

Indications de l'Ezetimibe

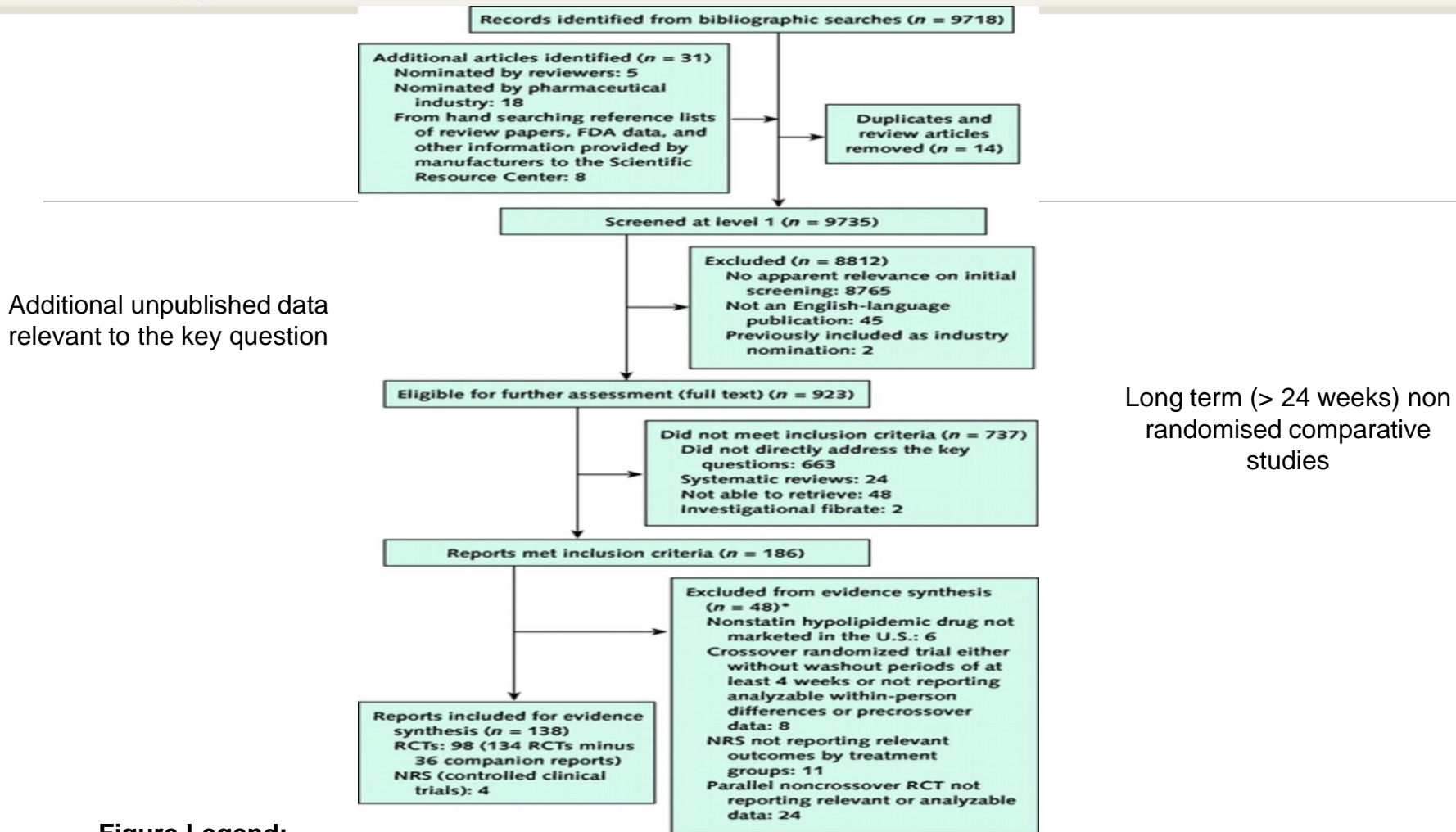
CONTRE

Julie BEAUVY

Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combination Therapy and Monotherapy for Dyslipidemia

Review, *Ann Intern Med.* 2009, Mukul Sharma et al.

- Méta analyse
- Objectif: comparer les bénéfices et effets secondaires des statines à forte dose en monothérapie avec des traitements combinés chez le patient à haut risque CV
- 102 études incluses



Additional unpublished data relevant to the key question

Long term (> 24 weeks) non randomised comparative studies

Figure Legend:

Literature search and selection. FDA = U.S. Food and Drug Administration; NRS = nonrandomized study; RCT = randomized, controlled trial.

* Total does not sum to 48 because 1 study was excluded in 2 categories.

From: Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combination Therapy and Monotherapy for Dyslipidemia

Table. Strength of Evidence for Statin Combination Therapy Versus Monotherapy in Patients Requiring Intensive Treatment

Outcome	Strength of Evidence*	Conclusion
All-cause mortality	Very low	No difference in all-cause mortality was noted for any statin combination with ezetimibe or fibrates. No evidence was available for other combinations.
Vascular death	–	No evidence was available for any statin combination.
Serious adverse events†	Very low	No difference was found for statin–ezetimibe. No evidence was available for other combinations.
Attainment of ATP III LDL cholesterol goals	Very low	Statin–ezetimibe is more likely to result in attainment of LDL cholesterol target. Evidence is insufficient for statin–fibrates, and no evidence was available for other combinations.

ATP III = Adult Treatment Panel III; LDL = low-density lipoprotein.

* Rated by using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation approach.

† Because evidence in patients who needed intensive lipid-lowering therapy was scant, we examined serious adverse events across all trial populations.

Figure Legend:

Strength of Evidence for Statin Combination Therapy Versus Monotherapy in Patients Requiring Intensive Treatment
FAIBLE NIVEAU DE PREUVE

Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation

Health Technology Assessment 2008, R Ara et al.

- **Objectif:** Recenser les preuves d'efficacité clinique par ezetimibe en association ou par ezetimibe en monothérapie pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale ou non familiale) en Angleterre
- **Méthode:** 12 banques de données, toutes les études jusqu'à juin 2006=> études randomisées contrôlées

- Pas d'études > 12 semaines décrivant les effets bénéfiques CV de l'ezetimibe
- Traitement par ezetimibe+statin vs statine seule= réduction significative de LDL-c et Total-c
Pas de RCTs comparant ezetimibe+statin avec statin+autre traitement hypolipémiant
- Devant une intolérance aux statines: ezetimibe seul vs placebo diminue significativement LDL-c
Pas de RCTs comparant ezetimibe+autre traitement hypolipémiant
- Pas d'étude sur les effets indésirables à long terme
- Ezetimibe en monothérapie, est moins efficace que les statines pour diminuer le LDL-c

- **Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature: NP1:** Essais comparatifs randomisés de forte puissance (effectifs suffisants) - [Méta-analyse](#) d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées
- Preuve scientifique établie A (**Prouvé**)

Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia

ENHANCE trial

n engl j med, 2008 John J.P. Kastelein et al.

- Étude randomisée, prospective, en double aveugle, multicentrique, analyses en intention de traiter
- Compare sur 24 mois:
→ 80mg de simvastatine+placebo ou +ezetimibe
- Inclusion: 720 patients avec une hypercholestérolémie familiale.
- Objectif primaire: amélioration EIM carotidienne moyenne
la moyenne de l'EIM des artères carotides communes, bulbe carotidiens et carotides internes droites et gauches
→ P = 0.29
- Objectifs secondaires concernaient l'EIM de chaque segment des artères carotidiennes et l'EIM des artères fémorales
→ pas de différence significative entre les 2 groupes
- Méthode: Écho-doppler des TSA et artères fémorales: épaisseur intima-media

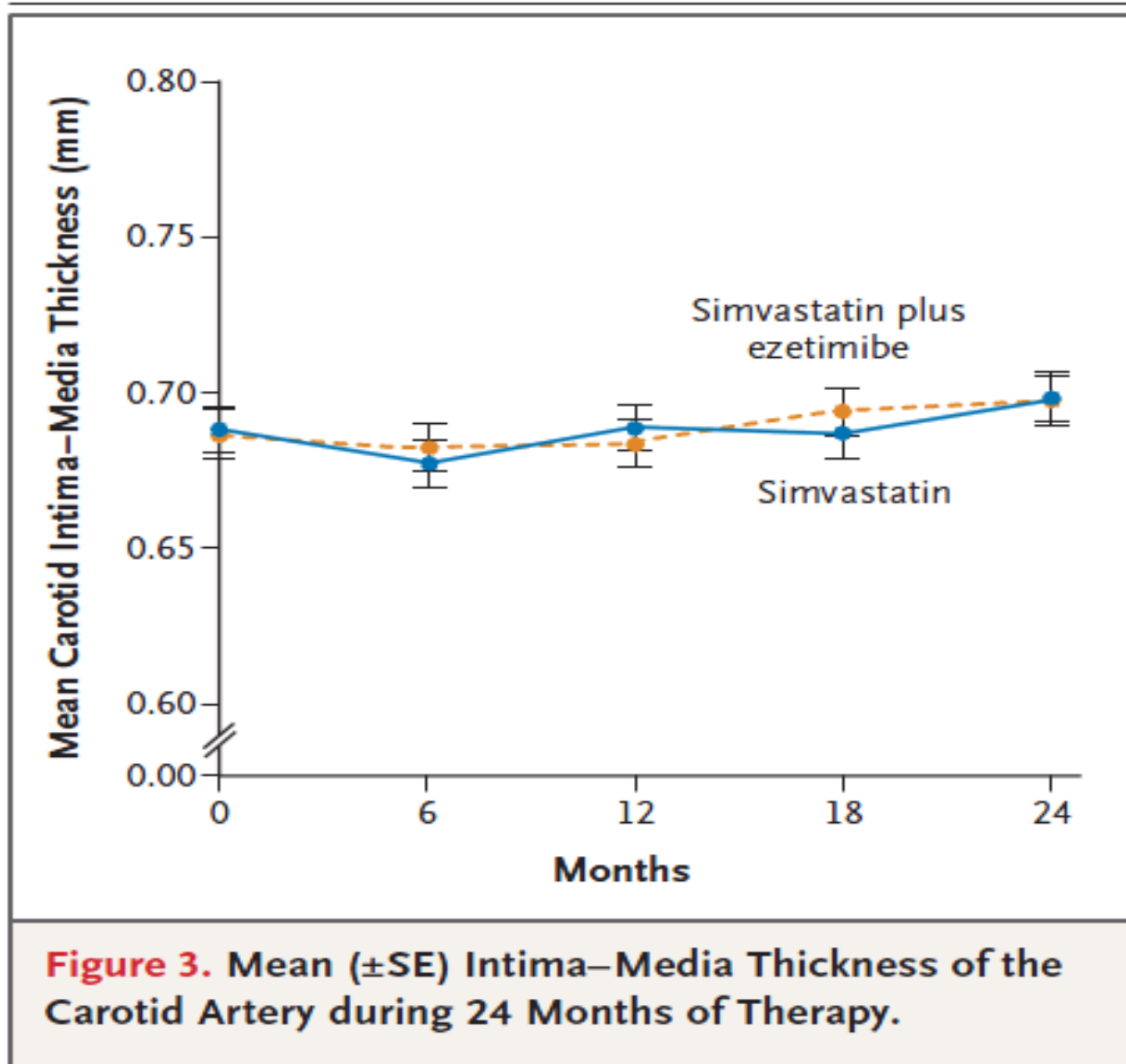


Table 3. Measures of Intima–Media Thickness in Carotid and Femoral Arteries at Baseline and at 24 Months and Changes from Baseline.*

Variable	Simvastatin Monotherapy	Simvastatin plus Ezetimibe	P Value
At baseline			
No. of patients	342	338	
Mean intima–media thickness of carotid artery (mm)			
Average of 6 segments†	0.70±0.13	0.69±0.13	0.64
Common carotid artery	0.68±0.16	0.67±0.16	0.45
Carotid bulb	0.80±0.20	0.79±0.22	0.51
Internal carotid artery	0.61±0.17	0.62±0.17	0.42
Maximum‡	0.80±0.16	0.80±0.17	0.94
Mean intima–media thickness of femoral artery (mm)			
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	0.75±0.22	0.73±0.19	0.18
At 24 mo§			
No. of patients	320	322	
Mean intima–media thickness of carotid artery (mm)			
Average of 6 segments†	0.70±0.14	0.71±0.15	0.29
Common carotid artery	0.68±0.15	0.68±0.16	0.93
Carotid bulb	0.81±0.22	0.81±0.23	0.37
Internal carotid artery	0.62±0.17	0.64±0.17	0.21
Maximum‡	0.81±0.17	0.82±0.18	0.27
Mean intima–media thickness of femoral artery (mm)			
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	0.76±0.23	0.75±0.22	0.15
Difference from baseline at 24 mo¶			
Mean intima–media thickness of carotid artery (mm)			
Average of 6 segments†	0.0058±0.0037	0.0111±0.0038	0.29
Common carotid artery	0.0024±0.0043	0.0019±0.0044	0.93
Carotid bulb	0.0062±0.0069	0.0144±0.0070	0.37
Internal carotid artery	–0.0007±0.0064	0.0099±0.0065	0.21
Maximum‡	0.0103±0.0049	0.0175±0.0049	0.27
Mean intima–media thickness of femoral artery (mm)			
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	–0.0067±0.0132	0.0182±0.0135	0.16
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	0.0033±0.0079	0.0182±0.008	0.15

* Plus–minus values are means ±SD, unless otherwise indicated.

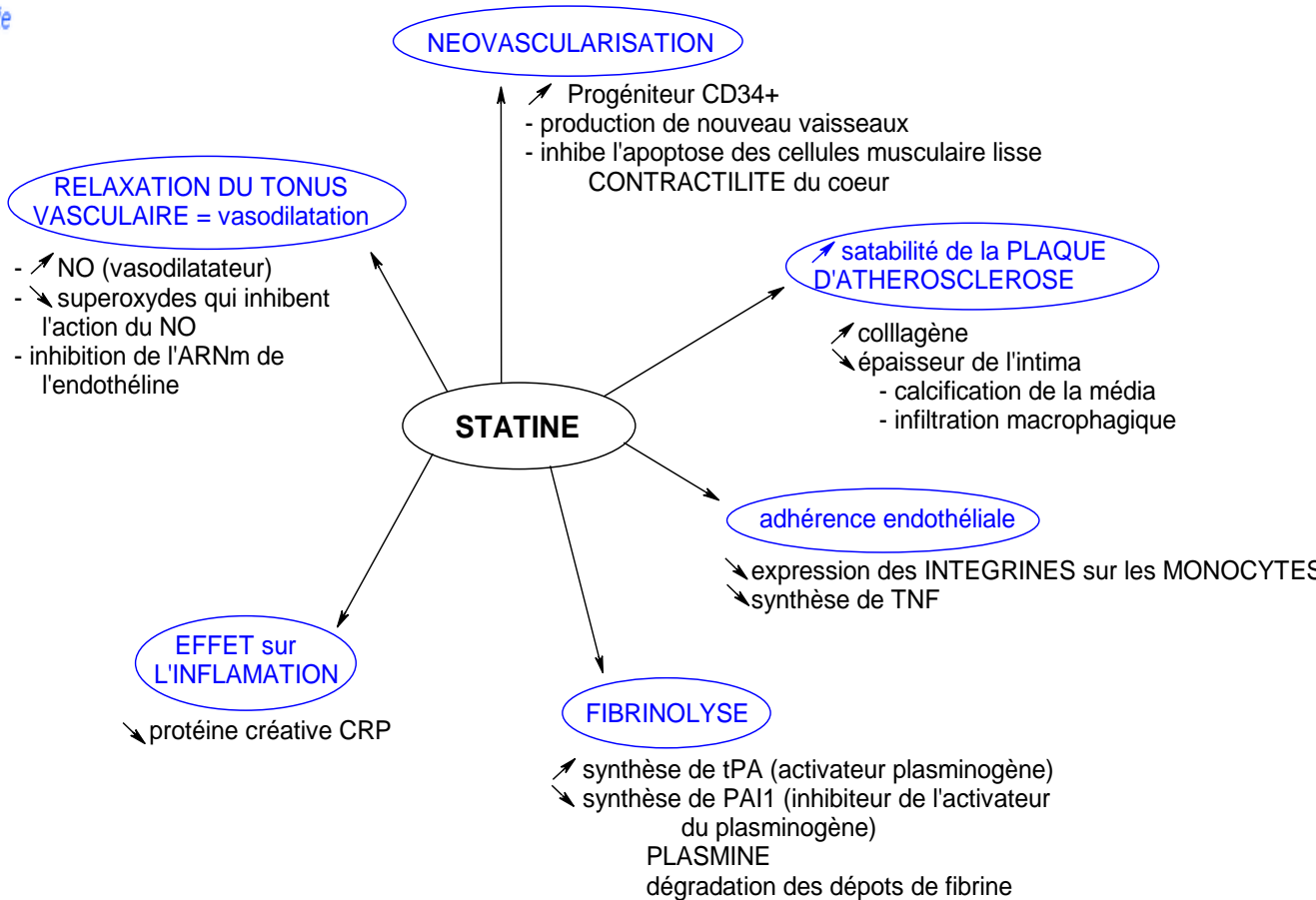
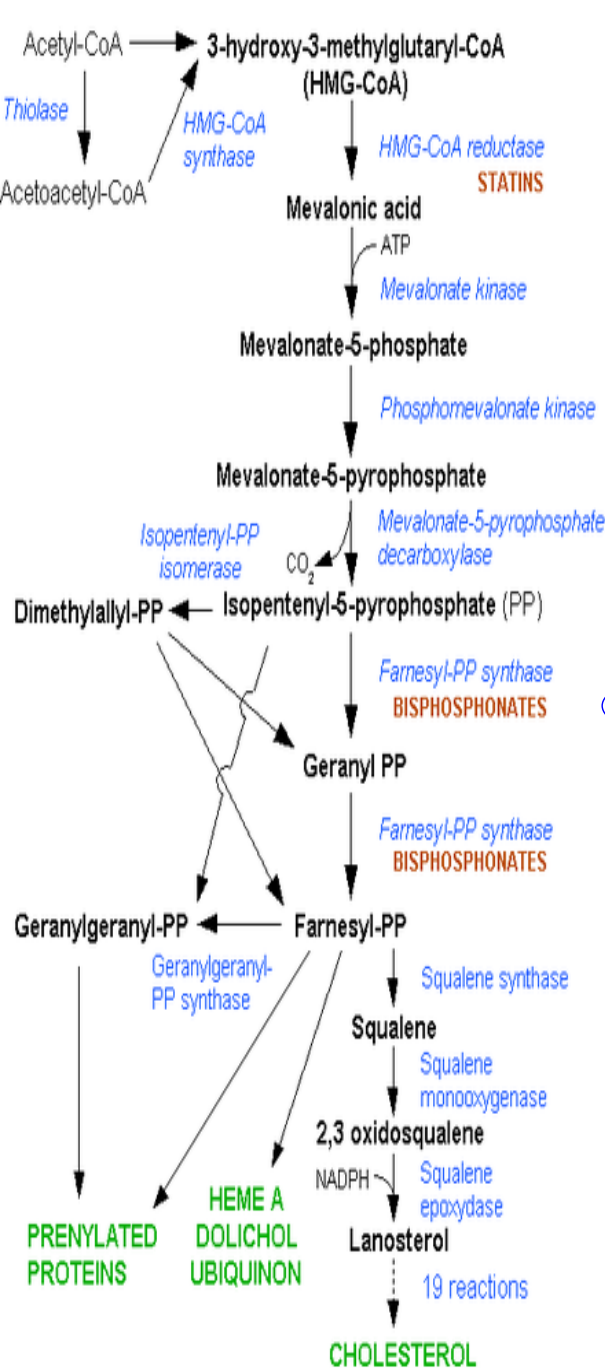
† This value was defined as the average of the means of the far wall intima–media thickness of at least two of six segments: the right and left common carotid arteries, carotid bulbs, and internal carotid arteries.

‡ This value was defined as the average of far wall maximum intima–media thickness of at least two of six segments: the right and left common carotid arteries, carotid bulbs, and internal carotid arteries.

§ Values were calculated by the last-observation-carried-forward method.

¶ Differences from baseline are given as least-square means ±SE.

- Change from baseline in the mean (±SE) intima–media thickness of the carotid artery, was 0.0058±0.0037 mm in the simvastatin-only group and 0.0111±0.0038 mm in the combined-therapy group. This difference (0.0053 mm) did not reach statistical significance (P = 0.29),
- Despite significant incremental reductions in levels of both LDL cholesterol and C-reactive protein.



- L'EIM reflète le risque relatif d'IDM et d'AVC
- L'augmentation de 0.2mm de l'EIM moyenne des artères carotides accroît de 33% le risque relatif d'IDM et de 28% le risque d'AVC (ARIC study)
=>bon marqueur

HAS 2009

- **Plusieurs statines ont démontré leur efficacité sur la réduction du risque de survenue d'événements cardio-vasculaires, ce qui n'est pas, à ce jour, le cas de l'ézétimibe.**
- **Il n'y a donc pas lieu de prescrire Ezetrol® avant d'avoir éprouvé l'efficacité et la tolérance d'une statine en monothérapie, si besoin à la plus forte dose autorisée. On préférera les statines ayant prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire.**
- Des effets indésirables à surveiller= atteintes musculaires graves avec l'association ézétimibe-statine et avec l'ézétimibe seul, (mais la fréquence des atteintes musculaires avec ézétimibe + statine ne dépasse pas celle observée avec la statine seule)