



NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

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

Notizia n° 4

Il Comitato Consultivo della FDA (Agenzia regolatoria USA per gli alimenti e i medicinali) **vota 10 a 5 contro l'aggiunta di ezetimibe (Zetia) alla terapia con statine per ridurre gli eventi CV in pazienti con malattia coronarica**

Il Comitato ha discusso lo studio clinico di prevenzione secondaria IMPROVE-IT, presentato all'incontro annuale dell'American Heart Association e pubblicato sul New Engl J Med ([link](#)).

La maggior parte dei membri che hanno votato "no" ha detto che i risultati non sono stati affatto sostanziali dal punto di vista clinico.

Ecco alcune dichiarazioni: "L'effetto è risultato debole e non particolarmente robusto".

"Se avessimo dato ai ricercatori il compito di rifare questo trial, avrebbero avuto gli stessi risultati? Non lo so. È stato come lanciare una moneta..."

[Ndr: anche noi abbiamo usato l'immagine del lancio di una moneta, riferita però alla continua **reiterazione di risultati lievemente sfavorevoli** (benché nessuno statisticamente significativo) sulla mortalità totale, il più onnicomprensivo e importante tra tutti gli esiti, nei confronti testa a testa simvastatina+ezetimibe contro la sola simvastatina. Si veda in proposito la slide qui disponibile: [link](#), con animazioni da visionare in modalità presentazione; o si consultino le *Pillole* di BPC 124-125/2015 e di ES 109/2015]

Parecchi membri della giuria hanno anche espresso preoccupazioni per il **rischio di ictus emorragico**, per come sono state maneggiate le stime per "dati mancanti" (con riferimento al numero elevatissimo di pazienti persi al follow-up) ([link](#))



Tra i commenti italiani a IMPROVE-IT, si ritiene di particolare interesse quello del cardiologo Luca Mascitelli, che evidenzia uno dei principali punti critici: il minuscolo beneficio rilevato nel braccio con ezetimibe è soprattutto attribuibile a **rivascolarizzazioni**, di cui si chiarisce un meccanismo di possibile *discrezionalità* in RCT con ipolipemizzanti, e di **infarti non fatali**, di cui gli autori di IMPROVE-IT non hanno dichiarato quanti siano periprocedurali, cioè movimenti enzimatici indotti dalla stessa angioplastica e definiti *infarto*. A fronte di ciò, non vi è stato alcun miglioramento di eventi di maggior rilievo e minor discrezionalità interpretativa, come la mortalità totale e quella



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

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

cardiovascolare a 7 anni (rispettivamente **15,4%** e **6,9%** nel braccio simva+ezetimibe, verso **15,3%** e **6,8%** in quello con simvastatina da sola) ([link](#))

Anche per gli ictus ischemici è in teoria possibile rilevare un aumento nel braccio di controllo che non corrisponde a una reale differenza rispetto al braccio sperimentale. Infatti le risonanze magnetiche negli anziani scoprono quote non trascurabili di *ictus silenti*, cioè infarti cerebrali in soggetti che ne erano inconsapevoli, in assenza di sintomi. Ad es. nel Framingham Heart Study la proporzione di pazienti in buona salute cui è stato diagnosticato un **ictus silente dopo RM** è stata dell'**8% tra 50-59 anni**, **10% tra 60-69** anni e ben il **15% tra i 70 e gli 89** ([link](#))

Una recente revisione sistematica ([link](#)) ha rilevato tassi un po' minori, ma comunque **>7% tra gli ultra70enni**.

Dato che in RCT formalmente in doppio cieco è abbastanza facile capire con le analisi periodiche della lipemia chi non sta assumendo ezetimibe, se a questi si praticano più RM cerebrali si rileveranno anche più *infarti silenti*, registrandoli come ictus, erroneamente attribuiti al mancato *effetto protettivo* di ezetimibe.