

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

Ezetimibe+Simvastatina

Novembre 2005

Ezetimibe + simvastatina

Indicazioni registrate

L'ezetimibe è un farmaco ipolipemizzante che agisce inibendo selettivamente l'assorbimento a livello dell'intestino tenue del colesterolo introdotto con la dieta o eliminato attraverso la bile.

In Italia è stata registrata (attraverso la procedura del mutuo riconoscimento a partenza dalla Germania) l'associazione di 10 mg di ezetimibe con 10, 20, 40, 80 mg di simvastatina con le seguenti indicazioni:

- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione;
- pazienti non controllati adeguatamente con una statina da sola;
- pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe;
- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]).

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria (e in particolare nei pazienti a rischio CV elevato o molto elevato) sia in prevenzione secondaria; l'effetto è più marcato per le dosi più elevate di farmaco somministrato. In alcune situazioni specifiche la statina viene associata ad un fibrato (solitamente quando si associa una ipertrigliceridemia clinicamente rilevante) o ad una resina (nelle forme di ipercolesterolemia familiare che non raggiungono il target con la sola statina).

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità:

Un RCT condotto per 12 settimane su 1528 pazienti ipercolesterolemici ha valutato l'efficacia di placebo, ezetimibe 10 mg da solo, simvastatina 10-20-40 o 80 mg o l'associazione di ezetimibe 10 mg a simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg. Si è evidenziato che l'associazione di ezetimibe e simvastatina si è dimostrata più efficace della statina da sola nel ridurre le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale, LDL e trigliceridi.

Un RCT condotto per 23 settimane su 710 pazienti con cardiopatia ischemica o un equivalente ischemico (secondo la definizione della LG ATPIII) e con LDL \geq 130 mg/dL ha confrontato l'associazione di ezetimibe/simvastatina 10/10, 10/20, 10/40 mg vs simvastatina da sola a dosi progressive iniziando da 20 mg, sulla riduzione del colesterolo LDL evidenziando una maggiore efficacia dell'associazione sulla statina da sola.

Un RCT condotto per 24 settimane su 788 pazienti ipercolesterolemici che non avevano raggiunto i livelli target di colesterolo LDL (secondo la LG ATPIII) ha confrontato l'associazione di ezetimibe/simvastatina 10/10 e 10/20, vs atorvastatina 10 mg raddoppiando ogni 6 settimane la dose di simvastatina dell'associazione e dell'atorvastatina; l'associazione di ezetimibe/simvastatina si è dimostrata più efficace dell'atorvastatina nel ridurre il colesterolo LDL.

In fine uno studio di dimensioni molto piccole eseguito su soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote ha confermato la maggiore efficacia dell'associazione rispetto alla simvastatina da sola nel ridurre il colesterolo LDL.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati e le interazioni tipiche delle statine non ne viene segnalato un aumento dell'incidenza con l'impiego dell'associazione.

L'efficacia di ezetimibe da solo o associato a simvastatina è stata dimostrata esclusivamente su esiti clinici surrogate, gli studi predisposti per dimostrarne l'efficacia su end-point clinicamente rilevanti quale morbilità e mortalità cardio-vascolare sono ancora in corso (studi: IMPROVE IT, SHARP e SEAS).

Conclusioni

In attesa dei risultati sugli esiti clinicamente rilevanti, l'associazione ezetimibe/simvastatina potrà contribuire a raggiungere i valori target di colesterolo totale e/o di colesterolo LDL nei pazienti con elevati valori di colesterolemia che non rispondono in modo sufficiente al trattamento con la statina somministrata da sola a dosi adeguate. La versione più recente della nota AIFA n° 13 stabilisce che la prescrizione di ezetimibe+simvastatina avvenga mediante piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, analogamente alle statine ad alto dosaggio. La CRF raccomanda l'inserimento della combinazione ezetimibe + simvastatina nel PTR 2005, per un uso limitato a pazienti con ipercolesterolemia elevata che non risponde in modo sufficiente al trattamento con la sola statina a dosi adeguate.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 novembre 2005