

Resultados de la mejorada reducción y eficacia internacional de Vytorin

Un estudio multicéntrico ciego y aleatorio establece el beneficio y la seguridad de Vytorin (Ezetimiba/Simvastatina)

frente a

Simvastatina en monoterapia.

Muestra realizada en sujetos
de alto riesgo con síndrome
coronario agudo



Liderazgo de ensayo



Presidentes del estudio: Eugene Braunwald y Robert Califf

Grupo estudio TIMI:	Christopher Cannon	Robert Giugliano
	Amy McCagg	Christina Pelland
	Sabina Murphy	Erin Bohula May

DCRI:	Michael Blazing	Craig Reist
	Jennifer White	Yuliya Lokhnygina
	Curtis Campbell	Cathy Martz

Merck:	Thomas Musliner	Andrew Tershakovec
	Ann Kilian	Rona Harmelin-Kadouri
	Paul DeLucca	Steve Bird

Presidente DSMB :	Scott Grundy
-------------------	--------------

Presidente CEC :	Stephen Wiviott
------------------	-----------------



Investigadores, líderes nacionales y Comité
Directivo (39 países y 1158 lugares)



Philip Aylward
Andrew Tonkin*
Australia (116)

Gerald Maurer
Germany (935)

Frans Van de Werf
Belgium (249)

Jose C. Nicolau
Brazil (423)

Pierre Theroux
Paul Armstrong*
Jacques Genest*
Canada (1106)

Ramon Cobalan
Chile (152)

Daniel Isaza
Colombia (568)

Jindrich Spinar
Czech Rep (371)

Juri Voitk
Estonia (10)

Antero Kesaniemi
Finland (341)

Jean-Pierre Bassand
Michel Franier*
France (268)

Harald Darius
Germany (935)

Matayas Keltai
Hungary (116)

Atul Mathur
Sanjay Mittal
Krishna Reddy
India (259)

Basil Lewis
Israel (589)

Gaetano DeFerrari
Italy (593)

Ton Oude Ophuis
J. Wouter Jukema
Netherlands (1191)

Harvey White
New Zealand (164)

Terje Pedersen
Norway (295)

Frank Britto
Peru (66)

Witold Ruzyllo
Poland (589)

Manuel Carrageta
Portugal (102)

Ki-Bae Seung
S. Korea (118)

Tibor Duris
Slovakia (121)

Anthony Dalby
S. Africa (186)

Jose Lopez-Sendon
Spain (551)

Mikael Dellborg
Sweden (480)

Francois Mach
Switzerland (263)

Sema Guneri
Turkey (50)

Alexander Parkhomenko
Ukraine (159)

Adrian Brady
United Kingdom (318)

Michael Blazing
Christopher Cannon
Christie Ballantyne*
James de Lemos*
Neal Kleiman*
Darren McGuire*
United States (5869)

Singapore (75), Malaysia (59), Hong Kong (58) Ecuador (45), Taiwan (46)



Antecedentes: Bajar el colesterol



- Reducir el colesterol LDL (LDL-C) ha sido un pilar de la prevención cardiovascular
- La evidenciase ha dado a partir de ensayos de estatinas que muestran la reducción de la morbilidad y la mortalidad
- Estatinas en dosis altas reducen aún más eventos cardiovasculares no agudos
- Hasta la fecha, ninguna terapia de modificación de lípidos añadido a las estatinas se ha demostrado que proporciona un beneficio clínico
 - Fibratos, niacina, inhibidores de CETP
- Uso ACC recientes / Guías de la AHA han enfatizado del tratamiento con estatinas
- A pesar de las terapias actuales, los pacientes permanecen en alto riesgo

Antecedentes: Ezetimiba



- La ezetimiba inhibe-Niemann-Pick C1-como la proteína 1 (NPC1L1)
 - ubicada principalmente en el borde del epitelio del tracto GI
 - resultando en la reducción absorción de colesterol
- Cuando se añade a las estatinas, produce ~ 20% más de reducción del C-LDL
- Dos análisis genéticos humanos recientes han correlacionado los polimorfismos en NPC1L1 con menores niveles de LDL-C y menor riesgo de eventos CV *

**Investigadores del consorcio MI GÉNÉTICA, NEJM 2014, Línea 12 de noviembre.*

METAS



- Primer gran ensayo que evalúa la eficacia clínica de la combinación EZ / Simva frente simvastatina en monoterapia, es decir, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas.
- ¿ Tiene algo que ver la reducción de C-LDL y la reducción de eventos cardíacos con la Ezetimiba sin el agente de estatina?
 - Es mejor ya que se estima que se reducen los eventos cardíacos y se ha estabilizado en un promedio de ~50 el C-LDL frente a 65 mg/dL
- Seguridad de ezetimiba



Población de pacientes



Criterios de inclusión:

- Hospitalización para el IAMEST, IMSEST / UA <10 días
- Edad ≥ 50 años y ≥ 1 característica de alto riesgo:
 - Chg Nueva ST, + troponina, DM, IM previo, PAD, cerebrovasc,
 - Previas CABG > 3 años, CAD multivaso
- LDL-C 50-125 mg / dl (50 a 100 mg / dl si antes hipolipemiante Rx)

Principales Criterios de exclusión:

- CABG para el tratamiento de la calificación de la AEC
- Estatina actual Rx más potente que SIMVA 40mg
- Creat Cl <30 ml / min, enfermedad hepática activa

Diseño del estudio



Los pacientes estabilizados después ACS ≤ 10 días:
LDL-C 50-125 * mg / dl (o 50-100 ** mg / dl si antes hipolipemiente Rx)

*3.2mM
**2.6mM

Standard Salud y Terapia Intervencionista

Simvastatina 40 mg

Aumenta la dosis si
SIMVA 80 mg de
C-LDL > 79
(ADAPTADO PARA
LA ETIQUETA FDA
2011)

Ezetimibima / Simvastatina 10 / 40
mg

Visita de seguimiento el día 30, cada 4 meses

90% de potencia
para detectar
~ Diferencia 9%

Duración: mínimo 2 ½ años de seguimiento (al menos 5250 eventos)

Punto final: muerte CV, MI, el ingreso hospitalario para UA,
revascularización coronaria (≥ 30 días después de la asignación al azar), o un derrame cerebral



Métricas de estudio



	Simva (N=9077)	EZ/Simva (N=9067)
Titulación hasta Simva 80 mg, %	27	6
Estudio precoz de drogas D / C, %	42	42
La mediana de seguimiento, yrs	6.0	5.9
Retirar el consentimiento w / o estado vital	0.6	0.6
Perdidos en el seguimiento, % / año	0.10	0.09
Seguimiento de punto final primario, %	91	91
Seguimiento por la supervivencia, %	97	97

Total de variables principales de valoración = 5314

Total de pacientes-año de seguimiento clínico = 97,822

Total de pacientes-año de seguimiento para la supervivencia = 104,135



Características basales

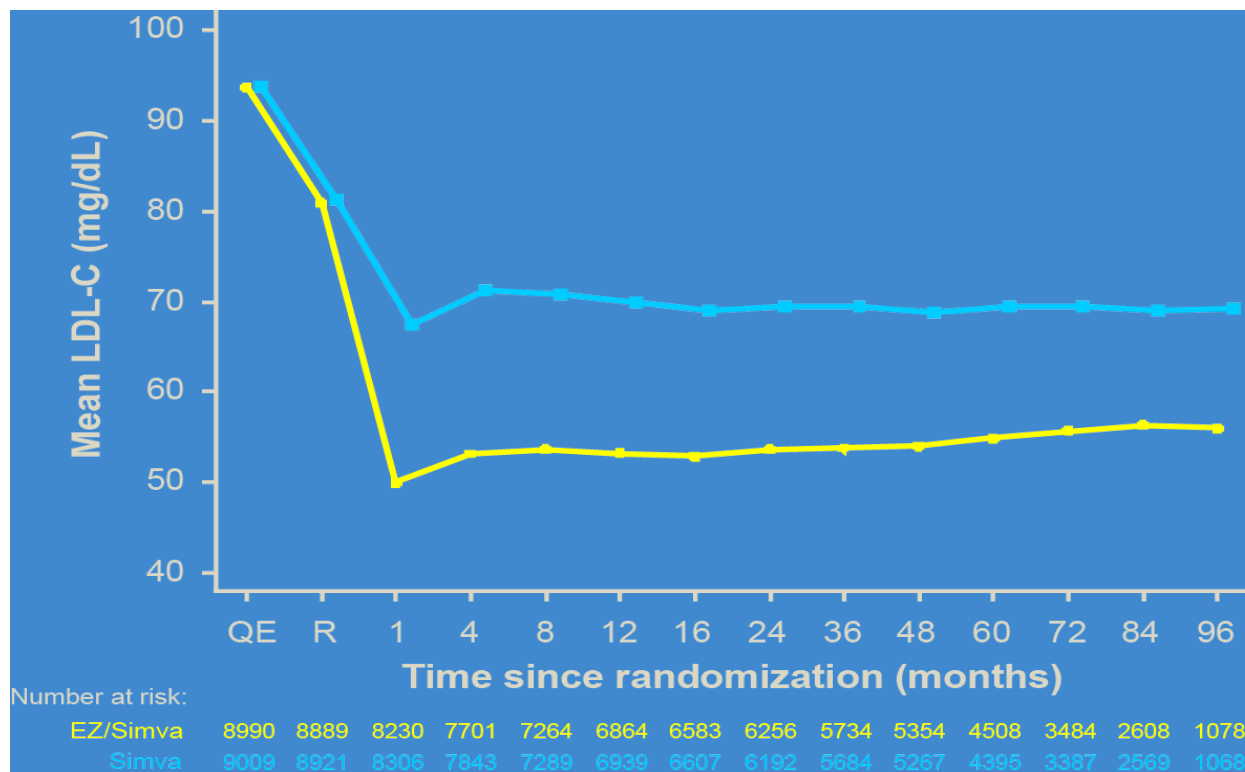


	Simvastatin (N=9077) %	EZ/Simba (N=9067) %
Edad	64	64
Femenino	24	25
Diabetes	27	27
Mi índice antes de ACS	21	21
STEMI / NSTEMI / UA	29 / 47 / 24	29 / 47 / 24
Días después de la AEC	5 (3, 8)	5 (3, 8)
Cath / PCI para el evento de ACS	88 / 70	88 / 70
Antes Rx lípidos	35	36
LDL-C en el evento de ACS (mg / dl, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

Cambios LDL-C y los lípidos



Concepto	LDL-C	TC	TG	HDL	hsCRP
Simva	69.9	145.1	137.1	48.1	3.8
EZ/Simva	53.2	125.8	120.4	48.7	3.3
Δ in mg/dL	-16.7	-19.3	-16.7	+0.6	-0.5



Median Time avg
69.5 vs. 53.7 mg/dL

Number at risk:

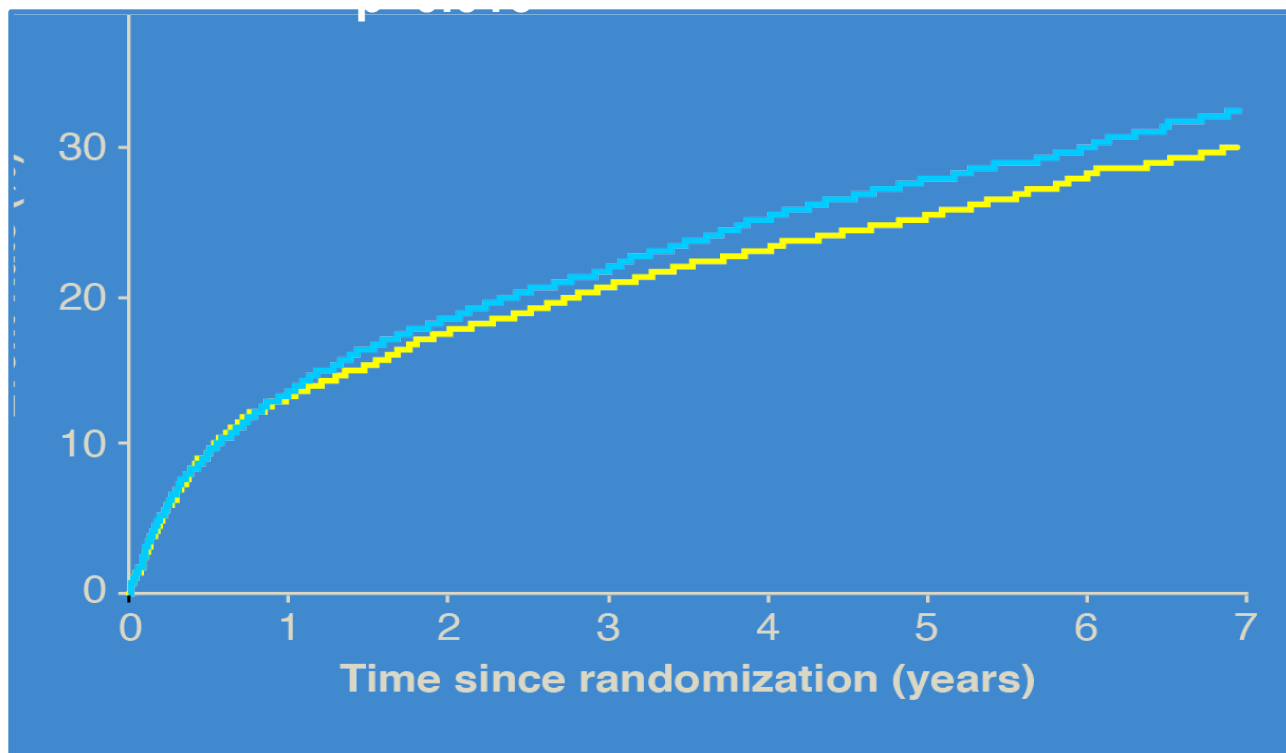
EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068



Punto primario ITT



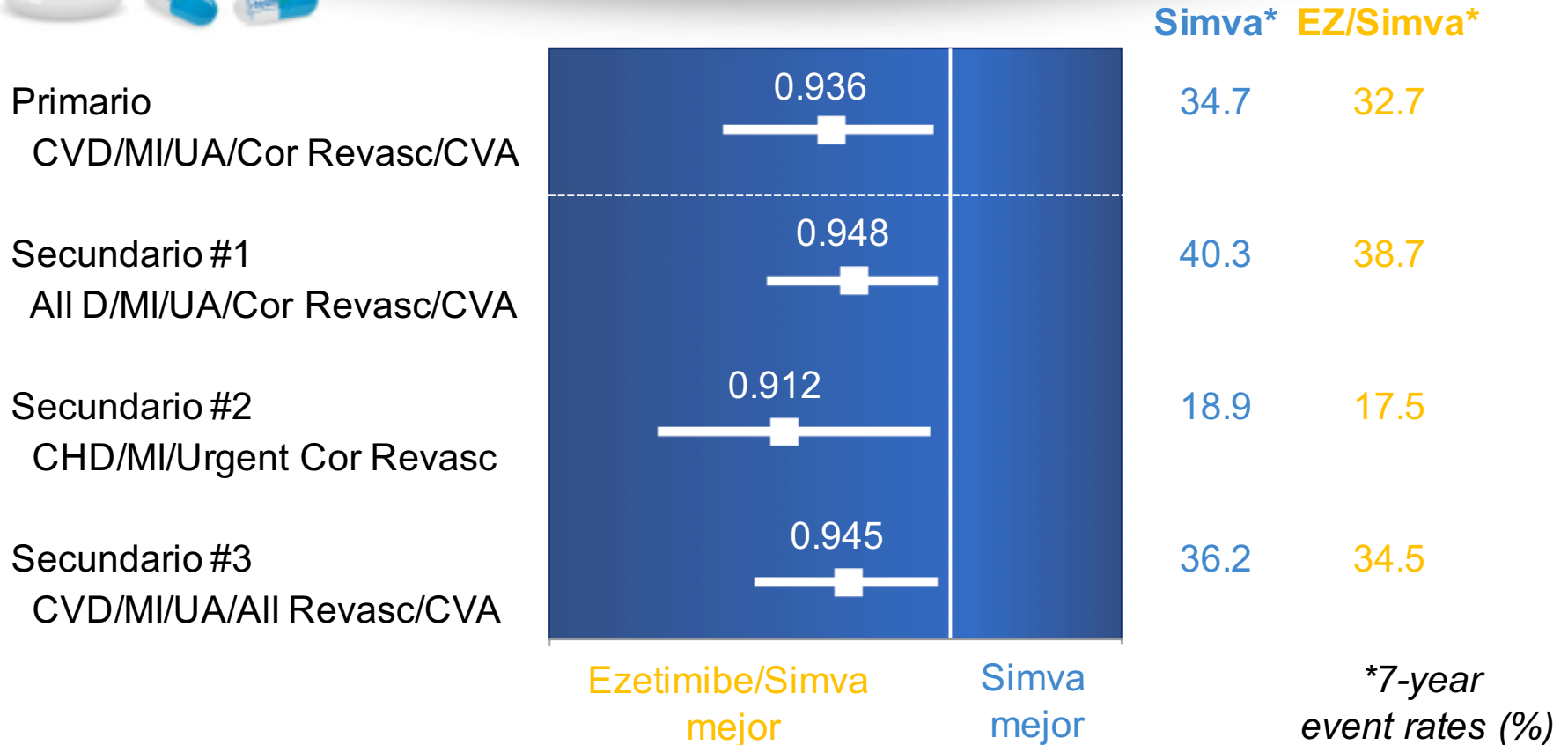
Muerte cardiovascular, IM, angina inestable documentada que requiere rehospitalización, revascularización coronaria (≥ 30 días), o un derrame cerebral



Simva — 34.7%
2742 events

EZ/Simva — 32.7%
2572 events

Primaria y 3 Preespecificados puntos finales secundarios - ITT



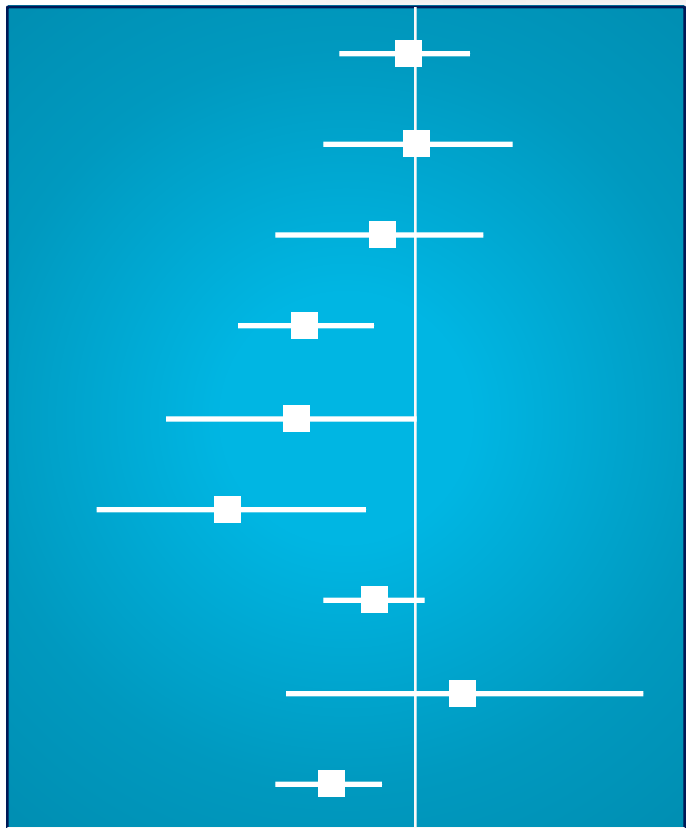
UA, documentado angina inestable que requiere rehospitalización; Cor Revasc, revascularización coronaria (≥ 30 días después de la aleatorización); Todo D, todas las causas de muerte; CHD, muerte enfermedad coronaria; ? Todo Revasc, coronaria y revascularización no coronaria (≥ 30 días)



Cardiovascular individual Endpoints y ECV / MI / Carrera



	HR	Simva*	EZ/Simva*	p-valor
Todas las causas de muerte	0.99	15.3	15.4	0.782
CVD	1.00	6.8	6.9	0.997
CHD	0.96	5.8	5.7	0.499
MI	0.87	14.8	13.1	0.002
ICTUS	0.86	4.8	4.2	0.052
Ictus isquémico	0.79	4.1	3.4	0.008
Cor revasc ≥ 30d	0.95	23.4	21.8	0.107
UA	1.06	1.9	2.1	0.618
CVD/MI/ictus	0.90	22.2	20.4	0.003



0.6 **Ezetimibe/Simva** 1.0 **Simva** 1.4
mejor mejor

Muerte CV, IM no mortal, O ictus no mortal



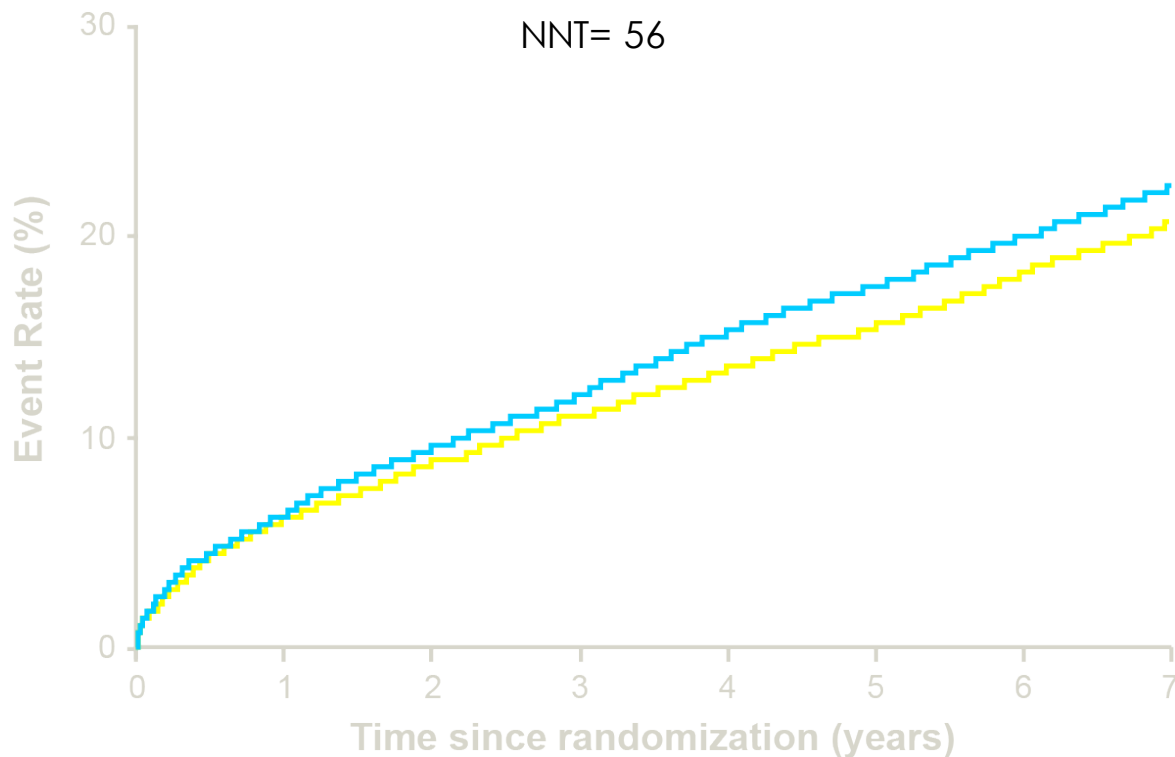
HR 0.90 CI (0.84, 0.97)

p=0.003

NNT= 56

Simva — 22.2%
1704 events

EZ/Simva — 20.4%
1544 events



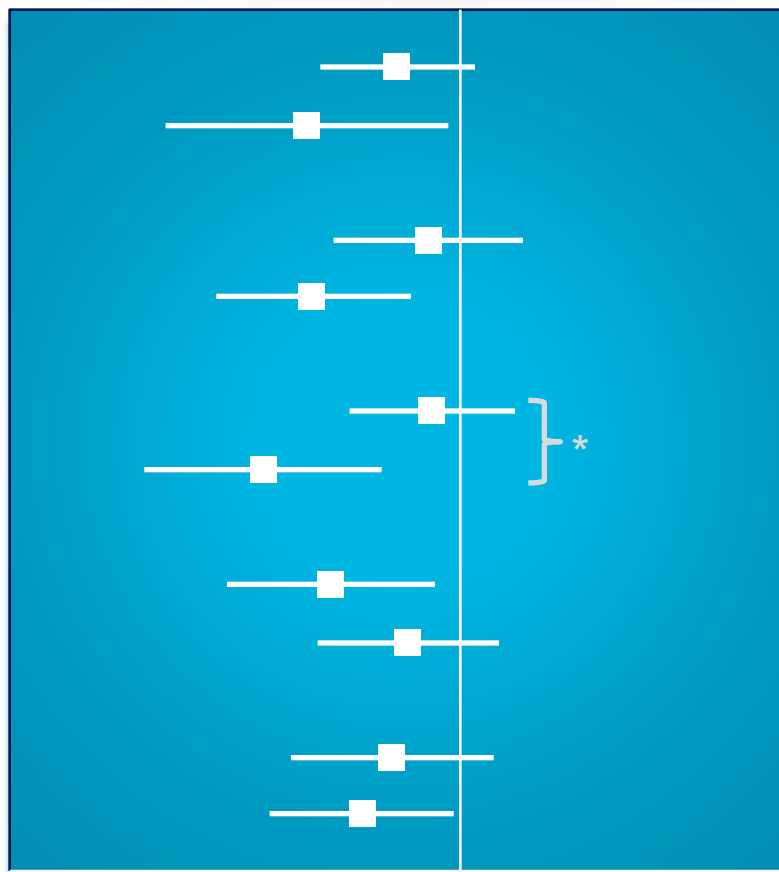
7-las tasas
de eventos
anuales



Major Pre-specified Subgroups



- Masculino
- Femenino
- Edad < 65 años
- Edad ≥ 65 años
- No diabetes
- Diabetes
- Prior LLT
- No prior LLT
- LDL-C > 95 mg/dl
- LDL-C ≤ 95 mg/dl



Simva [†]	EZ/Simva [†]
34.9	33.3
34.0	31.0
30.8	29.9
39.9	36.4
30.8	30.2
45.5	40.0
43.4	40.7
30.0	28.6
31.2	29.6
38.4	36.0

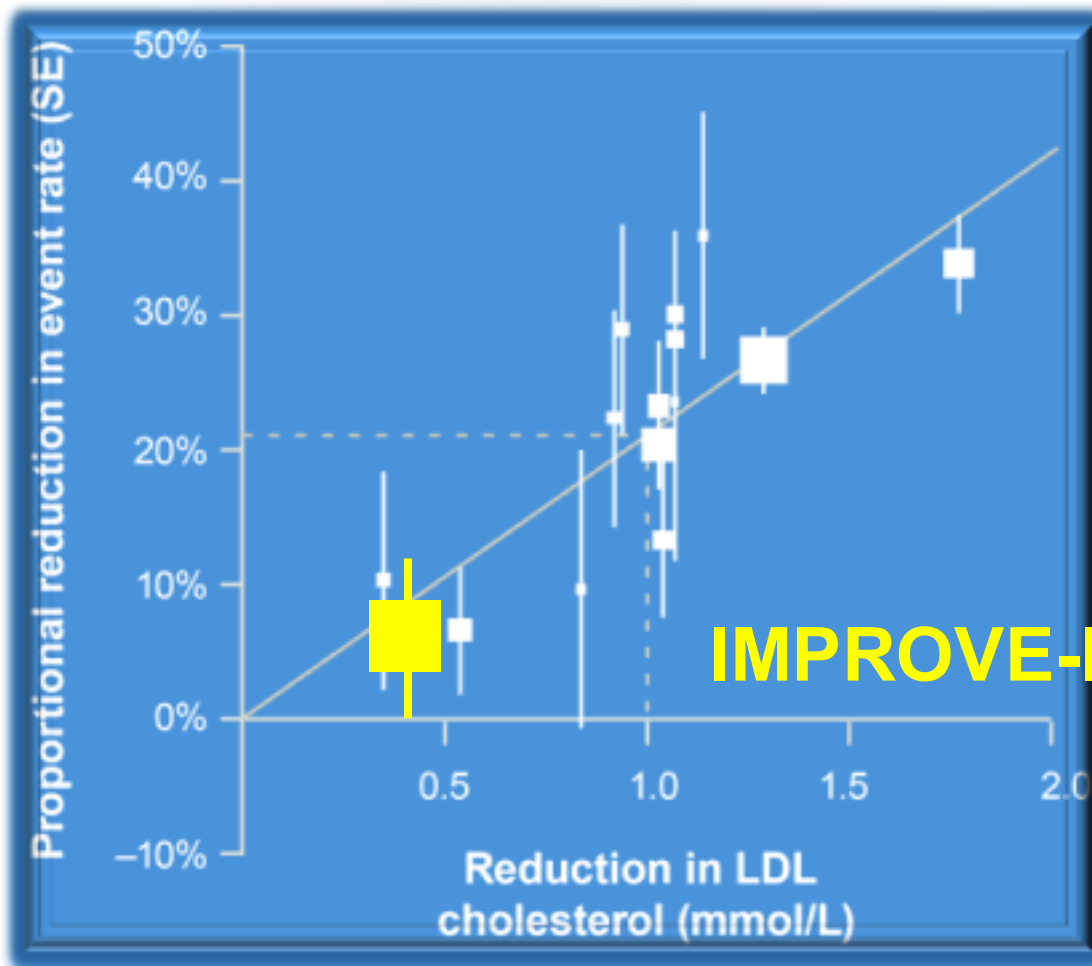
7-las tasas de eventos anuales



*p-interacción = 0.023, otros > 0.05

IMPROVE-IT vs. CTT: Ezetimiba frente Estatina Beneficios

IMPROVE-IT



CTT
Collaboration.
Lancet 2005;
366:1267-78;
Lancet
2010;376:1670-81.

Seguridad — ITT



No statistically significant differences in cancer or muscle- or gallbladder-related events

	Simva n=9077 %	EZ/Simva n=9067 %	p
ALT and/or AST \geq 3x ULN	2.3	2.5	0.43
Colecistectomía	1.5	1.5	0.96
Gallbladder-related AEs	3.5	3.1	0.10
Rhabdomyolysis*	0.2	0.1	0.37
Miopatía*	0.1	0.2	0.32
Rhabdo, myopathy, myalgia with CK elevation*	0.6	0.6	0.64
Cancer* (7-yr KM %)	10.2	10.2	0.57

* Adjudicado por Comité de eventos clínicos

Conclusiones

IMPROVE-IT



IMPROVE-IT: Primer juicio que demuestra el beneficio clínico incremental de cuando se añade un agente no estatina (ezetimiba) para la terapia con estatinas:

- ✔ **YES:** La reducción de LDL-C con ezetimiba no estatina, reduce los eventos cardiovasculares
- ✔ **YES:** Incluso Baja es aún mejor? (logrado LDL-C 53 vs. 70 mg / dl media a 1 año)
- ✔ **YES:** Confirma perfil de seguridad ezetimiba

➔ Reafirma la hipótesis de LDL, que la reducción? LDL-C previene eventos cardiovasculares

➔ Los resultados podrían ser considerados para futuras directrices