

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

Nº 144 · 2008

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS



Informe de evaluación completa:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

EZETIMIBA

Nombre Comercial y presentación:

EZETROL® (MSD/SP)

10 mg 28 comprimidos (51,41 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa

Con receta médica

Octubre 2008

Fecha de evaluación:

2004

Fecha de comercialización:

Reconocimiento mutuo



Calificación: **NO VALORABLE:**
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

Una vez realizada la evaluación de **EZETIMIBA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

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

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

Eficacia: después de 4 años de comercialización no se dispone de ningún ensayo clínico publicado con resultados de morbilidad en las indicaciones aprobadas; únicamente se ha estudiado 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 redujo de forma significativa el c-LDL, en comparación con estatinas a altas dosis en monoterapia. En pacientes con sitostolemia, 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 ensayos clínicos 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.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente



Comité de redacción: Iñigo Alzpira, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaiot, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar):

Concomitante con una estatina, como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

En monoterapia, como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo):

Concomitante con una estatina como tratamiento adyuvante a la dieta. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sitosterolemia homocigótica (Fitosteroolemia):

En monoterapia como tratamiento adyuvante a la dieta.

Su uso combinado con una estatina está **contraindicado** en embarazo y lactancia y en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 10 mg/día vía oral, con o sin alimentos. El paciente deberá seguir dieta hipolipemiante.

EFICACIA CLÍNICA

No existen ensayos con resultados de morbilidad en las indicaciones aprobadas; sólo ensayos con variables subrogadas: reducción de c-LDL o cambio en el grosor de la íntima-media carotidea. Actualmente hay dos ensayos (SHARP e IMPROVE-IT) pendientes de finalización para los próximos años, cuyas variables principales son variables compuestas de morbilidad cardiovascular².

Hipercolesterolemia primaria

Todos los estudios son de corta duración (6-24 semanas)³⁻¹⁴.

Monoterapia: Ezetimiba (EZE) vs placebo: el análisis conjunto de los 2 ECA realizados mostró una disminución media de c-LDL directo basal del 17,4% en comparación con un incremento del 0,3% con placebo ($p<0,01$). No se han publicado estudios de EZE frente a otros hipolipemiantes (fibratos, resinas)².

Asociada a estatina: EZE + estatina vs estatina sola: en seis ECA⁶⁻¹¹ en los que la variable principal fue el descenso en c-LDL, la reducción adicional de c-LDL directo de cada administración combinada respecto a su estatina en monoterapia fue de 12-15%.

En la comparación EZE+simvastatina vs atorvastatina se ha publicado un ensayo¹³ en el que, a las 24 semanas, el grupo EZE+simvastatina obtuvo una reducción adicional del c-LDL estadísticamente significativa, de 7%.

En otro ensayo¹⁴ de 14 semanas, se comparó EZE+atorvastatina 10 mg frente a atorvastatina 20 mg; el 22% de pacientes en el grupo EZE+atorvastatina alcanzó c-LDL ≤ 100 mg/dL frente a 7% en el grupo de monoterapia ($p<0,01$).

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

El ensayo de mayor duración (2 años) es el recientemente publicado **ENHANCE**¹⁵ que mide como variable principal el efecto sobre el grosor de la íntima-media de la carótida, otra variable subrogada del riesgo cardiovascular. Este ensayo compara la asociación EZE+simvastatina 80 mg frente a simvastatina 80 mg en monoterapia. A los 2 años, el grosor no sólo no disminuyó, sino que se incrementó en ambos grupos respecto al valor basal, aunque la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. La asociación EZE+simvastatina fue superior a la simvastatina sola para reducir el c-LDL (58% vs 41%). 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 cardiovascular¹⁶⁻¹⁹.

En el ensayo **SEAS**²⁰ los pacientes con estenosis aórtica leve-moderada asintomática (indicación no aprobada para EZE ni estatinas), recibieron EZE+simvastatina 40 mg o placebo durante 4 años. Como variable principal se utilizó una combinada de eventos cardiovasculares mayores. La combinación EZE+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.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (incidencia 1/1.000.000): en un único ensayo de 50 pacientes en tratamiento con estatinas y bajo dieta con/sin LDL-aféresis, la adición de EZE produjo una reducción adicional del 14% en el c-LDL comparado con una estatina a dosis altas en monoterapia²¹.

Sitosterolemia homocigótica: en un único ensayo de 8 semanas con 37 pacientes, EZE redujo los niveles de sitosterol en un 21% frente a un incremento del 4,0% con placebo²².

SEGURIDAD

En monoterapia, los acontecimientos adversos más descritos son infección respiratoria, trastornos musculosqueléticos, dolor de cabeza, dolor de espalda y trastornos gastrointestinales. Las elevaciones de CPK, ALT y AST fueron similares a placebo².

En terapia combinada con estatina, el perfil de seguridad es similar al de la estatina en monoterapia.

En el ensayo de mayor duración (4 años) publicado hasta el momento con EZE (SEAS)²⁰ se observa un aumento estadísticamente significativo en el número de cánceres y muertes por cáncer en el grupo de EZE+simvastatina respecto al grupo de placebo. El análisis de resultados intermedios de SHARP e IMPROVE-IT (actualmente en curso) no parecen confirmar esto; sin embargo, y mientras no se publiquen los datos completos de estos estudios a largo plazo, la incertidumbre sobre la seguridad de EZE continúa.

Advertencias y precauciones¹

- Elevaciones de las transaminasas (≥ 3 veces por encima del límite superior de la normalidad). Cuando se administre EZE con una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento.
- Riesgo de miopatía.
- 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 especiales¹

- Niños y adolescentes de 10-17 años: experiencia limitada.
- No se recomienda en insuficiencia hepática moderada o grave.

Interacciones¹

- Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina): EZE debe administrarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después.
- Fibratos: no se recomienda la administración conjunta con EZE.
- Ciclosporina: cuando se inicia el tratamiento con EZE, las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

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

La relación entre los valores de c-LDL y la morbilidad cardiovascular está demostrada pero es compleja, por lo que el tratamiento, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de la CAPV sobre el manejo de lípidos, debe guiarse por el riesgo coronario en preventión primaria y la presencia de enfermedad cardiovascular en preventión 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.

EZE, 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 carotidea. 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 morbilidad 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 EZE.

Por otra parte, la seguridad a largo plazo de EZE todavía plantea serias dudas que sería necesario despejar.

Por todo ello, la información disponible no permite hacer recomendaciones sobre el uso de EZE en un grupo determinado de pacientes.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE EZETIMIBA en:
<http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>