

EZETIMIBA / ATORVASTATINA

Hipercolesterolemia

2017; (8)
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-08>



NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Ezetimiba (DCI) / Atorvastina (DCI)	C10BA05- Agentes modificadores de los lípidos
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Atozet © (MSD), Orvatez (Rovi)	Comprimidos recubiertos con película de 10/20, 10/40 y 10/80 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Mayo, 2017	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- Ezetimiba/atorvastina es una nueva asociación a dosis fijas autorizada para el tratamiento de la hipercolesterolemia o hiperlipidemia en pacientes no adecuadamente controlados con estatina en monoterapia; y, en prevención cardiovascular en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria.
- Tres estudios mostraron la bioequivalencia de ezetimiba/atorvastina con la administración concomitante de los dos fármacos en comprimidos separados.
- Ezetimiba+atorvastatina administrados por separado produjo una reducción adicional del c-LDL con respecto a atorvastatina en monoterapia. No se dispone de datos de morbimortalidad cardiovascular.
- Su perfil de seguridad es similar al de la administración de sus dos componentes por separado.
- Cuando la monoterapia con estatina resulta insuficiente se recomienda priorizar el cambio a una estatina de mayor intensidad y/o el aumento de dosis, por lo que sólo se justificaría el uso de la presentación de mayor dosis en pacientes tratados previamente con los dos fármacos por separado.
- No se ha demostrado que la administración de la asociación de ezetimiba/atorvastatina a dosis fijas mejore el cumplimiento del tratamiento.
- La nueva asociación a dosis fijas ezetimiba/atorvastatina **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la hipercolesterolemia.



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Ezetimiba/atorvastatina: nueva asociación hipolipemiante sin resultados de morbimortalidad.

QUÉ ES

Ezetimiba/atorvastatina (EZ/AT) es una nueva asociación a dosis fijas de: ezetimiba (EZ), inhibidor de la absorción intestinal del colesterol; y atorvastatina (AT), inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa. Está indicada: en prevención cardiovascular (CV) en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo, tratados previamente con estatina o no tratados; en hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH), como tratamiento complementario a la dieta y pudiendo recibir otros tratamientos complementarios (aféresis de lipoproteínas); en hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta en pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola; y, en pacientes tratados previamente con estatina + EZ por separado (1).

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

El objetivo del tratamiento de las dislipemias es la prevención CV. En general se recomienda establecer el tratamiento según los niveles de c-LDL conjuntamente con la estimación del riesgo cardiovascular CV y la situación clínica de cada paciente. Cuando las medidas sobre el estilo de vida son insuficientes las estatinas son el tratamiento de elección (2-4). Las estatinas se clasifican según intensidad (Ver tabla 1). En caso de contraindicación o intolerancia a estatinas se recomienda: mantener las medidas no farmacológicas, suspender temporalmente su administración, reducir la dosis, probar régimen alternante o cambiar a otra estatina (según el riesgo CV). Otros medicamentos hipolipemiantes son: resinas de intercambio iónico (colestiramina), fibratos (gemfibrozilo y fenofibrato) y EZ, ninguno de éstos se ha evaluado en variables de morbimortalidad CV y las evidencias de su eficacia en la reducción del c-LDL son escasas; las recomendaciones sobre su utilización son variables, en general no se recomienda su uso en prevención primaria en caso de riesgo bajo-moderado; tampoco se recomienda su uso en combinación con estatinas (2-5). Ver algoritmo. El NICE plantea el uso de EZ en monoterapia o asociada a estatinas (a dosis bajas) en hipercolesterolemia familiar aterogénica en casos de intolerancia, contraindicación o ineficacia de las estatinas (5,6).



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

EZETIMIBA / ATORVASTATINA (EZ/AT) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	ATORVASTATINA (80 mg)	ESTATINA + COLESTIRAMINA	ESTATINA + FIBRATOS	EZ + AT	EZ / SIMVASTATINA
Eficacia	EZ/AT mayor reducción de c-LDL	Ausencia de ensayos comparativos	Ausencia de ensayos comparativos	Ausencia de ensayos comparativos	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	EZ/AT suma los posibles efectos adversos de EZ	Ausencia de ensayos comparativos	Ausencia de ensayos comparativos	Similar	Ausencia de ensayos comparativos
Pauta	Igual	Diferente Beneficios no demostrados.	Diferente Beneficios no demostrados.	Beneficios no demostrados.	Igual
Coste	EZ/AT más cara	EZ/AT más cara	EZ/AT más cara	Igual	EZ/AT más cara

EFICACIA

Tres estudios han mostrado la bioequivalencia de EZ/AT con la administración de sus componentes por separado (EZ+AT) (1,7). No se han realizado ensayos clínicos con la asociación a dosis fijas EZ/AT. Varios estudios han evaluado el efecto de EZ+AT, sobre el perfil lipídico, observándose amplio margen de variabilidad en los resultados; el análisis combinado de estos datos muestra que la adición de EZ al tratamiento con AT produce una reducción adicional aproximada de un 12% de los niveles de c-LDL (7,8).

No se dispone de resultados de EZ/AT en morbimortalidad CV. En un estudio prospectivo, aleatorizado, con diseño de no inferioridad: PRECISE-IVUS (9), EZ/AT fue más eficaz que AT en monoterapia en la reducción de la placa de ateroma coronaria (diferencia absoluta entre grupos: -1,54%), variable subrogada de la cual se desconoce su relación con la disminución de eventos CV.

En el estudio IMPROVE-IT (10) EZ+ simvastatina fue ligeramente más eficaz en la reducción de eventos CV que simvastatina en monoterapia (HR 0,936, IC95%: 0,89 a 0,99; NNT 50 en 7 años), a expensas de reducción de los infartos agudos de miocardio y sin diferencias en mortalidad. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a la combinación de EZ con AT u otras estatinas.

SEGURIDAD

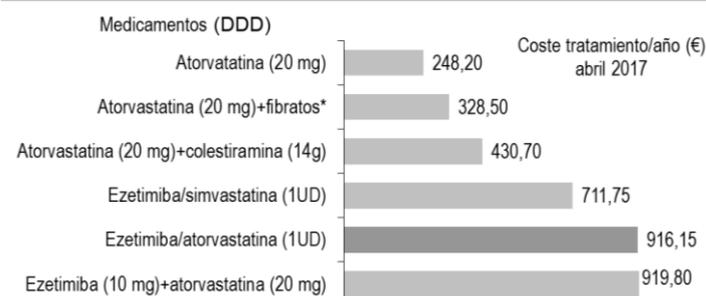
En los estudios se comunicaron con frecuencia migrales y diarrea; con poca frecuencia cefalea, trastornos gastrointestinales (distensión abdominal, flatulencia, náuseas), trastornos musculares (fatiga, debilidad, espasmos musculares) y elevación de las transaminasas hepáticas y creatinina, entre otros (1,7,8).

En general, EZ es bien tolerado, con efectos adversos leves y transitorios. AT cuenta con amplia experiencia de uso y perfil de seguridad conocido. En los estudios con EZ+AT no se detectaron nuevos efectos adversos, incremento de la toxicidad muscular ni de las alteraciones analíticas (1,7,8).

En un estudio denominado SEAS (11) la incidencia de cáncer fue mayor en el grupo tratado con EZ y simvastatina que en el grupo placebo, 105 casos (11,1%) vs. 70 casos (7,5%); los cánceres no fueron específicos de ninguna localización y no se relacionaron con el grado de descenso del c-LDL. No se observó aumento de la incidencia de cáncer en los resultados finales del estudio IMPROVE-IT (10) ni en el análisis de los datos intermedios de otros estudios con EZ: IMPROVE-IT (N =11.353 pacientes, seguimiento de dos años y medio) y SHARP (N =9.264 pacientes, seguimiento de un año) (12).

Tras su comercialización se han notificado casos de trombocitopenia, neuropatía periférica, pérdida de memoria, tos, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad e hipertensión (1).

COSTE



UD: Unidad de Dosificación; *: Coste medio de fibratos

Fuente de datos: Sistema de Información FARMA. Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No se ha evaluado el efecto de EZ/AT en la morbimortalidad CV, que es el objetivo del tratamiento de las dislipemias.

La adición de EZ al tratamiento con AT produjo una reducción adicional de ~12% en los niveles de c-LDL con respecto a la monoterapia con AT. No se ha evaluado frente a la combinación a dosis fijas EZ/simvastatina disponible con anterioridad, ni frente a otras combinaciones de estatinas con colestiramina o fibratos.

Cuando la monoterapia con estatina resulta insuficiente, las recomendaciones internacionales (3-5) priorizan el cambio a una estatina de mayor intensidad y/o el aumento de dosis, por lo que sólo la presentación EZ/AT **10/80 mg** podría considerarse una alternativa para pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico con AT 80 mg y en los previamente tratados con EZ y AT en preparados separados.

No existen evidencias de que EZ/AT mejore la adherencia con respecto a la administración en comprimidos separados (13).

Por todo lo anterior, la asociación a dosis fijas EZ/AT **no supone un avance en el tratamiento de la dislipemia.**

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Atozet® y Orvatez®. 2016.
- 2- Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the ESC and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
- 3- Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the ACC/AHA. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- 4- Lloyd-Jones DM et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125.
- 5- NICE. Lipid-modifying drugs. KTT3. 2017.
- 6- NICE. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. TAG 132. 2015.
- 7- AusPAR Ezetimibe / Atorvastatin. 2015.
- 8- Germany PAR Ezetimibe / Atorvastatin. BfArM; maig 2015.
- 9- Tsujita K et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):495-507.
- 10- Cannon CP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 11- Rossebø AB et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
- 12- Peto R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1357-66.
- 13- Bartlett LE et al. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):202-10.