



# NIFIC Breaking News

Regione  
Lombardia  
ASL Milano

a cura  
Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

## Notizia n° 2

**IMPROVE-IT: rivincita di ezetimibe e nuovo paradigma nell'approccio alla colesterolemia LDL? Non proprio**

In base ai dati sommarî forniti il 20 novembre nella presentazione via internet di IMPROVE-IT, si segnala quanto segue, con le necessarie **cautele, perché si tratta di dati non pubblicati, suscettibili di imprecisioni** da verificare.

**IMPROVE-IT** è una ricerca molto grande presentata il 20-11-14, finanziata da MSD, produttore di ezetimibe, effettuata su 18 mila pazienti (media 64 anni) con sindrome coronarica acuta, che hanno ricevuto dopo pochi giorni dal ricovero simvastatina da sola o simva+ezetimibe, seguiti in media per 6-7 anni. Il colesterolo LDL è stato ridotto a 70 mg/dl con simvastatina e a 54 mg/dl con simva+ezetimibe. Obiettivo primario: valutare i benefici di simva+eze vs simva da sola in pazienti post-sindrome coronarica acuta (SCA) da meno di dieci giorni, stabilizzati, nella riduzione di eventi CV maggiori: morte CV, infarto cardiaco, ictus, ricoveri per angina instabile, rivascolarizzazioni (>30 giorni dopo la randomizzazione). I risultati sono stati appena presentati con molta enfasi, nel modo che segue (di seguito sono anche riportate alcune slide-chiave della presentazione, consultabile per intero su internet):

“ Il gruppo con ezetimibe ha avuto una riduzione del 13% degli infarti, del 14% degli ictus (e del 22% degli ictus ischemici), con effetto ancor maggiore nei diabetici e nei soggetti  $\geq 65$  anni, dimostrando che si ottengono benefici aggiuntivi abbassando il colesterolo LDL ben sotto la soglia dei 70 mg/dl, finora raccomandata per gli infartuati.

IMPROVE-IT è il primo RCT a dimostrare il beneficio incrementale aggiungendo a una statina un principio attivo non statinico (ezetimibe).

Lo slogan che il principale ricercatore aveva coniato anni fa per il colesterolo(c) LDL “The lower the better” diventa oggi “The even lower the even better”. I risultati dovranno essere considerati nella riformulazione delle linee guida ”.

IMPROVE-IT segna un punto a favore di ezetimibe. Quanto riportato, però, è solo parte della storia: ecco gli stessi dati anticipati da IMPROVE-IT, ri-presentati come segue.



# NIFIC

# Breaking News

Regione  
Lombardia  
ASL Milano

a cura  
**Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

Con ezetimibe:

- gli infarti sono diminuiti, ma la **mortalità cardiovascolare** (CV) no, anzi è aumentata, sia pur molto lievemente e in misura non significativa
- gli eventi CV maggiori sommati tra loro (endpoint primario) si sono verificati nel 34,7% dei pazienti con sola simvastatina, nel 32,7% con simva+eze. In termini assoluti il 2% di eventi in meno non consente grandi entusiasmi, e significa che occorre trattare 50 pazienti ad alto rischio per 7 anni con ezetimibe per evitare a 1 paziente un evento CV maggiore
- il numero di diabetici da trattare è 18 per 7 anni per averne 1 con beneficio CV (NNT 18); ma nei non diabetici il numero sale a 167 (di cui 166 non avranno dunque benefici, nonostante diversi anni di terapia con ezetimibe)
- il numero di infartuati  $\geq 65$  anni da trattare per evitare un evento CV maggiore è 29, ma il numero sale a 111 negli infartuati  $< 65$  anni (110 dei quali, dunque, sarebbero trattati inutilmente per diversi anni) (NB: tuttavia l'analisi per sottogruppi in molti casi, e per gli anziani in particolare, non esclude che questa apparente discrepanza rispetto ai pazienti  $< 65$  anni sia dovuta al caso)
- se gli ictus totali sono diminuiti del 14% e quelli ischemici del 22%, può significare che gli **ictus emorragici** (di solito meno frequenti ma più gravi) non si sono ridotti, o persino che potrebbero essere in qualche misura aumentati
- le malattie coronariche sono diminuite di un non significativo 4% (5,8% con simva-, 5,7% con simva+eze), ma le **angine instabili** sono aumentate di un non significativo 6% (1,9% con simva-, 2,1% con simva+eze)
- nel gruppo sola simva- si è avuto il 27% di aumenti di dose fino a 80 mg (dosaggio raggiunto solo nel 6% dei casi con simva+eze), ed è dimostrato che tale alta dose di simva- aumenta in modo sproporzionato alcuni effetti avversi (*RCT SEARCH, Lancet 2010;376:1658*)
- le **interruzioni** nell'assunzione del farmaco assegnato sono state elevate: **42%** in entrambi i gruppi. Quante di queste saranno state motivate da effetti avversi, ad es. la percezione di problemi motori? Un elegante RCT (*Golomb BA et al. Ann Intern Med 2012;172:1180*) ha dimostrato con simva- (e altre statine) **riduzione dell'energia** e **aumento della fatica durante l'esercizio** in gruppi più vulnerabili come donne e anziani



# NIFIC

# Breaking News

Regione  
Lombardia  
ASL Milano

a cura  
**Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

- se un intervento aggressivo è ammissibile per pazienti infartuati, lo stesso non vale in prevenzione primaria, anche perché è **dubbia la sicurezza a lungo termine di riduzioni così estreme** di colesterolo, ad es. sullo stato cognitivo (il pPDTA di Milano sulla demenza, dopo revisione degli studi reperiti, recita: “gli studi che considerano la colesterolemia in età avanzata non trovano differenze significative, ma anzi un'alta colesterolemia mostra una tendenza protettiva dall'Alzheimer”). Anche per la mortalità totale è dubbio se nei grandi anziani un cLDL piuttosto elevato abbia un significato prognostico sfavorevole come negli adulti e soggetti di mezz'età: varie osservazioni lascerebbero addirittura pensare il contrario
- comunque anche in IMPROVE-IT la **mortalità totale** con ezetimibe **non** si è ridotta. In verità, dalla seconda slide sottoriportata non si capisce se si sia un poco ridotta (HR 0,99), o sia anzi **lievemente aumentata** (tassi di mortalità dichiarati a 7 anni: 15,3% con sola simva-, 15,4% con simva+eze), benché sempre in misura lieve e non significativa, come finora successo negli altri RCT con simva+ezetimibe:

UK-HARP (2006): **+3 morti** (vs simvastatina da sola)

ENHANCE (2008): **+1 morto** (“ “ “ “ )

West (2011): **+0,1 “** (“ “ “ “ )

SEAS (2008): **+5 morti** (vs placebo)

SHARP (2011): **+26 morti** (vs placebo) (+20 morti se “pesati” x denominat. non identici).

Pur con differenze non significative, il fatto che simva+eze avesse avuto per cinque volte qualche morto più del placebo si potrebbe paragonare al lancio in aria per cinque volte di una moneta, che ricada sempre con “testa”. La probabilità che ciò accada per puro effetto del caso è pari a  $0,5^5$ , cioè pari circa al 3%. Se anche in IMPROVE-IT il gruppo con ezetimibe avesse qualche morto in più, le probabilità che, nell'insieme della serie, ciò sia dovuto al caso scenderebbero circa all'1,6%. Se invece in IMPROVE-IT per la prima volta simva+eze avesse qualche morto in meno, le probabilità su sei “lanci” di avere per caso 5 testa e 1 croce sarebbero del 9,3% (NB: l'esempio è solo a scopo didattico, e andrebbe adattato ai valori di p effettivamente riscontrati).

- sarà anche importante conoscere il dato dell'**insieme degli effetti avversi gravi** (SAEs), che includono gli eventi CV maggiori, ma anche **altri** eventi



# NIFIC

# Breaking News

Regione  
Lombardia  
ASL Milano

a cura  
**Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

gravi, cioè tutti quelli che abbiano determinato morte, ricoveri prolungati e disabilità permanente (e non solo quelli che i ricercatori ritengono di attribuire ai farmaci assegnati). Se simva+eze riducono eventi CV senza aumentarne altri, l'insieme dei SAEs si riduce; se ciò non accade significa che altri SAEs aumentano. In effetti quanto riscontrato nei primi RCT, che usavano pubblicare i SAEs (AFCAPS/TextCAPS con lovastatina e PROSPER con pravastatina) i SAEs totali non si sono ridotti.

Il NIFIC è come sempre disponibile a mostrare per intero tutte le ricerche citate e a controbilanciare un'informazione oggi a senso unico: poi gli interessati potranno decidere in modo **consapevole**, come richiede anche la legge, se nello specifico integrare la propria terapia con ezetimibe, o se puntare su alternative.

Tra queste, se l'obiettivo fosse abbassare il cLDL, si segnala che una sufficiente adesione alla dieta "portfolio" (descritta nella *Pillola* di educazione sanitaria n. 24) ha dimostrato in vari RCT di ridurre il colesterolo LDL del 30% circa (ben più di ezetimibe). Inoltre oggi il grande RCT PREDIMED (*Estruch R et al. N Engl J Med 2013;368:1279*) ha dimostrato che in soggetti ad alto rischio CV che già seguono una dieta con pochi cibi animali e molti vegetali, che include anche:

- 5 porzioni al giorno o più di frutta e verdura
- e pesce e legumi almeno tre volte/settimana

l'aggiunta di **4 cucchiaini al giorno di olio d'oliva extravergine** o

di **30 g al giorno di frutta secca in guscio (noci, mandorle e nocciole)**

ha **ridotto infarti, ictus o morti CV** di un **ulteriore 30%**. E con questi cibi la mortalità totale ha teso a ridursi (-18% con l'olio ev, -3% con le noci, che però hanno ridotto gli ictus di un eccellente 46%).

Qualcuno potrebbe obiettare che in PREDIMED i pazienti erano ad altro rischio CV (per quasi metà diabetici) ma senza eventi CV all'arruolamento, com'era invece in IMPROVE-IT. Ma allora si consideri il follow-up degli enormi studi di coorte di sanitari USA, riconosciuti di elevato livello metodologico. Infatti è stato da poco pubblicato il follow-up di 32 anni del Nurses' Health Study su infermiere USA e di 22 anni sul Health Professionals Follow-Up su sanitari maschi (*Li, Willett et al, BMJ 2014;348:g2659*). Chi ha avuto un infarto e adottato successivamente una dieta ricca di **fibra alimentare** (+11,6 g, soprattutto da cereali integrali) ha ridotto in



# NIFIC Breaking News

Regione  
Lombardia  
ASL Milano

a cura  
**Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

modo significativo la mortalità totale del 31% e quella CV del 35% rispetto a chi ha addirittura un poco ridotto il consumo di fibra.

Qualcuno dirà che questi studi di coorte, per quanto eccellenti e in grado di correggere per tutti i principali fattori di confondimento noti, oltre che finanziati dalla Sanità pubblica e con autori senza conflitti di interesse, non raggiungono il grado di validità di un RCT come IMPROVE-IT (per altro con sponsor commerciale e autori con vaste relazioni finanziarie con i produttori di ipolipemizzanti). Ma in attesa che una Sanità pubblica in crisi trovi le risorse e la lungimiranza per fare su infartuati altri grandi RCT come PREDIMED, o in attesa che simili RCT li sponsorizzi l'industria farmaceutica (probabilmente mai), l'importante è che l'insieme di queste informazioni sia messo a disposizione dei clinici e dei pazienti, che hanno un legittimo interesse a operare scelte ben informate.

In conclusione, tornando a ezetimibe, si ritengono premature rilevanti modifiche nelle raccomandazioni operative per la pratica clinica, perché i dati per ora appaiono contraddittori.

Qualcuno potrebbe domandarsi perché questa news esca ora, senza attendere la pubblicazione dei dati effettivi su una rivista di livello internazionale. In realtà questa è solo una prima risposta, neppure tanto tempestiva, al lancio internazionale e capillare, effettuato da autori e sponsor di IMPROVE-IT, di informazioni basate su dati non ancora sottoposti al vaglio di una peer review e non pubblicati in modo ufficiale. L'argomento andrà comunque ripreso quando si disporrà delle informazioni ufficiali definitive.

Il Direttore Servizio Educazione  
all'Appropriatezza ed EBM e NIFIC  
Dott. Alberto Donzelli

PS: ma almeno IMPROVE-IT ha confermato la *teoria dei target*, cioè che – ai fini degli eventi CV (non necessariamente degli eventi *totali*) – più si abbassa il cLDL meglio è? In pratica, ha confermato che un cLDL <55 mg/dl sia il *nuovo target* cui puntare nell'infartuato?

Può darsi che sia così, ma a rigore neppure questo è dimostrato, dato che IMPROVE-IT (come gli altri grandi RCT su ipolipemizzanti) ha randomizzato l'assegnazione a *farmaci*, non a *soglie*. Quindi, come spiegato dalle recenti Linee Guida USA che hanno preso le distanze dalla "teoria dei target", è solo un'ipotesi, non una dimostrazione, che il beneficio CV sia legato a tali soglie. A questa nota metodologica si aggiunge comunque la preoccupazione per possibili effetti avversi a lungo termine con riduzioni così estreme di una sostanza essenziale come il colesterolo: ciò consiglia grande prudenza, soprattutto in contesti di prevenzione primaria.



# NIFIC

# Breaking News

Regione Lombardia  
ASL Milano

a cura  
Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

## Study Metrics

	Simva (N=9077)	EZ/Simva (N=9067)
Uptitration to Simva 80mg, %	27	6
Premature study drug D/C, %	42	42
Median follow-up, yrs	6.0	5.9
Withdraw consent w/o vital status, %/yr	0.6	0.6
Lost to follow-up, %/yr	0.10	0.09
Follow up for primary endpoint, %	91	91
Follow up for survival, %	97	97

Total primary endpoint events = 5314

→ Total patient-years clinical follow-up = 97,822

Total patient-years follow-up for survival = 104,135



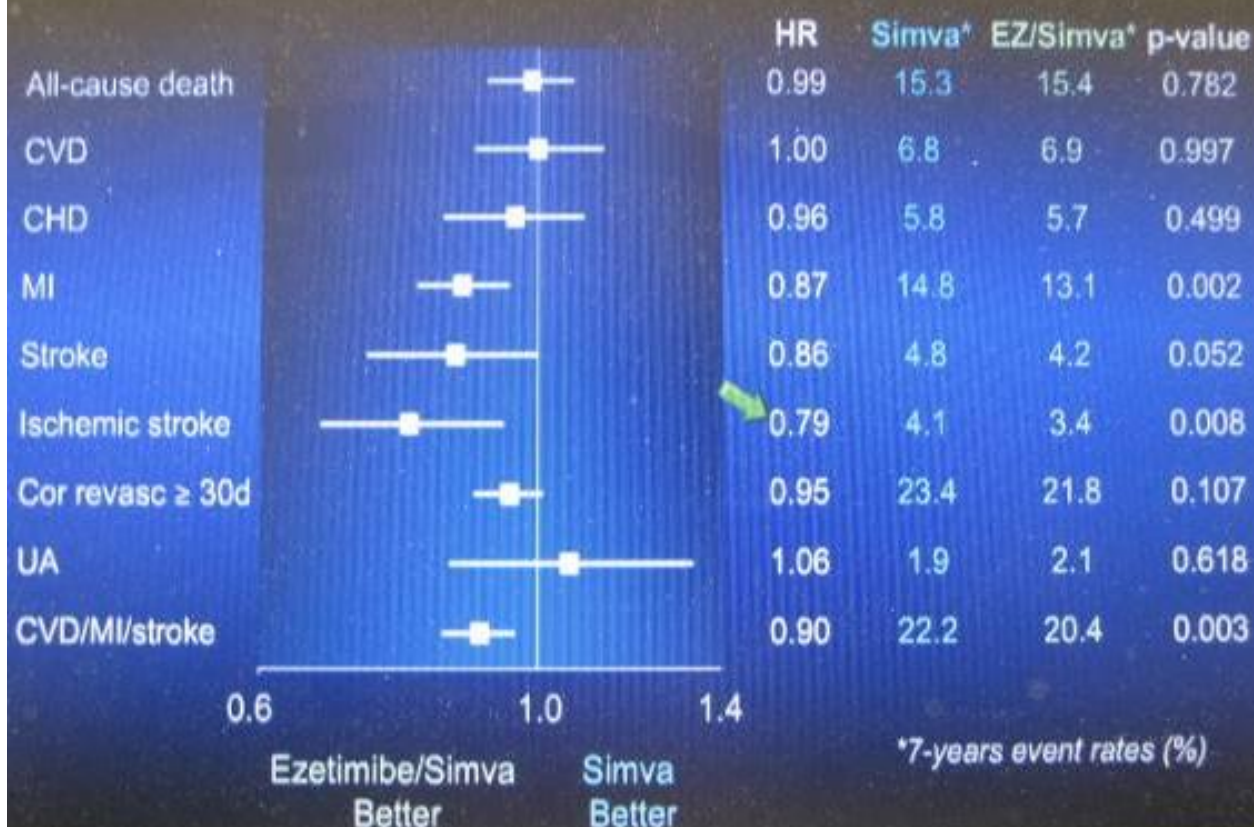
# NIFIC

## Breaking News

Regione Lombardia  
ASL Milano

a cura  
Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

### Individual Cardiovascular Endpoints and CVD/MI/Stroke





# NIFIC

# Breaking News

Regione Lombardia  
ASL Milano

a cura  
Nucleo di Informazione Farmaceutica  
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

