



São Paulo, 18 de janeiro de 2008.

Prezado(a) Doutor(a),

como deve ser do seu conhecimento, ao longo desta semana a divulgação do resultado do desfecho primário e de 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*)¹ vêm sendo amplamente discutidos na mídia leiga e especializada. A finalidade desta carta é lhe fornecer o comunicado tal qual emitido pela Merck Sharp & Dohme (MSD) (anexo) a fim de esclarecer eventuais mal-entendidos e também destacar alguns aspectos muito interessantes do estudo, enquanto aguardamos a apresentação de mais dados no Congresso do *American College of Cardiology*, em março vindouro.

A evolução do conhecimento científico vem demonstrando que a redução dos níveis de LDL-colesterol está diretamente relacionada à redução de eventos clínicos e, no estudo ENHANCE, essa redução atingiu 58% com 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina em comparação com 41% de redução no grupo que recebeu monoterapia com 80 mg de sinvastatina, em uma população difícil de tratar, como a de pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica. Vale ressaltar que 80% dos pacientes incluídos já haviam recebido vastatinas antes da admissão no estudo.

Paralelamente, no estudo ENHANCE, os perfis de segurança e tolerabilidade dos dois medicamentos foram consistentes com as respectivas Circulares aos Médicos; a ezetimiba/sinvastatina e a sinvastatina utilizadas nas suas doses mais elevadas foram, em geral, bem toleradas.

Gostaríamos também de enfatizar que o ENHANCE foi um estudo de desfecho substituto (avaliação da espessura da íntima média das carótidas), que não foi desenhado com o objetivo ou o poder estatístico para avaliar desfechos clínicos cardiovasculares. Os resultados do desfecho primário não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento, porém houve alteração na IMT média da carótida de 0,0111 mm no grupo que recebeu 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina em comparação com 0,0058 mm no grupo que recebeu 80 mg de sinvastatina em relação ao período basal ($p = 0.29$).

Salientamos também que a ezetimiba/sinvastatina foi comparada com a monoterapia com sinvastatina, uma vastatina altamente eficaz que já comprovou reduzir eventos clínicos cardiovasculares em estudos de indiscutível solidez científica: estudos 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) e HPS (*Heart Protection Study*).

Por último, lembramos que a MSD está conduzindo três grandes estudos de desfechos clínicos, entre os quais o estudo IMPROVE-IT⁺ em pacientes com síndromes coronarianas agudas.

Agradecemos a sua atenção e reiteramos que estamos à disposição para informações adicionais, seja por meio de nossos funcionários ou pelo MSD On-line.

Cordialmente

Dr. José Octávio P. Costa Filho

Diretor Médico

Merck Sharp & Dohme Brasil

Referências bibliográficas:

1. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. Kastelein, JP, Sager, PT, de Groot E and Veltri, E. *Am Heart J* 2005;149:234-9.

⁺ IMPROVE-IT - ***Improved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial***)



O ENHANCE foi um estudo multinacional, randômico, duplo-cego, que utilizou tecnologia de ultra-som digital como método de imagem e envolveu pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica, afecção rara que afeta aproximadamente 0,2 % da população, caracterizada por concentrações plasmáticas de LDL- colesterol acentuadamente elevadas. No total 720 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina (n=357) ou 80 mg de sinvastatina (n=363), durante um período de dois anos. Foram coletadas mais de 30.000 imagens de artérias carótidas e 10.000 de artérias femorais desses pacientes.

Após o período de washout , os pacientes admitidos no estudo apresentavam no período basal níveis de LDL-colesterol de 319 e 318 mg/dL, no grupo distribuído de modo randômico para ezetimiba/sinvastatina e para monoterapia com sinvastatina, respectivamente. Aproximadamente 80% dos pacientes admitidos no estudo ENHANCE haviam recebido estatinas anteriormente.

O ENHANCE foi um estudo de desfecho substituto. O desfecho primário foi a alteração média na espessura da íntima-média (IMT – *intima media thickness*) medida em três locais das artérias carótidas (carótida comum direita e esquerda, carótida interna e bulbo carotídeo). No período basal, a média da IMT de carótida no grupo que recebeu ezetimiba/sinvastatina foi de 0.68 mm e no grupo que recebeu 80 mg de sinvastatina, foi de 0.69 mm.

Foram analisadas imagens de ultra-som das artérias carótidas direita e esquerda em três locais (na carótida comum, na carótida interna e no bulbo carotídeo), em numerosos pontos de tempo (período basal, 6, 12, 18 e 24 meses). Também foram analisadas imagens das artérias femorais comuns, direita e esquerda nesses mesmos pontos de tempo. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o plano de análise estatística original.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com relação ao desfecho primário. A alteração a partir do período basal na média da IMT de carótida foi de 0.0111 mm no grupo que recebeu 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina em comparação com 0.0058 mm no grupo que recebeu 80 mg de sinvastatina (p =0.29). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento para cada componente do desfecho primário, inclusive na artéria carótida comum. Os principais desfechos secundários de imagem não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos de tratamento.

As taxas globais de incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios ou eventos adversos que levaram à descontinuação, foram em geral semelhantes entre os grupos de tratamento. A incidência de elevações consecutivas das transaminases séricas $\geq 3x$ o limite superior da normalidade (LSN) foi de 10 em 356 para a ezetimiba/sinvastatina (2.8 %) em comparação com 8 em 360 para a sinvastatina (2.2 %). A incidência de creatina quinase (CK) elevada $\geq 10x$ o LSN foi de 4 em 356 (1.1 %) no grupo que recebeu ezetimiba/sinvastatina e de 8 em 360 (2.2 %) no grupo que recebeu sinvastatina; 2 casos (0.6%) de CK $\geq 10x$ LSN foram associados à sintomas musculares no grupo da ezetimiba/sinvastatina e 1 caso (0.3 %), no grupo da

sinvastatina. Não houve relatos de rabdomiólise. Os dois medicamentos foram em geral bem tolerados.

Globalmente, os perfis de segurança da ezetimiba/sinvastatina e da sinvastatina isoladamente foram semelhantes e, em geral, consistentes com as respectivas Circulares aos Médicos.

Houve diferença significativa na redução do LDL-colesterol entre os grupos de tratamento: – 58% de redução do LDL-colesterol no grupo que recebeu 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina em comparação com - 41% com 80 mg de sinvastatina ($p < 0.01$), após 24 meses de estudo.

As taxas de incidência de eventos clínicos cardiovasculares no ENHANCE nos grupos ezetimiba/sinvastatina e sinvastatina, respectivamente, foram: morte cardiovascular - 2 em 357 vs. 1 em 363, infarto do miocárdio não-fatal - 3 em 357 vs. 2 em 363, acidente vascular cerebral não-fatal - 1 em 357 vs. 1 em 363 e revascularizações - 6 em 357 vs. 5 em 363. No estudo ENHANCE não ocorreram mortes de origem não-cardiovascular ou paradas cardíacas com ressuscitação.

Esse estudo de desfecho substituto não foi delineado com poder estatístico para avaliar ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares. A Merck Sharp & Dohme está conduzindo atualmente três grandes estudos de resultados clínicos com ezetimiba/sinvastatina, que envolvem mais de 20.000 pacientes de alto risco, incluindo os mais de 10.000 pacientes do estudo IMPROVE-IT, em pacientes com síndrome coronariana aguda.