



Prezado Doutor,

Gostaríamos de informá-lo que a Schering-Plough divulgou, no dia 14 de janeiro de 2.008, os achados de desfecho primário do estudo ENHANCE por meio de comunicado à imprensa internacional.

Esses achados também foram submetidos na mesma data e na forma de sumário para apresentação no *American College of Cardiology*, e aguarda aprovação.

O estudo ENHANCE é um estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado cujo objetivo era avaliar o efeito de ZETSIM 10/80mg versus sinvastatina 80mg em pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica. O objetivo primário do estudo foi medir a espessura do complexo íntima-média da artéria carótida em três pontos diferentes, no início do estudo e ao final de dois anos de tratamento.

Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos de tratamento analisados quanto ao desfecho primário. Ambos os fármacos em estudo foram bem tolerados.

Três pontos devem ser considerados. Primeiro: trata-se de um estudo com comparador ativo entre a associação ezetimiba/sinvastatina 10/80mg e sinvastatina 80mg, que são as maiores doses aprovadas para comercialização de ambos os fármacos. Segundo: esse estudo foi conduzido em uma população grave, com valores basais de LDL-C muito elevados (pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica). Terceiro: trata-se de um estudo de imagem, de desfecho de substituição, e não de um estudo de desfecho clínico que avalia a morbi-mortalidade.

Veja abaixo o texto publicado, na íntegra, traduzido para o português:

Press Release

A Schering-Plough Fornece Resultados do Estudo ENHANCE

14 de janeiro de 2008

WHITEHOUSE STATION, N.J. & KENILWORTH, N.J.--(BUSINESS WIRE)--19 de novembro de 2007-- A Schering-Plough anunciou hoje o desfecho primário e outros resultados do estudo ENHANCE (Effect of Combination Ezetimibe And High Dose Simvastatin vs Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia). O sumário do estudo foi submetido para apresentação no congresso do Colégio Americano de Cardiologia em março de 2008, e aguarda notificação de aceitação do mesmo.



O estudo ENHANCE foi um estudo de desfecho de substituição, envolvendo 720 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFH), uma condição rara que afeta aproximadamente 0,2% da população. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o plano de análise estatística original. O desfecho primário foi a variação média na espessura íntima-média (EIM) medida em 3 pontos das artérias carótidas (artérias carótidas comuns esquerda e direita, carótida interna e bulbo carotídeo) entre pacientes tratados com associação de ezetimiba/sinvastatina (10/80 mg) versus 80 mg de sinvastatina isolada por um período de dois anos.

Não houve diferença estatística no desfecho primário entre os dois grupos de tratamento. A mudança na EIM em relação aos valores basais foi de 0,0111 mm para o grupo da associação versus 0,0058 mm para o grupo em monoterapia com sinvastatina ($p = 0,29$). O valor inicial médio de EIM no grupo da associação foi de 0,68 mm e 0,69 mm para o grupo da sinvastatina isolada. Não houve também significância estatística entre os grupos de tratamento para cada componente do desfecho primário, incluindo a artéria carótida comum. Achados de imagens dos desfechos secundários também não demonstraram diferenças estatísticas.

A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos graves ou eventos que levaram à interrupção do tratamento foram, em geral, semelhantes entre os grupos. A incidência de elevações de transaminases ($\geq 3x$ valor de referência) foi de 10 em 356 pacientes do grupo tratado com ezetimiba/sinvastatina (2,8%) comparado a 8 de 360 (2,2 %). Em relação à elevação de creatina fosfoquinase (CPK) ($\geq 10x$ o valor de referência), esta ocorreu em 4 dos 356 pacientes do primeiro grupo (1,1%) em comparação a 8 dos 360 pacientes do último grupo (2,2%), e dois casos (0,6%) de elevação superior a 10x o limite da normalidade associado a sintomas musculares no grupo da associação versus um caso (0,3%) no grupo da monoterapia com sinvastatina. Não houve relato de rabdomiólise. Ambas os fármacos foram bem tolerados.

Em geral, os perfis de segurança de ezetimiba/sinvastatina e sinvastatina monoterapia foram semelhantes e consistentes com as respectivas bulas.

Após o período de washout (período isento de medicação), os pacientes envolvidos no estudo apresentaram LDL-C inicial de 319 mg/dL no grupo tratado com ezetimiba/sinvastatina e 318 mg/dL no grupo tratado com sinvastatina. Cerca de 80% desses pacientes incluídos no estudo ENHANCE já haviam recebido tratamento prévio com estatinas.

Houve diferença significativa na redução de LDL-C entre os dois grupos (58% de redução de LDL-C após 24 meses de tratamento com ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg em comparação com 41% no grupo tratado com sinvastatina isolada). ($p < 0,01$)

A incidência de eventos cardiovasculares no estudo foi para a associação ezetimiba/sinvastatina e para a sinvastatina isolada, respectivamente: morte cardiovascular: 2 de 357 vs 1 de 363; IAM não fatal: 3 de 357 vs 2 de 363; AVC não



fatal: 1 de 357 vs 1 de 363; e revascularização do miocárdio: 6 de 357 vs 5 de 363. Não houve morte não cardiovascular ou ressuscitação por parada cardíaca. Esse estudo não foi delineado e sua amostra não apresenta poder para avaliar o desfecho clínico cardiovascular.

A Schering-Plough está atualmente conduzindo três grandes estudos com a associação ezetimiba/sinvastatina que envolvem mais de 20 mil pacientes de risco, incluindo mais de 10 mil pacientes apenas no estudo IMPROVE-IT. Até o momento, não foi demonstrado benefício adicional da associação ezetimiba/sinvastatina sobre morbi-mortalidade cardiovascular acima ou além daquela demonstrada pela sinvastatina.

Sobre o estudo ENHANCE

ENHANCE foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com comparador ativo que utilizou a tecnologia de ultra-som digital para avaliação de imagem. Foram randomizados 357 pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFH) no grupo tratado com ezetimiba/sinvastatina e 363 pacientes com HFH no grupo tratado com sinvastatina. O estudo coletou mais que 30 mil imagens de artéria carótida e mais de 10 mil imagens de artéria femoral desses pacientes. A HFH é caracterizada por altas concentrações de LDL-C, tipicamente bem acima do percentil 95 para sexo e idade.

A segurança da associação ezetimiba/sinvastatina já foi avaliada em mais de 3.800 pacientes em estudos clínicos e foi considerada bem tolerada em todas as doses disponíveis para comercialização (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg, 10/80 mg). Em estudos clínicos, os eventos adversos mais comumente relatados, independentemente da causa, incluíram cefaléia (6,8%), infecção do trato respiratório superior (3,9%), mialgia (3,5%), resfriado (2,6%) e dores em extremidades (2,3%).

A ezetimiba isolada (Zetia*) foi avaliada em estudos clínicos e raros eventos adversos foram relatados. Esses eventos incluem epigastralgia e fadiga, entre outros. A frequência dos eventos adversos observados com a ezetimiba foram comparáveis àqueles observados com placebo.

Para maiores informações, anexamos à este documento as bulas completas dos produtos Zetsim® e Zetia*.

Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Olimpíadas, 205 – 14º. e
15º. Andares – Continental
Square Faria Lima
Vila Olímpia
04551-000 – São Paulo / SP



A Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda. se coloca à sua disposição para mais esclarecimentos por meio do seu Serviço de Atendimento ao Consumidor no número 0800-7702477.

Atenciosamente,

Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda.