, 28 por EA (2 placebo, 3 EZE, 7 simvas, 16 EZE + simvas)	Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento).  No se mide disminución de morbi-mortalidad  Estudio igual que Davidson 2002 pero con mas pacientes	<b>Total: 4 puntos</b>  -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleat. apropiada:1 -Enmasc:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Bays HE et al. Clin Ther. <b>2004</b> ;26:1758- 73.  (ref 11)  Financiado por Merck y Schering- Plough	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.  <b>Duración:</b> 12 semanas  <b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de la combinación Eze+simvas, en comparación con Eze y Simvas en monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia primaria.	<b>N=</b> 1528 pacientes de 18 a 80 años con hipercolesterolemia primaria, definida como: c-LDL 145-250 mg/dL, triglicéridos $\leq$ 350 mg/dL, ALT, AST y CK $\leq$ 1,5 veces el límite superior de normalidad y sin enfermedad hepática.  <b>Criterios de exclusión:</b> < 50% de peso ideal, hipersensibilidad a estatinas, consumo de alcohol > 14 bebidas/semana, embarazo y lactancia	Utiliza 10 regimenes de tratamiento, administrado 1 vez/día:  -Eze 10+simvas 10 -Eze 10+simvas 20 -Eze 10+simvas 40 -Eze 10+simvas 80 <b>(609 pac Eze+simvas)</b> -Simvas 10 -Simvas 20 -Simvas 40 -Simvas 80 <b>(622 pac Simvas)</b> -Eze 10 <b>(149 pac)</b> -Placebo <b>(148 pac)</b>	<b>Eficacia</b>  <b>Variable principal:</b> % medio de cambio en el valor de c-LDL final respecto al basal  <b>Variables secundarias:</b> cambio y % medio de cambio en el valor de c-Total, triglicéridos, c-HDL.  Ratios c-LDL/c-HDL y C-Total/c-HDL. c- No HDL, apo B, Apo A-I, RLP-C y Proteína C reactiva.  % de pacientes que alcanzan valores preespecificados de c-LDL < 130, <100 y < 70 mg/dL, independientemente de su riesgo cardiocoronario.  <b>Seguridad:</b> - EA comunicados por paciente e investigador, test de laboratorio y electrocardiogramas	<b>Resultados</b> Análisis por intención de tratar modificado <b>Valor medio (DE):</b> <b>Resultados agrupados:</b> Placebo: - 2,2% EZE: - 18,9% Simvas: - 39,0% Eze+Simvas -53,0% Diferencia de Eze + simvas vs simvas ES(p<0,001)  Eze+Simvas vs Eze= -53,0%(0,6%) vs -18,9% (p<0,001) <b>Datos no agrupados:</b> Eze + simvas vs simvas a la misma dosis y dosis posterior, también presenta % de disminución ES en todos los grupos.  <b>Variables secundarias:</b> <b>Datos agrupados.</b> Eze+Simvas vs Simvas presenta mayores diferencias ES en: c-Total, triglicéridos, c- No HDL, Ratios c-LDL/c-HDL y C-Total/c-HDL, apo B, RLP-C y Proteína C reactiva (P<0,001).  c-HDL y Apo A-I diferencias NS De los <b>datos no agrupados</b> que dan, en triglicéridos, c-HDL y Apo A-I las diferencias son NS. Datos agrupados: mayor % de pacientes consiguen valores preespecificados en el grupo Eze+Simvas que en simvas (p<0,001)  <b>Seguridad:</b> Diferencias NS entre Eze+Simvas y Simvas en: incidencia de EA graves, elevaciones significativas de CK, % de abandonos por EA, elevación de transaminasas y otras pruebas de laboratorio.  Pérdidas: 8,7%	Estudio de corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento).  No se mide disminución de morbi-mortalidad	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmasc:0



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Feldman T, et al Am J Cardiol 2004.  (referencia 12)  Financiado por MSD y Schering- Plough	Estudio aleatorizado, multicéntrico, grupos paralelos, no ciego  <b>Duración:</b> 23 semanas  <b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia de eze+simvas 10 frente a simvas 20 en monoterapia para conseguir el objetivo de LDL-c < 100 mg/dL a las 5 semanas	N = 710 pacientes adultos (18 a 80 años) con enfermedad coronaria o riesgo equivalente de acuerdo con los criterios de ATP III, y con LDL-c $\geq$ 130 mg/dL y triglicéridos $\leq$ 350 mg/dL. Valores de AST y ALT $\leq$ 50% por encima del límite superior de normalidad, y sin tratamiento hipolipemiente, al menos 6 semanas antes de empezar el estudio.  <b>Criterios Exclusión:</b> AST y ALT $\geq$ 3 veces el límite superior de normalidad; valores de CPK persistentes 5-10 veces por encima del límite superior de normalidad con síntomas musculares, o valores > 10 veces el límite superior con/sin síntomas.	Tras 4 semanas de lavado con placebo y dieta, se aleatorizaron en 4 grupos (5:5:2:2):  - Simvas 20 (253 pac) - Eze+simvas 10 (251) - Eze+simvas 20 (109) - Eze+simvas 40 (97)  Tras las primeras 6 semanas de tratamiento, a los pacientes que no alcanzaron los objetivos de LDL-c < 100 mg/dl se les dobló la dosis de simvas en las semanas 6, 12 y 18, hasta un máximo de simvas 80.	<b>EFICACIA:</b>  <b>Variable principal:</b> % de pacientes que alcanzan el objetivo de LDL-c < 100 mg/dL <u>a las 5 semanas.</u>  <b>Variables secundarias:</b> % de pacientes que alcanzan el objetivo de LDL-c < 100 mg/dL <u>al final del estudio</u>  Porcentaje de pacientes que requieren titulación de dosis de simvas  dosis media de simvas utilizada	<b>Variable principal:</b> Simvas= 46%: Eze+simvas 10= 75% Eze+simvas 20= 83% Eze+simvas 40= 87% Diferencia ES entre la reducción obtenida por Simvas frente a la combinación, a cualquier dosis (p<0,001)  <b>Variables secundarias:</b> Diferencia ES entre la reducción obtenida por Simvas frente a la combinación, a cualquier dosis (p<0,001)  Simvas 20= 68%; Eze+simvas 10=33%; Eze+simvas 20=22%; Eze+simvas 40=12%. Diferencias ES frente a simvas 20 en todos los rangos de dosis.  Simvas 20= 40 mg; Eze+simvas 10=10mg; Eze+simvas 20=20mg; Eze+simvas 40=40mg. Diferencias ES frente a simvas 20 en todos los rangos de dosis.  Pérdidas: 94 pacientes (13,2%)	Estudio de muy baja calidad metodológica.  No se mide disminución de morbi-mortalidad.  La EMEA no considera que a las 5 semanas se puede medir esta variable; sin embargo, a las 23 semanas las diferencias siguen siendo ES  No se especifican las pérdidas en cada grupo. El nº de pacientes que abandonan debido a RAM es similar en los distintos grupos.	Escala Jadad:1 - Aleatorio:1 - Doble ciego:0 - Pérdidas y retiradas:0 - Secuencia aleatorizac ión:0 - Enmascar amiento:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Ballantyne CM, et al. Am J Cardiol. 2004;93:1487- 94.  (Ref 13)  Financiado por Merck y Schering- Plough	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con comparador activo.  <b>Duración:</b> <u>24 semanas</u>  <b>Objetivo:</b> evaluar el descenso de c-LDL con atorvastatina en monoterapia vs la administración de la combinación Eze+simvas, en pacientes con hipercolesterolemia.	<b>N= 788</b> pacientes mayores de 18 años con:  Enfermedad cardiocolonaria establecida o su riesgo equivalente, o con $\geq 2$ factores de riesgo que den un riesgo CV a los 10 años de $> 20\%$ (Framingham), y c-LDL $\geq 130$ mg/dL.  No enfermedad cardiocolonaria establecida con $\geq 2$ factores de riesgo que den un riesgo CV a los 10 años de $< 20\%$ (Framingham), y c-LDL $\geq 160$ mg/dL  No enfermedad cardiocolonaria establecida con $< 2$ factores de riesgo que den un riesgo CV y c-LDL $\geq 190$ mg/dL  Triglicéridos $\leq 350$ mg/dL. ALT y AST no superior a 1,5 veces el límite superior normal y creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl, no enfermedad activa hepática, CK no superior a 1,5 veces el límite superior normal , Hb glicosilada $< 9\%$ en pacientes con diabetes	utiliza 3 regimenes de tratamiento, administrado 1 vez/día:  <b>Grupo 1 (262 pac):</b> atorvastatina 10mg (1-6 sem), atorvastatina 20 mg (7-12 sem), atorvastatina 40 mg (13-18 sem), atorvastatina 80 mg (19-24 sem)  <b>Grupo 2 (263 pac):</b> EZE10 + simvas 10 mg (1-6 sem), EZE10 + simvas 20 mg (7-12 sem), EZE10 + simvas 40 mg (13-18 sem), EZE10 + simvas 80 mg (19-24 sem)  <b>Grupo 3 (263 pac):</b> EZE10 + simvas 20 mg (1-6 sem), EZE10 + simvas 40 mg (7-12 sem), EZE10 + simvas 40 mg (13-18 sem), EZE10 + simvas 80 mg (19-24 sem)	<b>Eficacia</b>  <b>Variable principal:</b>  Media del % de cambio en el valor de c-LDL final respecto al basal en el periodo inicial de <b>6 semanas</b> .  <b>Variables secundarias:</b> • % medio de cambio en el valor de c-LDL al final del 2º y 4º periodo. • % medio de cambio en el valor de c-HDL al final del 4º periodo. • Cambio en otros parámetros lipídicos: Apo A I, Apo B, apo B/Apo I, colesterol total, no HDL colesterol y TG  <b>Seguridad</b>	<b>Resultados</b> (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)  Análisis por intención de tratar modificado (tengan al menos una medida postbasal)  <b>Variable principal:</b> <b>Variable a las 6 semanas:</b> Atorvastatina:-37.2% EZE + simvas 10/10: -46.1% Diferencia vs atorv -8.9% IC 95% - 11.1% a -6.7% p< 0.0001. ES EZE + simvas 10/20: -50.3% Diferencia vs atorv -13.1% IC 95% - 15.2% a -10.9% p<0.001. ES  <b>Variable a las 24 semanas:</b> Eze + simvas 80: -59,4% Atorvas 80: - 52,5% Diferencias ES  <b>Variables secundarias:</b> ES  ES  ES excepto para TG que fue NS  <b>Seguridad:</b> RA relacionadas con medicamento: EZE + simvas 10/10: 16% EZE + simvas 10/20: 13.7% Atorvastatinas: 16%  RA de laboratorio que ocasionaron abandono: EZE + simvas 10/10: 5.7% EZE + simvas 10/20: 5.7% Atorvastatinas: 3.8%  No casos de rabdomiolisis, elevaciones de CPK diferencias NS entre los grupos, elevaciones de ALT, AST diferencias NS Pérdidas: 133, 60 por RA( 14 en grupo atorvastatina, 22 en EZE + simvas 10/10, 24 en EZE + simvas) no especifican si hay diferencias ES	Estudio de corta duración (sólo 24 semanas de tratamiento).  No se mide disminución de morbi-mortalidad  La EMEA no considera que a las 6 semanas se puede medir esta variable; sin embargo, a las 24 semanas las diferencias siguen siendo ES	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado:0 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleat. apropiada:1 -Enmasc:0

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Stein et al. Am Heart J. 2004  (ref 14)  Financiado por Merck y Schering-Plough	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, con comparador activo.  OBJETIVO: comparar la eficacia y seguridad de Eze 10 mg+atorvastatina frente a atorvastatina en pacientes de alto riesgo cardiocoronario e hipercolesterolemia	<b>621</b> pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y enfermedad coronaria ó $\geq 2$ factores de riesgo cardiovascular, y con c-LDL $\geq 130$ mg/dL y triglicéridos $\leq 350$ mg/dL tras 6-14 semanas de estabilización en fase de preinclusión con dieta y atorvastatina 10mg.  <b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> Valores de ALT ó AST $> 2$ veces por encima del límite superior de normalidad; enfermedad renal o endocrina;embarazo y lactancia;ICC clase III o IV; arritmias no controladas;angina inestable;IAM;revascularización coronaria en los 3 meses anteriores al estudio;tratamiento con otros hipolipemiantes distintos a atorvastatina.	N= 621. Se aleatorizan:  - EZE 10+ atorvas 10 (305 pac)  - atorvas 20 (316 pac)  Se dobló la dosis de atorvas en ambos grupos en las semanas 4 y/o 9, hasta alcanzar cifras de c-LDL $\leq 100$ mg/dL (las dosis máximas de atorvas fueron 40 mg en el grupo de combinación y 80 mg en el de atorvas sola).  <u>Duración: 14 semanas</u>	<b>EFICACIA:</b> <b>Variable principal:</b> % de pacientes que alcanzan el objetivo de c-LDL $\leq 100$ mg/dL a la semana 14.  <b>Variable secundaria:</b> cambios en el nivel de c-LDL y otros parámetros lipídicos a las 4 semanas.  <b>SEGURIDAD:</b> EA comunicados por paciente e investigador, examen físico, y pruebas de laboratorio.	<b>Variable principal:</b> Eze + atorvas: 22% atorvas sola :7% (p<0,01)  <b>Variable secundaria:</b> c-LDL a la semana 4: Eze+atorvas: -22% Atorvas sola: -8,6% (p<0,01) Resto de variables: diferencias también significativas a favor de la combinación  <b>SEGURIDAD:</b> Los % de abandonos fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias en el % de EA ni en los abandonos por EA  Pérdidas: 8,5%	Estudio de corta duración (sólo 14 semanas de tratamiento)  No se mide disminución de morbi-mortalidad	Escala Jadad: <b>3 puntos</b>  Aleatorio:1 Doble ciego:1 Pérdidas y retiradas:1 Secuencia aleatorización:0 Enmascaramiento:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Kastelein JJP (ENHANCE) N Engl J Med. 2008;358:1431-43.  (ref 15 )  Financiado por Merck y Schering-Plough	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.  <b>Duración:</b> 24 meses  <b>Objetivo:</b> determinar si Eze 10 mg en combinación con simvas 80 reduce la progresión de aterosclerosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar, mediante el cambio en el grosor de la íntima-media de la arteria carotídea respecto al basal.	<b>N=</b> 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar, de 30 a 75 años (c-LDL $\geq$ 210 mg/dL)  <b>Criterios de exclusión:</b> estenosis de alto grado u oclusión de arteria carótida, historia de endarterectomía carotídea o stent carotídeo, hipercolesterolemia homocigótica familiar, insuficiencia cardíaca clase III-IV, arritmia, angina de pecho o eventos cardiovasculares recientes.	aleatorización 1:1  Utiliza: simvas 80 + placebo vs (363 pac) simvas 80 + eze 10 mg (357 pac)	<b>Eficacia</b>  <u>Variable principal:</u> cambio en el grosor de la íntima-media de la arteria carotídea respecto al basal, medido por ultrasonografía.  <u>Variables secundarias:</u>  - Porcentaje de pacientes con regresión en el grosor de la íntima-media de la arteria carotídea.  - Porcentaje de pacientes que desarrollan nuevas placas de más de 1,3 mm en la arteria carotídea.  - Cambio detectado en el máximo grosor de la íntima media de las arterias carotídeas y femorales  - Valores lipídicos, aminotransferasa hepática, función renal, valores hematológicos  <u>Seguridad</u>	Análisis por intención de tratar modificado  <u>Variable principal:</u> simvas+placebo= 0,0058 $\pm$ 0,0037 mm simvas+eze= 0,0111 $\pm$ 0,0038 mm  diferencias NS (p=0,29)  <u>Variables secundarias:</u>  simvas+placebo= 44,4% simvas+eze= 45,3% diferencias NS (p=0,92)  simvas+pbo= 2,8% simvas+eze= 4,7% diferencias NS (p=0,20)  diferencias NS  c-LDL, triglicéridos y proteína C reactiva se redujeron más en el grupo de terapia combinada, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p<0,01)  <u>Seguridad</u> No hubo diferencias entre los grupos en las RAM relacionadas con los tratamientos, ni en las tasas de abandono por RAM	Resultado principal: el grosor a los dos años se incrementó en ambos grupos respecto al valor basal, pero el incremento con la asociación (0,0111mm)= fue casi el doble que con simvas sola (0,0058 mm), si bien la diferencia no fue significativa (p=0,29)  La población basal del grupo de estatina presenta un nº bastante superior de Hª previa de IAM 7,2% vs 3,9% (p=0,06) en el grupo de EZE + simvas  El ensayo se completó en abril de 2006, pero no se publicó hasta abril 2008	<b>Total: 4 puntos</b>  -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmasc: 0

### HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA (HFHo)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Gagné et al. Circulation 2002  Ezetimibe Study Group (Referencia 21)	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.  <b>OBJETIVO:</b> valorar la eficacia, seguridad y	N= 50 pacientes adultos y niños ( $\geq$ 12 años o de peso $\geq$ 40 kg) con HFHo determinada genéticamente o por criterios clínicos (historia de LDL-C $\geq$ 220mg/dl en	aleatorización a: -Estatina* 80 mg (E-80) (n= 17) -Estatina* 40 mg (E-40) + EZE 10 mg/ 24 horas (n= 16)	<b>VARIABLE DE EFICACIA</b>  <b>Variable principal:</b> porcentaje de reducción de LDL-C directo al final del	<b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar. No se tienen determinaciones de todas las variables para todos los pacientes.  <b>Variable principal:</b> Estatina 40/80 + EZE-10 comparado frente al grupo Estatina-80 (estatinas a altas dosis),	Estudio de muy corta duración (sólo 12 semanas de tratamiento)  No se mide disminución de morbi-mortalidad.	Escala Jadad:3  - Aleatorio:1 - Doble ciego:1 - Pérdidas y retiradas:1

<p>Financiado por MSP</p>	<p>tolerancia de ezetimiba en pacientes con HFHo como terapia adyuvante a una dieta estricta y al tratamiento previo con estatinas (atorvastatina o simvastatina 40 mg/ 24 horas) y/o LDL-aféresis.</p>	<p>tratamiento con dosis máximas de terapia hipolipemiente y con respuesta &lt; 15%; LDL-C por encima del P90 en 2 ó más parientes de primer grado; presencia de xantomas tendinosos y/o manifestaciones de enfermedad cardiocoronaria prematura o arco corneal).</p> <p>En caso de recibir LDL-aféresis en régimen estable de <math>\geq 8</math> semanas, se requirieron niveles de LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl y de TG <math>\leq 350</math> mg/dl en la fase abierta del estudio (tratamiento con estatina a dosis de 40 mg/24 horas).</p> <p>Es también criterio de inclusión seguir una dieta estricta o bien según NCEP Step I.</p> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> enfermedad hepática, AST y ALT &gt; 2 veces del límite superior normal; insuficiencia/enfermedad renal; enfermedad coronaria inestable o ICC avanzada; tratamiento establecido con fibratos (se permiten otros tratamientos hipolipemiantes con dosis estables).</p>	<p>Estatina* 80 mg (E-80) + EZE 10 mg/ 24 horas (n= 17)</p> <p><b>Duración:</b></p> <p><b>Fase de preinclusión</b> (abierta): 6-14 semanas.</p> <p><b>Fase de tratamiento activo (doble ciego): 12 semanas.</b></p> <p>Se mantiene a los pacientes con la estatina con la que estaban en tratamiento y se aleatoriza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la dosis de estina</li> <li>- el grupo: placebo o ezetimiba</li> </ul> <p>*Estatinas: atorvas y simvas.</p> <p>Se aleatorizaron más pacientes a atorvas (36) ya que era la estatina más comúnmente utilizada en la fase de preinclusión abierta.</p>	<p>estudio respecto al nivel basal (tratamiento con estatina 40 mg/ 24 horas).</p> <p><b>Variables secundarias:</b> porcentaje de reducción al final del estudio respecto al nivel basal de las siguientes variables: LDL-C calculado, HDL-C, CT, TG, HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>, apo A-I, apo B, lipoproteína (a) y ratios LDL-C:HDL-C y CT:HDL-C.</p> <p><b>SEGURIDAD:</b> revisión clínica de parámetros de seguridad incluyendo RAM, tests de laboratorio y exploraciones físicas.</p>	<p>redujo significativamente el LDL-C directo desde valores basales hasta el final del estudio (20,7% versus 6,7%; p=0,007). Cambio en los valores de LDL-C desde 313<math>\pm</math>22 mg/dl hasta 247<math>\pm</math> 21 mg/dl versus 339<math>\pm</math>29 mg/dl hasta 319<math>\pm</math> 28 mg/dl, respectivamente.</p> <p>El efecto "máximo" se observa a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y se mantiene durante el resto del estudio.</p> <p><i>Comparaciones frente a dosis altas estatinas (E-80):</i></p> <p>El tratamiento con E-80 + EZE-10 comparado frente al grupo E-80 redujo significativamente el LDL-C directo desde valores basales hasta el final del estudio (27,5% versus 7,0%; p=0,0001). Cambios en los valores de LDL-C desde 273<math>\pm</math>20 mg/dl hasta 196<math>\pm</math> 21 mg/dl versus 341<math>\pm</math>20 mg/dl hasta 319<math>\pm</math> 21 mg/dl, respectivamente.</p> <p><b>Variables secundarias:</b></p> <p>El tratamiento con E-40/80 + EZE-10 comparado frente al grupo E-80, redujo significativamente los valores de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT desde valores basales hasta el final del estudio (18,7% versus 5,3%; p&lt;0,01).</li> <li>- LDL-C calculado desde valores basales hasta el final del estudio (21,4% versus 6,6%; p&lt;0,01).</li> </ul> <p>No se observaron diferencias significativas en otras variables secundarias.</p> <p><b>SEGURIDAD:</b> Perfil y frecuencia de efectos adversos similares en todos los grupos.</p> <p>Bajo índice de abandono por RAM (2 casos, 6% en grupo EZE).</p> <p>RAM más frecuentes (<math>\geq 10\%</math> en alguno de los grupos): dolor de cabeza, faringitis, infecciones tracto respiratorio superior, náusea y dolor torácico.</p> <p>Se observaron dos casos de aumento de los niveles de ALT y/o AST &gt;3 por encima del límite superior normal en el grupo de E 40/80 + EZE-10.</p> <p>No se observaron ni aumentos significativos en niveles de CK, ni casos de miopatía o rbdomiolisis</p>	<p>Esperable distinta respuesta en función de las distintas mutaciones génicas que se den.</p> <p>No se estratifican a los pacientes según reciban o no LDL-aféresis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Secuencia aleatorización:0</li> <li>- Enmascaramiento:0</li> </ul>
---------------------------	---	---	---	---	--	--	---

SITOSTEROLEMIA HOMOZIGOTICA							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Salen G et al. Circulation 2004 (Referencia 22) <b>Financiado por MSP</b>	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. <b>OBJETIVO:</b> Determinar si EZE reduce las concentraciones de los sitosteroles de plantas en pacientes con sitosterolemia. <b>Edad:</b> 9-72	N=37 pacientes aleatorizados a (ratio 4:1): - EZE 10 mg/ 24 h (n=30) - Placebo (n=7)  <b>Duración:</b> <b>Fase de preinclusión</b> (simple ciego con placebo): 3 semanas <b>Fase de tratamiento activo:</b> 8 semanas		<b>VARIABLE DE EFICACIA:</b> <b>Variable principal:</b> porcentaje de disminución en concentración de sitosterol respecto al nivel basal. <b>Variables secundarias:</b> porcentaje de disminución respecto al nivel basal de campesterol, latosterol y otros compuestos lipídicos (LDL-C, HDL-C,...)	<b>Eficacia:</b> EZE redujo 21,0% sitosterol frente a un aumento del 4,0% con placebo (p<0,001) La reducción del nivel de sitosterol comenzó en la semana 2 y fue progresiva durante el estudio.  <b>Seguridad:</b> EZE fue en general bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes fueron digestivos (dolor abdominal, diarrea, nauseas...).	Estudio de muy corta duración (sólo 8 semanas de tratamiento)  No se mide disminución de morbi-mortalidad.  Tratamientos actuales son de limitada eficacia	Escala Jadad:3 - Aleatorio:1 - Doble ciego:1 - Pérdidas y retiradas:1 - Secuencia aleatorización:0 - Enmascaramiento:0

LDL-C: colesterol LDL; HDL-C: colesterol HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; apo A-I: apolipoproteína A-I; apo B: apolipoproteína B; Lp (a): lipoproteína a; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CPK: creatinina fosfoquinasa; EA: eventos adversos, RAM: reacciones adversas a medicamentos; NCEP: National Cholesterol Education Program; dif: diferencia, HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada, ES: estadísticamente significativa, NS: no significativa, ITT: análisis por intención de tratar, pac: pacientes, (\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

ENSAYOS DE SEGURIDAD							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Ose L et al. Int J Clin Pract. 2007;61:1469-80.  (ref 23)  Financiado por Merck y Schering-Plough	Estudio de <b>extensión</b> de un ensayo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en pacientes con hipercolesterolemia.  <b>(prolongación del estudio de Bays, ref 10)</b>  OBJETIVO: evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia, de la combinación EZE+simvas frente a simvas en monoterapia, durante un periodo de hasta 6 meses.	De los 1395 pacientes que habían completado el ECA de 12 semanas previo y cumplido el protocolo <b>1104 pacientes (79%)</b> entraron en la fase de extensión de 14 semanas, aleatorizada y doble ciega. Edad: 22-83 años (media 55,6)  Criterios de EXCLUSIÓN: Embarazo, tratamientos con inmunosupresores, corticoides o inhibidores potentes del CYT P450 3A4, c-LDL < 50 mg/dL o > 190 mg/dL en dos medidas consecutivas (separadas 7 días), anomalías clínicamente relevantes en parámetros de laboratorio.	Se administraron 8 tipos de tratamiento, 1 vez/día:  EZE10 + simvas 10 EZE10 + simvas 20 EZE10 + simvas 40 EZE10 + simvas 80 Simvas 10 Simvas 20 Simvas 40 Simvas 80  Los pacientes que en ECA previo estaban en estos grupos de tto, se mantuvieron en el mismo; los que estaban recibiendo EZE en monoterapia o placebo, fueron aleatorizados a Eze10+simvas10 ó Simvas 80 (por considerar que ambas pautas consiguen reducciones de c-LDL similares).  <u>Duración total:6 meses.</u>	<b>EFICACIA:</b> <b>Variable principal:</b> % de cambio en el valor de c-LDL al final del estudio de extensión respecto al basal (datos agrupados). Como valor final se tomó el valor medio de los obtenidos en las semanas 18 y 26.  <b>Variables secundarias:</b> % de cambio en el valor de c-LDL final respecto al basal para cada uno de los rangos de dosis  % de cambio (final respecto a basal) en valores de TG (datos agrupados) % de cambio en valores de c-HDL, CT, no HDL-c, Apo B, ratio LDL/HDL, ratio CT/HDL, c-RLP y CRP.  % de pacientes que alcanzan objetivos de c_LDL < 130, < 100 y < 70 mg/dL, independientemente de los factores de riesgo CV.  <b>SEGURIDAD:</b> Experiencias adversas, valores de laboratorio y signos vitales  Pérdidas: 6%	Análisis ITT modificado <b>EFICACIA:</b> (datos agrupados) EZE+Simvas: - 53,7% Simvas: - 38,8% Diferencia= -14,9% (IC95%: -16,4 a -13,3); p<0,001)  <b>Variables secundarias:</b> Eze + simvas vs simvas a la misma dosis y dosis inmediata superior, también presenta % de disminución ES en todos los grupos.  Diferencias estadísticamente significativas favorables a EZE+Simvas en disminución de TG, CT, no HDL-c, Apo B, c-RLP, CRP, ratio LDL/HDL y ratio CT/HDL. El c-HDL aumentó en ambos grupos (más en el de EZE+simvas) sin diferencias significativas  Diferencias significativas a favor de la combinación  <b>SEGURIDAD:</b> no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las razones para abandonar el tratamiento. La incidencia de eventos adversos fue similar en monoterapia y combinación (34%). Los EA más frecuentes: trastornos gastrointestinales, mialgia, artralgia. No hubo diferencias significativas en valores de laboratorio (elevaciones de ALT y AST, CPK). No hubo casos de miopatía.	La duración del estudio no permite conocer seguridad "a largo plazo", como afirma el objetivo.  Permite confirmar los resultados del estudio inicial, y que la reducción de c-LDL se mantiene en el tiempo	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 1 -Enmasc:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>Rossebo AB, 2008- N Engl J Med 2008; 359: 1-14 (SEAS)</p> <p>(ref 20)</p> <p>Financiado por Merck y Schering-Plough</p>	<p>EC aleatorizado (1:1) multicéntrico frente a placebo doble ciego.</p> <p><b>Duración: 4 años</b></p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar el efecto a largo plazo de la disminución intensiva de colesterol (con simvastatina + ezetimiba frente a placebo) en la clínica y en el ecocardiograma, en pacientes con estenosis de la válvula aórtica asintomática o leve-moderada.</p>	<p>N= 1873 pacientes de 45 a 85 años con estenosis de la válvula aórtica asintomática o leve-moderada evaluada mediante ecocardiografía (pico de velocidad de eyección aórtica de 2,5 a 4 m por seg)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Diagnóstico o síntomas de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, DM o cualquier condición que requiera terapia hipolipemiente.</p>	<p>944 en Eze 10 mg+ Simvas 40 mg</p> <p>929 con placebo</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>Variable compuesta de eventos cardiovasculares mayores: muerte cardiovascular, recambio de válvula aórtica, ICC como resultado de la progresión de estenosis de válvula aórtica, IM no fatal, hospitalización por angina inestable, bypass arterio-coronario, intervención percutánea coronaria (IPC), ictus no hemorrágico</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>Eventos de la válvula aórtica: cirugía de recambio de la válvula aórtica, ICC debido a estenosis de la aorta o muerte por causas cardiovasculares.</p> <p>Eventos isquémicos: muerte por causas cardiovasculares, IM no fatal, hospitalización por angina inestable, bypass coronario, IPC o ictus no hemorrágico</p> <p>Progresión de la estenosis de aorta</p> <p><u>Seguridad</u></p>	<p>Análisis por intención de tratar</p> <p>Seguimiento medio 52,2 meses</p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>333 pacientes (35,3%) en grupo de Eze + simvas 355 (38,2%) en grupo placebo HR 0,96 IC 95% (0,83-1,12) p=0,59 Diferencias NS</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>Diferencias NS en los eventos de la válvula aórtica HR 0,97 IC 95% (0,83 - 1,14 ) p=0,73</p> <p>Los eventos isquémicos fueron inferiores con Eze + simvas respecto a placebo HR (0,78 IC 95% 0,63-0,97 p=0,02) debido fundamentalmente a la disminución de bypass coronario.</p> <p>Progresión de la estenosis: NS entre los 2 grupos</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Mortalidad: No diferencia entre los 2 grupos en mortalidad total, mortalidad cardiovascular o cada uno de sus componentes. Mortalidad no cardiovascular: 56 pacientes (5,9%) en grupo eze + simvas vs 44 pacientes (4,7%) en grupo placebo. (HR 1,26 IC 95% 0,85-1,86 p=0,26) Nº de cánceres: 105 (11,1%) en grupo eze + simvas vs 70 (7,5%) en grupo placebo. ES Nº de <b>cánceres fatales</b> 39 (4,1%) en grupos eze + simvas y 23 (2,5%) en grupo de placebo HR (1,67 IC 95% 1,00-2,79 p=0,05)</p> <p>Incremento ES con elevación de enzimas hepáticos en grupo eze + simvas.</p> <p><u>Perdidas:</u> 589 (105 muertes en eze + simvas, 100 muertes en placebo)</p>	<p>Una disminución de al menos % 50 de c-LDL durante 4 años no se acompaña de un efecto sobre la estenosis de la válvula aórtica ni sobre el resultado de la variable compuesta primaria</p>	<p><b>Total: 4 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmasc: 0</p>



**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI**

<b>Referencia</b> (Autor, publicación)	<b>Tipo de estudio y objetivo</b>	<b>Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)</b>	<b>Pauta de tratamiento</b>	<b>Variables de medida (end-point)</b>	<b>Resultados</b> (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	<b>Comentarios</b>	<b>Calidad del estudio</b> (Escala Jadad)
Kashani A et al. Am J Cardiol. 2008;101:1606-1613.  (ref 24)	Revisión sistemática y metaanálisis de 18 ECA que evalúan la seguridad de EZE+estatina.  Seguimiento: 6-48 semanas	14.471 pacientes. ECA en pacientes adultos, con hiperlipidemia, publicados en inglés, con n>100, aleatorizados y doble-ciegos, que recojan datos de seguridad.	Compara datos de seguridad de: EZE monoterapia vs EZE+estatina (atorvas, simvas, pravast, lovast, aunque un 54% de los pacientes que reciben asociación están con sinvastatina)	mialgias incrementos CK rabdomiólisis incrementos transaminasas EA gastrointestinales abandonos por EA	No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas		