

---

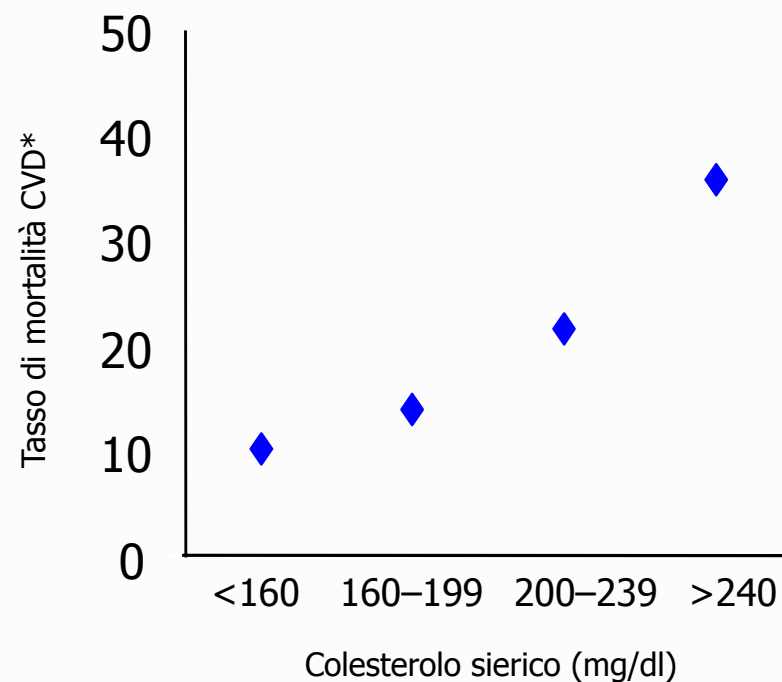
***La doppia inibizione  
oltre il limite delle statine***

# L'ipercolesterolemia è un fattore di rischio cardiovascolare

**Associato  
con aumentato rischio di:**

- *Malattia coronarica*
- *Reinfarto*
- *Mortalità CVD*
  - *per tutte le cause*
  - *CHD*
  - *Stroke*

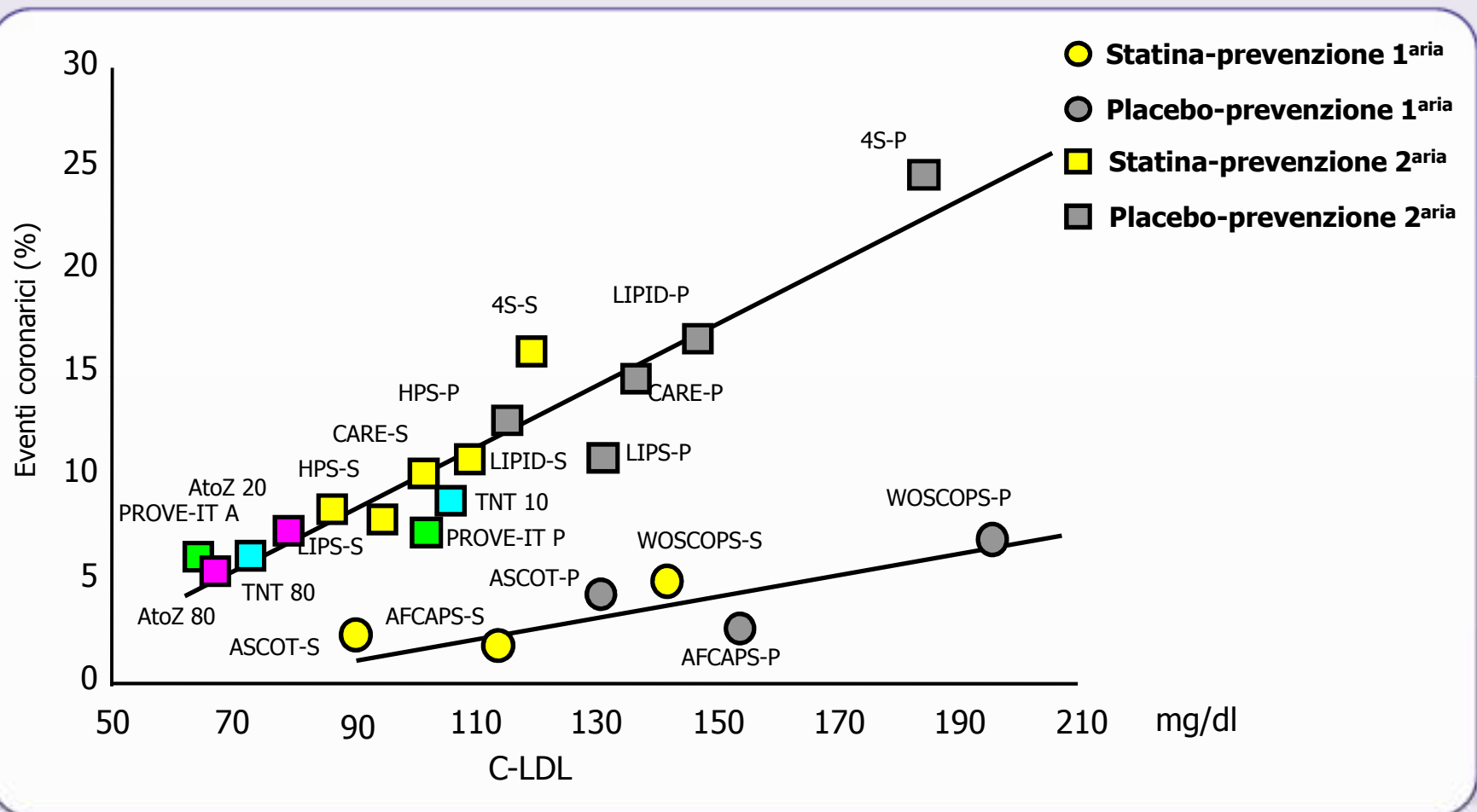
*Multiple Risk Factor Intervention Trial (n=350.977)*



\*tasso di mortalità grezzo (per 10,000 persone anno)

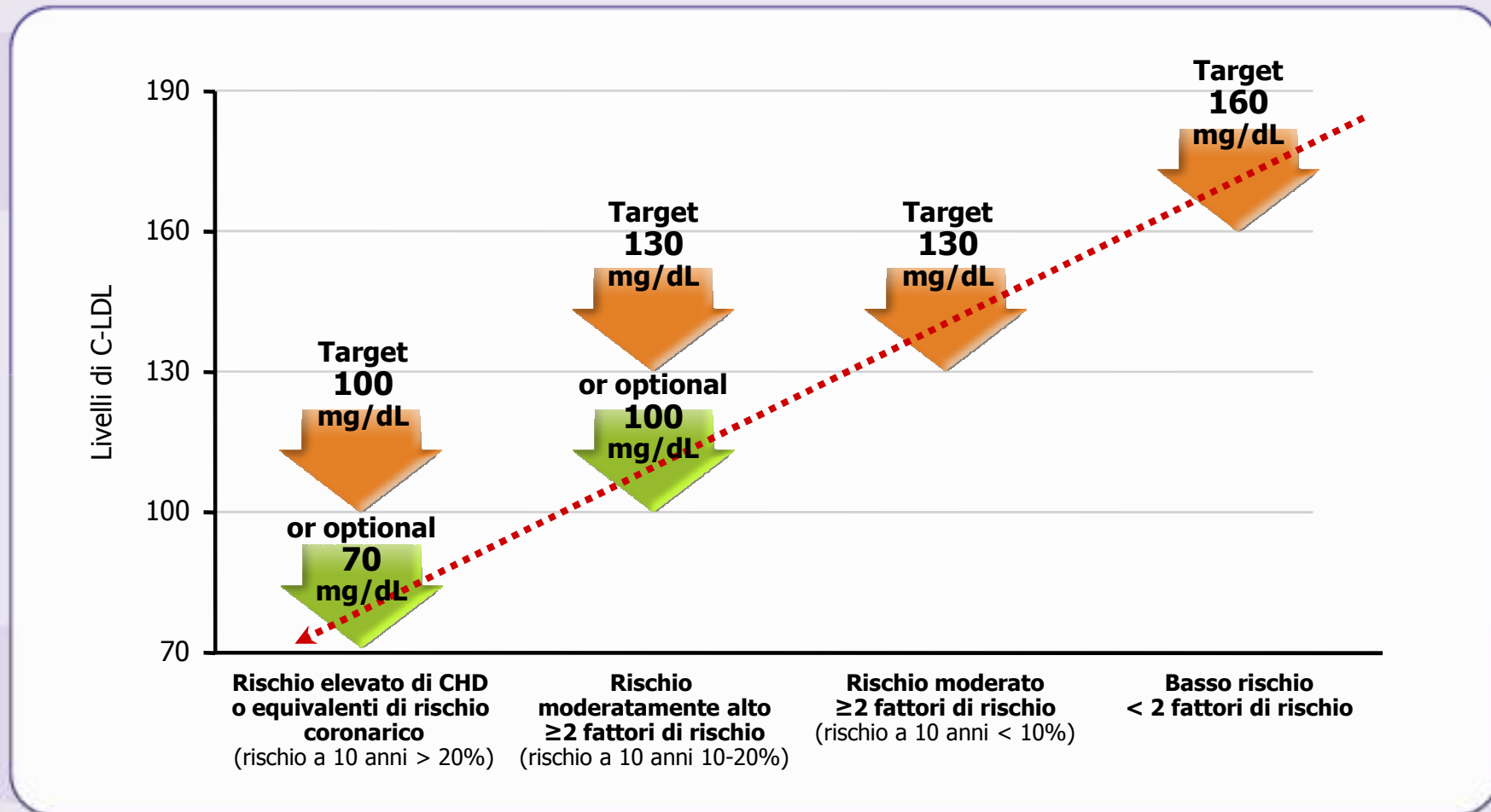


# LDL e rischio coronarico negli studi clinici di riduzione dell'iperlipidemia



Adattato da Ballantyne CM. Am J Cardiol 1998; 82 (9A): 3Q-12Q; O'Keefe JH et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2142-2146.

# The lower the better – ATP III aggiorna gli obiettivi di C-LDL nel 2004



***Le Linee Guida NCEP ATP III sono recepite  
anche da AHA e ACC (2006)***

**AHA/ACC Guideline**

**AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention  
for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic  
Vascular Disease: 2006 Update**

*Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute*

Sidney C. Smith, Jr, MD; Jerilyn Allen, RN, ScD; Steven N. Blair, PhD; Robert O. Bonow, MD;  
Lawrence M. Brass, MD\*; Gregg C. Fonarow, MD; Scott M. Grundy, MD, PhD; Loren Hiratzka, MD;  
Daniel Jones, MD; Harlan M. Krumholz, MD; Lori Mosca, MD, PhD, MPH; Richard C. Pasternak, MD\*;  
Thomas Pearson, MD, MPH, PhD; Marc A. Pfeffer, MD, PhD; Kathryn A. Taubert, PhD



## *Linee guida AHA e ACC 2006*

Le recenti Linee Guida AHA/ACC (Circulation, 2006) ribadiscono gli obiettivi terapeutici delle Linee Guida NCEP ATP III (Circulation 2004):

### **Per i pazienti ad alto rischio**

(CHD=coronaropatia; manifestazioni cliniche di ATS)

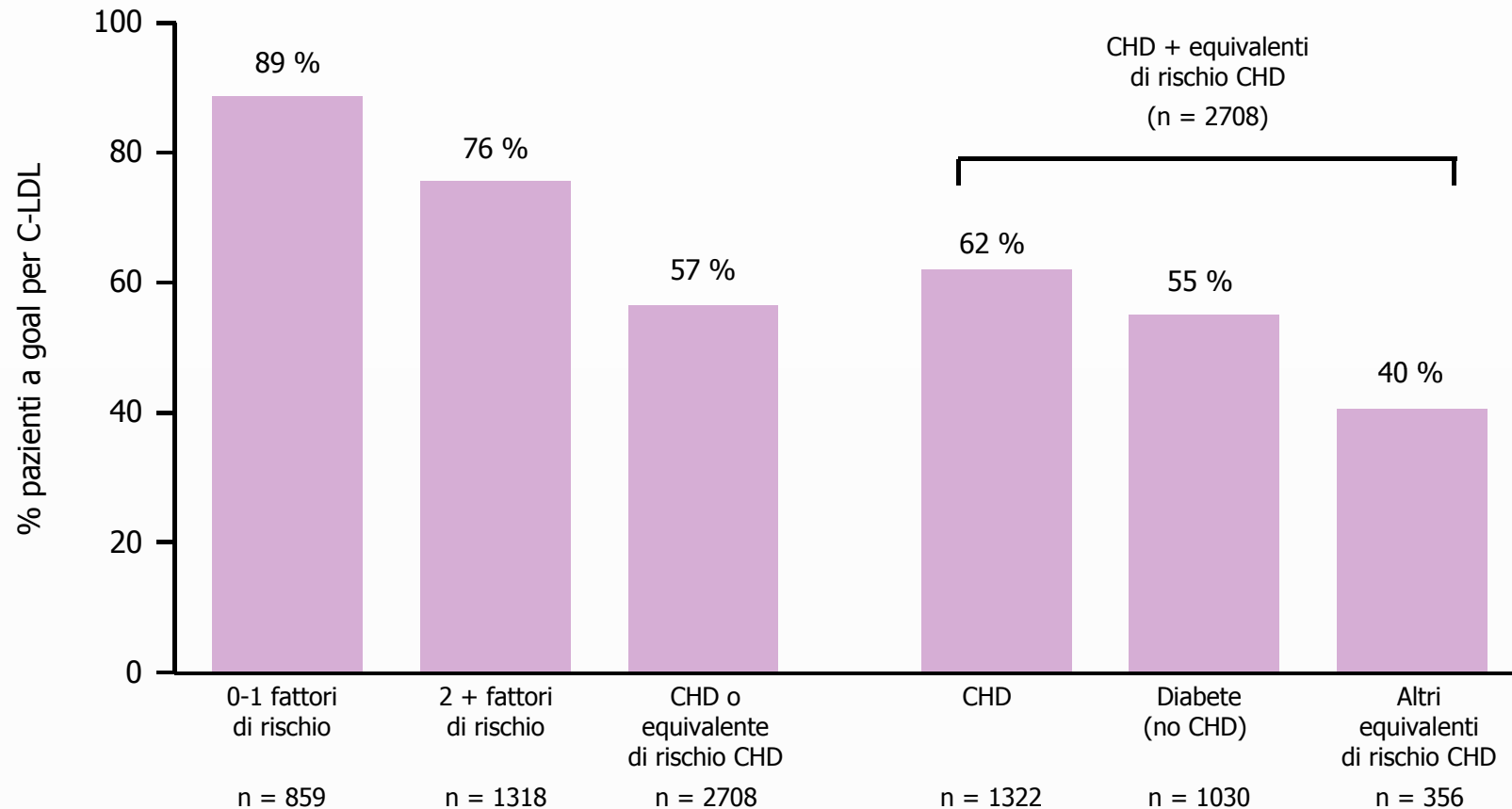
**obiettivo raccomandato: C-LDL < 100 mg/dl**

**obiettivo ragionevole: C-LDL < 70 mg/dl**

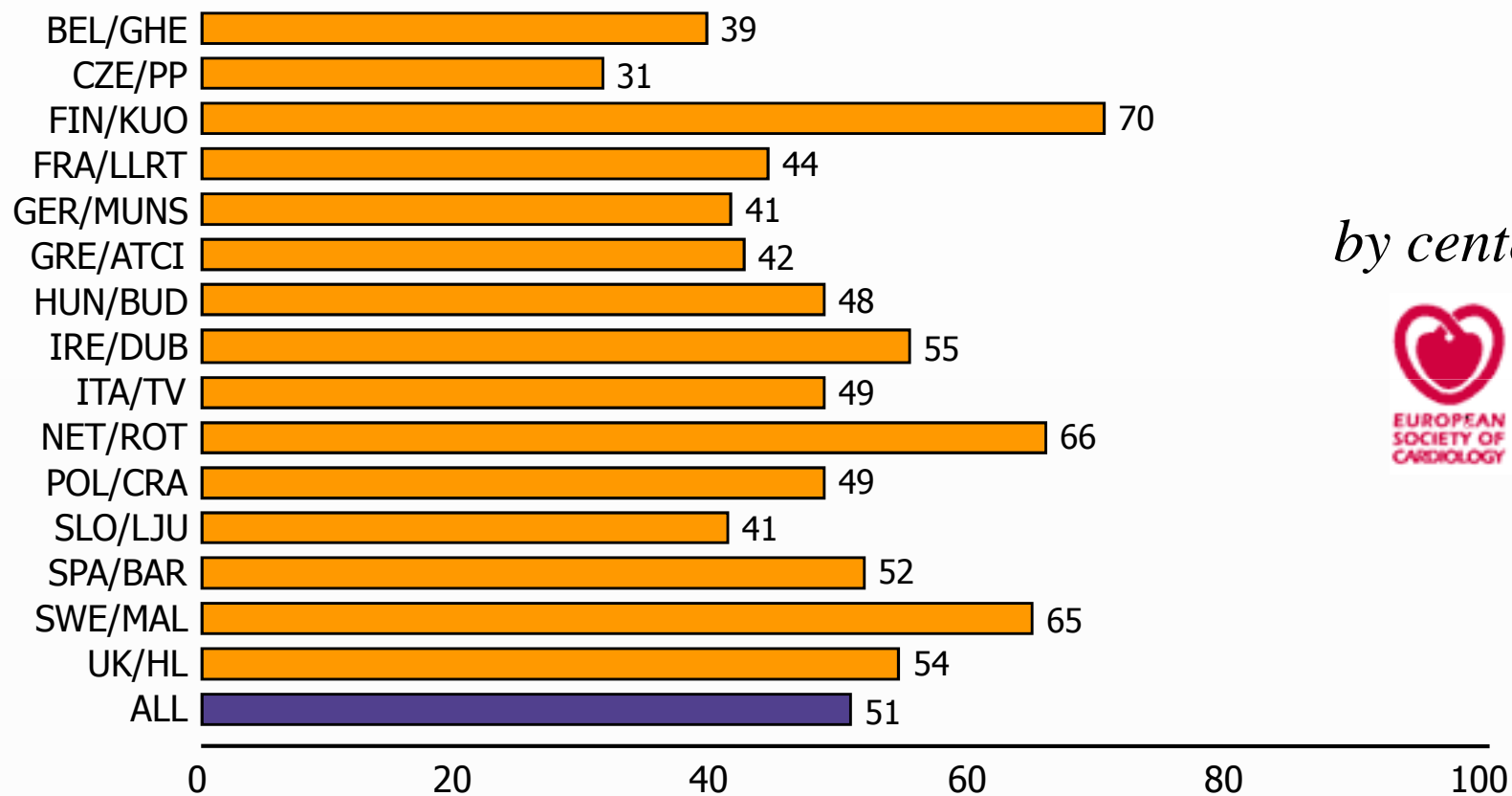
**(anche con farmaci in combinazione)**



## ***Il trattamento spesso non raggiunge gli obiettivi di C-LDL fissati dall'ATP-III***



# ***EUROASPIRE II: solo il 51% dei pazienti in terapia ipocolesterolemizzante raggiunge l'obiettivo\****



*by center*

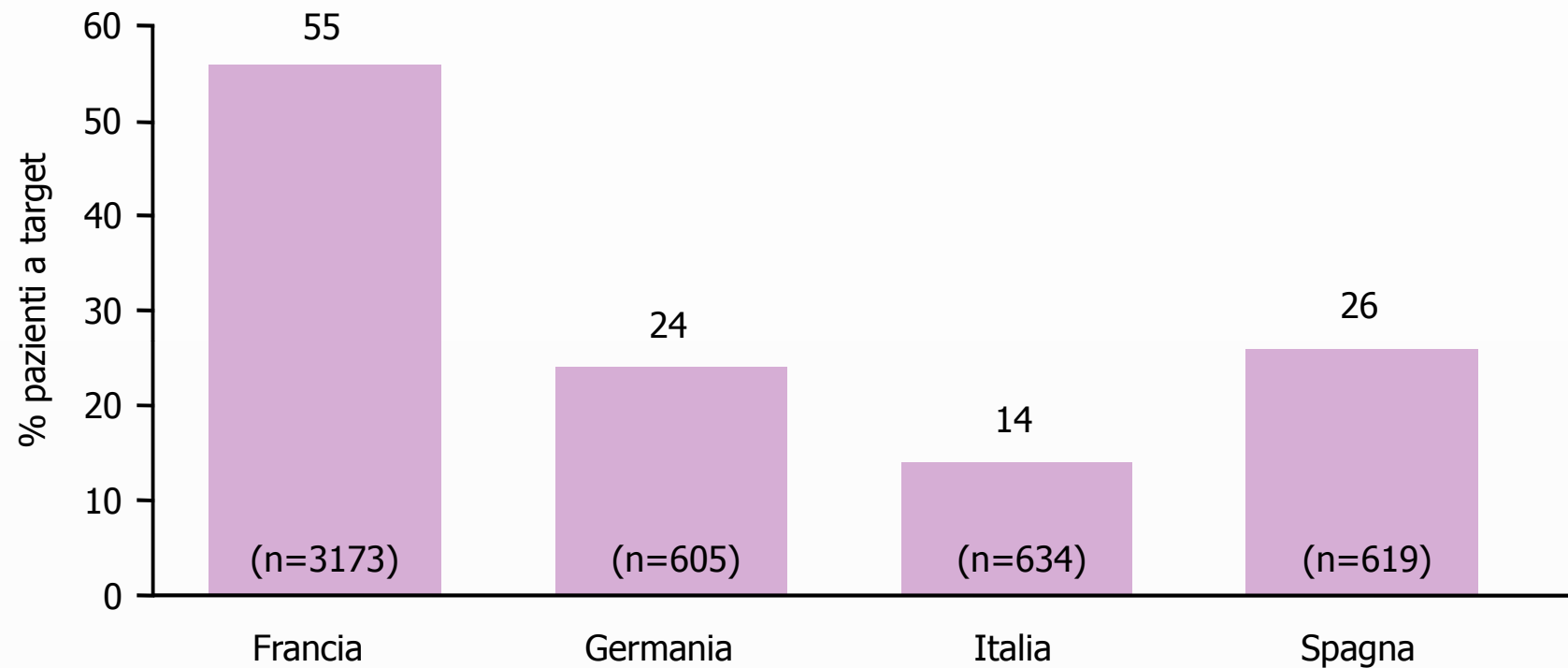


\* colesterolo totale < 5 mmol/l (190 mg/dl)

% di pazienti a goal



## ***Cholesterol Goal Attainment in the Real World: lo studio REALITY - Raggiungimento obiettivo C-LDL\****

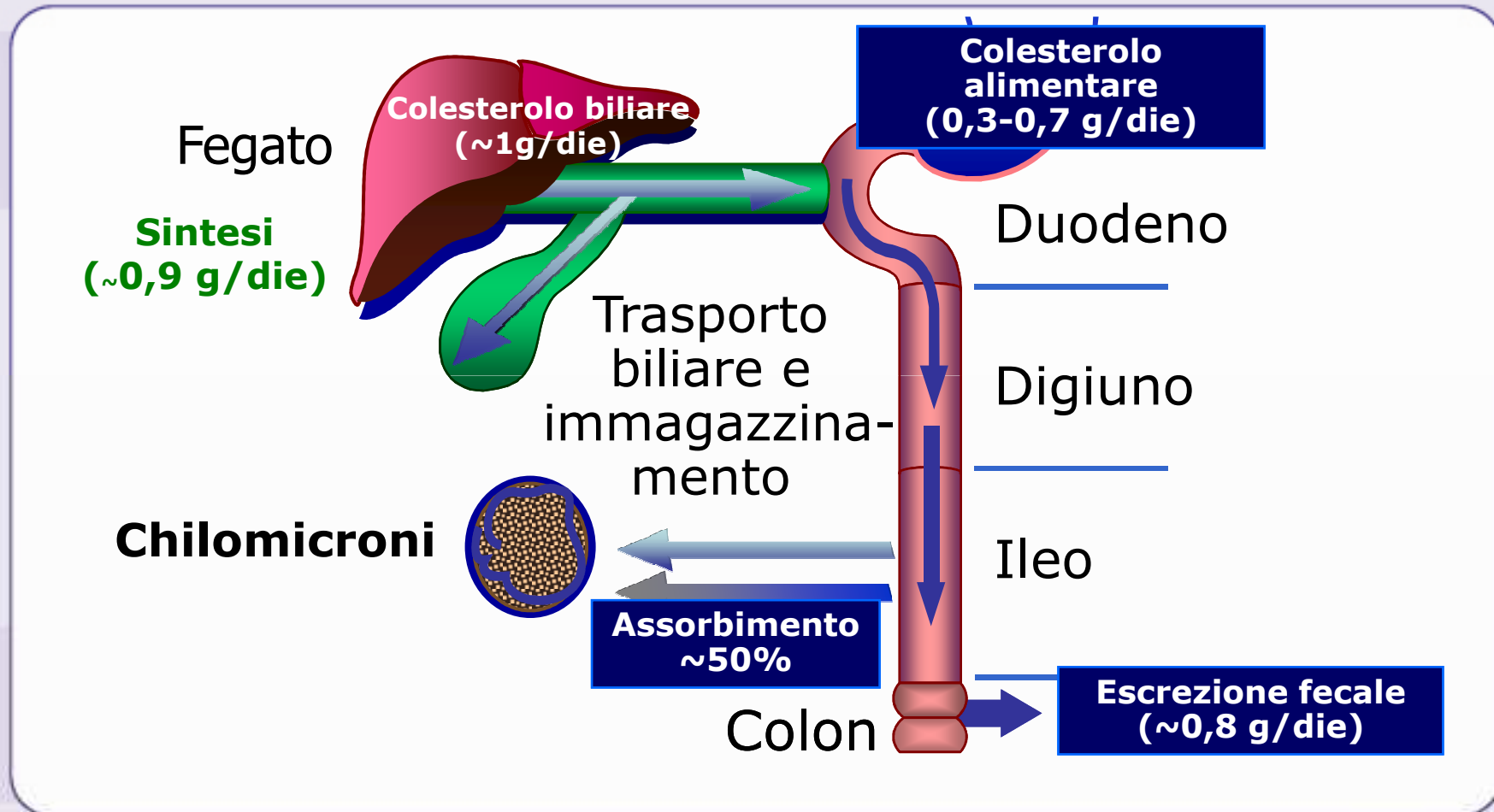


Percentuali di pazienti in terapia ipolipemizzante che hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico per C-LDL stabilito dalle Linee Guida: dati ricavati retrospettivamente.

\*C-LDL goal <100 mg/dl (<2,6 mmol/L) secondo le Linee Guida NCEP Adult Treatment Panel III (ATP III)

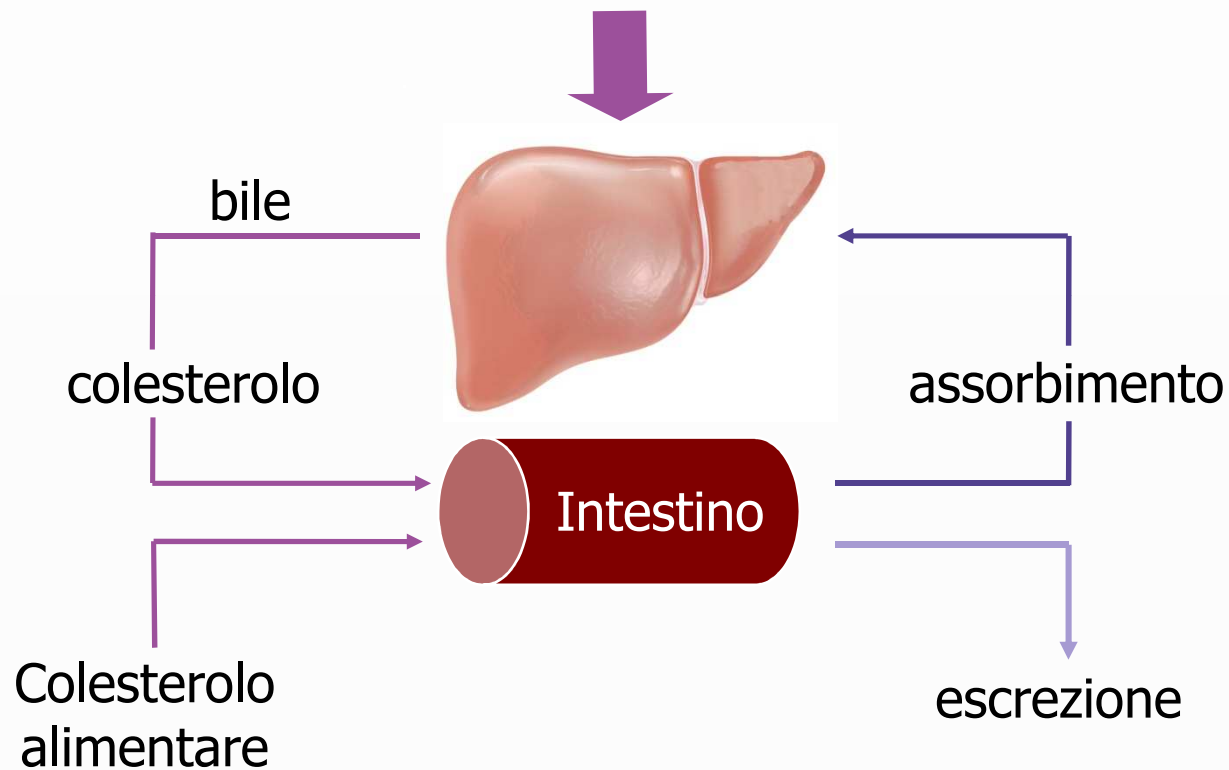


## Colesterolo biliare e alimentare

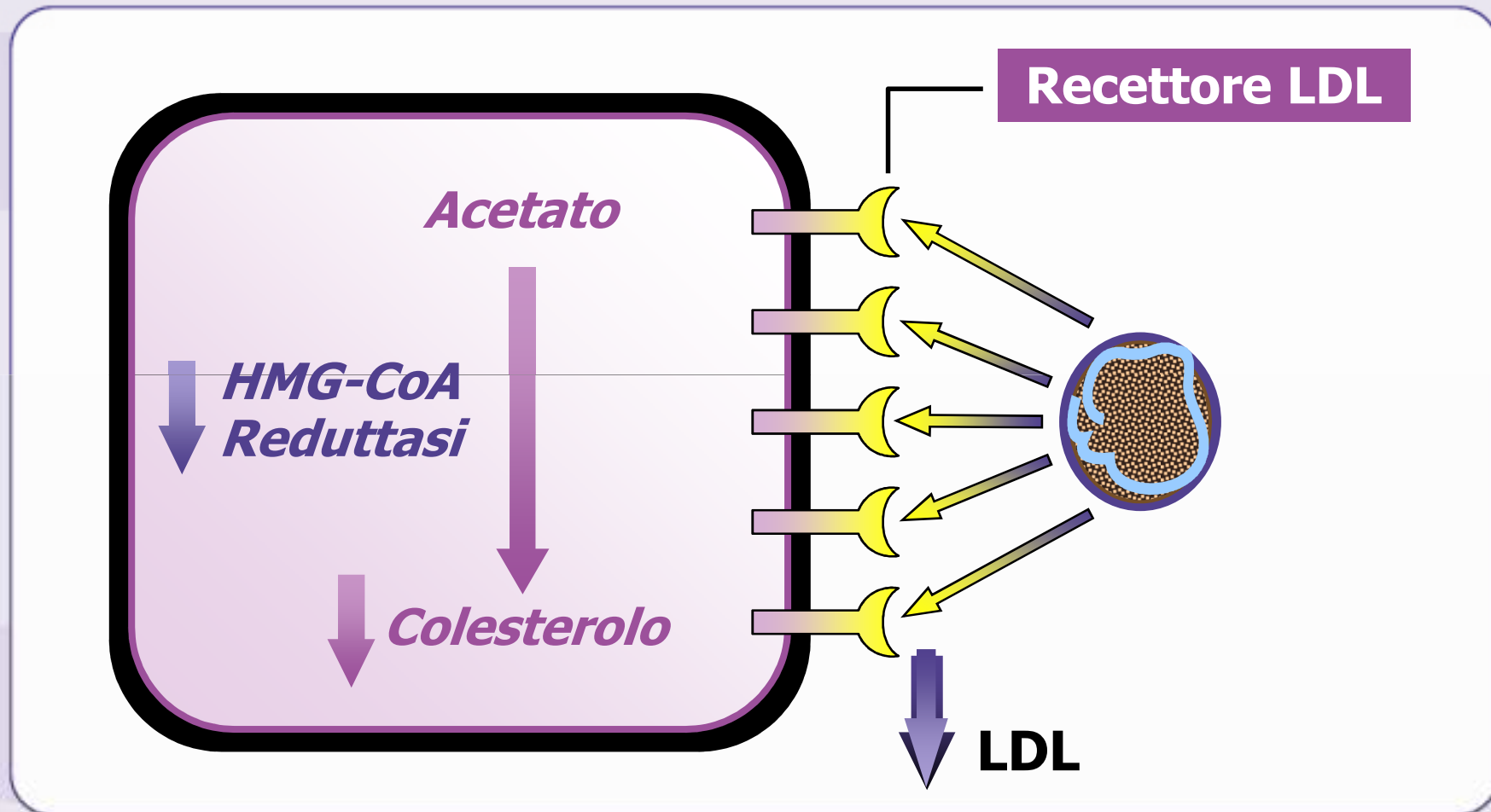


## *Sintesi del colesterolo: statine*

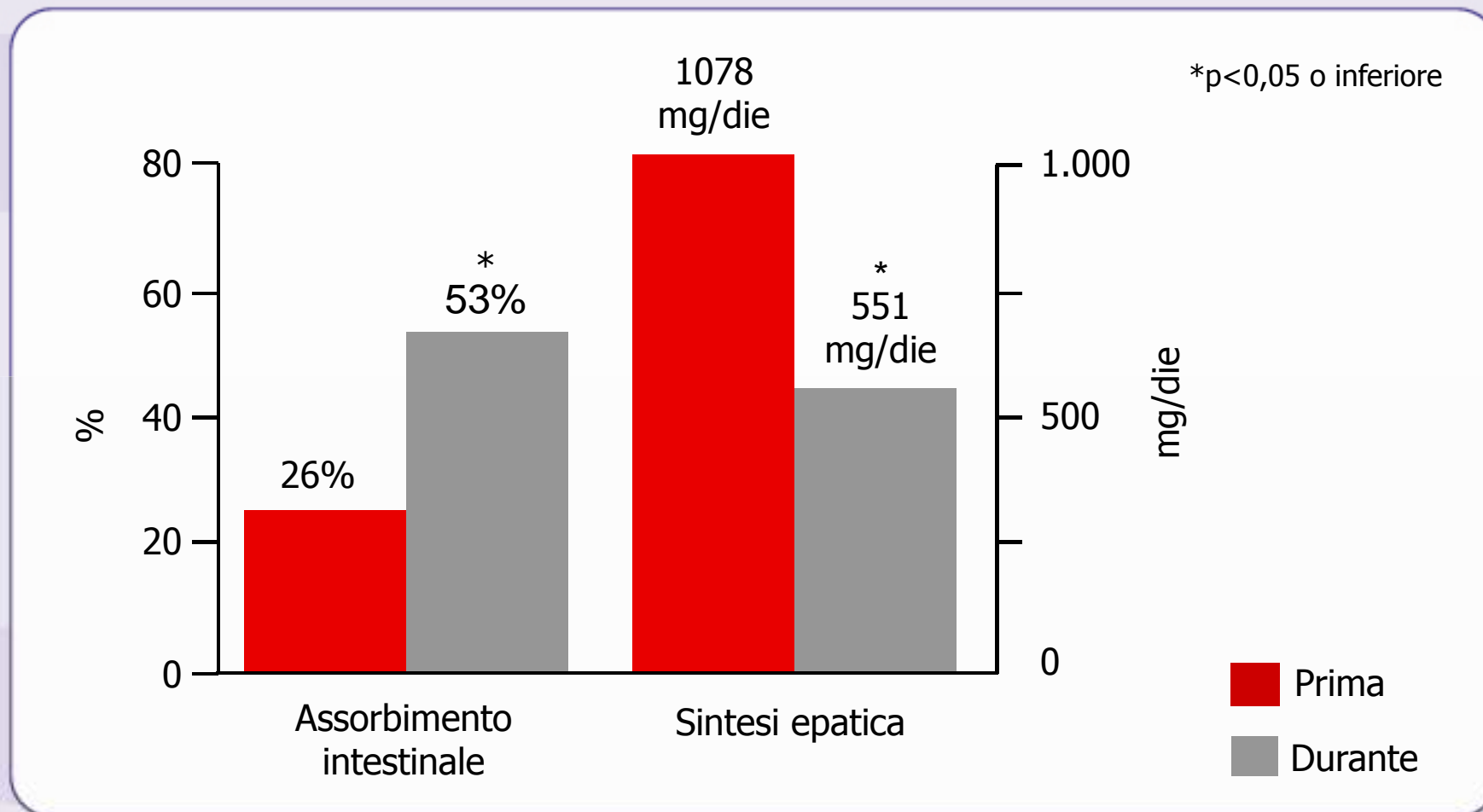
### **Statine: riduzione della sintesi del colesterolo**



## Statine: meccanismo di inibizione

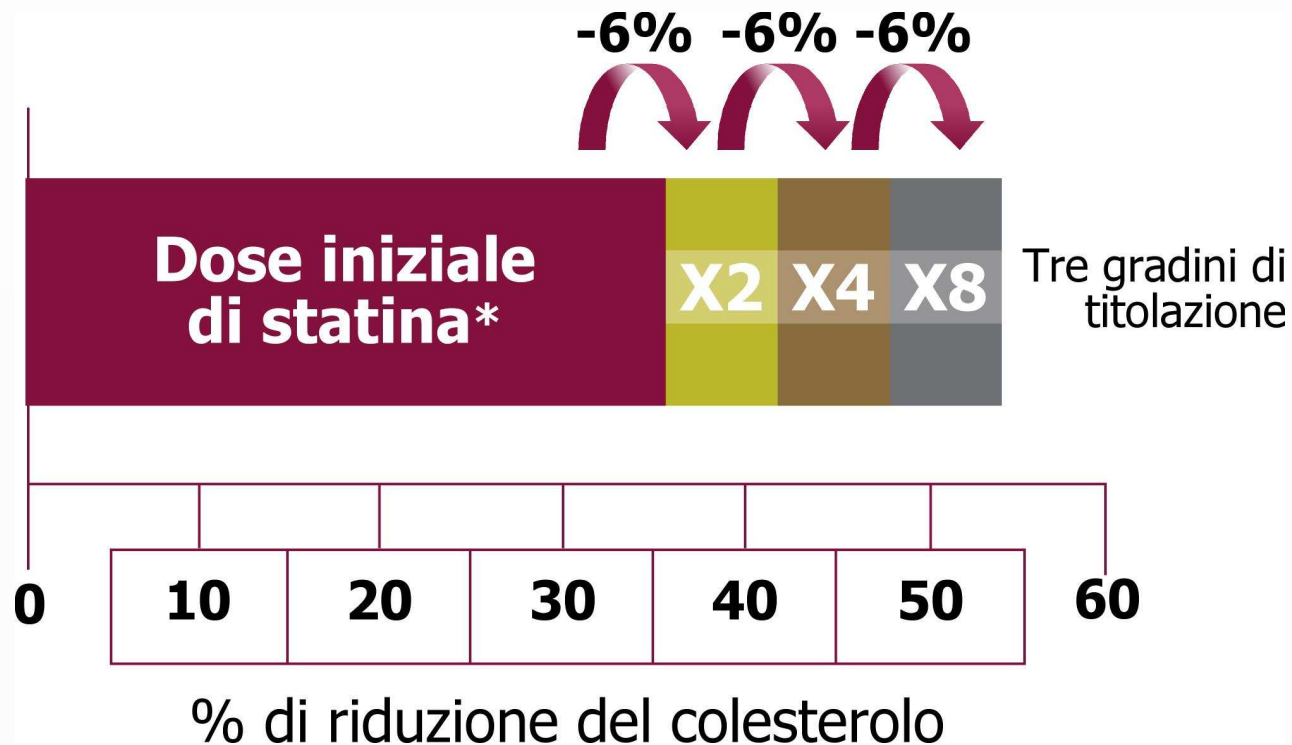


## Metabolismo del colesterolo durante terapia con statina



# Perché i pazienti non raggiungono gli obiettivi prefissati del trattamento?

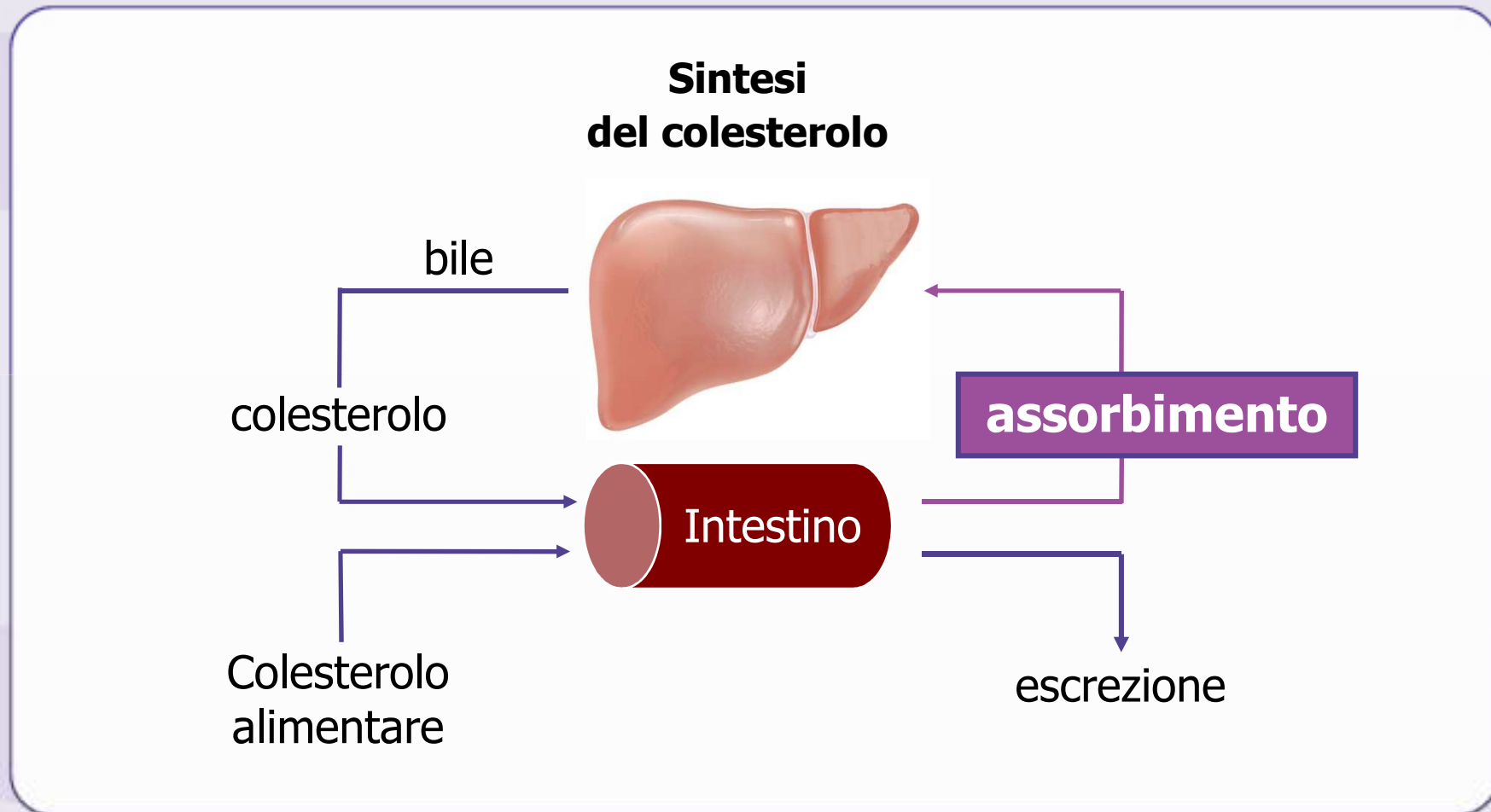
Effetto della terapia con statine sui livelli di C-LDL: "La regola del 6"



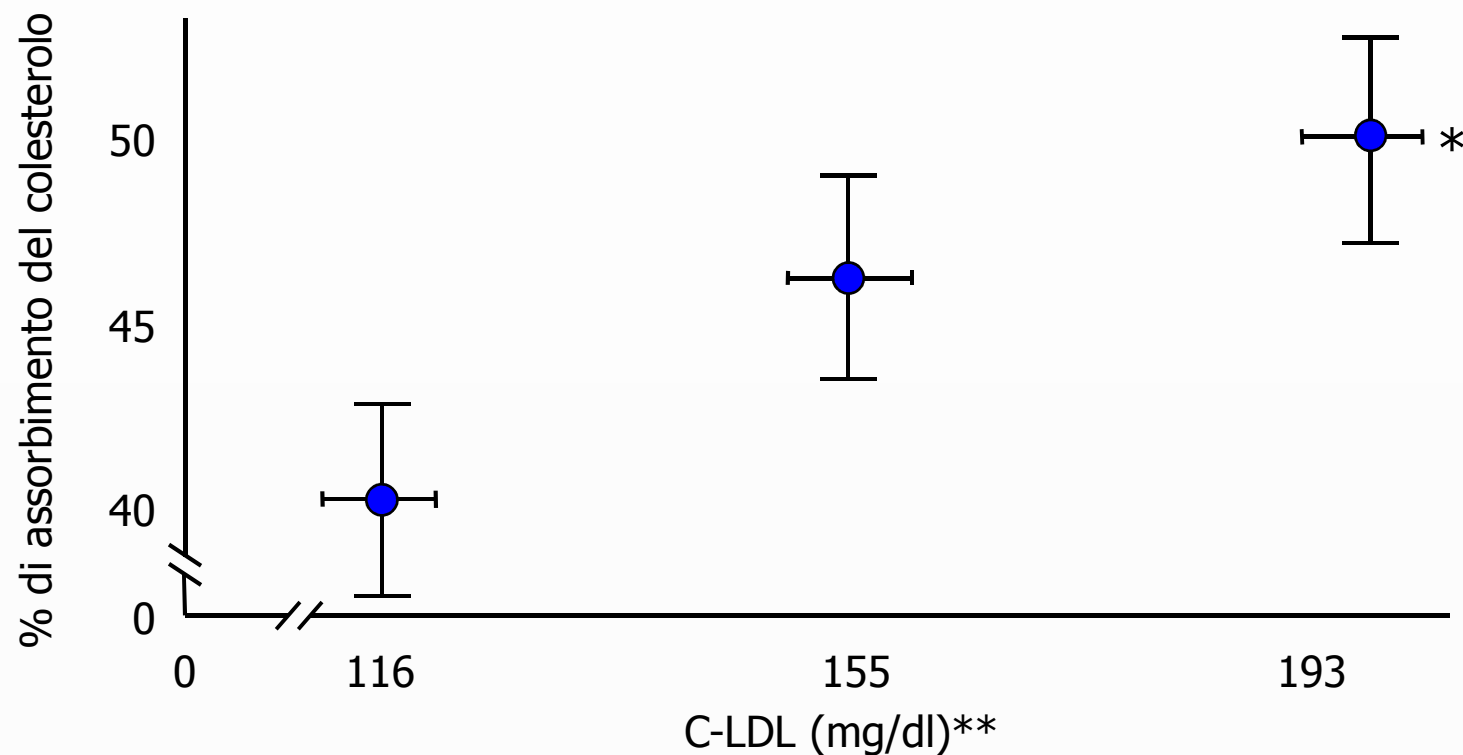
\* Per es atorvastatina 10 mg o simvastatina 20 mg



## Metabolismo del colesterolo: assorbimento



## *L'assorbimento del colesterolo correla con il C-LDL plasmatico*



C-LDL = low-density lipoprotein cholesterol

\* $p < 0,02$  vs. decile più basso; \*\*il numero di soggetti in ciascun gruppo è 14



*2004: una importante scoperta*

---

**Science** magazine

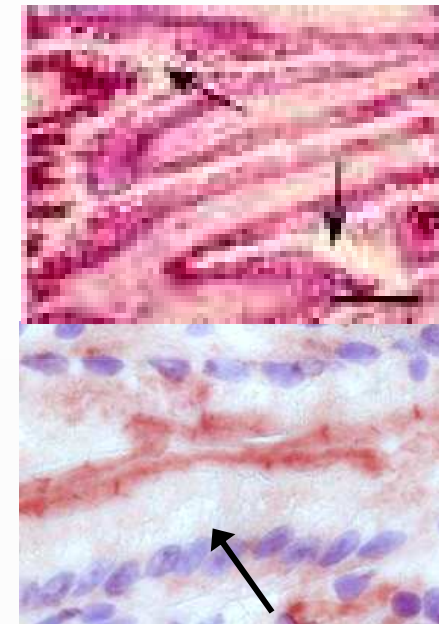
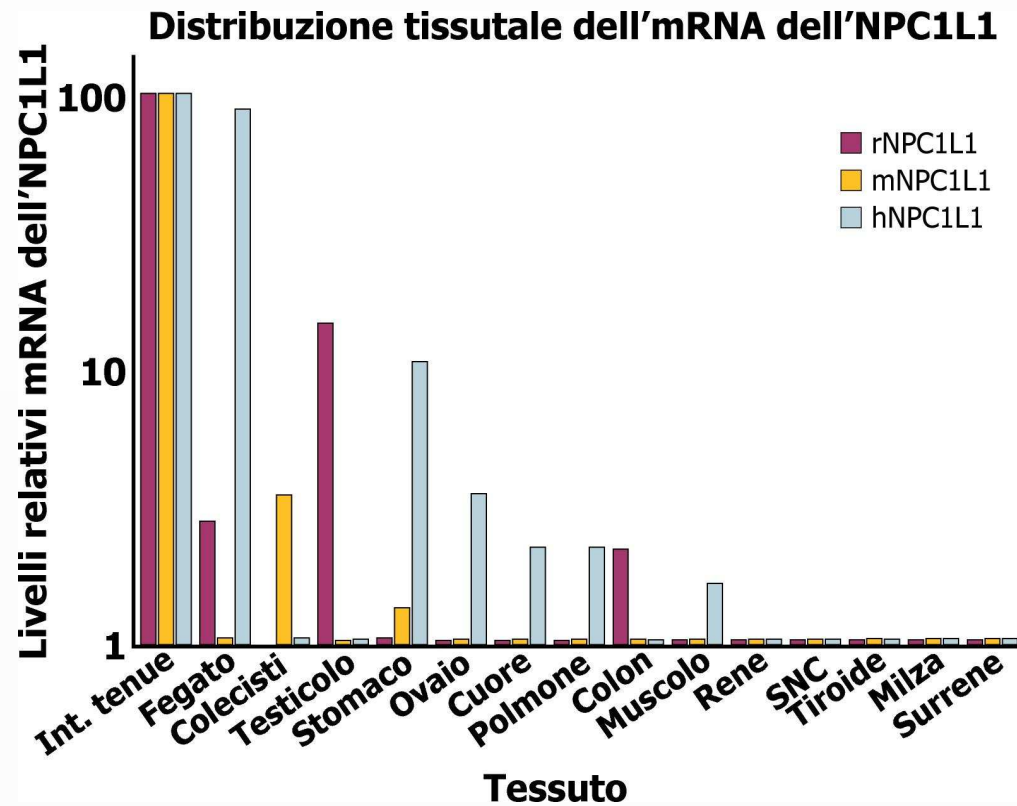
**Febbraio 2004**

*Identificata la proteina  
trasportatrice del colesterolo.*



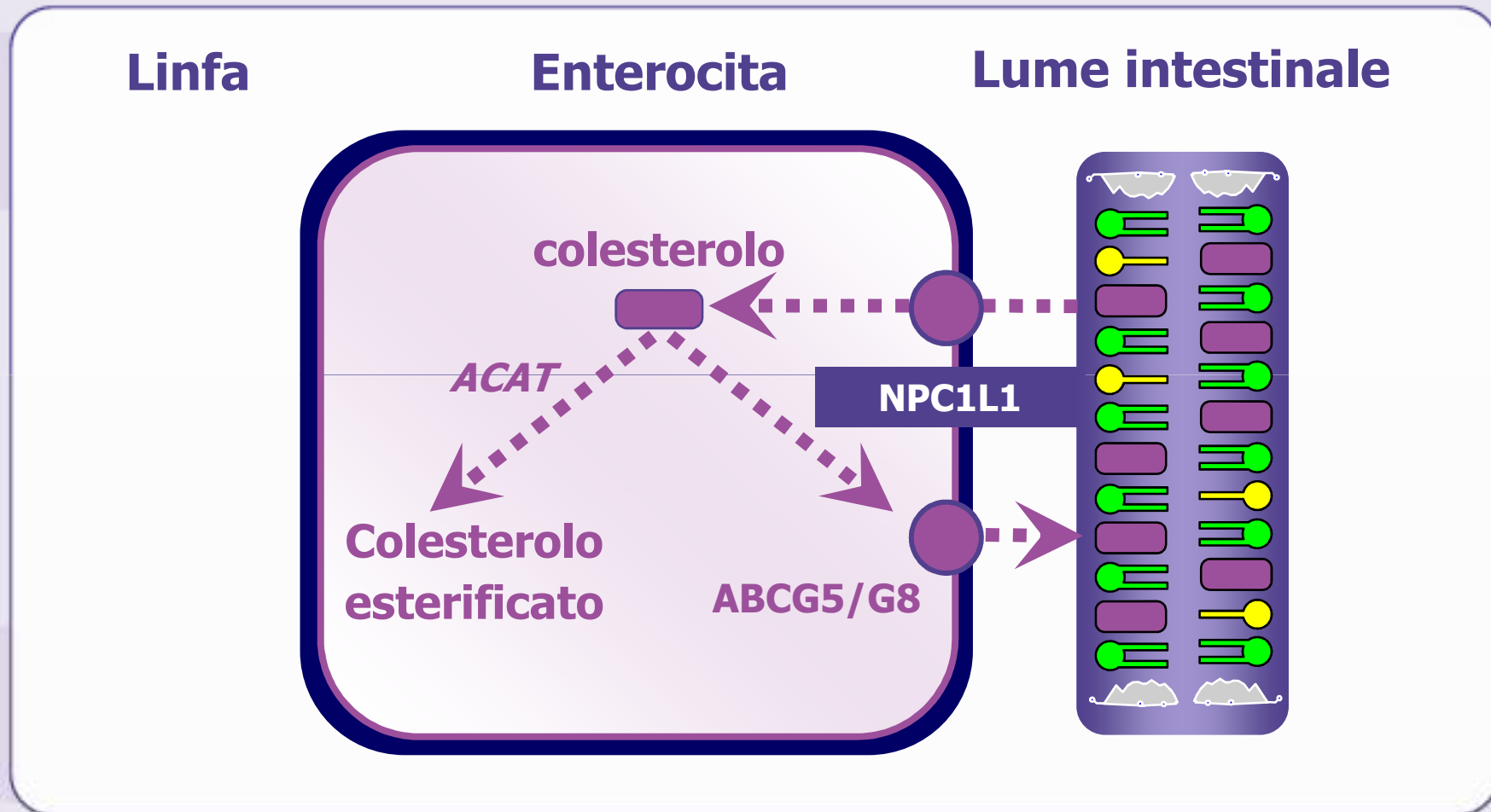
*Niemann-Pick C1 Like 1 Protein  
(NPC1L1)*

# *NPC1L1: distribuzione tissutale*



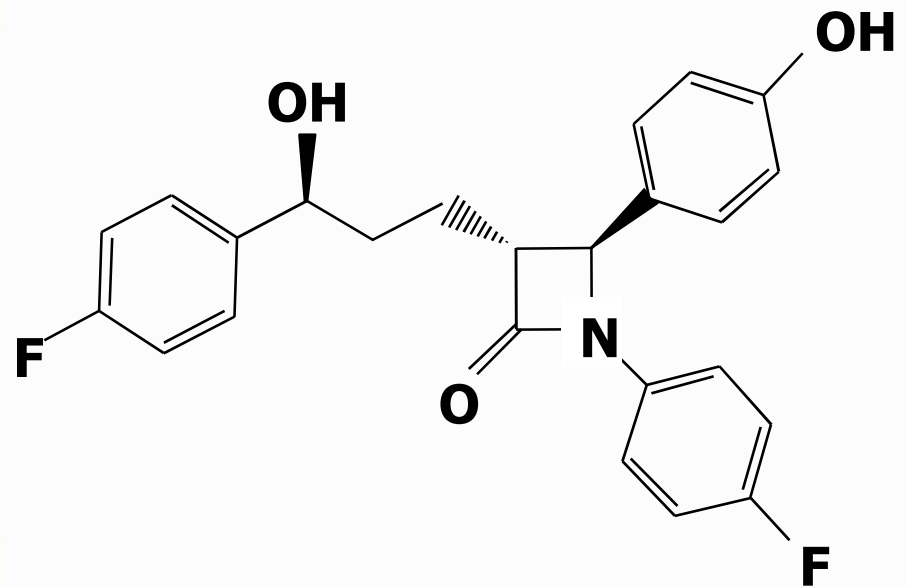
**Espressione della proteina a livello degli enterociti**

# Assorbimento del colesterolo

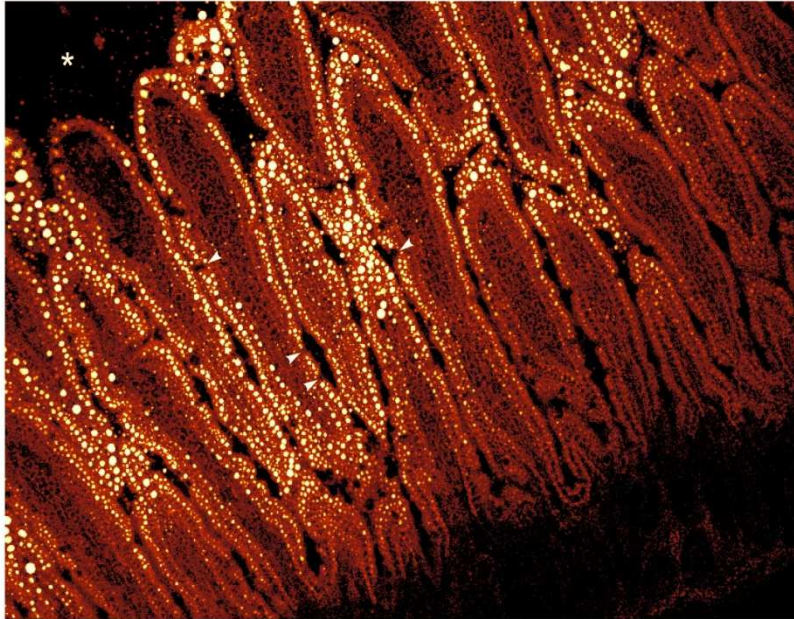


## ***EZETIMIBE***

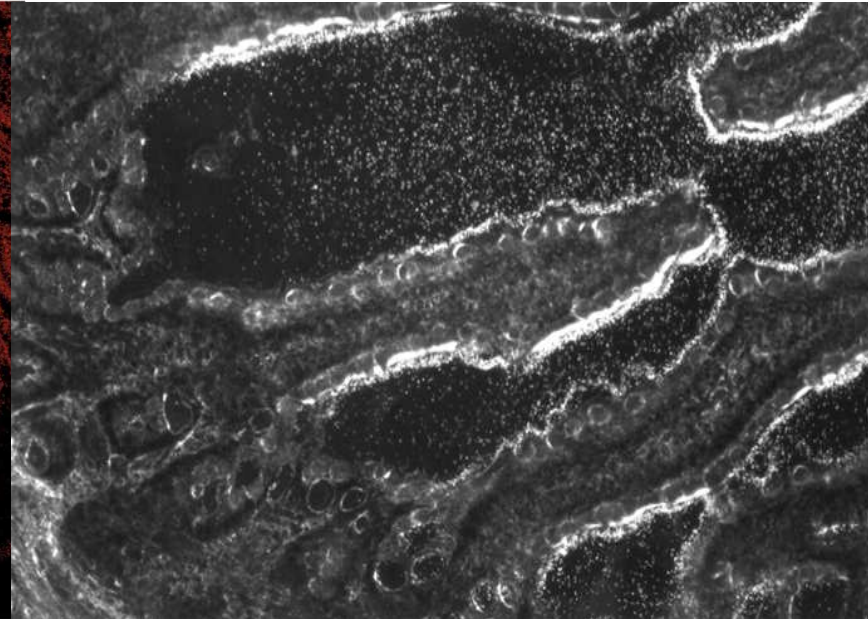
*dalla ricerca  
Schering Plough  
il primo inibitore selettivo  
dell'assorbimento  
del colesterolo sia biliare  
che alimentare.*



## ***Ezetimibe si localizza sul sito di assorbimento del colesterolo***



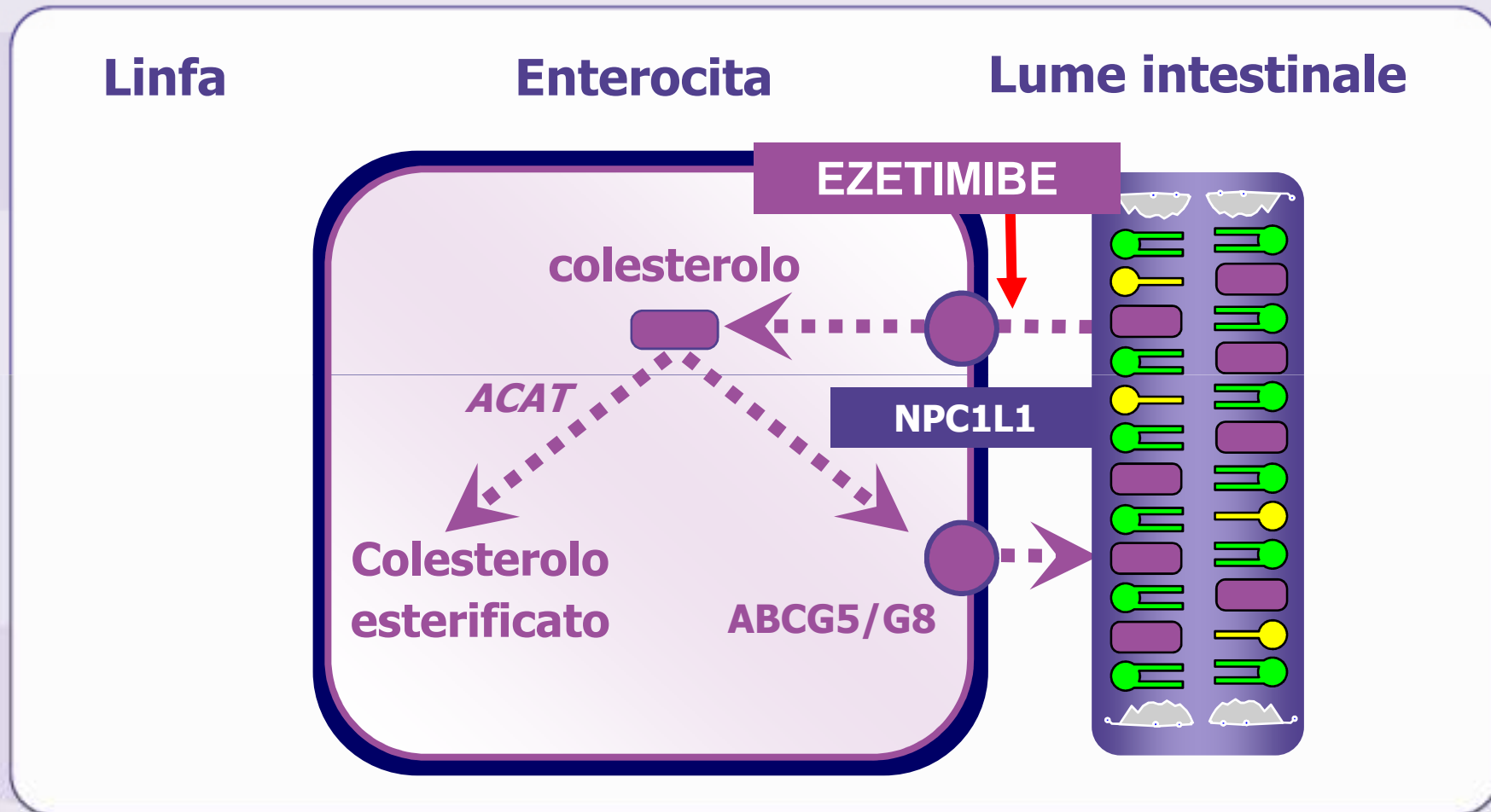
**Uptake di un analogo  
fluorescente del colesterolo  
nel tenue di cavia**



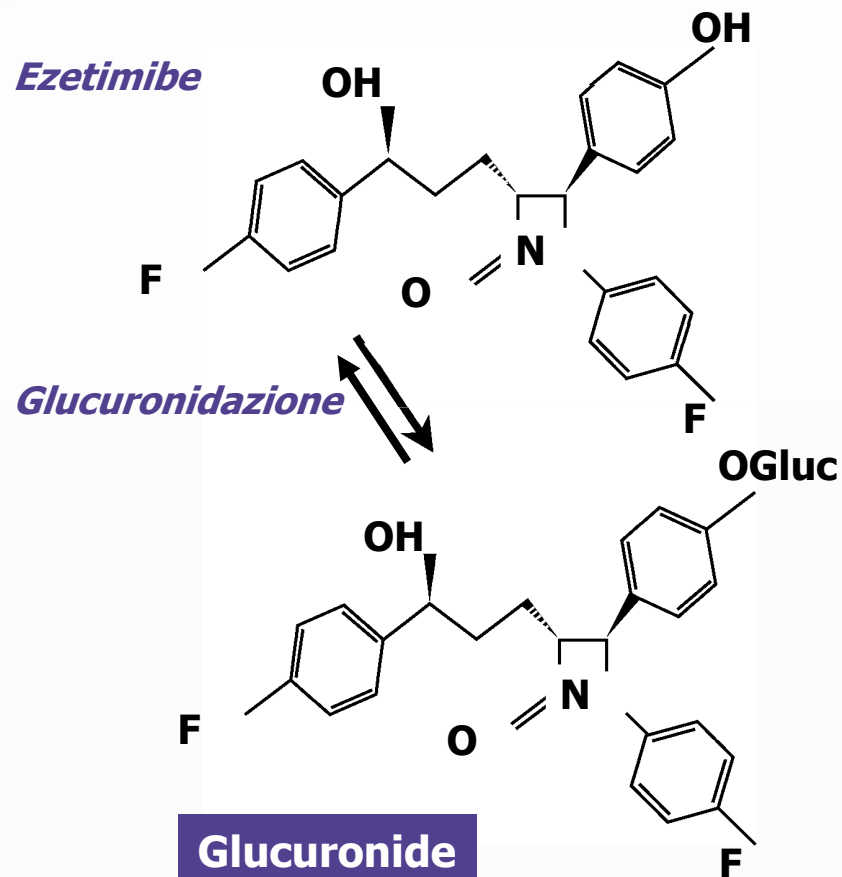
**<sup>125</sup>I-Gluc-Ezetimibe somministrato I.V.  
si localizza sull'orletto a spazzola nel ratto  
con dotto biliare incannulato**



# Inibizione dell'assorbimento del colesterolo



## Cinetica: metabolismo di ezetimibe



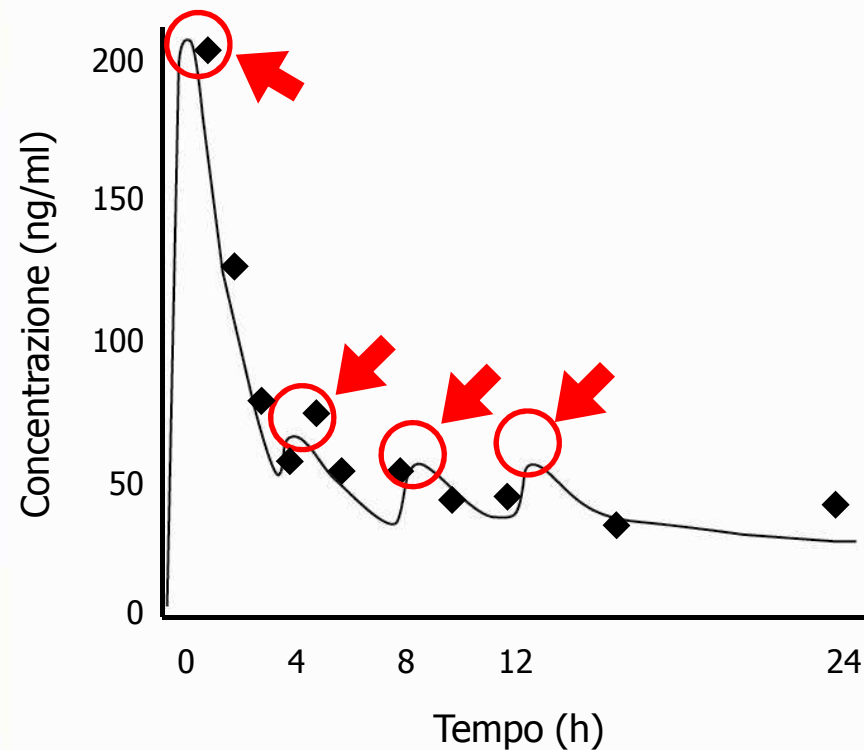
- Rapidamente metabolizzata in glucuronide attivo
- Sia il farmaco originario che il suo metabolita inibiscono l'assorbimento del colesterolo
- Il metabolita glucuronide è più potente del farmaco originario nell'inibire l'assorbimento del colesterolo
- Il passaggio ripetuto nel circolo enteroepatico produce la prolungata durata d'azione



## Ezetimibe: ricircolo enteroepatico

L'esistenza di un circolo enteroepatico è suggerita e supportata dalla curva concentrazione plasmatica/tempo, che presenta picchi ripetuti dovuti alla piccola quantità di ezetimibe che sfugge al circolo enteroepatico ed è quindi rilevabile nel circolo sistemico. L'emivita di ezetimibe e di ezetimibe glucuronide è di circa 22 ore.

Curva concentrazione plasmatica/tempo



## ***Cinetica: eliminazione/emivita***

---

- **L'emivita di eliminazione di ezetimibe è di circa 22 ore.**
- **Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano per il 99,7 e per l'88-92%.**
- **L'eliminazione avviene prevalentemente attraverso le feci (78%) e in misura minore con le urine.**



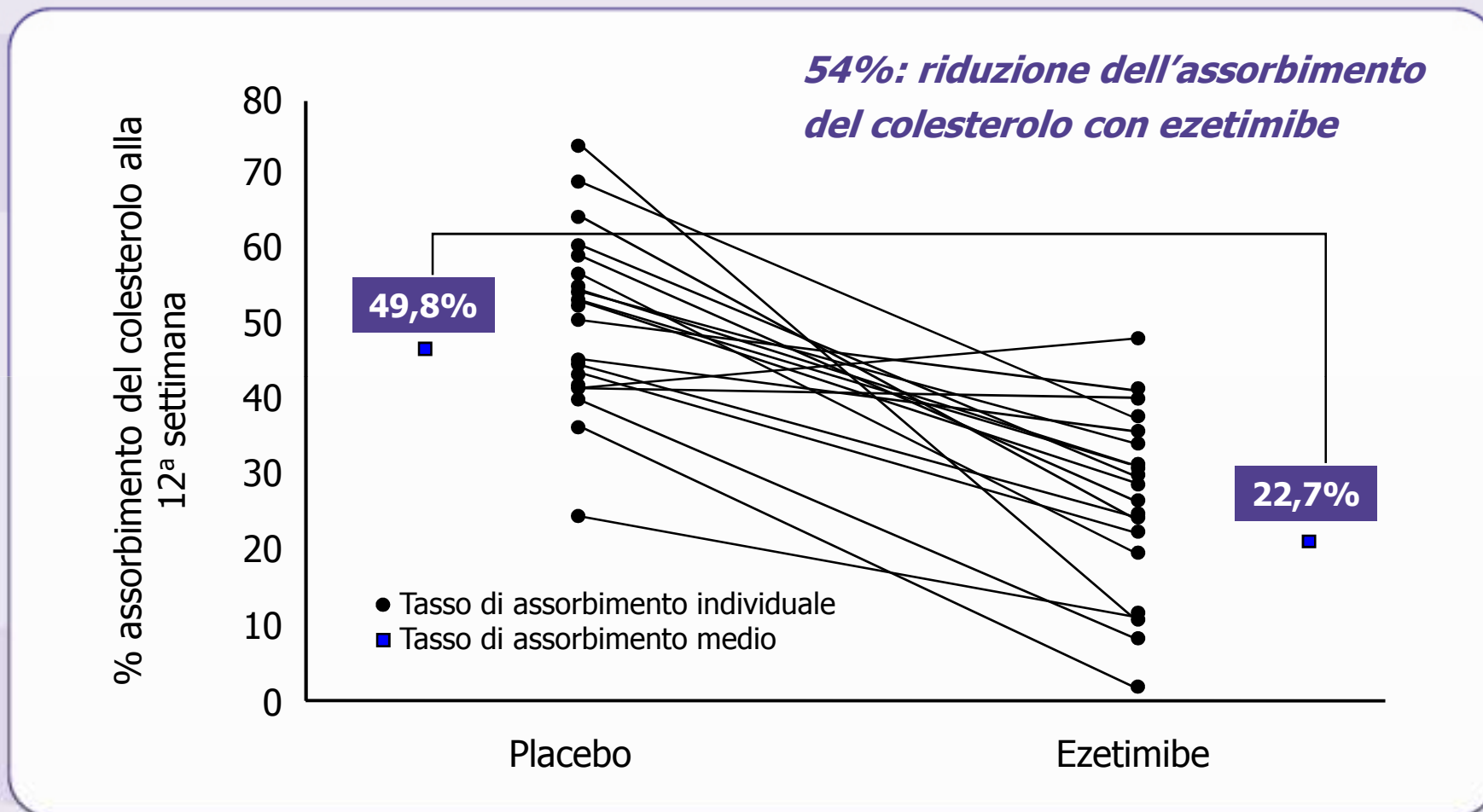
# Studi di interazione farmacocinetica con ezetimibe

Enzima (substrato) o farmaco co-somministrato (dose)	Effetto sul farmaco co-somministrato	Effetto su ezetimibe	Rilevanza clinica
Enzima (test)			
CYP1A2 (caffaina)	Possibile	Non valutato	Non significativa
CYP2C8/9 (tolbutamide)	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione
CYP2D6 (destrometorfano)	Possibile	Non valutato	Non significativa
CYP3A4 <sub>epatico</sub> (midazolam)	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione
CYP3A4 <sub>totale</sub> (destrometorfano)	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione
N-acetiltransferasi (dapsone)	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione
Simvastatina (10mg)	Nessuno apparente	Non valutato	Non significativa
Atorvastatina (10mg)	Nessuno apparente	Nessuno apparente	Non significativa
Fluvastatina (20mg)	Apparente ↓ BD <40%	Nessuno apparente	Non significativa
Lovastatina Studio 1 (20mg)	Apparente ↓ BD	Non valutato	Non significativa
Lovastatina Studio 2 (20mg)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione
Pitavastatina (2mg)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione
Pravastatina (20mg)	Nessuno apparente	Nessuno apparente	Non significativa
Rosuvastatina (10mg)	Nessuno apparente	Nessuno apparente	Non significativa
Gemfibrozil (1200mg)	Nessuno	↑ BD di ~1,7 volte	Non significativa
Fenofibrato (200mg)	Nessuno apparente	↑ BD di <1,5 volte	Non significativa
Colestiramina (8g)	Non valutato	↓ BD del 55% ~	Possibile
Glipizide (10mg)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione
Antiacidi con Mg(OH) <sub>2</sub> /Al(OH) <sub>3</sub> (20ml)	Non valutato	↓ velocità di assorbimento ma non BD	Non significativa
Cimetidina (800mg)	Non valutato	↑ C <sub>max</sub> ma non BD	Non significativa
Ciclosporina (dosi stabili) su Eze (10mg)	Non valutato	↑ BD di ~3,5 volte	Possibile
Eze (20mg) su ciclosporina (100mg)	↑ BD del 15%~ e ↑ C <sub>max</sub> del 10%~	Non valutato	Significativa
Diossina (0,5mg)	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione
Contraccettivi orali	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione
Warfarin (25mg)	Nessuno	Non valutato	Nessuna interazione



Al(OH)<sub>3</sub> = idrossido di alluminio; BD = biodisponibilità; C<sub>max</sub> = concentrazione massima plasmatica; AUC = area sotto la curva; CYP = citocromo P450; Mg(OH)<sub>2</sub> = idrossido di magnesio; ↑ indica aumento; ↓ indica riduzione; Eze = ezetimibe.  
 Kosoglou T et al. Clin Pharmacokinet 2005; 44 (5): 467-494.

# Effetto di ezetimibe sull'assorbimento del colesterolo



# ***Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Trial***

---

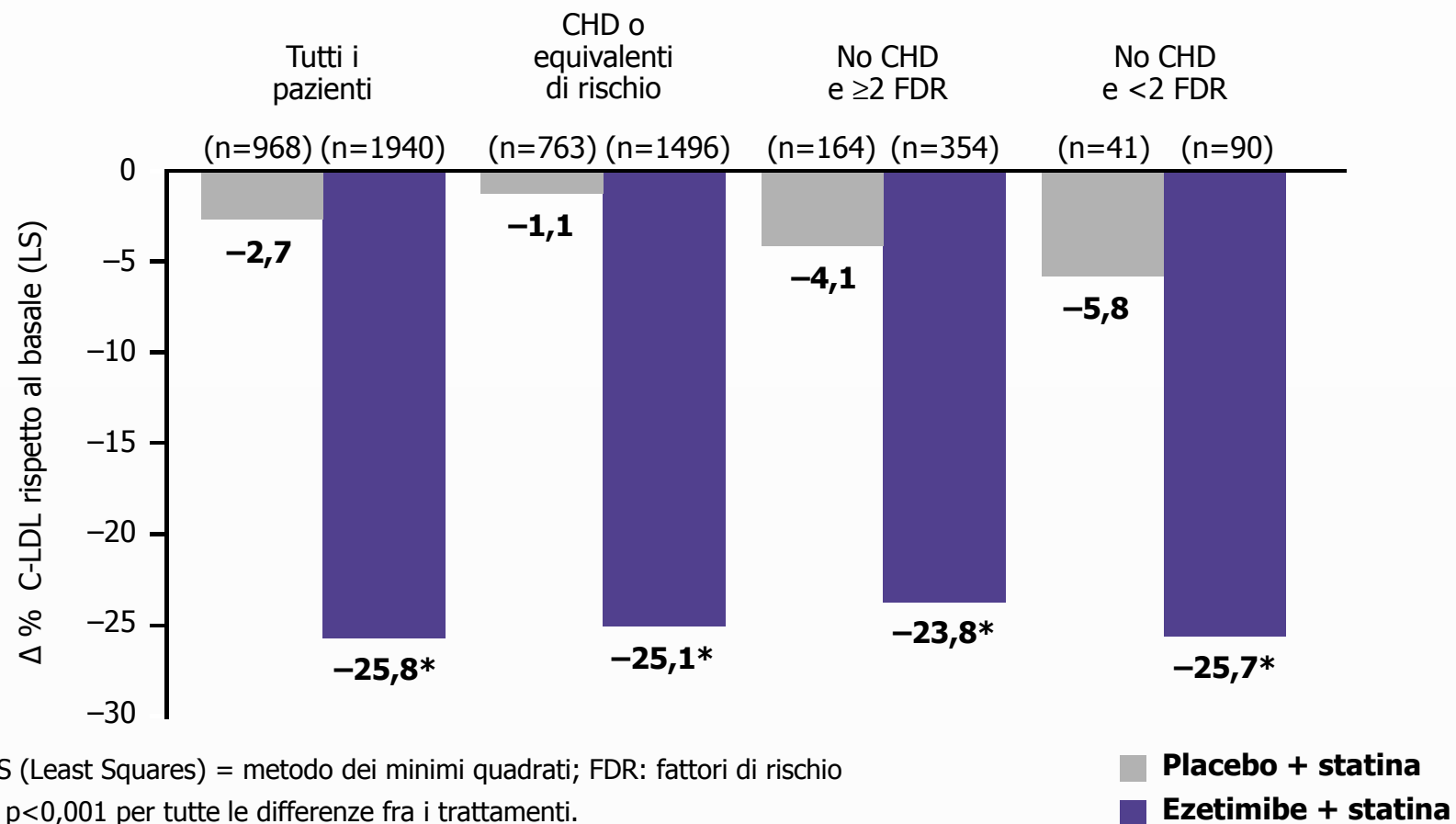
***Studio randomizzato e controllato con placebo sull'aggiunta di ezetimibe alla statina in pazienti con ipercolesterolemia classificati in base alle categorie di rischio NCEP ATP III***

End-points:

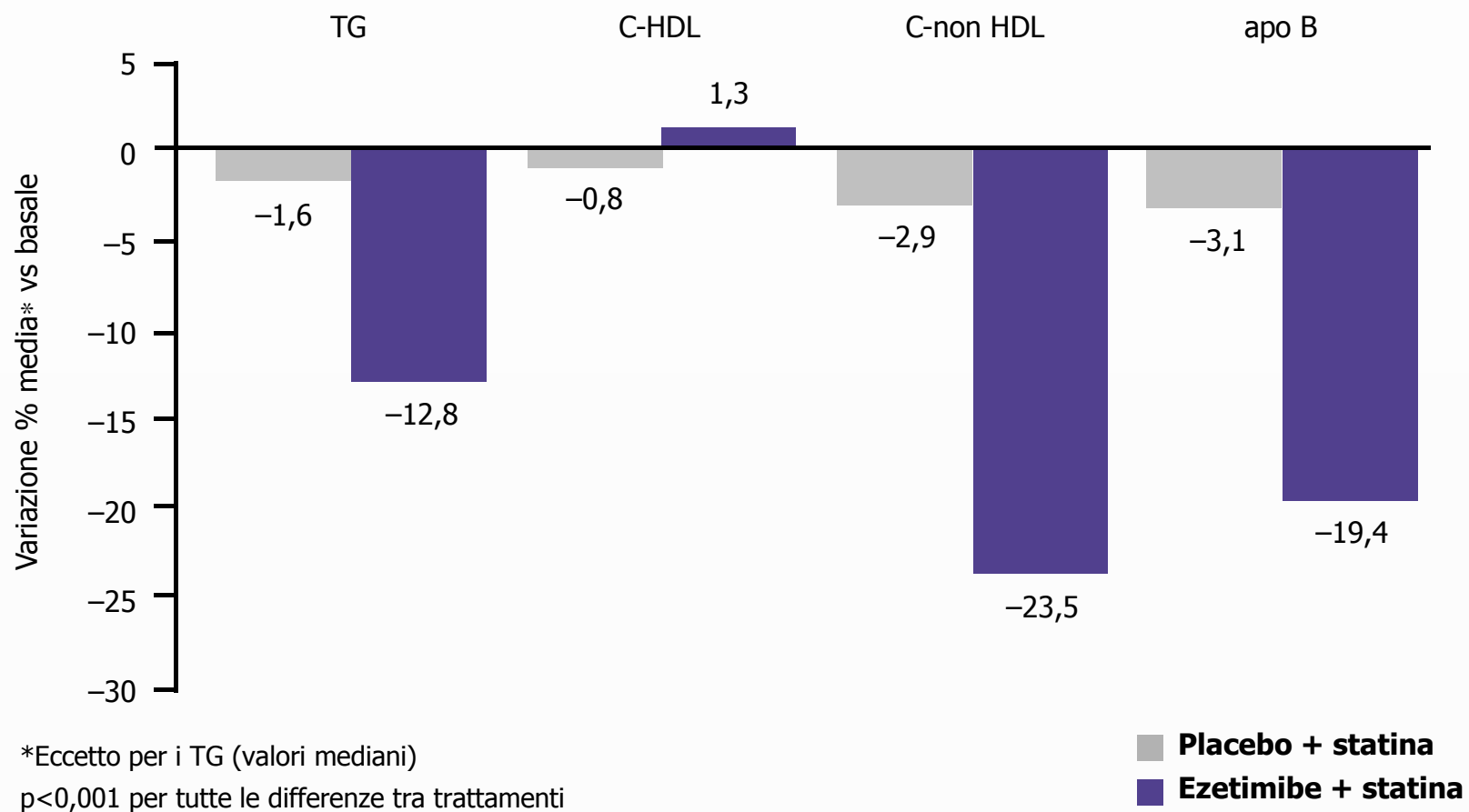
- riduzione % del C-LDL rispetto alla base
- % di raggiungimento dei livelli di C-LDL raccomandati da NCEP ATP III nei pazienti che non erano nei limiti in condizioni basali
- variazione % dei livelli di TG e di C-HDL



## Efficacia sul C-LDL



## ***Efficacia sul profilo lipidico***



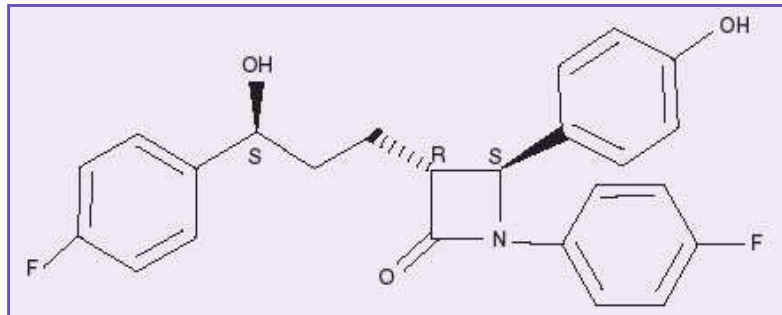
## *Studi di associazione su ezetimibe + statina: risultati di sicurezza unificati*

	<b>% Placebo n = 259</b>	<b>% EZE 10 n = 262</b>	<b>% Statina (cumulati) n = 936</b>	<b>EZE+ Statina (cumulati) n = 925</b>
<b>• Funzionalità epatica (<math>\geq 3x</math> ULN)**</b>				
<b>• ALT/ AST</b>	<b>0,3</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>1,3</b>
<b>• CPK (<math>\geq 10x</math> ULN)</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,1</b>
<b>• Mialgia</b>	<b>4,6</b>	<b>5,0</b>	<b>4,1</b>	<b>4,5</b>

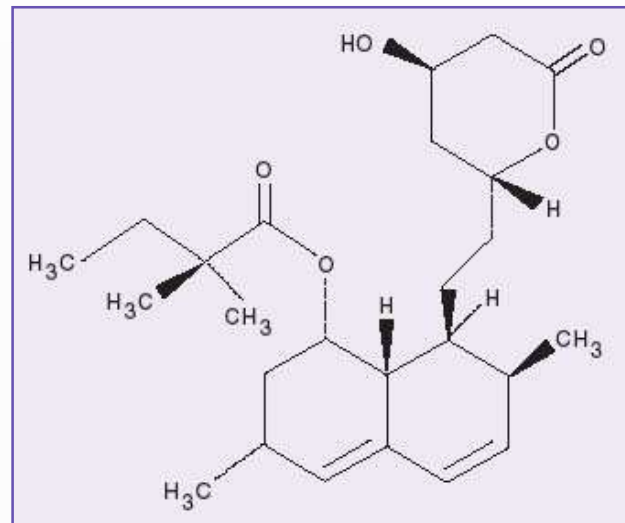
\*\* Tutti asintomatici e reversibili continuando o interrompendo il farmaco



## La prima combinazione fissa



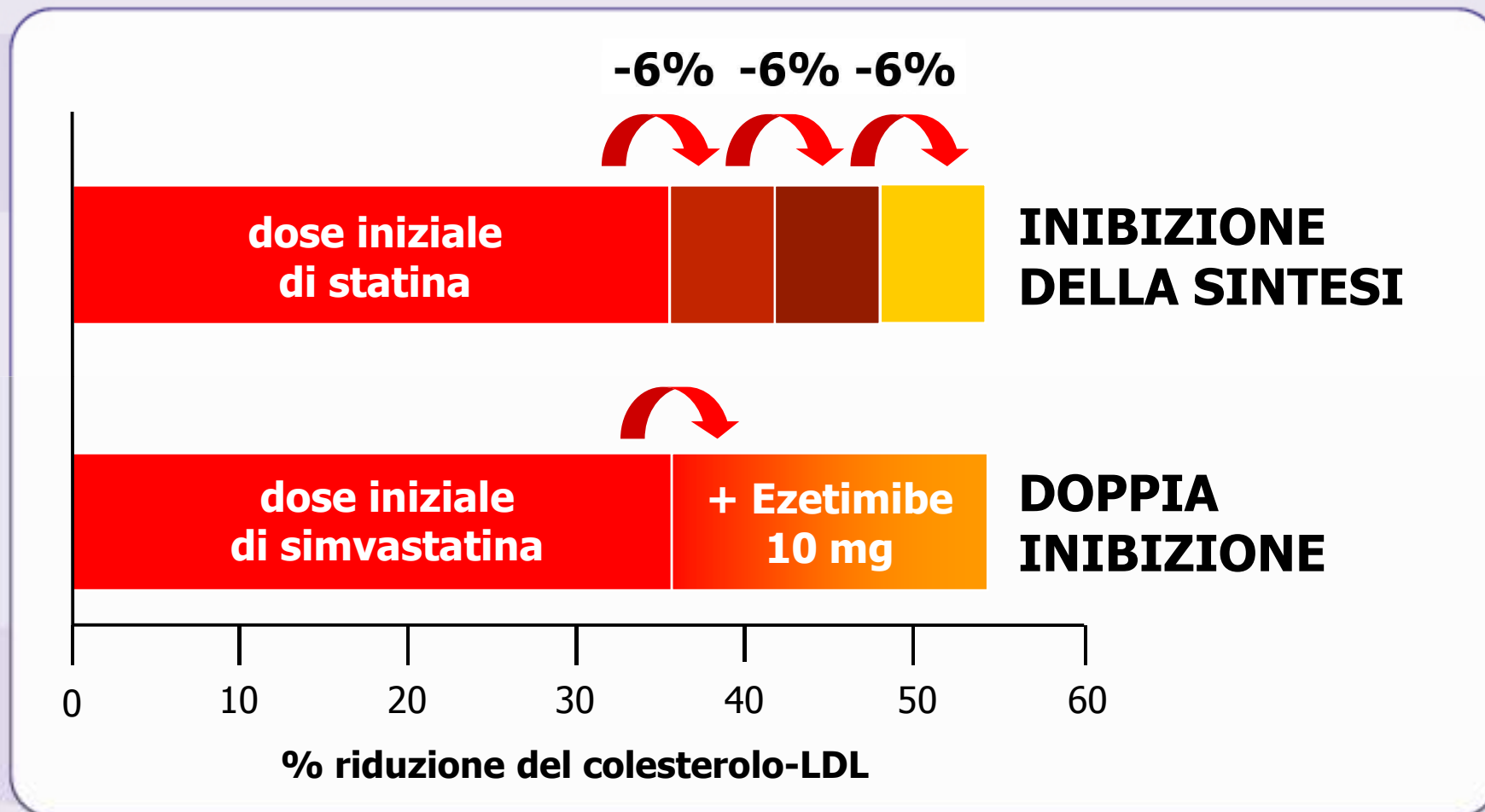
**ezetimibe**



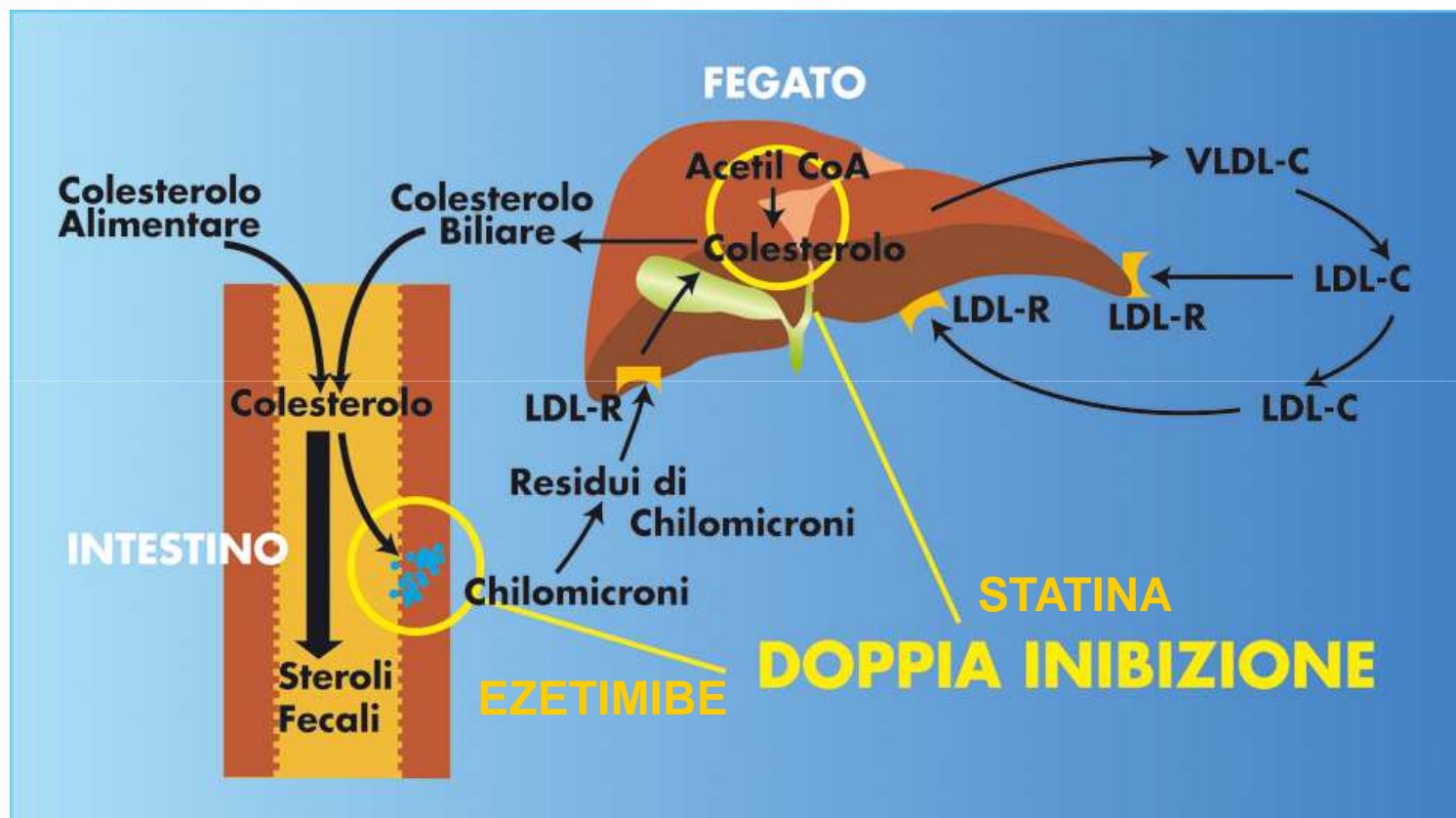
**simvastatina**



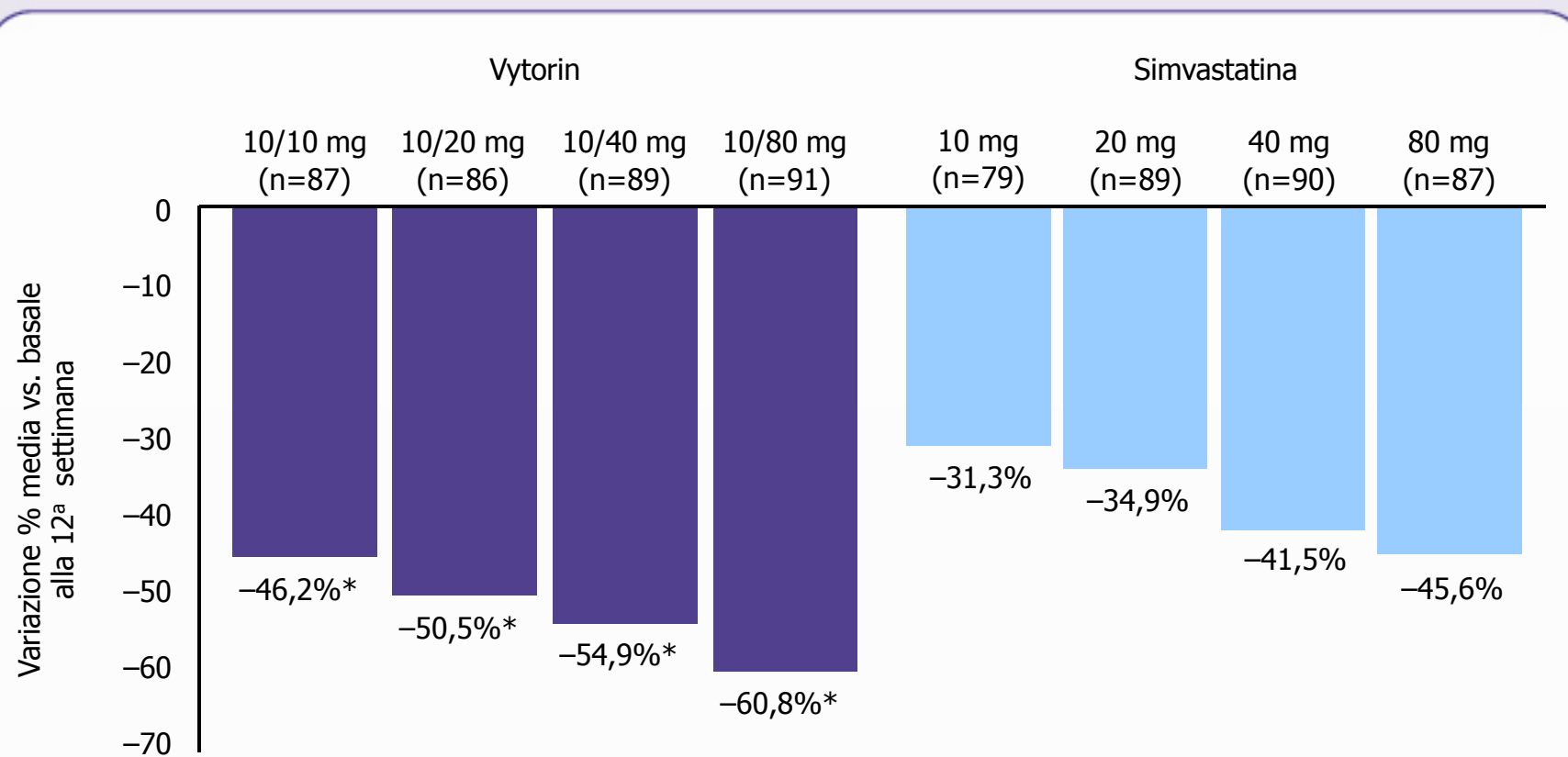
## Razionale dell'associazione di Ezetimibe con statine



## *Doppia inibizione: l'approccio innovativo alla gestione dell'ipercolesterolemia*



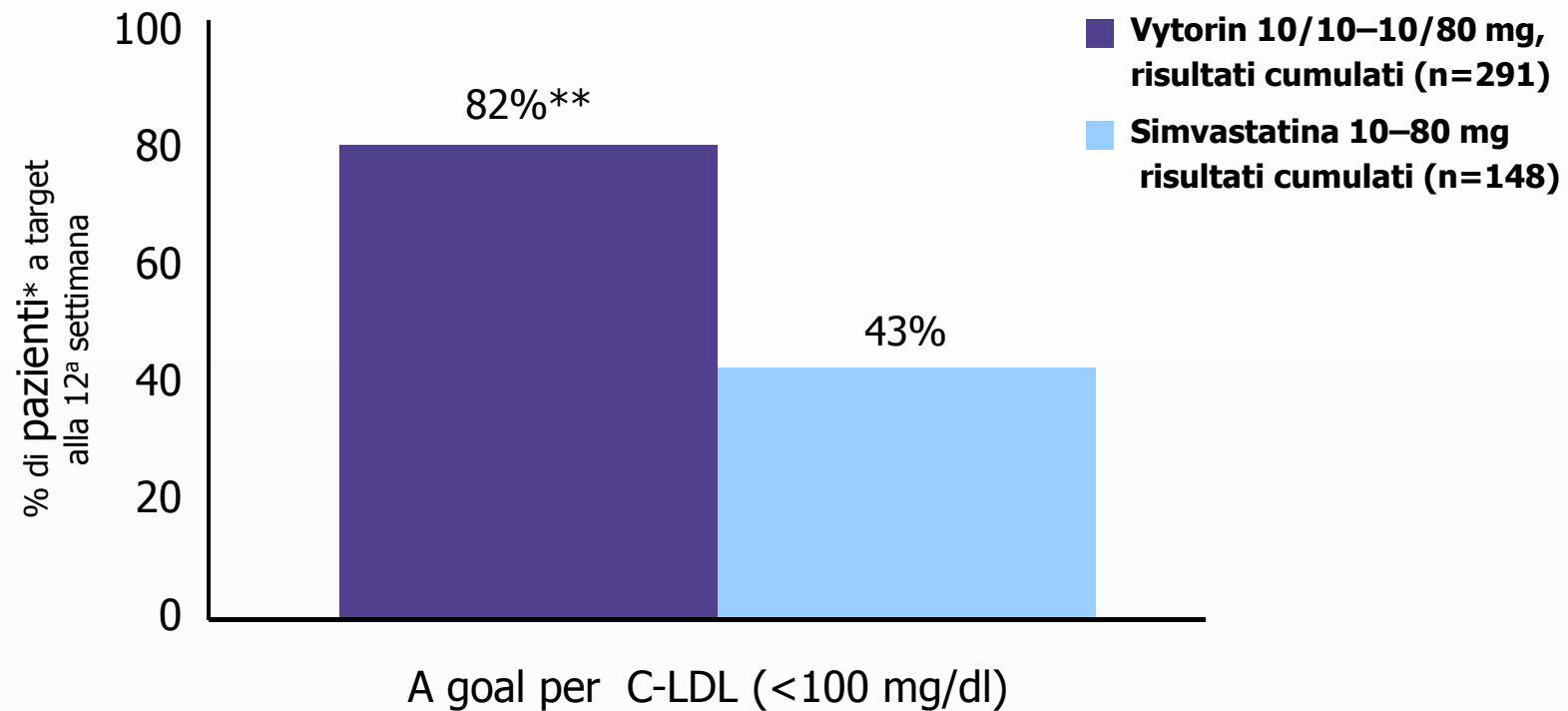
## Riduzione del C-LDL nel range delle dosi valutate per le due terapie



\*p<0,001 vs. la dose corrispondente di simvastatina



## Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di C-LDL

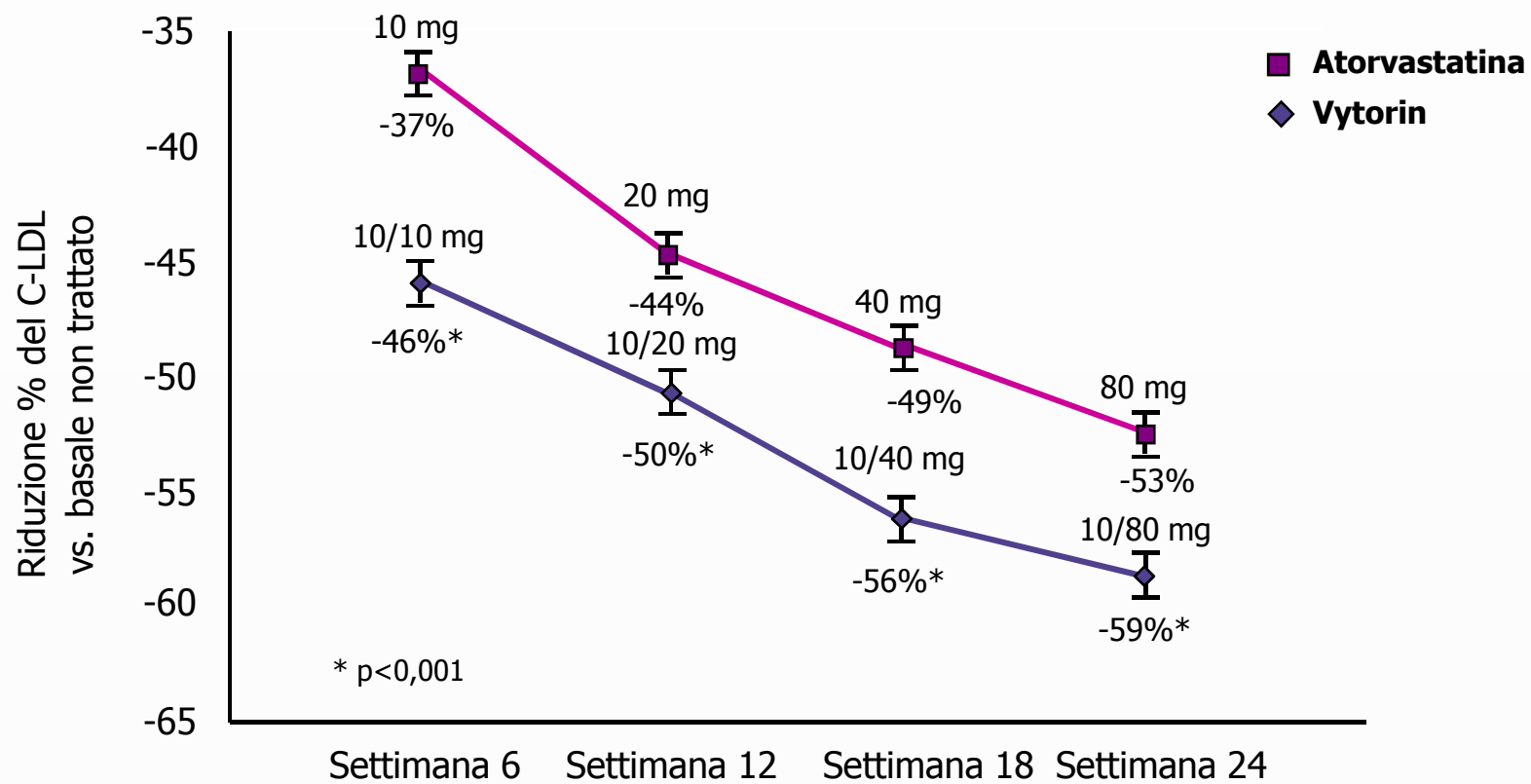


\*Sottogruppo di pazienti non a target in condizioni basali.

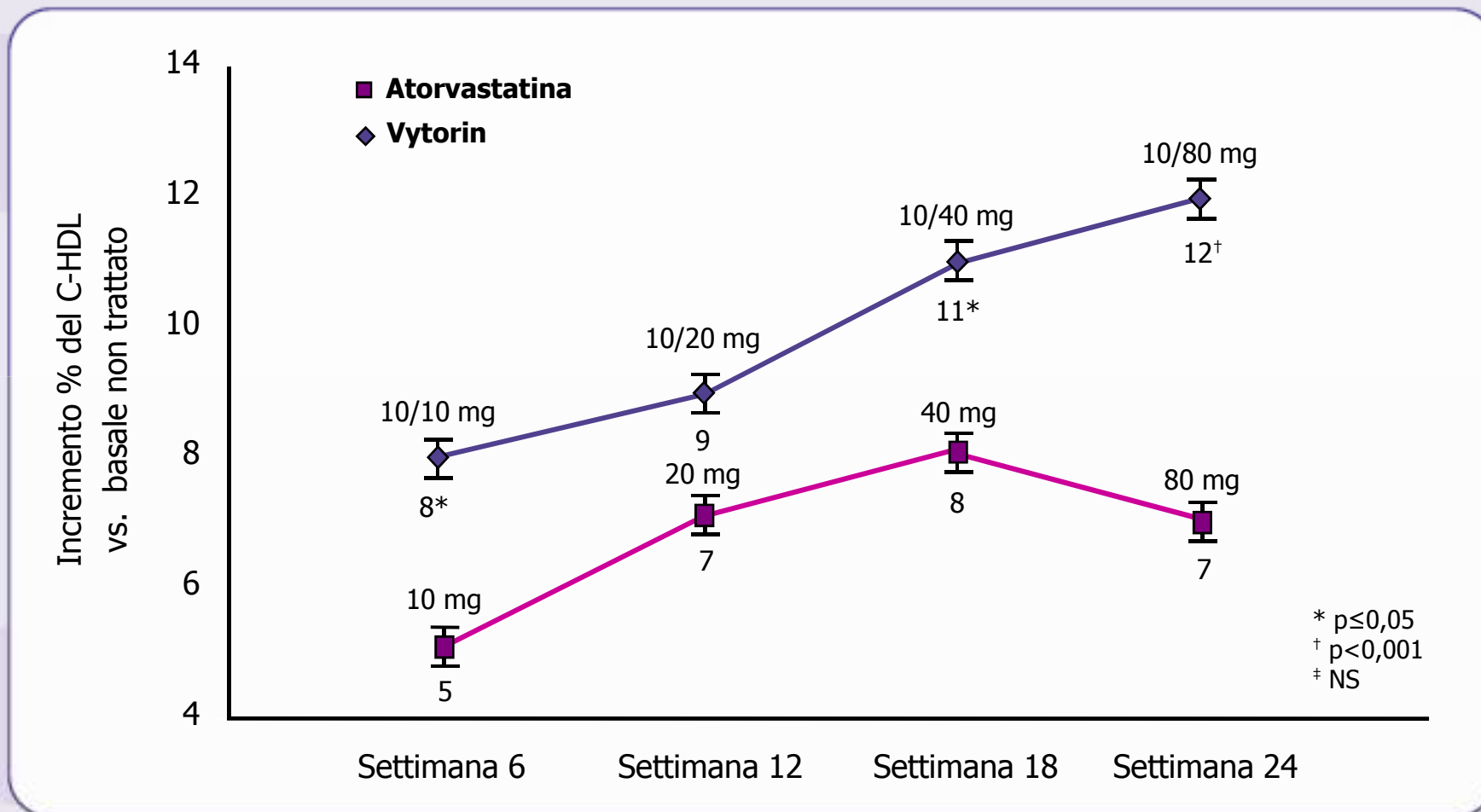
\*\*p<0,001 vs. simvastatina



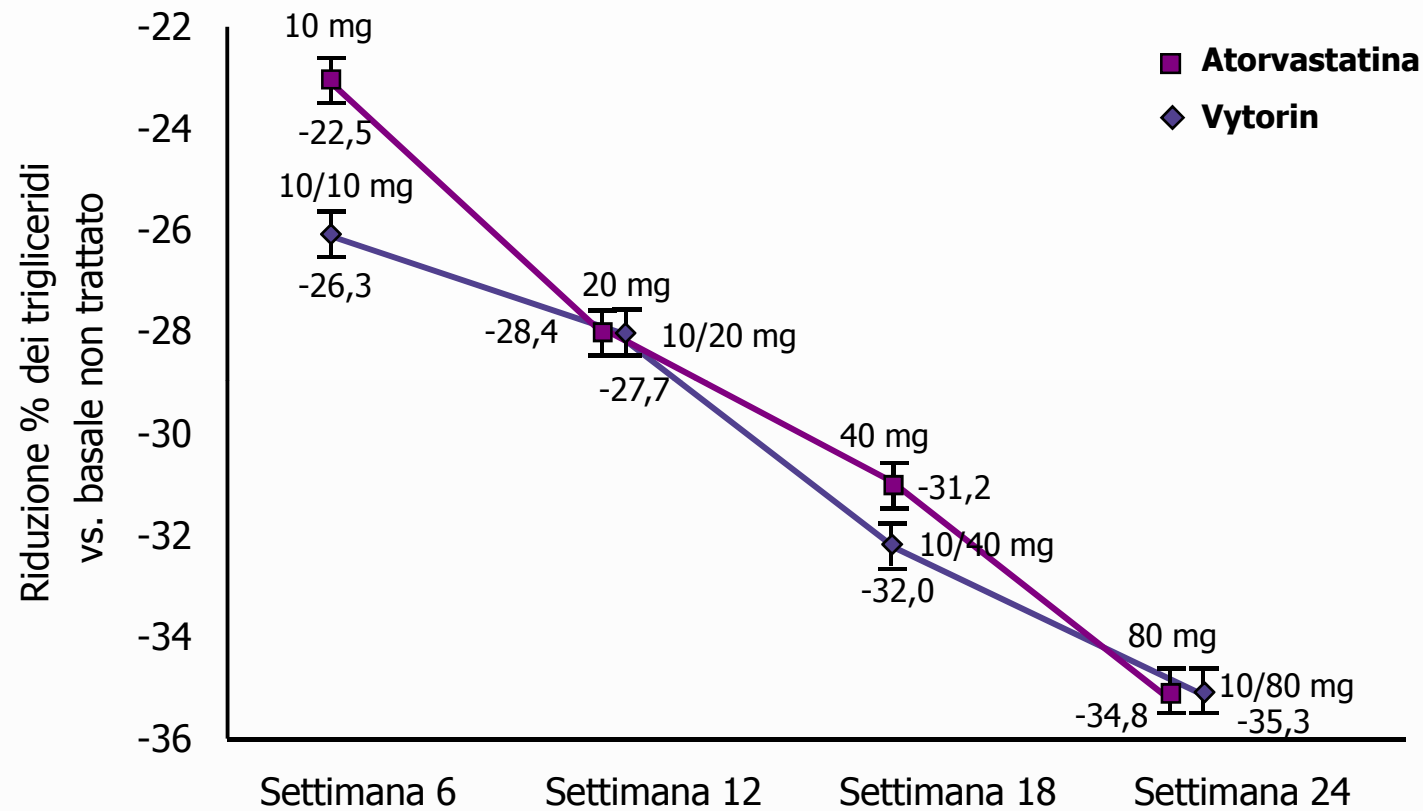
## Vytorin: maggiore riduzione del C-LDL vs. atorvastatina in tutti i periodi di trattamento



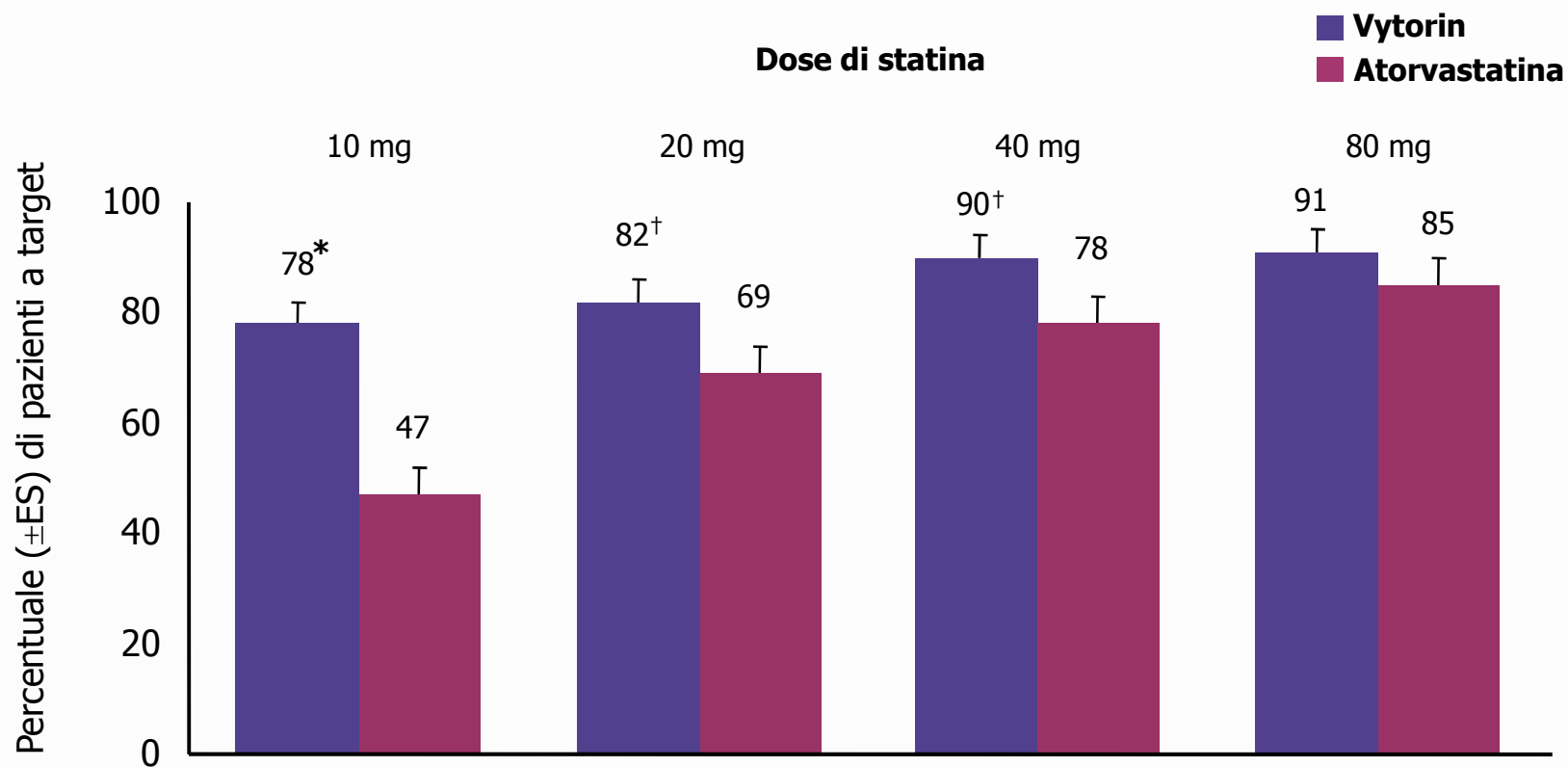
## Vytorin: aumento del C-HDL vs. atorvastatina in tutti i periodi di trattamento



## Vytorin: riduzione dei trigliceridi sovrapponibile ad atorvastatina



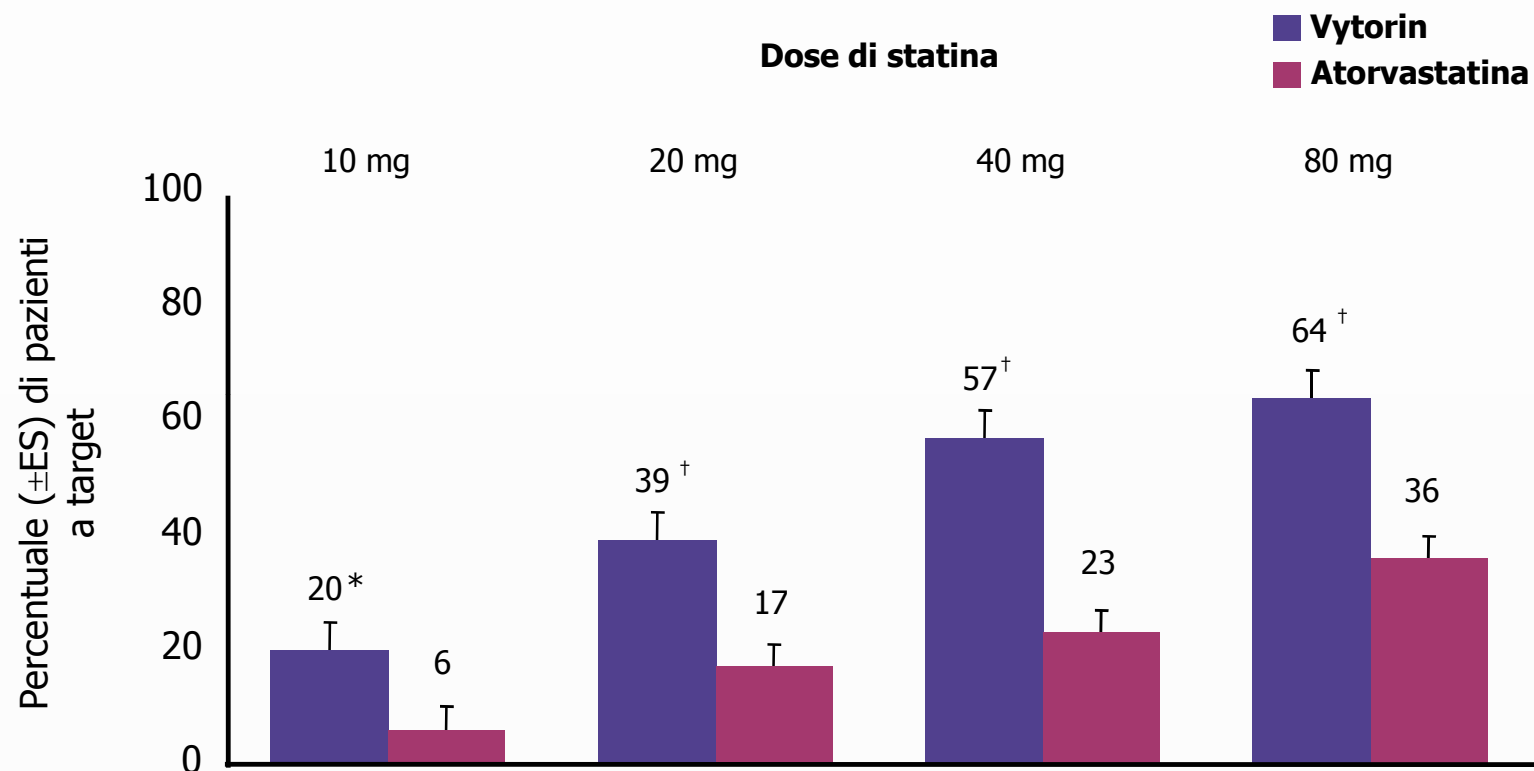
# Vytorin vs. atorvastatina: raggiungimento del target di C-LDL < 100 mg/dl nei pazienti con CHD o con rischio equivalente di CHD



\*p<0,001 vs. atorvastatina; <sup>†</sup> p<0,05 vs. atorvastatina



# Vytorin vs atorvastatina: raggiungimento del target di C-LDL < 70 mg/dl nei pazienti con CHD o con rischio equivalente di CHD



\*p<0,01 vs. atorvastatina; <sup>†</sup>p<0,001 vs. atorvastatina



# *Vytorin vs rosuvastatina: lo studio IN-CROSS*

- **Obiettivo**

Confrontare l'efficacia sulla modulazione del profilo lipidico, il raggiungimento del target del C-LDL e il profilo di sicurezza e tollerabilità del passaggio dalla terapia in corso con statine a ezetimibe/simvastatina 10/20 mg o a rosuvastatina 10 mg in una popolazione ad alto rischio di CHD e non al livello target del C-LDL.

- **Disegno**

Studio di fase IV, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo a gruppi paralleli della durata di 6 settimane.

- **Pazienti**

618 pazienti con ipercolesterolemia e ad alto rischio cardiovascolare in trattamento con una dose stabile giornaliera di statine da un periodo pari o superiore a 6 settimane prima della randomizzazione. Dopo un periodo di screening/stabilizzazione di 6 settimane in aperto, in cui i pazienti hanno continuato a ricevere la loro dose di statina, seguendo un criterio di suddivisione dipendente dalla sede dello studio e dal rapporto dose/potenza delle statine somministrate i pazienti sono stati randomizzati a:

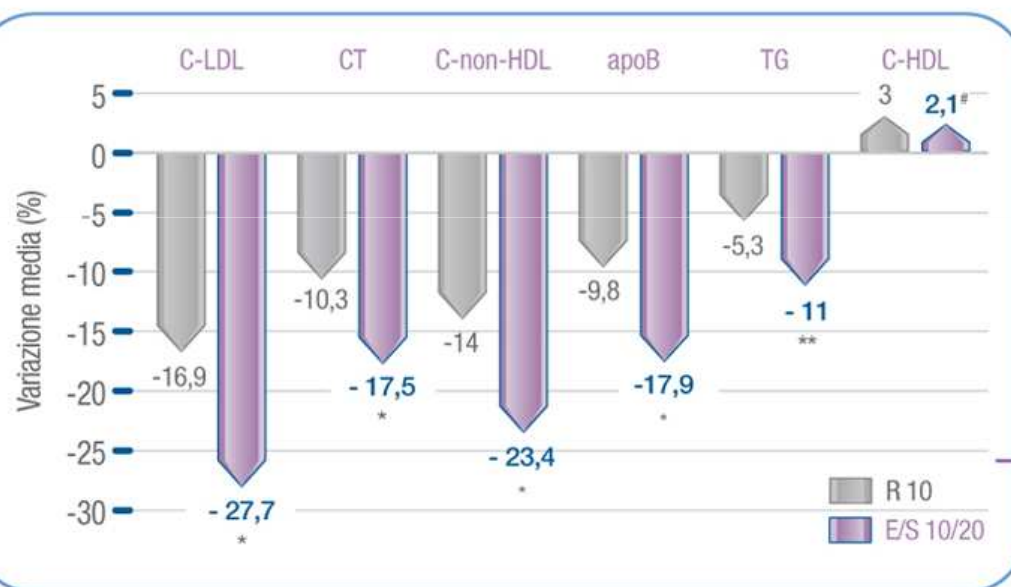
- ezetimibe/simvastatina 10/20 mg (n = 314);
- rosuvastatina 10 mg (n = 304).



# Risultati

**Nei pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio, il trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg per 6 settimane ha portato a una variazione media del C-LDL di - 27,7% rispetto a - 16,9% ottenuta con rosuvastatina 10 mg.**

**Variazione media percentuale dei parametri di efficacia** all'ultima visita delle 6 settimane di studio rispetto al basale.



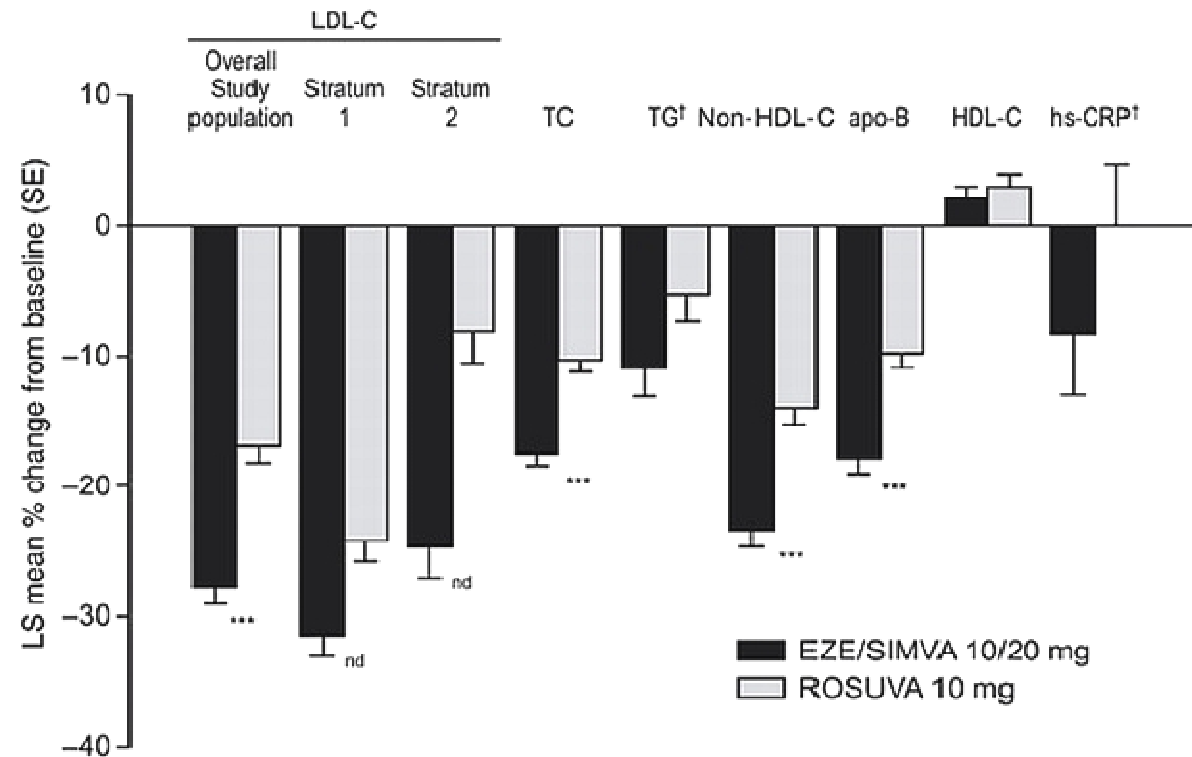
\*  $p \leq 0,001$ ;  
\*\*  $p = 0,056$ ;  
#  $p = 0,433$  vs R 10.

Elaborazione grafica da tabella 3.

R = rosuvastatina (in mg); E/S = ezetimibe/simvastatina (in mg).



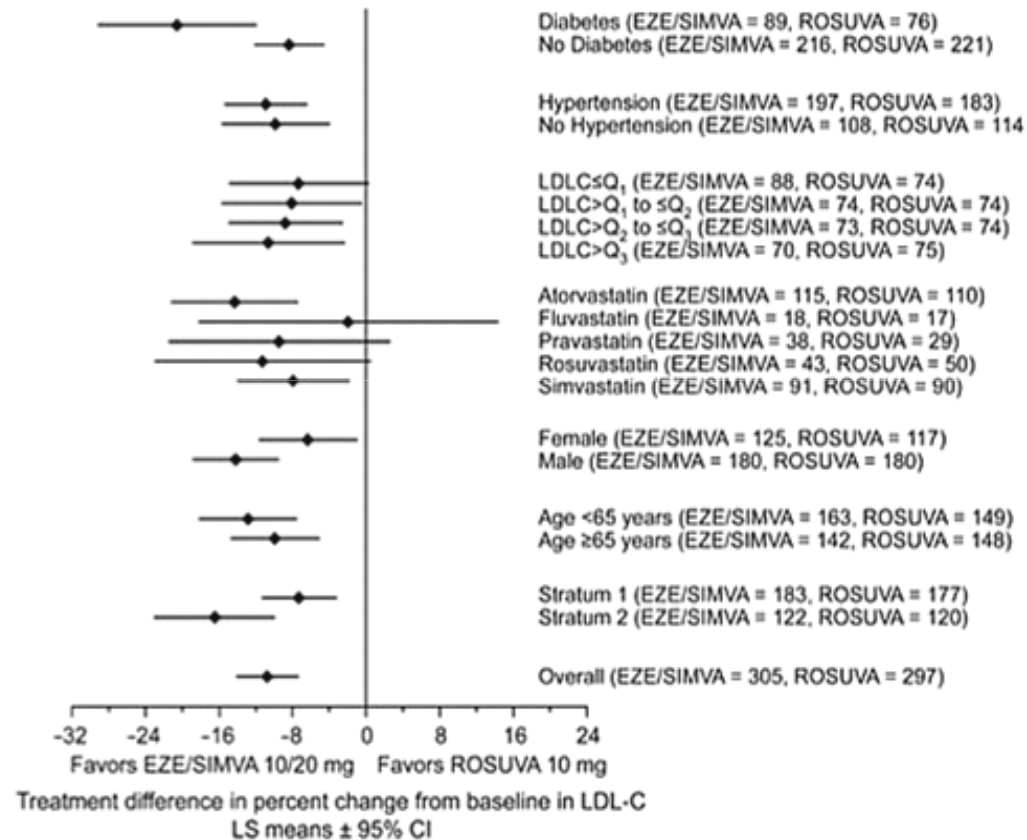
## Risultati: lo strato 2



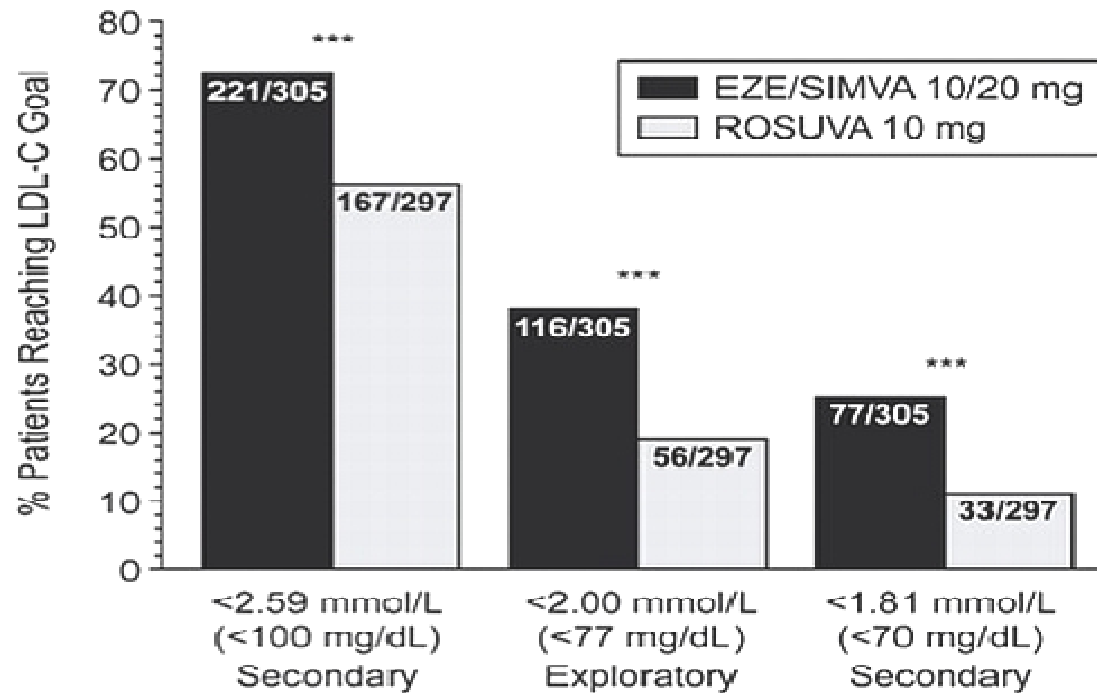
†Expressed as median percent change from baseline ( $\pm$  standard error of median)  
 \*\*\* $p \leq 0.001$  for EZE/SIMVA vs. ROSUVA  
 nd = not done



# Risultati: il paziente diabetico



# Raggiungimento obiettivo terapeutico



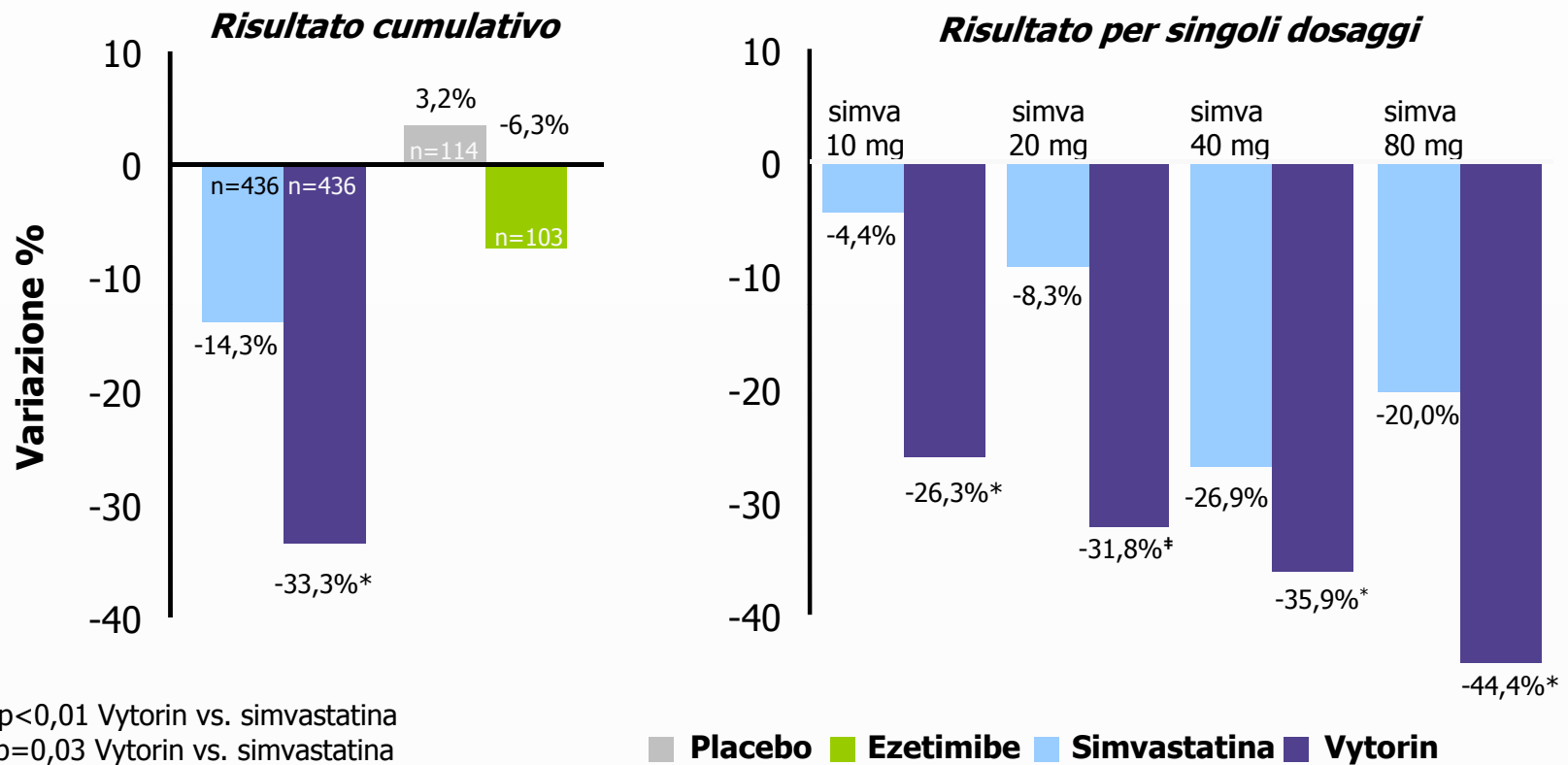
\*\*\*p ≤ 0.001 EZE/SIMVA vs. ROSUVA for adjusted odds ratio

Data in each bar represent number of patients achieving specified LDL goals over total number of patients analysed in that treatment group

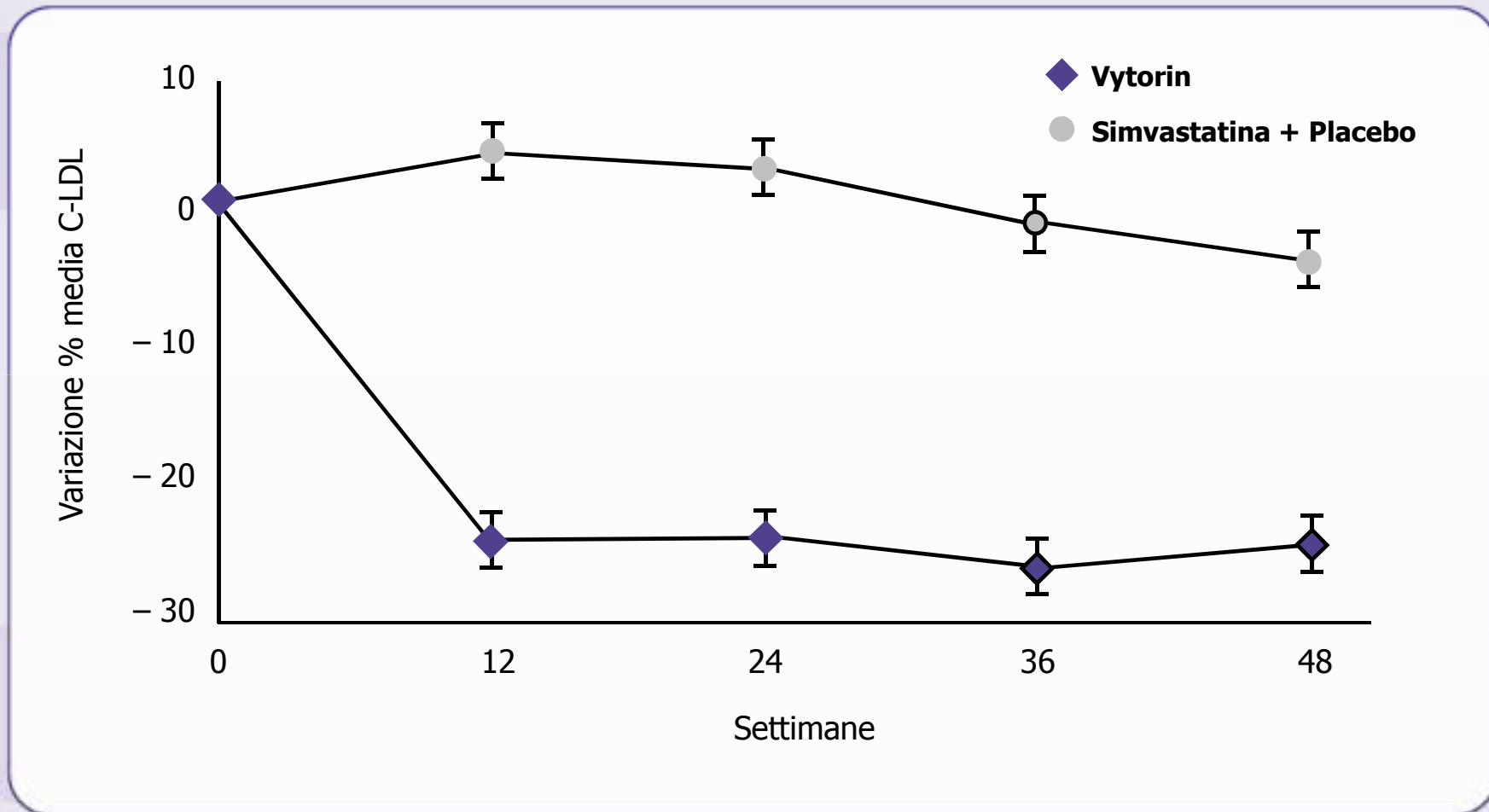


# Vytorin: effetto sulla PCR

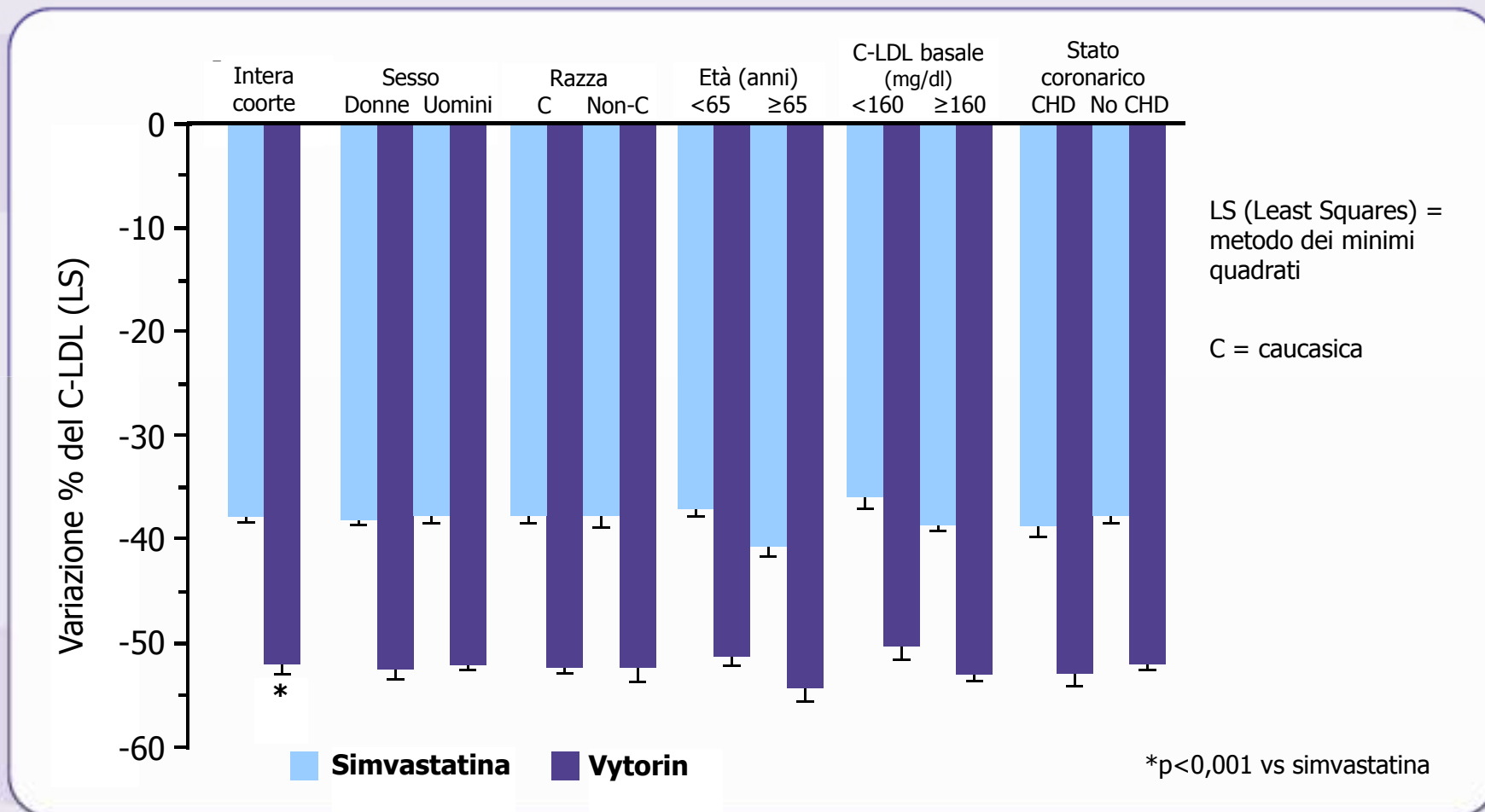
## Variatione mediana vs. basale della hs-PCR



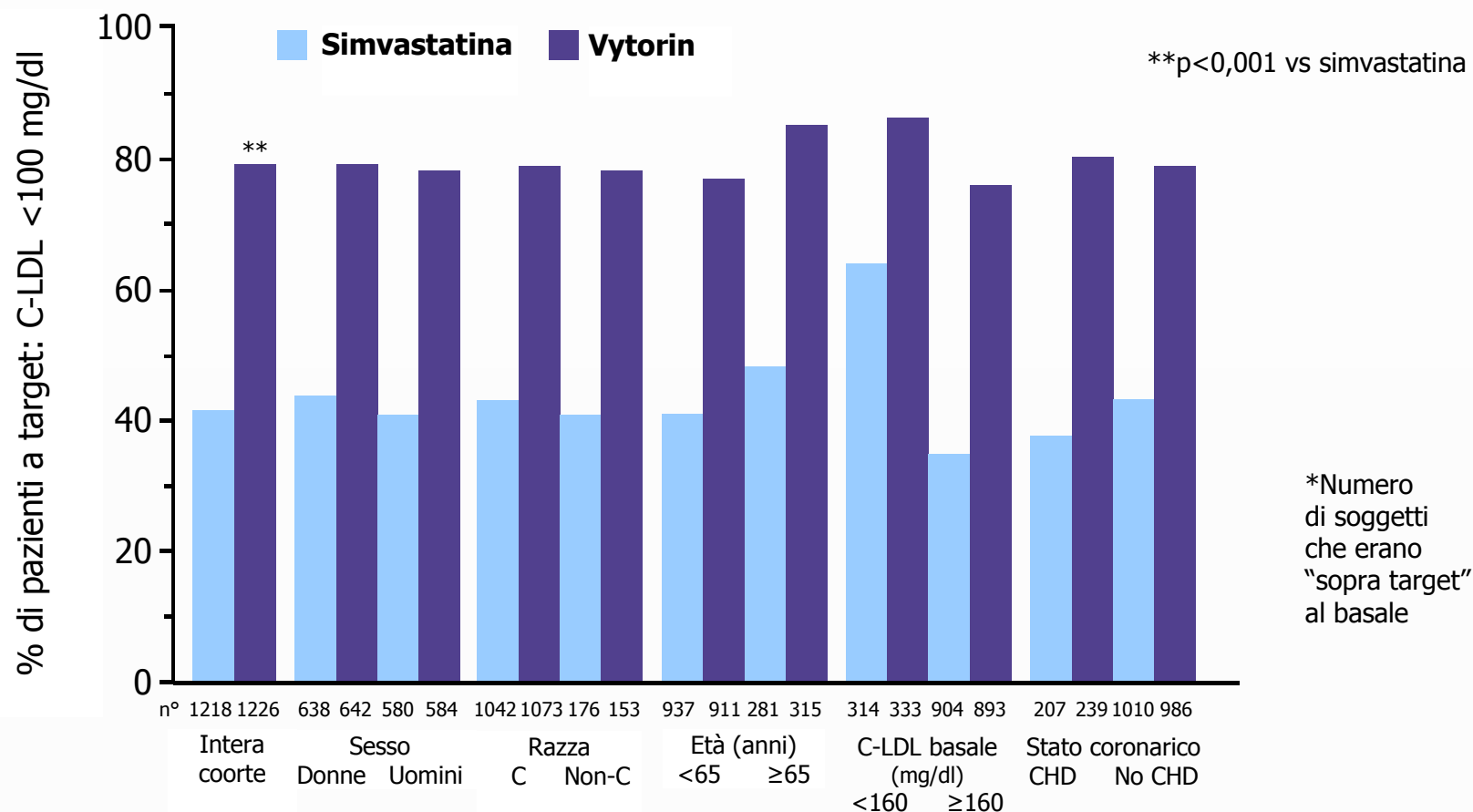
## Vytorin vs. simvastatina: riduzione del C-LDL (lungo termine)



# Riproducibilità dell'efficacia di Vytorin in diverse popolazioni di pazienti: riduzione del C-LDL



# Riproducibilità dell'efficacia di Vytorin in diverse popolazioni di pazienti: C-LDL < 100 mg/dl



## ***Vytorin: sicurezza a lungo termine***

	<b>Simvastatina + placebo (%) (n=78)</b>	<b>Vytorin (n=355)</b>
<b>Pazienti con eventi avversi</b>	<b>72%</b>	<b>75%</b>
<b>Eventi avversi correlati al trattamento</b>	<b>17%</b>	<b>19%</b>
<b>Interruzione a causa di eventi avversi correlati al trattamento</b>	<b>4%</b>	<b>4%</b>
<b>Test di funzionalità epatica (<math>\geq 3 \times</math> LSN)</b>		
<b>ALT (in successione)</b>	<b>0</b>	<b>0,3</b>
<b>AST (in successione)</b>	<b>0</b>	<b>0,3</b>
<b>CPK <math>\geq 10 \times</math> LSN</b>	<b>0</b>	<b>0</b>



## ***Vytorin: profilo di sicurezza muscolare vs simvastatina***

	<b>Simvastatina*</b> (n=2563)	<b>VYTORIN*</b> (n=4558)
<b>Tutti gli eventi avversi farmaco-correlati</b>	<b>2,9%</b>	<b>3,6%</b>
<b>Interruzioni</b>	<b>0,8%</b>	<b>0,8%</b>
<b>Mialgia</b>	<b>1,1%</b>	<b>1,6%</b>
<b>Interruzioni per mialgia</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,4%</b>
<b>Miopatia<sup>#</sup></b>	<b>0,08%</b>	<b>0,04%</b>

\* Dati su tutto l'intervallo dei dosaggi.

# definita come CPK  $\geq 10 \times$ LSN con sintomi muscolari non altrimenti spiegabili (esercizio fisico, trauma)



## Vytorin: profilo di sicurezza muscolare

<b>Eventi indesiderati</b>	<b>Simvastatina (%) (n= 2.563)*</b>	<b>Vytorin (%) (n= 4.558) *</b>
<b>Mialgia</b>	<b>2,1</b>	<b>2,6</b>
<b>Miopatia (CK<math>\geq</math>10xLSN con sintomi muscolari non altrimenti spiegabili)</b>	<b>0,08</b>	<b>0,04</b>

\* 13 studi randomizzati in doppio cieco



# Scelta Terapeutica Appropriata

**n**

Valore iniziale di colesterolo LDL (mg/dl)

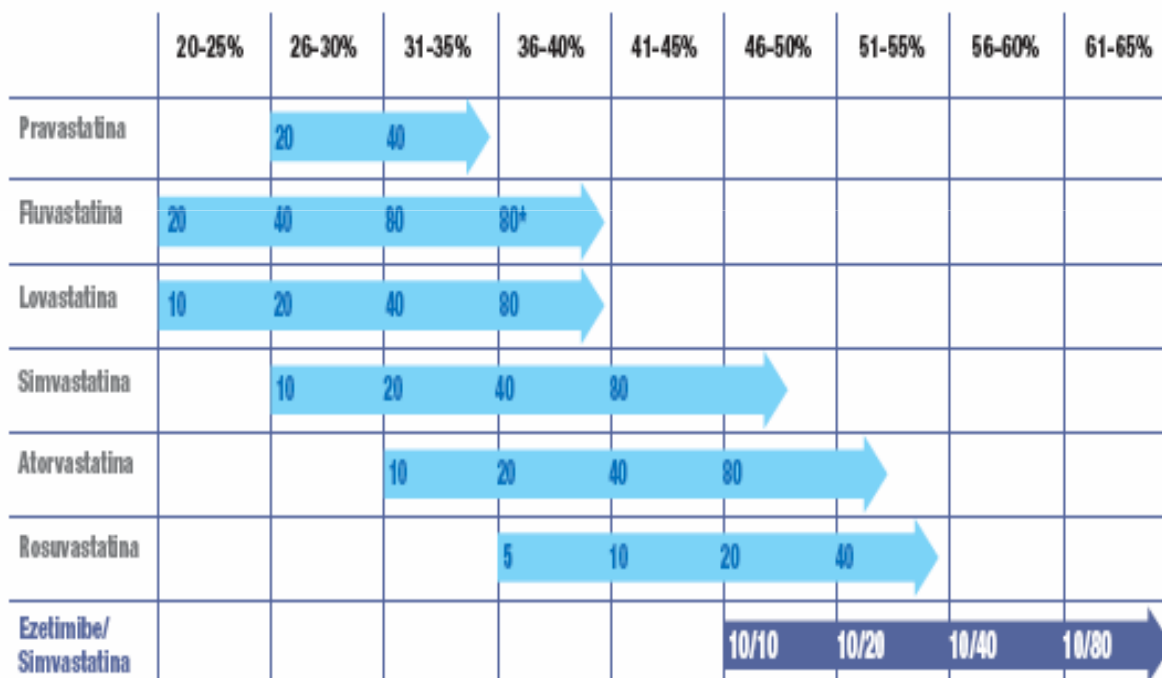
Range di riduzione percentuale del colesterolo LDL che è possibile ottenere con i dosaggi (in mg) indicati per i singoli farmaci<sup>(4)</sup>

Target Riduzione del C-LDL per rientrare a target

< 70 mg/dL **X** %

< 80 mg/dL %

< 100 mg/dL **X** %



\* si riferisce alla forma a rilascio controllato

