

UPDATE SISA

EZETIMIBE: EFFICACIA, SICUREZZA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Ezetimibe: efficacy, safety and economic sustainability

MATTEO PIRRO¹, MAURIZIO AVERNA², ALBERICO L. CATAPANO³, ENZO MANZATO⁴

¹U.O. Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;

²Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS),
Università degli Studi di Palermo;

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
e IRCCS Multimedica, Milano;

⁴Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

SUMMARY

Persistent elevations of plasma LDL cholesterol levels are one of the main causative factors of atherosclerosis and ischemic cardiovascular events. Different cholesterol-lowering interventions have been demonstrated to be effective in reducing cardiovascular risk both in primary and secondary prevention. Ezetimibe, a selective inhibitor of the intestinal absorption of sterols, reduces LDL cholesterol by approximately 15-20%, both as monotherapy and in combination with other lipid-lowering agents. The addition of ezetimibe to statin treatment in high-risk patients may promote a certain degree of regression of coronary atherosclerosis and a statistically significant reduction of the risk of future ischemic cardiovascular events. Furthermore, its high tolerability profile makes ezetimibe particularly useful for the treatment of patients with statin intolerance. In light of these data, the use of ezetimibe is recommended for cholesterol-lowering both in primary and secondary prevention, either alone or in combination with various statins. In addition, the continuous use of ezetimibe is mandatory in Italy in order to allow the reimbursement of the novel anti-PCSK9 antibodies. This obligation, enshrined in a special AIFA monitoring register, is motivated by the ezetimibe efficacy and safety data, the high costs of the anti-PCSK9 antibodies and, last but not least, by the favorable pharmacoeconomic estimates to the use of ezetimibe particularly in patients at higher cardiovascular risk. It is true, in fact, that in these patients the prolonged treatment with ezetimibe is associated with a fully sustainable cost-benefit ratio, especially since the patent expiration and, therefore, the sale costs of the generic molecule is next.

Keywords: *Ezetimibe; cholesterol; cardiovascular risk; prevention; atherosclerosis.*

Indirizzo per la corrispondenza

Matteo Pirro, MD, PhD
Unit of Internal Medicine
University of Perugia, Perugia, Italy
Hospital "Santa Maria della Misericordia"
Piazzale Menghini, 1 - 06129 Perugia
E-mail: matteo.pirro@unipg.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nel mondo (1) e l'aumento dei livelli plasmatici di cole-

sterolo contribuiscono in modo significativo a questo rischio (2). Il trattamento con statine, specie alle dosi più alte, può garantire riduzioni dei livelli di colesterolo LDL che superano, in alcuni casi, il 50%; a questo si accompagna un sensibile miglioramento della prognosi CV (2). Malgrado l'enorme successo ottenuto dal trattamento con statine nella prevenzione degli eventi ischemici cardiovascolari, un numero non irrilevante di pazienti continua ad avere livelli elevati di colesterolo LDL, rimanendo così a rischio di presentare un primo evento o una recidiva CV. Tale situazione è riconducibile a molteplici cause: latenza od inappropriata della prescrizione del farmaco ipocolesterolemizzante, scarsa aderenza e persistenza terapeutica, intolleranza farmacologica, difficoltà oggettiva a raggiungere obiettivi terapeutici ambiziosi per il colesterolo LDL (es. in pazienti a rischio CV alto o molto alto), livelli basali di colesterolo

estremamente elevati (es. ipercolesterolemia familiare) (3).

Ezetimibe è una molecola di sintesi capace di ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo inibendo l'attività della proteina trasportatrice Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) (4, 5). Numerosi studi pre-clinici e clinici hanno permesso di chiarire che la terapia con ezetimibe si accompagna ad una riduzione significativa dell'assorbimento intestinale del colesterolo, con una variabilità dovuta alla diversa suscettibilità genetica individuale (es. polimorfismi del gene *NPC1L1*) (6). L'inibizione ezetimibe-mediata di NPC1L1 si traduce mediamente in una riduzione del colesterolo LDL di circa il 15-20% (7, 8).

A dispetto dei risultati insoddisfacenti dei primi trial clinici che hanno esplorato l'effetto anti-aterosclerotico di ezetimibe in pazienti ipercolesterolemici con ispessimento medio-intimale carotideo di grado lieve, quest'ultima si è dimostrata capace di promuovere la regressione sia pur modesta dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con coronaropatia aterosclerotica (9). È importante ricordare che l'azione ipocolesterolemizzante ed anti-aterosclerotica di ezetimibe è avvalorata dall'esito del trial clinico *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT). In questo studio multi-centrico internazionale, il trattamento con ezetimibe-simvastatina in pazienti ricoverati per una sindrome coronarica acuta ha determinato rispetto alla sola simvastatina un abbassamento progressivo dei livelli di colesterolo LDL ed un miglioramento della prognosi cardiovascolare (10, 11).

Nel complesso, ezetimibe si è dimostrata essere ben tollerata, tanto in monoterapia quanto nella terapia di associazione con le diverse statine. A supporto di questa conclusione, trials clinici randomizzati, *review* sistematiche e meta-analisi hanno

Punti chiave

- Ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo e steroli vegetali interagendo con la proteina trasportatrice Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1).
- Sia in monoterapia che in combinazione con le statine, ezetimibe esercita un'azione ipocolesterolemizzante stabile nel tempo e scevra da effetti indesiderati di rilievo.
- L'azione ipocolesterolemizzante di ezetimibe, seppure meno eclatante delle statine, si è dimostrata efficace nel ridurre la progressione della malattia aterosclerotica ed il rischio di eventi ischemici cardiovascolari.
- L'impatto favorevole di ezetimibe sugli *endpoint* clinici cardiovascolari è dimostrato solo quando somministrata in combinazione con la statina in pazienti in prevenzione secondaria.
- La sostenibilità economica dell'intervento con ezetimibe, sia in monoterapia che in associazione, è direttamente proporzionale al livello di rischio cardiovascolare del paziente trattato ed alla durata del trattamento stesso.

confermato che ezetimibe in monoterapia risulta meglio tollerata delle statine, mentre nella terapia di associazione con statina non produce effetti sfavorevoli aggiuntivi rispetto alla statina in monoterapia (12, 13). In virtù dell'ottimo profilo di tollerabilità e della buona efficacia ipocolesterolemizzante, il trattamento con ezetimibe è raccomandato sia in associazione al trattamento con statina nei pazienti con ipercolesterolemia familiare o non familiare, che in monoterapia nei pazienti che presentano intolleranza alle statine ed in quelli affetti da sitosterolemia. In aggiunta, la prescrizione continuativa di ezetimibe è obbligatoria in Italia per potere accedere alla rimborsabilità dei nuovi farmaci anti-PCSK9.

Un ulteriore aspetto su cui ezetimibe può avere un impatto rilevante è quello farmaco-economico. Una recente sottoanalisi a 7 anni dello studio IMPROVE-IT (14) ha mostrato che, in pazienti con recente

sindrome coronarica acuta, l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine riduce in modo significativo il numero di ricoveri per cause cardiovascolari ed i costi ad essi associati; tale beneficio è più eclatante nei pazienti a più alto rischio. In una proiezione *life-time* dell'analisi dei costi correlati al trattamento con ezetimibe generata dai risultati dello studio IMPROVE-IT è emerso che la terapia d'associazione ezetimibe-statina risulta economicamente vantaggiosa rispetto alla monoterapia con la sola statina (15). È verosimile inoltre che l'impiego delle formulazioni generiche di ezetimibe nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare produrranno un ulteriore vantaggio legato ai minori costi di trattamento, tanto da portare ad un risparmio netto dei sistemi sanitari.

Meccanismo d'azione

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del coleste-

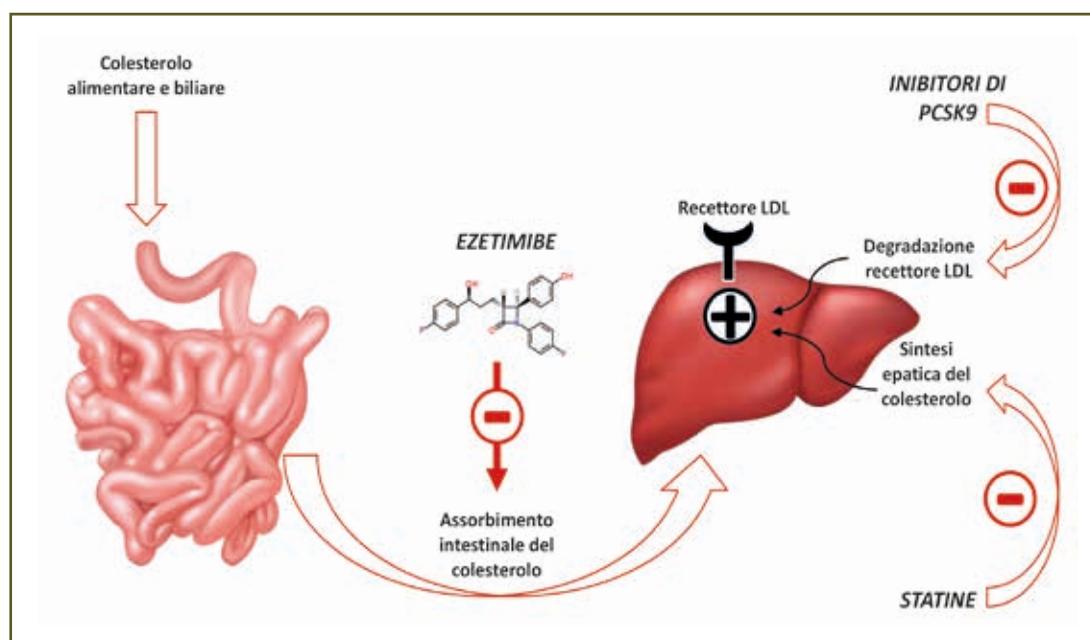


Figura I - Tappe principali del meccanismo di azione di ezetimibe, statine ed inibitori di PCSK9. L'effetto finale delle tre classi di farmaci è un incremento della disponibilità di recettori per le LDL.

rolo alimentare e biliare e degli steroli vegetali, che non influenza l'assorbimento di vitamine liposolubili, trigliceridi o acidi biliari (16). L'azione di ezetimibe si realizza localizzandosi a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti dell'intestino tenue, dove esercita la sua azione di inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo e steroli vegetali interagendo con la proteina trasportatrice NPC1L1 (*Figura 1*) (17, 18). A ciò consegue la riduzione del flusso di colesterolo che dall'intestino raggiunge il fegato, la deplezione dei depositi epatici di colesterolo, la aumentata espressione epatocitaria di recettori per le LDL e l'aumentata clearance del colesterolo circolante (19). Poiché l'azione di ezetimibe consiste principalmente nel limitare il circolo entero-epatico degli steroli, limitando in tal modo anche l'esposizione sistemica al colesterolo, gli effetti avversi del farmaco sono assai rari (20). In aggiunta all'azione ipocolesterolemizzante, sono stati ipotizzati possibili effetti pleiotropici di ezetimibe (21, 22).

Effetto ipolipemizzante

Ezetimibe, in monoterapia, riduce i livelli plasmatici di colesterolo LDL dal 7 al 18% (21). Una meta-analisi di 8 studi randomizzati controllati con placebo, che ha incluso oltre 2700 pazienti ipercolesterolemici, ha dimostrato che la monoterapia con ezetimibe 10 mg al giorno per un minimo di 12 settimane è in grado di ridurre la colesterolemia LDL mediamente del 18,5% rispetto al placebo (23). È da sottolineare, comunque, che può rilevarsi una certa variabilità inter-individuale nell'azione ipocolesterolemizzante del farmaco, probabilmente in relazione alla diversa espressione di varianti funzionali della proteina NPC1L1 (6). In effetti, sono stati identificati oltre 140 polimorfismi nel

gene *NPC1L1*, che in taluni casi possono condizionare le diverse risposte al trattamento con ezetimibe (6, 24). Ad esempio, sia Gazi et al. che Kalogirou et al. hanno potuto documentare ampie variazioni di efficacia di ezetimibe, che oscillano dal -45-60% al +11-13% (7,25). Da quanto detto è possibile dedurre l'esistenza di una gradualità di risposta ipocolesterolemizzante, che si traduce in pratica nella identificazione di soggetti "good responders" e "poor responders". La monoterapia con ezetimibe sembra esercitare anche una modesta azione sui livelli di colesterolo HDL, che solitamente aumentano dal 1% al 6%, seppure tale incremento non raggiunge in taluni casi il livello di significatività statistica (26). Dopo la somministrazione di ezetimibe i livelli plasmatici di trigliceridi diminuiscono generalmente tra il 2% ed il 9% (27). È da sottolineare che l'azione ipotrigliceridemizzante di ezetimibe è spesso maggiore in pazienti con elevati livelli plasmatici di trigliceridi a digiuno (21, 25).

Gli studi che hanno valutato l'efficacia ipolipemizzante di ezetimibe in combinazione con diverse statine hanno permesso di documentare due aspetti di rilievo:

- 1) ezetimibe è in grado di esercitare un'azione ipocolesterolemizzante additiva rispetto alla statina;
- 2) l'efficacia ipolipemizzante di ezetimibe in terapia d'associazione è generalmente superiore che in monoterapia (7, 8, 21).

Si è visto inoltre che in corso di monoterapia con ezetimibe l'assorbimento intestinale di colesterolo si riduce di oltre il 50%, mentre la sintesi di colesterolo tende ad aumentare (19), come dimostra, tra l'altro, l'incremento del rapporto la-tosterolo/colesterolo, generalmente impiegato come indicatore di attività della HMG-CoA reduttasi. È bene sottolineare che nonostante l'effetto inibitorio di ezeti-

mibe sull'assorbimento intestinale del colesterolo sia accompagnato da un aumento compensatorio della sintesi epatica del colesterolo, l'effetto netto del farmaco è ipocolesterolemizzante. Quando ezetimibe viene co-somministrato con una statina, l'aumento della sintesi epatica *de novo* di colesterolo risulta francamente contenuto. La riduzione ezetimibe-mediata dei livelli di colesterolo LDL dopo trattamento con ezetimibe in combinazione con una statina oscillano tra il 14% ed il 25%, mentre quelli di trigliceridi tra il 7% ed il 14% (28-30). Un dato di particolare rilievo è che l'impiego di ezetimibe in combinazione con una statina ad "intensità" d'azione moderata è in grado di produrre un effetto ipocolesterolemizzante analogo o addirittura superiore rispetto a quello prodotto da una statina ad elevata intensità. In aggiunta, la combinazione di ezetimibe con un anticorpo anti-PCSK9 ha dimostrato una efficacia ipocolesterolemizzante superiore rispetto ai singoli principi attivi. A conferma della documentata efficacia ipocolesterolemizzante di ezetimibe, il *National Institute of Care and Clinical Excellence* (NICE) ha pubblicato nel 2016 una linea guida all'uso di ezetimibe dal titolo "*Ezetimibe for Treating Primary Heterozygous-Familial and Non-Familial Hypercholesterolaemia*" (31). La combinazione ezetimibe-statina è stata raccomandata per il trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) precedentemente trattati con statine e con colesterolemia non adeguatamente controllata:

- 1) dopo titolazione appropriata della terapia iniziale con statine;
- 2) per impossibilità di titolare in modo adeguata la terapia con statina per effetti indesiderati;
- 3) qualora sia stata programmata una va-

riazione dello schema di trattamento ipocolesterolemizzante.

Ezetimibe in monoterapia è stata raccomandata per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) in pazienti con controindicazioni alla terapia con statine, o in pazienti con intolleranza accertata alle statine.

Ezetimibe è in grado di ridurre efficacemente i livelli plasmatici di steroli vegetali in pazienti con sitosterolemia (32), un disordine autosomico recessivo sostenuto da mutazioni dei geni che codificano per i trasportatori ABC (ABCG5 e ABCG8); questi ultimi controllano l'escrezione enterocitaria del colesterolo libero nel lume intestinale e quella epatocitaria nella bile (33). In pazienti ipercolesterolemici non sitosterolemici, l'assunzione di ezetimibe per 2 settimane ha determinato la riduzione dei livelli plasmatici di sitosterolo e campesterolo rispettivamente del 41% e del 48% (34).

In aggiunta a quanto riportato, sembra che la monoterapia con ezetimibe sia in grado di influenzare favorevolmente la distribuzione delle sotto-frazioni delle LDL, riducendo in particolare il numero di LDL piccole e dense. Tale effetto è più evidente in pazienti con trigliceridemia elevata, mentre sembra attenuarsi nella terapia di combinazione ezetimibe-statina (7). Infine, ezetimibe in monoterapia può promuovere la riduzione dei livelli di apolipoproteina B del 10-15% (7, 27) e l'aumento di quelli di apolipoproteina AI del 2-6% (25).

È importante sottolineare che l'attività ipolipemizzante di ezetimibe è stata confermata in svariati setting clinici (ipercolesterolemia poligenica, ipercolesterolemia familiare, diabete, sindrome metabolica, ipercolesterolemia secondaria in pazienti HIV positivi, ecc.). Ciò a conferma della consistenza dell'effetto ipolipemizzante di questa molecola.

Efficacia anti-aterosclerotica

Studi condotti in modelli animali prone allo sviluppo di aterosclerosi (es. knockout per ApoE), alimentati con dieta arricchita in colesterolo, hanno dimostrato che ezetimibe è in grado di inibire l'assorbimento intestinale del colesterolo di oltre il 90% e di ridurre efficacemente i livelli plasmatici di colesterolo, chilomicroni e VLDL fino al 87% (35). In aggiunta agli effetti ipolipemizzanti, nei topi ApoE knockout, ezetimibe si è dimostrata efficace nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi aortica e carotidea (36).

Gli effetti vascolari di ezetimibe sulla progressione dell'aterosclerosi sono stati studiati mediante la misurazione ecografica dello spessore medio-intimale carotideo (CIMT) in diversi trial clinici (37-39). Nello studio *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression* (ENHANCE), la terapia di associazione simvastatina 80 mg ed ezetimibe 10 mg, somministrata per 24 mesi in pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote (37), pur riducendo il colesterolo LDL del 55,6% (vs -39,1% nel braccio simvastatina 80 mg), non è stata sufficiente a garantire una riduzione significativa del CIMT. È da sottolineare, tuttavia, che il CIMT basale dei pazienti arruolati nello studio ENHANCE era basso (0,70 mm) e che questi assumevano cronicamente una terapia statinica già prima dell'inizio dello studio; questi aspetti potrebbero avere contribuito a generare una sorta di resistenza vascolare al prolungamento ed alla intensificazione del trattamento ipocolesterolemizzante. I risultati degli studi *Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression* (ASAP) e *Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic Postmenopausal Women* (CASHMERE) con atorvastati-

na supportano queste ultime conclusioni (40,41). Nello studio *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 - HDL and LDL Treatment Strategies* (ARBITER 6 - HALTS), ezetimibe, pur confermando la propria efficacia ipocolesterolemizzante (colesterolo LDL -19%), non è riuscita a ridurre in maniera significativa lo spessore medio-intimale carotideo in pazienti con malattia coronarica o equivalenti di malattia coronarica, colesterolo LDL <100 mg/dL e bassi livelli di colesterolo HDL (42). La durata limitata dello studio (interrotto precocemente dopo 14 mesi di follow-up), i livelli basali relativamente bassi di colesterolo LDL e la pregressa terapia "aggressiva" con statine per circa 6 anni prima dell'arruolamento nello studio potrebbero avere contribuito a spiegare l'effetto neutro di ezetimibe sul CIMT.

Nello studio *Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study* (SANDS), pazienti diabetici con anamnesi negativa per eventi cardiovascolari (43, 44) sono stati randomizzati al trattamento aggressivo del colesterolo (target LDL <70 mg/dL) e della pressione arteriosa sistolica (<115 mmHg) o alla terapia standard con target LDL <100 mg/dL e pressione arteriosa sistolica <130 mmHg. Ezetimibe è stato aggiunto alla terapia con statina nei pazienti che non raggiungevano gli obiettivi per il colesterolo LDL. Nel gruppo randomizzato al trattamento aggressivo, la colesterolemia LDL è stata ridotta allo stesso modo nei pazienti che ricevevano statina più ezetimibe (-31 mg / dL) o statina in monoterapia (-32 mg/dL). Partendo da un CIMT basale medio di 0,81 mm, nel gruppo assegnato alla terapia standard si è osservata la progressione del CIMT di +0,039 mm, mentre nel gruppo trattato in modo aggressivo si è registrata una regressione del CIMT rispetto al basale

sia nei pazienti che ricevevano ezetimibe (-0,025 mm) che in quelli che ricevevano la statina in monoterapia (-0,012 mm). Questo studio ha permesso di dimostrare che, a parità di riduzione della colesterolemia, l'intervento aggressivo con statina e la combinazione statina-ezetimibe risultano parimenti efficaci nel promuovere la regressione dell'aterosclerosi carotidea.

Lo studio *Vytorin on Carotid-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity* (VYCTOR) (45) ha randomizzato 90 pazienti con malattia coronarica a pravastatina 40 mg/die ± ezetimibe 10 mg/die, simvastatina 40-80 mg/die o simvastatina 20-40 mg/die ± ezetimibe 10 mg/die. Dopo 1 anno di terapia, è stata registrata una riduzione significativa del colesterolo LDL e dello spessore medio-intimale carotideo in tutti e tre i gruppi di trattamento. In definitiva, sembra che il trattamento con ezetimibe risulti efficace nel promuovere la regressione della aterosclerosi carotidea a patto che la colesterolemia basale e lo spessore medio-intimale carotideo di partenza siano effettivamente aumentati.

Nello studio *Plaque Regression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound* (PRECISE-IVUS), rispetto alla monoterapia con atorvastatina, la combinazione atorvastatina-ezetimibe ha ridotto maggiormente i livelli di colesterolo LDL ed il volume delle placche coronariche evidenziate mediante IVUS (9). I risultati di questo studio supportano ancora una volta l'efficacia anti-aterosclerotica di ezetimibe nei pazienti che abbiano evidenza conclamata di danno aterosclerotico.

Impatto sul rischio cardiovascolare

L'impatto del trattamento con ezetimibe su end-point cardiovascolari è stato

valutato in diversi trial clinici. Nello studio *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS), 1873 pazienti con stenosi valvolare aortica da lieve a moderata senza indicazione alla terapia ipolipemizzante sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg/die più simvastatina 40 mg/die o placebo (46). Dopo 4 anni di trattamento attivo, la terapia combinata statina-ezetimibe ha ridotto il colesterolo LDL del 61% rispetto al placebo. Seppure non sia stata documentata una differenza significativa nell'end-point primario composito (necessità di intervento chirurgico sulla valvola aortica ed eventi cardiovascolari), l'associazione terapeutica ha determinato una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico fatale e non fatale (-41%); tale riduzione, evidente nei soggetti con stenosi aortica meno grave, è risultata essere proporzionale all'entità della riduzione della colesterolemia LDL (47).

Il trial clinico *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) ha confermato l'effetto protettivo cardiovascolare della combinazione statina-ezetimibe (48). In questo studio, pazienti con malattia renale cronica (per 2/3 non in dialisi) sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina 20 mg/die più ezetimibe 10 mg/die o placebo. Dopo 5 anni di terapia, la terapia di combinazione, rispetto al placebo, ha fatto registrare una riduzione significativa del 17% dei principali eventi aterosclerotici, proporzionale alla riduzione della colesterolemia LDL.

Nel più recente studio IMPROVE-IT, il trattamento con ezetimibe 10 mg/die più simvastatina 40 mg/die in pazienti con recente sindrome coronarica acuta ha ridotto in maniera significativa i livelli di colesterolo LDL, non-HDL e trigliceridi (10). Rispetto alla monoterapia con simvastatina, la terapia di associazione statina-ezetimibe ha determinato

la riduzione significativa dell'end-point primario composito dello studio (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, angina instabile con necessità di ricovero, rivascolarizzazione coronarica dopo 30 o più giorni dalla randomizzazione, o ictus non fatale). È importante ricordare quanto emerso da una recente sotto-analisi dello studio IMPROVE-IT (11): nei pazienti trattati con simvastatina-ezetimibe che raggiungevano ad un mese dalla randomizzazione un livello di colesterolo LDL inferiore a 30 mg/dL, la riduzione dell'end-point primario è stata più rilevante rispetto a quella osservata nei pazienti con livelli di colesterolo LDL in corso di terapia superiori a 70 mg/dL (hazard ratio aggiustato 0,79; IC 95% 0,69-0,91; P=0,001). Ciò sottolinea ancora una volta la linearità della relazione tra riduzione della colesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare, nonché l'effetto benefico aggiuntivo esercitato dall'aggiunta di ezetimibe al trattamento con la sola statina. Un ulteriore aspetto da sottolineare è che l'azione protettiva cardiovascolare di ezetimibe in prevenzione secondaria risulta sovrapponibile nei due sessi (49) e si mantiene nella popolazione diabetica, indipendentemente dal livello di rischio del paziente (50). Dall'analisi dei sotto-gruppi dei pazienti dello studio IMPROVE-IT è emerso che l'efficacia protettiva di ezetimibe non sembra confermarsi nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta non diabetici ed a più basso rischio di recidiva di eventi cardiovascolari (50). Alla luce di quest'ultimo dato, dei limiti statistici generati da una analisi *post-hoc* e della mancanza di dati di *outcome* su end-point cardiovascolari in popolazioni trattate con ezetimibe in prevenzione primaria, è auspicabile la programmazione di trials *ad hoc* finalizzati ad estendere e confermare in modo ine-

quivocabile l'azione protettiva sul rischio cardiovascolare di ezetimibe anche nei pazienti a rischio cardiovascolare basso o moderato. I risultati di una recente analisi di randomizzazione mendeliana sembrano supportare la generalizzabilità dell'effetto protettivo cardiovascolare di ezetimibe. A tale riguardo, Ference et al. (51) hanno valutato l'associazione tra le variazioni di colesterolo prodotte dalle varianti funzionali geniche di *NPC1L1* (target di ezetimibe) e *HMGCoA reduttasi* (target delle statine) e la riduzione degli eventi ischemici coronarici. Gli Autori hanno potuto osservare che l'impatto della riduzione del colesterolo LDL sul rischio di malattia coronarica mediato dai polimorfismi dei due geni in esame è stato pressoché sovrapponibile. I polimorfismi di *NPC1L1*, riducendo in media di 2,4 mg/dL i livelli di colesterolo LDL hanno prodotto una riduzione consensuale del rischio ischemico del 4,8%. Analogamente, i polimorfismi della *HMGCoA reduttasi*, riducendo il colesterolo LDL di 2,9 mg/dL, hanno ridotto il rischio ischemico del 5,3%. La coesistenza di polimorfismi in entrambi i geni ha comportato un effetto ipocolesterolemizzante additivo (5,8 mg/dL) ed una riduzione del rischio ischemico coronarico del 10,8% (51). I risultati di questo studio suggeriscono che l'inibizione di *NPC1L1* (bersaglio di ezetimibe) è cardio-protettiva e che la riduzione del rischio cardiovascolare associata alla riduzione della colesterolemia ottenuta inibendo *NPC1L1* è paragonabile a quella che si produce attraverso l'inibizione della *HMGCoA reduttasi* (bersaglio delle statine).

Un ultimo aspetto che merita di essere sottolineato è che la capacità di ezetimibe di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari rispetto al placebo in pazienti con sindrome coronarica acuta è stata

ottenuta su un background di terapia con simvastatina (simvastatina+ezetimibe *vs* simvastatina+placebo). Se è vero che questo modello di trial permette di estrapolare conclusioni relative all'efficacia ipocolesterolemizzante e cardio-protettiva di ezetimibe, è anche vero che, idealmente, un trial di confronto tra ezetimibe in monoterapia e placebo fornirebbe una risposta incontrovertibile sulla capacità di ezetimibe di influenzare favorevolmente il rischio cardiovascolare. Visto che il beneficio clinico offerto dalla terapia con statine è ormai più che consolidato, ad oggi non è pensabile la realizzazione di un trial di intervento ipocolesterolemizzante in prevenzione secondaria che non preveda l'impiego di una statina come background di terapia in tutti i partecipanti al trial. È altresì difficile da immaginare la realizzazione di un trial di prevenzione primaria che confronti ezetimibe al placebo in assenza di trattamento con statina, per le prevedibili difficoltà (es. costi, numero di centri coinvolti, durata del trial, raggiungimento del numero adeguato di eventi, scelta dei livelli di partenza di colesterolo LDL, ecc.) a reperire un campione di studio sufficientemente numeroso a garantire una potenza statistica accettabile.

Alla luce della comprovata efficacia ipocolesterolemizzante e sicurezza di ezetimibe, unitamente alla documentata capacità di potenziare l'azione anti-aterosclerotica e cardio-protettiva delle statine, la prescrizione continuativa di ezetimibe costituisce oggi in molti Paesi un requisito necessario per la rimborsabilità della nuova classe di anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

Sicurezza

La sicurezza di ezetimibe in monoterapia od in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti, in particolare le statine, è

adeguatamente documentata e confermata in numerosi trial clinici e meta-analisi (13, 23, 52). Il rischio di presentare un incremento significativo (oltre tre volte il limite superiore di normalità) delle transaminasi in corso di trattamento con ezetimibe in monoterapia è sovrapponibile a quello che si osserva con il placebo (53). Analogamente, nella terapia di combinazione con le statine, ezetimibe non causa aumenti significativi degli enzimi epatici rispetto alla monoterapia con statina (13). Il rischio di insufficienza epatica in corso di trattamento con ezetimibe è un'evenienza assai rara (54). Se è vero che il rischio di mialgia con o senza miosite sono relativamente frequenti in corso di trattamento con statine (55), l'ezetimibe in monoterapia o l'aggiunta di ezetimibe alla statina non sembra aumentare l'incidenza di miopatia (12).

Lo studio SEAS ha mostrato che, rispetto al gruppo di controllo, il trattamento con ezetimibe era associato ad un incremento del rischio neoplastico. Tuttavia, una successiva meta-analisi condotta da Peto et al., includendo oltre 20.000 pazienti reclutati negli studi IMPROVE-IT e SHARP, non ha documentato differenze significative nel rischio di cancro tra la combinazione simvastatina-ezetimibe e la statina in monoterapia (56). L'effetto neutro di ezetimibe sul rischio neoplastico è stato confermato anche in trials ed analisi post-marketing successive (11, 57).

Infine, mentre il trattamento con statine si può accompagnare ad un aumento dei nuovi casi di diabete, l'aggiunta di ezetimibe alla statina non comporta un ulteriore incremento di questo rischio (58).

In definitiva, il profilo di tollerabilità di ezetimibe è eccellente ed il rischio di presentare eventi avversi associati al trattamento anche prolungato con questo farmaco è trascurabile. A conferma

dell'ottimo profilo di sicurezza del farmaco, ezetimibe è indicata anche nel trattamento dei pazienti con colesterolemia elevata ed intolleranza ad altri provvedimenti terapeutici ipocolesterolemizzanti. A tale riguardo, va ricordato che in quest'ultima categoria di pazienti, così come anche nei soggetti a più basso rischio cardiovascolare con modesti incrementi della colesterolemia LDL, è uso relativamente comune la prescrizione medica e talora la autoprescrizione da parte del paziente di nutraceutici singoli o combinazioni precostituite di nutraceutici. Se è vero che per alcuni preparati nutraceutici ci sono dati che ne supportano il possibile impiego clinico in specifiche categorie di pazienti (59-62), è altrettanto vero che esistono dei limiti all'uso generalizzato ed incontrollato dei nutraceutici oltre che situazioni in cui il loro impiego è sconsigliato; si rimanda a tale riguardo ad un recente Position Statement sull'argomento (59, 60). Alla luce di questi ultimi elementi, del profilo di efficacia ipocolesterolemizzante ed anti-aterosclerotica di ezetimibe e della sua indubbia tollerabilità a lungo termine, supportati tra l'altro da una quantità di trials clinici multicentrici di dimensioni certamente superiori rispetto a quelli che hanno testato le diverse preparazioni nutraceutiche, è immaginabile un maggiore impiego di ezetimibe nelle condizioni oggi trattabili con un nutraceutico con dimostrata efficacia ipocolesterolemizzante. In aggiunta, sebbene la letteratura abbia fornito dati ancora preliminari (61, 62), è altrettanto plausibile l'ipotesi di combinare ezetimibe con un nutraceutico contenente basse dosi di monacolina K. Tale opzione terapeutica, ancorché farmacologicamente ammissibile ed efficace (61, 62), necessita tuttavia di una più ampia sperimentazione clinica.

Sostenibilità economica

Se è vero che il trattamento con ezetimibe risulta essere efficace nel ridurre la colesterolemia ed il rischio cardiovascolare e non produce effetti indesiderati di rilievo, è tuttora oggetto di discussione se il trattamento con ezetimibe in monoterapia o in associazione con le statine sia economicamente vantaggioso. A tale riguardo esistono alcune simulazioni farmaco-economiche che hanno valutato il rapporto costo-efficacia dell'impiego di ezetimibe nel trattamento dei pazienti con colesterolemia elevata.

Ad esempio, i costi della monoterapia a lungo termine con ezetimibe sono stati valutati in pazienti con malattia cardiovascolare accertata intolleranti al trattamento con statine o nei quali queste erano controindicate (63). Trattandosi di una analisi condotta prima che si conoscesse l'impatto della terapia con ezetimibe sugli *outcome* cardiovascolari, sono stati usati come indicatori di esito clinico la variazione dei livelli lipidici indotte da ezetimibe o dal placebo.

Dalla meta-analisi di 7 studi clinici controllati con placebo è emerso che ezetimibe è in grado di ridurre il colesterolo LDL mediamente del 18,5%. Si è stimato, inoltre, che ezetimibe in monoterapia sarebbe potenzialmente capace di prevenire 49 infarti miocardici non fatali, 11 ictus non fatali e 37 morti cardiovascolari in una coorte di 1.000 pazienti di 55 anni con un livello basale di colesterolo LDL pari a 155 mg/dL (63). Gli eventi cardiovascolari evitati dal trattamento con ezetimibe sarebbero responsabili di un guadagno netto di 211 anni di vita corretti per la qualità (QALY) in un *range* temporale di 45 anni. Nello scenario simulato, il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) è risultato essere pari a circa 23.000 sterli-

ne (33.600 €, cambio del 2006) per QALY, mentre nello scenario di pazienti trattati con livelli basali di colesterolo LDL superiori a 175 mg/dL il rapporto costo-efficacia è risultato essere inferiore a 20.000 sterline per QALY. In entrambe gli scenari i suddetti valori economici sono risultati ammissibili.

Una recente sottoanalisi a 7 anni dello studio IMPROVE-IT (14) ha mostrato che la combinazione ezetimibe-simvastatina in pazienti con una recente sindrome coronarica acuta è in grado di ridurre il numero di ricoveri per cause cardiovascolari ed i costi correlati; il beneficio prodotto dall'aggiunta di ezetimibe alla statina è direttamente proporzionale al livello di rischio del paziente trattato.

In una ulteriore analisi a 5 e 10 anni dei costi correlati al trattamento con ezetimibe, la terapia combinata ezetimibe-simvastatina non è risultata conveniente in termini di rapporto costo-efficacia; tuttavia, nella proiezione *life-time* dell'analisi dello studio IMPROVE-IT è emerso che la combinazione ezetimibe-simvastatina risulta economicamente vantaggiosa rispetto alla monoterapia con la sola statina (15). Davies et al. (64) hanno valutato il rapporto costo-efficacia prodotto dall'aggiunta di ezetimibe alle statine in pazienti di età compresa tra 35 e 74 anni con anamnesi di cardiopatia ischemica e/o ictus e colesterolo LDL \geq 70 mg/dL. Questo scenario di base è stato utilizzato per l'analisi *lifetime* del rapporto costo-efficacia, partendo dal costo statunitense attuale dei farmaci studiati ed assumendo una riduzione ipotetica del 90% del prezzo di ezetimibe dopo 1 anno dall'inizio del trattamento; quest'ultima assunzione è stata motivata dall'imminente scadenza del brevetto di ezetimibe. L'aggiunta di ezetimibe alla statina ha determinato un ICER di 9.149 dollari per QALY per lo

scenario di base. Per i pazienti con livelli di colesterolo LDL \geq 100 mg/dL l'ICER ha raggiunto 839 dollari/QALY, mentre per quelli con diabete e livelli di colesterolo LDL \geq 70 mg/dL è sceso a 560 dollari/QALY. Gli autori hanno così concluso che, rispetto alla monoterapia con statine, l'aggiunta di ezetimibe ai costi attuali e previsti è conveniente per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e dell'ictus e per la prevenzione primaria di queste condizioni in pazienti i cui livelli di colesterolo LDL siano \geq 100 mg/dL e nei pazienti con diabete. Risultati analoghi sono stati confermati in una recente analisi farmaco-economica norvegese che ha confrontato diversi scenari di trattamento con ezetimibe ed anticorpi anti-PCSK9 sia in prevenzione primaria che secondaria (65).

Sulla base dei dati disponibili, è ipotizzabile che anche in Italia la scadenza brevettuale di ezetimibe e la conseguente riduzione del prezzo di vendita del farmaco potranno compensare i costi legati al trattamento, tanto da portare ad un risparmio netto del sistema sanitario.

Conclusioni

Il trattamento con ezetimibe, sia in monoterapia che in associazione con statine, rappresenta una modalità di intervento con documentata efficacia e sicurezza. La riduzione della colesterolemia LDL, seppure di entità inferiore rispetto a quella prodotta dalle diverse statine, è stabile nel tempo e, soprattutto, risulta additiva rispetto a quella delle statine alle diverse dosi impiegate. L'effetto ipocolesterolemizzante di ezetimibe è risultato additivo anche rispetto agli inibitori di PCSK9. Per di più, l'entità della riduzione del rischio di eventi ischemici cardiovascolari determinata dal trattamento con ezetimibe in

prevenzione secondaria è perfettamente in linea con quanto prevedibile sulla base dell'efficacia ipocolesterolemizzante del farmaco. Questi dati rendono ragione delle raccomandazioni formulate dalle principali società scientifiche in merito alla opportunità della prescrizione di ezetimibe per il trattamento della colesterolemia elevata in prevenzione secondaria. Resta ancora da chiarire se l'azione protettiva di ezetimibe sugli *outcome* clinici cardiovascolari sia mantenuta anche in prevenzione primaria. Seppure l'impatto favorevole di ezetimibe sugli eventi ischemici cardiovascolari sia documentato solo per la combinazione ezetimibe-statina, il NICE ritiene che sia legittimo estrapolare l'effetto cardio-protettivo della combinazione ezetimibe-statina alla monoterapia con ezetimibe.

In aggiunta a quanto affermato, il trattamento con ezetimibe non è gravato da effetti indesiderati che possano limitarne la *compliance* e la persistenza terapeutica. Non a caso, l'impiego di ezetimibe è raccomandato dalle principali linee guida e società scientifiche come trattamento di scelta per i pazienti con effetti indesiderati da statine. A tale riguardo, è opportuno ricordare che in questo ambito clinico (intolleranza alle statine), ma anche nei pazienti a più basso rischio cardiovascolare e con incrementi modesti della colesterolemia LDL, hanno trovato largo impiego negli ultimi anni diverse formulazioni nutraceutiche, studiate per lo più in trials clinici monocentrici e di dimensioni limitate. I trials in questione hanno impiegato spesso preparati nutraceutici contenenti monacolina K a bassa dose, dimostrando talora un'efficacia ipocolesterolemizzante leggermente superiore a quella di ezetimibe. Tuttavia, esistono diversi limiti all'uso generalizzato dei nutraceutici, specie se questo non è gesti-

to e monitorato dal medico. Alla luce di questi ultimi limiti, della grande mole di dati di efficacia ipocolesterolemizzante e tollerabilità di ezetimibe e della documentata azione protettiva del farmaco sul rischio cardiovascolare, seppure solo in prevenzione secondaria, è immaginabile che la scadenza brevettuale di ezetimibe e la concomitante riduzione dei costi di trattamento possano giustificare un maggiore impiego di ezetimibe in queste categorie di pazienti.

I dati di efficacia e sicurezza relativi al trattamento con ezetimibe sono avvalorati anche da una serie di stime farmaco-economiche che hanno permesso di validarne la sostenibilità, con rapporti costo-efficacia tanto più favorevoli quanto maggiore è il rischio cardiovascolare teorico del paziente trattato. Alla luce della recente immissione in commercio degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, la cui efficacia è indiscutibile ma i cui costi di gestione sono particolarmente elevati, la necessità di potenziare l'efficacia ipocolesterolemizzante delle statine con ezetimibe prima di ricorrere all'anticorpo anti-PCSK9 assume un ruolo di assoluta rilevanza clinica e farmaco-economica. Ciò è testimoniato, ad esempio, dall'obbligo disposto dalle autorità regolatorie di garantire la prescrizione continuativa di ezetimibe prima di potere accedere alla rimborsabilità degli anticorpi anti-PCSK9.

Nel complesso, il profilo di efficacia e tollerabilità di ezetimibe, unitamente alle prerogative farmaco-economiche certamente più favorevoli dopo la scadenza brevettuale del farmaco, lasciando intravedere una prevedibile maggiore diffusione d'uso di ezetimibe sia in monoterapia che in associazione, sono elementi che potranno consentire un ulteriore affinamento delle strategie di prevenzione cardiovascolare oggi attuabili.

RIASSUNTO

Livelli plasmatici di colesterolo LDL persistentemente elevati rappresentano uno dei principali fattori causali della aterosclerosi e delle sequele ischemiche che ad essa possono associarsi. Diverse modalità di intervento ipocolesterolemizzante si sono rivelate efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare in prevenzione primaria e secondaria. Ezetimibe, un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale degli steroli, è in grado di ridurre la colesterolemia LDL del 15-20%, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci ipolipemizzanti. Inoltre, l'aggiunta di ezetimibe al trattamento con statine in pazienti ad alto rischio può favorire un certo grado di regressione della coronaropatia aterosclerotica e degli eventi ischemici cardiovascolari. L'alto profilo di tollerabilità di ezetimibe la rende particolarmente utile per il trattamento dei pazienti con intolleranza alle statine. Alla luce del suo profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego di ezetimibe è raccomandato per ridurre la colesterolemia in prevenzione primaria e secondaria, in monoterapia ed in combinazione con le diverse statine. In aggiunta, l'impiego continuativo di ezetimibe è obbligatorio in Italia per potere accedere alla rimborsabilità dei nuovi anticorpi anti-PCSK9. Tale obbligo, sancito da un apposito registro di monitoraggio AIFA, è motivato oltre che dai citati dati di efficacia e sicurezza, dai costi elevati degli anticorpi anti-PCSK9 e, non da ultimo, dalle stime farmaco-economiche favorevoli all'uso di ezetimibe soprattutto nei pazienti a maggiore rischio cardiovascolare. È vero infatti che in questi pazienti l'assunzione prolungata di ezetimibe si associa ad un rapporto costo-beneficio pienamente sostenibile, tanto più che è prossima la scadenza brevettuale e, quindi, il costo di vendita della molecola in formulazione generica.

Parole chiave: *Ezetimibe; colesterolo; rischio cardiovascolare; prevenzione; aterosclerosi.*

Bibliografia

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133: 447-454.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37: 2999-3058.
3. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl*. 2016; 18 (Suppl. C): C2-C12.
4. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 415-427.
5. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Strategies for the use of nonstatin therapies. *Curr Opin Lipidol*. 2017; 28: 458-464.
6. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ, et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomics*. 2005; 86: 648-656.
7. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Gazi I, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 1169-1176.
8. Meyers CD, Moon YS, Ghanem H, Wong ND. Type of preexisting lipid therapy predicts LDL-C response to ezetimibe. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 818-823.
9. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 6: 495-507.
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015. 372: 2387-2397.
11. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*. 2017, 2: 547-555.
12. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1606-1613.

13. Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J.* 2015; 45: 546-557.
14. Pokharel Y, Chinnakondapalli K, Vilain K, et al. Impact of Ezetimibe on the Rate of Cardiovascular-Related Hospitalizations and Associated Costs Among Patients With a Recent Acute Coronary Syndrome: Results From the IMPROVE-IT Trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10.
15. Almalki ZS, Guo JJ, Alahmari A, et al. Cost-effectiveness of Simvastatin Plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in Patients with a History of Acute Coronary Syndrome: Analysis of Results of the IMPROVE-IT Trial. *Heart Lung Circ pii:* 2017, S1443-9506(17)31261-1.
16. Sudhop T, Reber M, Tribble D, et al. Changes in cholesterol absorption and cholesterol synthesis caused by ezetimibe and/or simvastatin in men. *J Lipid Res.* 2009; 50: 2117-2123.
17. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303: 1201-1204.
18. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol.* 2011; 73: 239-259.
19. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation.* 2002; 106: 1943-1948.
20. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol.* 2000; 129: 1748-1754.
21. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? *Eur J Pharmacol.* 2010; 633: 62-70.
22. Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Ezetimibe; more than a low density lipoprotein cholesterol lowering drug? An update after 4 years. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011, 9: 62-86.
23. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009; 265: 568-580.
24. Cohen JC, Pertsemlidis A, Fahmi S, et al. Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006, 103: 1810-1815.
25. Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin.* 23: 2183-2192.
26. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, et al. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin.* 21: 333-338.
27. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1092-1097.
28. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract.* 2004; 58: 746-755.
29. Melani L, Mills R, Hassman D, et al; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2003; 24: 717-728.
30. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Gylling H, et al. Effects of ezetimibe and/or simvastatin on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase gene expression: a randomized trial in healthy men. *Atherosclerosis.* 2008; 198: 198-207.
31. NICE. 2016. Ezetimibe for Treating Primary Heterozygous-Familial and Non-Familial Hypercholesterolaemia. Guideline TA385. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/resources/ezetimibe-for-treating-primary-heterozygousfamilial-and-nonfamilial-hypercholesterolaemia-82602851386309>
32. Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 2004; 109: 966-971.
33. Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002; 20: 255-270.
34. Sudhop T, Lütjohann D, Reber D. Inhibition of intestinal cholesterol absorption and endogenous cholesterol synthesis by ezetimibe/ simvastatin in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 392A.
35. Repa JJ, Turley SD, Quan G, Dietschy JM. Delineation of molecular changes in intrahepatic cholesterol metabolism resulting from diminished cholesterol absorption. *J Lipid Res.* 2005; 46: 779-789.

36. Dietrich T, Hucko T, Bourayou R, et al. High resolution magnetic resonance imaging in atherosclerotic mice treated with ezetimibe. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009; 25: 827-836.
37. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med*. 2008; 358: 1431-1443.
38. Bogiatzi C, Spence JD. Ezetimibe and regression of carotid atherosclerosis: importance of measuring plaque burden. *Stroke*. 2012; 43: 1153-1155.
39. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2113-2122.
40. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001; 357: 577-581.
41. Simon T, Boutouyrie P, Gompel A, Christin-Maitre S, et al. Rationale, design and methods of the CASHMERE study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18: 131-138.
42. Kastelein JJ, Bots ML. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2180-2183, 2009.
43. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA*. 2009; 301: 1678-1689, 2009.
44. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2198-2205.
45. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49: 838-847.
46. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1343-1356.
47. Holme I, Boman K, Brudi P, et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 1802-1808.
48. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 2181-2192.
49. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
50. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With *vs* Without Diabetes: Results from IMPROVE-IT. *Circulation pii: CIRCULATIONAHA.117.030950*, 2017.
51. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1552-1561.
52. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 247-252.
53. Dujovne CA, Suresh R, McCrary Sisk C, et al. Safety and efficacy of ezetimibe monotherapy in 1624 primary hypercholesterolaemic patients for up to 2 years. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1332-1336.
54. Castellote J, Ariza J, Rota R, et al. Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 5098-5099.
55. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 215-227.
56. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1357-1366.
57. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Ezetimibe, and the combination of ezetimibe/simvastatin, and risk of cancer: A post-marketing analysis. *J Clin Lipidol*. 2009; 3: 138-142.
58. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 306-313.
59. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA).

- Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017; 27: 2-17.
60. Rivellese AA, Pirro M. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Position Statement della Società Italiana di Diabetologia SID e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi SISA. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*. 2016; 7: 3-29.
 61. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 123.
 62. Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G, et al. Usefulness of Nutraceuticals (Armolid Plus) Versus Ezetimibe and Combination in Statin-Intolerant Patients With Dyslipidemia With Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1798-1801.
 63. Ara R, Pandor A, Tumur I, et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8: 419-427.
 64. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Econ*. 2017; 20: 723-731.
 65. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018; 4: 15-22.