Vall d'Hebron Hospital

Servei de Farmàcia
Centre d'Informació de Medicaments

Rosuvastatina

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 14/10/2010 Codi 16/10

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXX
Servei: Unitat de lípids i risc vascular, Endocrinologia, Cirurgia cardíaca, Neurologia, Cardiologia
Justificació de la sol·licitud: inclusió a la GFT com a alternativa al tractament amb estatines quan aquestes no són eficaces o estan contraindicades.
Data recepció de la sol·licitud: 15/9/2010
Autors: Inés Jiménez Lozano, Juan Carlos Juárez Giménez, Lourdes Girona Brumós

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Rosuvastatina
Nom comercial: Crestor®
Laboratori: AstraZeneca S.A.
Grup terapèutic. Denominació: Inhibidors de la HMG-CoA reductasa Codi ATC: C10A A07
Via d'administració: oral
Dispensació: Amb recepta per a tractament de llarga duració (TLD). Aportació reduïda en pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigota.
Via de registre: centralitzat

Taula 1: Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVP amb IVA (€)
Crestor 5 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	28 comprimits	661858	0,675
Crestor 10 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	28 comprimits	661872	0,927
	100 comprimits	602829	0,599
Crestor 20 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	28 comprimits	661873	1,39

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció[1]:

La rosuvastatina és la sisena estatina comercialitzada. Inhibeix de forma competitiva i selectiva la HMG-CoA reductasa, l'enzim limitant que converteix la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzim A en mevalonat, un precursor del colesterol. Actua principalment al fetge, òrgan diana per a la disminució dels nivells de colesterol. La rosuvastatina augmenta el número de receptors LDL hepàtics a la superfície cel·lular, augmentant l'absorció i el catabolisme de LDL i inhibeix la síntesi hepàtica de VLDL, reduint així el número total de partícules VLDL y LDL.

La reducció del colesterol s'ha relacionat amb una reducció proporcional del risc de malaltia coronària. En prevenció primària i secundària, la utilització d'estatines ha demostrat efectivitat en la reducció dels esdeveniments cardiovasculars (CV) en pacients amb malaltia CV (MCV) clínicament evident o amb risc de patir-la[2,3]. També en la població sense evidència clínica de MCV, les estatines s'han associat a una reducció CV.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació:

AEMPiS (novembre 2008-gener 2009)[1]:

- Hipercolesterolèmia primària (tipus IIa de la classificació de Fredrickson, incloent hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica) o dislipidèmia mixta (tipus IIb) com a tractament complementari a la dieta quan la resposta obtinguda amb la dieta i altres tractaments no farmacològics (p. ex., exercici, pèrdua de pes) no hagin estat adequats.
- Hipercolesterolèmia familiar homozigòtica en tractament combinat amb dieta i altres tractaments hipolipemiants (p. ex. afèresi de les LDL) o si aquests no són apropiats.

EMA[4]:

- Novembre de 2002: autorització de comercialització de Crestor® 10, 20 i 40mg als Països Baixos. La sol·licitud de reconeixement mutu, va permetre aprovar Crestor® al març de 2003 en la resta de països, excepte Alemània, Noruega i Espanya.
- Abril de 2005: s'autoritza Crestor® 5mg per procediment centralitzat. La sol·licitud d'autorització deriva de la necessitat d'iniciar el tractament amb dosis inferiors a 10mg en pacients amb factors de risc de miopatia.

FDA[5]:

- Desembre de 2003
  - Juntament amb la dieta, en la reducció de colesterol total (CT) elevat, c-LDL, ApoB, no c-HDL, triglicèrids i incrementar c-HDL
  - En pacients amb hipertrigliceridèmia, com a coadjuvant de la dieta
  - En pacients amb disbetalipoproteinèmia primària (tipus III), com a coadjuvant de la dieta
  - En pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigota, en la reducció de c-LDL, CT i ApoB.
- Agost de 2007
  - En l'enlentiment de la progressió de l'aterosclerosi, com a estratègia en la reducció de c-LDL, CT com a coadjuvant de la dieta
- Agost de 2010
  - En pacients pediàtrics entre 10-17 anys, amb hipercolesterolèmia familiar heterozigota en la reducció de LDL, CT i ApoB que ha fracassat a la dieta
  - Reducció del risc d'infart de miocardi (IM), ictus i procediment de revascularització arterial en pacients sense risc clínicament evident de malaltia cardiovascular (MCV), però amb múltiples factors de risc.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració:

La dosi inicial recomanada és 5 ó 10 mg via oral, un cop al dia tant en pacients que no hagin rebut estatines com en pacients que hagin estat tractats prèviament amb altres inhibidors de la HMG-CoA reductasa. Cal tenir en compte els nivells de colesterol del pacient i el possible risc cardiovascular, així com el risc potencial de reaccions adverses. La dosi es pot augmentar a les 4 setmanes fins al següent nivell de dosi, si fos necessari. Donat l'augment de notificació de reaccions adverses amb la dosi de 40mg, aquesta només es considerarà en pacients amb hipercolesterolèmia severa amb alt risc cardiovascular (especialment pacients amb hipercolesterolèmia familiar) que no assoleixin els nivells objectiu amb la dosi de 20mg, i s'efectuarà un seguiment rutinari. Crestor® pot administrar-se a qualsevol hora del dia, amb o sense aliments.

Situacions especials:

- En pacients d'edat avançada, es recomana iniciar amb la dosi de 5mg/dia.
- En insuficiència renal, no cal ajustar la dosi. Malgrat això, en IR moderada (ClCr entre 30-60 ml/min) es recomana iniciar el tractament amb 5 mg/dia, i no superar els 20

mg/dia. No es recomana l'administració de rosuvastatina en pacients amb IR greu (ClCr <30ml/min).

- En insuficiència hepàtica, cal tenir precaució ja que rosuvastatina s'ha associat a dany hepàtic, especialment amb dosi elevades. La seva administració està contraindicada en malaltia hepàtica activa.
- Respecte a les consideracions racials, en pacients asiàtics es recomana iniciar el tractament amb 5 mg/dia, i no superar els 20 mg/dia.
- Anàlogament a altres estatines, en pacients amb alt risc de rabdomiolisi, es recomana valorar la relació benefici/risc del tractament de rosuvastatina. En cas de que s'instauri el tractament, cal monitoritzar els nivells de creatin-fosfoquinasa (CPK). En aquests pacients, es recomana no superar la dosi de 20mg/dia.

3.4 Farmacocinètica:

- Absorció: La biodisponibilitat via oral és limitada, assolint una biodisponibilitat absoluta d'un 20%. Cmàx= 5h.
- Distribució: donat el caràcter hidrofílic de la molècula, derivat del grup sulfonamida polar, la distribució es restringeix exclusivament als hepatòcits, gràcies a la presència de transportadors actius inclosos els anions orgànics de transport de proteïnes (OATP)-2. La unió a proteïnes plasmàtiques és elevada, aproximadament del 90% i principalment a l'albúmina.
- Metabolisme: rosuvastatina es metabolitza per via hepàtica un 10%. No és un bon substrat del citocrom P450. El principal isoenzim implicat és el CYP2C9, i en menor proporció el 2C19, 3A4 i el 2D6. El metabòlit N-desmetilat és parcialment actiu, però més del 90% de l'activitat inhibidora de la HMG-CoA reductasa s'atribueix al fàrmac inalterat.
- Eliminació: El 90% s'excreta inalterat per femta i la resta s'excreta en orina. La $t_{1/2}$=19h.

La resposta màxima s'assoleix a les 4 setmanes de tractament i es manté a partir d'aquest moment.

3.5 Interaccions:

- Antiàcids: poden reduir els nivells plasmàtics de rosuvastatina fins un 50%, però l'efecte es minimitza en distanciar les preses d'ambdós medicaments.
- Anticoagulants orals: les estatines poden incrementar l'INR, per tant cal monitoritzar aquest paràmetre durant l'administració concomitant preses d'ambdós medicaments, i si es modifica o suspèn el tractament.
- Anticonceptius hormonals: es recomana precaució en l'administració concomitant d'ambdós medicaments, ja que rosuvastatina podria augmentar els nivells plasmàtics d'etinilestradiol y noretisterona.
- Ciclosporina: s'han descrit augments importants dels nivells de rosuvastatina, de manera que es recomana evitar l'associació, pel risc d' hepatotoxicitat i rabdomiolisi.
- Erlotinib: pot augmentar el risc de miopatia induïda por estatines.
- Inhibidores de la proteasa: l'administració conjunta de rosuvastatina amb una associació d'inhibidores de proteasa (lopinavir/ritonavir) va els nivells plasmàtics de rosuvastatina, amb risc de reaccions adverses hepatotòxiques i miotòxiques**.**
- Altres fàrmacs miotòxics: l'associació de rosuvastatina a altres fàrmacs miotòxics com els fibrats (gemfibrozil) o àcid nicotínic a dosis hipolipemiants, pot augmentar el risc de miotoxicitat i possible rabdomiolisi. Cal tenir en compte altres interaccions no incloses a la fitxa tècnica amb fàrmacs dels quals es coneix el risc de miopatia (p.ex.daptomicina)

3.6 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital[6,7]:

Taula 2: Característiques i indicacions de les diferents estatines comercialitzades	simvastatina	atorvastatina	pravastatina	fluvastatina	lovastatina	rosuvastatina
Posologia i potència hipolipemiant (reducció de cLDL)	10mg: 27% 20mg: 32% 40mg: 37% 80 mg: 42%	10mg: 37% 20mg: 43% 40mg: 45-9% 80mg: 50-55%	10mg: 20% 20mg: 24% 40mg: 29%	10mg: 15% 20mg: 21% 40mg: 27% 80mg: 35%	20mg: 13% 40mg: 15%	5mg: 38% 10mg: 43-46% 20mg: 48-52% 40mg: 55-60%
Efectes en el perfil lipídic	Reducció CT(30-35%), cLDL (40%), TG (18%) i augmenta cHDL (5-20%)	Reducció CT(30-46%), cLDL (41-61%), TG (14-33%) i augmenta cHDL (5-20%) i ApoA	Reducció CT(30-35%), cLDL (25-40%), TG (25%) i augmenta cHDL (5-20%)	Reducció CT, cLDL i TG, Augmenta cHDL	Reducció CT(30-35%), cLDL (25-40%), TG (25%) i augmenta cHDL (5-20%)	Reducció CT , cLDL, cVLDL i TG ApoB Augmenta cHDL i ApoA
Metabolisme	Es metabolitza àmpliament al fetge (metabòlit principal actiu) a través del CYP3A4	Es metabolitza a través del CYP3A4 del citocrom P450 (metabòlits actius)	Metabolisme hepàtic (metabòlit parcialment activo) És substrat del CYP3A4 en baixa proporció	Metabolisme hepàtic (CYP2C9> CYP3A4). No és substrat del CYP3A4 en Inhibeix de forma lleu el l'isoenzim 2C8/9	Es metabolitza àmpliament al fetge (metabòlit principal actiu) a través del CYP3A4	10% hepàtic (CYP2C9> CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6) No es inductor ni inhibidor enzimàtic del CYP3A4
Indicacions						
HC primària (inclòs HC familiar heterozigota o hiperlipidèmia combinada, corresponent a tipus IIa i IIb de Fredrickson) que no respon a dieta o altres mesures farmacològiques	X	X	X	X	X	X
Reducció de CT i cLDL en HC familiar homozigota, en combinació amb altres tractaments hipolipemiants (p.ex afèresi LDL)	X	X	-	-	-	X
Prevenció primària, reducció de morbi-mortalitat CV en pacients amb HC moderada a greu i risc elevat d'esdeveniment CV, com a tractament addicional a la dieta	-	---	X	-	-	-
Prevenció secundària d'esdeveniments CV en pacients considerats d'alt risc, com a adjuvància en la correcció d'altres factors de risc.	-	X	-	-	-	-
Prevenció secundària: Reducció de la morbi-mortalitat CV en pacients amb antecedents i nivells normals o elevats de CT, juntament amb la correcció d'altres factors de risc	En pacients amb MCV ateroscleròtica manifesta o diabetes	-	En pacients amb antece-dents d'IM o angina de pit inestable	-	-	-
Prevenció 2ª d'esdeveniments CV en pacients amb malaltia cardíaca coronaria després d'intervenció coronària per catèter.	-	-	-	X	-	-
Hiperlipidèmia post-transplantament d'òrgan sòlid en pacients amb tractament immunosupressor	-	-	X	-	-	-
Disminuir la progressió d'aterosclerosi coronària en pacients amb HC i cardiopatia coronària, juntament amb dieta	-	-	-	-	X	-

HC: Hipercolesterolèmia. CV: Cardiovascular. CT: Colesterol total. TG: Triglicèrids. MCV: Malaltia cardiovascular

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

*4.*1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

L'eficàcia de rosuvastatina s'ha avaluat a través d'un extens programa d'investigació clínica finançat pel laboratori, el programa *Galaxy*, que inclou 22 estudis realitzats en 55 països. Les línies d'investigació principals són el perfil lipídic aterogènic i marcadors d'inflamació, la progressió de l'aterosclerosi i els efectes sobre la morbi-mortalitat cardiovascular.

A diferència d'altres estatines, no s'ha publicat cap estudi que demostri que rosuvastatina, com a hipolipemiant en prevenció primària o secundària, redueixi la morbi-mortalitat cardiovascular.

4.2. Resultats dels assaigs clínics

Indicacions sol·licitades en prevenció primària

1. Tractament de la dislipèmia en profilaxis primària de la malaltia cardiovascular quan no hi ha resposta adequada a la dieta o tractament farmacològic amb simvastatina a dosis màxima: rosuvastatina NO ha obtingut encara la indicació en prevenció primària.
2. Regressió i reducció de l'aterosclerosi coronària. Indicació NO aprovada.

Evidència:

1. Eficàcia sobre variables de resultats en salut[8]:
   a. **Enfront altres estatines**: actualment no es disposa d'estudis que comparin rosuvastatina amb altres estatines
   b. **Enfront placebo**: assaig JUPITER[9]. Aquest assaig va incloure 17.802 homes (>50anys) i dones (>60 anys) normolipèmics (cLDL<130mg/dl) i proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (hsPCR) elevada (>2mg/ml). Es van aleatoritzar a rosuvastatina 20 mg/dia o placebo durant un període previst de 48 mesos. L'objectiu primari va ser l'avaluació d'una variable combinada (IAM, ictus, revascularització arterial, hospitalització per angor inestable o mort per causes cardiovasculars). L'estudi es va suspendre anticipadament als 2 anys donat que es va trobar una reducció significativa de la incidència de la variable primària, tot i que de baixa rellevància clínica [HR 0,56 (0,46-0,69), un RAR de 1,22% (0,79 a 1,65) i un NNT de 82 (60 a 127)].

2. Eficàcia sobre variables intermitges (de laboratori i altres)
   a. Canvis en el colesterol i hsPCR: a l'assaig JUPITER, les reduccions observades de cLDL i hsPCR respecte el nivell basal van ser del 50% i 48% en els pacients tractats, respectivament, mentre que en el grup placebo van ser del 0 i 19%, respectivament.
   b. Canvis en la placa d'ateroma: assaig METEOR[10].

Taula 3	Disseny	Resultats
METEOR	• AC multicèntric aleatoritzat, doble cec • 984 pacients amb baix risc cardiovascular en l'escala Framingham als 10 anys (<10%), cLDL moderadament elevat (valor mig de 154 mg/dL en el grup placebo i 155 mg/dL en el grup de tractament), arteriosclerosi subclínica de grau mig a moderat • Variable principal: canvi en el gruix de la íntima mitja carotídia (GIMC) • R 40mg enfront placebo	• 2 anys de seguiment • DNS en la reducció del GIMC en el grup de R respecte al valora basal [-0,0014 mm/any (IC 95% - 0,0041 a 0,0014)]. La reducció enfront al grup placebo [0,0131 mm/any (IC 95% 0,0087 a 0,0174)], si que va ser significativa (P<0,001), ja que en aquest grup la tendència va ser d'augmentar el GIMC. • Les reduccions de cLDL, CT, TG i ApoB van ser significatives (P<0,001) respecte placebo, igual que l'increment en cHDL. • **R no va induir regressió de la malaltia**

AC: Assaig clínic. DS: diferència significativa. DNS: diferència no significativa. R: Rosuvastatina

Tot i la tendència de reducció de la placa d'ateroma de rosuvastatina en comparació amb placebo, **no ha mostrat regressió de la malaltia**. També cal destacar que l'extrapolació d'aquests resultats a la prevenció de morbi-mortalitat CV no és adequada.

Es considera que la utilització de rosuvastatina en prevenció primària en l'àmbit hospitalari és molt discutible, especialment amb l'evidència actualment disponible.

Prevenció secundària

- Hipercolesterolèmia primària (tipus IIa incloent hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica) o dislipidèmia mixta (tipus IIb) com a tractament complementari a la dieta quan la resposta obtinguda amb la dieta, altres tractaments no farmacològics (p.

ex., exercici, pèrdua de pes) i farmacològics amb simvastatina a dosis màxima, no hagin estat adequats. Indicació aprovada.

- Hipercolesterolèmia familiar homozigòtica en tractament combinat amb dieta i altres tractaments hipolipemiants (p. ex., afèresi de les LDL) i farmacològics amb simvastatina a dosis màxima i no siguin apropiats. Indicació aprovada.
- Prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars en pacients que no han respost adequadament a simvastatina a dosis màxima. Indicació NO aprovada.

Evidència:

1. Eficàcia sobre variables de resultats en salut
   a) Enfront altres estatines: actualment no es disposa d'estudis que comparin rosuvastatina amb altres estatines
   b) Enfront placebo: 3 assaigs en poblacions amb factors de risc
      i. CORONA[11]
      ii. GISSI-HF[12]
      iii. AURORA[13]

Taula 4	Disseny	Resultats
CORONA	• AC aleatoritzat i controlat amb placebo • 5011 pacients >60, IC sistòlica de causa isquèmica, classe funcional II-IV de la NYHA • Variable principal composta: morts per causa CV, infart de miocardi no fatal o ictus no fatal. • Variables secundàries independents: mort per qualsevol causa, esdeveniments coronaris, morts per causa CV i número d'hospitalitzacions. • R: 10mg/dia enfront placebo	• Seguiment 2,7 anys • DNS en la variable principal: HR 0,92 (IC 95% 0,83 a 1,02) • Cap DS en les variables secundàries: Mort per qualsevol causa: HR 0,95 (0,86-1,05); NNT: 69 (IC 95% 25 a -91); hospitalització per angina: HR 0,91 (IC 95% 0,65-1,27); NNT 388 (86 a -159) • **Excepció**: DS en la variable **hospitalització per causa CV**, però amb baixa rellevància clínica. NNT: 311 (163-3512) • Reducció de cLDL: 45% superior en R que placebo • La incidència d'efectes adversos no va ser superior en el grup de R.
GISSI-HF	• AC aleatoritzat i controlat amb placebo • 4574 pacients adults (68 anys de mitja) amb IC crònica, classe funcional II-IV de la NYHA, independentment de la causa i FEV esquerra, amb al menys 1 hospitalització per IC en l'any previ • La variable principal va ser temps fins mort i temps fins mort o admissió hospitalària per causa CV. • Anàlisi per intenció de tractar • R: 10mg/dia enfront placebo	• Seguiment 3,9 anys • Cap DS en la reducció de les variables resposta. • Mort per qualsevol causa: HR ajustat 1,00 (IC 95% 0,90-1,12); NNT: 162 (50 a -31) • Mort per causa CV: HR ajustat 0,96 (IC 95% 0,85 a 1,09); NNT: 250 (36 a -51) • El perfil d'EA va ser similar en els 2 grups. • R10 no millora els resultats clínics en pacients amb IC de qualsevol causa.
AURORA	• AC multicèntric aleatoritzat, controlat amb placebo i doble cec • 2776 pacients entre 50-80 anys (64 anys de mitja), normolipèmics, amb IR terminal sotmesos a hemodiàlisi o hemofiltració (mínim 3 mesos) i puguin tenir malaltia CV o diabetis • Variable principal composta: mort per causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal • Variables secundàries: mort per qualsevol causa i esdeveniments cardíacs i vasculars independents • R: 10mg/dia enfront placebo	• Seguiment 3,8 anys • Com és habitual en aquest `perfil de pacients, els nivells basals de cLDL i CT no eren elevats. • Cap DS en la reducció de les variables composta**:** HR 0,96 (IC 95% 0,84 a 1,11) • Variables secundàries: Mort per qualsevol causa: HR 0,96 (IC 95% 0,86 a 1,07); NNT: 30 (14 a -270); mort per causa CV: HR 1,00 (IC 95% 0,85 a 1,16); NNT: 1187 (36 a -51); IAM no fatal: HR 0,84 (IC 95% 0,64 a 1,11); NNT: 85 (32 a -136); ACV no fatal: HR 1,17 (IC 95% 0,79-1,75); NNT: -177 (123 a -52); Revascularització: HR 0,98 (IC 95% 0,78-1,23); NNT: 305 (38 a -50) • Malgrat la reducció del 43% de cLDL en el grup tractat, aquesta no es va relacionar amb un benefici clínic en les variables estudiades, inclús en subgrups de pacients amb risc elevat, com són els diabètics

AC: Assaig clínic. DS: diferència significativa. DNS: diferència no significativa. R: Rosuvastatina.

Amb els resultats d'aquests estudis es pot concloure que rosuvastatina **no ha mostrat beneficis** en el tractament de pacients amb factors de risc d'esdeveniments CV o mort per causa CV, com insuficiència cardíaca o insuficiència renal terminal en pacients sotmesos a

diàlisi. La única variable amb resultat favorable va ser la hospitalització. Aspectes a discutir del disseny d'aquests estudis podrien ser la dosi utilitzada de rosuvastatina, que podria haver estat un motiu de baixa resposta, o el fet de que el tractament d'aquests pacients s'iniciï en estats avançats de la malaltia, moment en el qual sembla més difícil beneficiar-se dels efectes pleiotròpics de les estatines.

2. Eficàcia sobre variables intermitges (de laboratori i altres)
   a) Canvis en el colesterol: es disposa de 28 assaigs clínics aleatoritzats, que demostren que rosuvastatina permet assolir en un major percentatge de pacients els objectius de cLDL en comparació amb la resta d'estatines. En canvi, l'increment de cHDL no és significativa.

Es resumeixen 3 dels AC més importants:

Taula 5	Disseny	Resultats
MERCURY I[14]	• AC multicèntric obert, 5 braços • 3140 pacients amb malaltia coronària, aterosclerosi o diabetis • Objectiu primari: % de pacients que assoleixen els objectius de cLDL de la Joint European Society (<116 mg/dL) a les 16 setmanes. • Objectiu secundari: % de pacients que assoleixen els objectius a les 8 setmanes • Randomitzats inicialment 8 setmanes a R10, A10, A20, S20 o P40, i les 8 setmanes posteriors mantenien el amteix tractament o canviaven a R10 o R20.	• Nivell objectiu assolit a les 16 setmanes: pacients que van canviar a R10, respecte els que van mantenir A10 (86% vs 80%, respectivament, P<0,05), S20 (86% vs 72%, P<0,0001), i P40 (88% vs 66%, P< 0,0001). Els que van canviar a R20 respecte els que van mantenir A20 (90% vs 84%, P< 0,01). • Nivell objectiu assolit a les 8 setmanes: R10 88%; A10 76%; A20 84%; S20 69%; P40 62%. • La tolerància de totes les estatines va ser bona. • Els resultats obtingut són similars en assolir els objectius de les guies ATP III.
MERCURY II[15]	• AC multicèntric • 1.993 pacients amb alt risc aleatoritzats a R20, A10, A20, S20 i S40 durant 8 setmanes. Posteriorment, continuaven 8 setmanes més o canviaven a rosuvastatina a dosi equivalent o inferior. • Objectiu primari: % de pacients que assoleixen els objectius de cLDL <100 mg/dL a les 16 setmanes • Objectiu secundari: % de pacients que assoleixen els objectius a les 8 setmanes i canvis en lipids i lipoproteïnes a les 8 i 16 setmanes.	• Anàlogament a l'assaig MERCURY I, la proporció de pacients que assolien els objectius al canviar a R10 o R20, va ser significativament superior. [R10 respecte mantenir A10 (66% vs 42%, P<0,001) o S20 (73% vs 32%, P<0,001). Canviar a R20 respecte mantenir A20 (79% vs 64%, P b 001) o S40 (84% vs 56%, P <0,001)]. • En canviar a rosuvastatina, més pacients van reduir el cLDL, CT, colesterol no-HDL, ApoB i ratios de lípids. La reducció també va ser superior en pacients d'alt risc (assolint cLDL<70mg/dL) i en pacients amb hipertrigliceridèmia. • La tolerància va ser similar entre grups amb un perfil similar d'efectes adversos.
STELLAR[1]	• AC multicèntric obert • 2.431 pacients amb LDL 160-249 mg/dL i TG <400mg/dL • Aleatorització a 15 braços: R10, R20, R40 i R80; A10, A20, A40 i A80 S10, S20, S40 i S80; P10, P20 i P40. • Tractament de 6 setmanes	• R10-80 va reduir el cLDL una mitja de 8,2% més que A10-80, un 26% més que P10-40 i un 12-18% més que S10-80. • L'increment mig de cHDL va ser de 7,7-9-6% amb R enfront 2,1-6,8% en la resta d'estatines. • La incidència d'EA va ser similar entre grups, principalment dolor, faringitis, miàlgies i cefalees. • La proporció de pacients que assoleixen l'objectiu lipídic i nivells òptims de cLDL recomanats per les directrius del NCEP ATP III i europees va ser superior amb els pacients tractats amb rosuvastatina que amb la resta d'estatines.

R10 (Rosuvastatina 10mg), A10 (atorvastatina 10mg), S10 (simvastatina 10mg) i P10 (pravastatina 10mg). DS: diferència significativa. DNS: diferència no significativa

Assolir els valors de colesterol diana és un objectiu important de la teràpia hipolipemiant en la pràctica clínica, tot i que no tots els pacients ho aconsegueixen, especialment els pacients amb MCV o amb alt risc de patir-la.

D'altra banda, els metaanàlisis que avaluen el tractament intensiu de les estatines en prevenció secundària recolzen la seva utilització en pacients amb malaltia coronària establerta, però lamenten que els resultats es detallin segons els braços de tractament, i no per nivells de LDL

assolits[16]. **Per tant, l'evidència que demostra que assolir nivells específics de cLDL mitjançant teràpies intensives o combinacions d'hipolipemiants pot reduir els esdeveniments CV, és insuficient.**

Altres estudis han avaluat la potència de rosuvastatina respecte atorvastatina en quant a la reducció de diferents marcadors de risc CV. Dos metaanàlisis han demostrat eficàcia en la reducció de mortalitat i esdeveniments CV de les estatines mitjançant el tractament precoç i intensiu de pacients amb síndrome coronari agut (SCA). (PROVE-IT). L'estudi CENTAURUS és un estudi de no inferioritat que va comparar l'eficàcia de R20 enfront A80 en la reducció de la relació apoB/apoA-1 i cLDL, com a paràmetres predictors del risc CV. La població seleccionada eren pacients amb SCA sense elevació del segment QT i intervenció percutànea programada o anticipada, els quals van iniciar els primers 6 dies de l'ingrés l'estatina. Rosuvastatina va mostrar una reducció de la relació apoB/apoA-1 significativament superior respecte a atorvastatina al primer mes (objectiu secundari), però no als 3 mesos de tractament (objectiu primari).

c. Canvis en la placa d'ateroma:

Taula 6	Disseny	Resultats
ASTEROID[17]	• AC multicèntric obert • 507 pacients amb al menys una obstrucció >20% del diàmetre luminal en qualsevol vas coronari • Variables principals: canvi percentual mig del volum d'ateroma (PVA) i canvi nominal del volum d'ateroma en el subsegment de 10 mm de major gravetat a l'inici de l'estudi. Mesurat mitjançant ultrasons intravasculars • R 40mg	• 2 anys de seguiment. 349 pacients avaluables • 63,3% dels pacients amb reducció de la placa i 36,4% de pacients amb progressió de la placa • canvi mig del PVA: -0,98% (DE 3,15%). • La reducció mitja del volum d'ateroma en el subsegment de 10 mm va ser significativa • El tractament intensiu amb estatines aconsegueix millorar el perfil lipídic i una regressió significativa de l'aterosclerosi.

En prevenció secundària, els resultats de l'estudi ASTEROID mostren eficàcia en la reducció i regressió de la malaltia ateroscleròtica establerta, però són inconcluents.

Actualment existeix un AC en curs (SATURN) que avalua rosuvastatina 40mg en comparació amb atorvastatina 80 mg en la reducció de la placa d'ateroma, en pacients hipercolesterolèmics amb una reducció prèvia del diàmetre luminal de vasos coronaris.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

S'han publicat diferents estudis farmacoeconòmics[18,19] que mostren resultats favorables de cost-efectivitat de rosuvastatina 10-40mg enfront atorvastatina de 10-80mg, en el tractament de pacients amb hipercolesterolèmia en termes d'assolir els nivells de cLDL objectiu. Aquesta relació també és comparable amb genèrics de simvastatina a dosis altes.

4.4 Avaluació de fonts secundàries

NICE[2]: els costs i eficàcia en la reducció de cLDL de rosuvastatina és comparable altres estatines. Les indicacions de rosuvastatina són més limitades que la resta d'estatines. Respecte a les recomanacions generals de l'inici de tractament amb estatines, el NICE indica que es seleccionarà preferentment els medicaments amb menor cost.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

5.2. Seguretat. Assaigs clínics comparatius

Als assaigs clínics controlats, les reaccions adverses considerades freqüents (>1/100 i <1/10) són: cefalees, mareigs, estrenyiment, nàusees, dolor abdominal, miàlgia i astènia. La incidència de reaccions adverses acostuma a ser dosi-depenent, especialment a partir de 20mg de rosuvastatina. S'ha observat un increment dosi-depenent de nivells de CK en pacients tractats amb rosuvastatina, amb una presentació lleu, asimptomàtica i transitòria. Si l'elevació dels nivells de CK és considerable [>5x LSN (límit superior normal)], convé suspendre el tractament. S'han notificat més efectes hepàtics greus amb la dosi de 40mg. Estudis post-comercialització en poblacions àmplies conclouen que rosuvastatina, en comparació amb altres estatines, no genera major incidència de miopaties, inclòs rabdomiolisis, hospitalitzacions, insuficiència renal o lesions hepàtiques.

D'altra banda, l'assaig JUPITER va mostrar una diferència estadísticament significativa d'incidència de diabetis en el grup de rosuvastatina [NND 165 (92 a 781)], però amb baixa rellevància clínica. La resta d'efectes adversos són similars entre grups.

Respecte els EA amb impacte en salut o paràmetres de laboratori, com mort, elevació de transaminases, afectació muscular o afectació renal, van ser escassos i similars entre les diferents estatines. En comparació amb atorvastatina, rosuvastatina va mostrar en un estudi un augment significatiu de la HbA1c glicosilada[21], tot i que es considera que ambdós estatines tenen bon control glicèmic i són ben tolerades. En canvi, atorvastatina va mostrar un efecte hipouricemitzant significatiu en un assaig[22].

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament. Comparació amb les estatines incloses a la GFT segons potència hipolipemiant.

Taula 7: comparació de costs mensuals (28 dies) segons equipotència, diferenciada per colors.

	Dosi (mg)	Reducció * cLDL	Cost HUVH/ 28dies (€)	Cost AP (€)	Consum anual HUVH	Cost anual HUVH (€)	Cost incremental HUVH (€)
Simvastatina	10	27%	1,42	3,12	-	-	-
	20	32%	2,85	3,68	-	-	-
	40	37%	8,32	7,37	11.091 comp	3.294	A
	80**	42%	17,30	10,28	-	-	-
Atorvastatina	10	37%	20,79	6,75	-	-	
	20	43%	-	13,49	-	-	
	40	49%	-	26,99	-	-	
	80	55%	5,21	53,97	4.258 comp	792	B
Rosuvastatina	5	38%	-	Crestor® : 18,9	-	7.486	4.192 (respecte A)
	10	46%	-	Crestor®: 25,95	-	-	-
	20	52%	-	Crestor®: 38,92	-	5.919	5.127 (respecte B)
	40**	60%	-	Crestor®: 77,84	-	-	-

* % màxim assolit segons els metanàlisi i partint d'un nivell basal mig de 189 mg/dL
** Dosi no comercialitzada, però contemplada en fitxa tècnica per pacients que requereixin reduccions superiors.

- A nivell hospitalari, s'observa que simvastatina és més cost-efectiva que atorvastatina o rosuvastatina en la reducció moderada de cLDL (entorn al 37%). En aquest moments, l'assignació de preus derivat dels concursos preveu reduccions dels preus de compra de les estatines incloses a la GFT pròximament, de manera que aquesta diferència es veurà incrementada.
- Per a reduccions entre el 42-43%, simvastatina i atorvastatina serien les opcions més cost-efectives. No obstant, cal valorar la relació benefici/risc de la utilització de simvastatina de 80mg.
- Per reduccions de cLDL superiors al 50%, a nivell hospitalari atorvastatina 80mg resulta més eficient que rosuvastatina. En l'àmbit comunitari, Crestor® és molt similar en costos a l'especialitat genèrica.
- Per a pacients que necessiten reduccions de cLDL superiors, caldria comparar els costs de Crestor® a dosis de 20-40mg amb els costs de les estatines habituals a dosis màximes més el cost de fàrmacs afegits, com per exemple, Ezetrol® (ezetimiba), inhibidor de l'absorció intestinal de colesterol.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

El lloc en terapèutica que es proposa al protocol és:

- Com a alternativa en pacients que malgrat estar amb tractament amb simvastatina o atorvastatina no assoleixen nivells adequats de cLDL, HDL i triglicèrids.
- Com a alternativa en pacients en tractament amb simvastatina o atorvastatina que presentin una elevada probabilitat d'interacció amb aquests medicaments.
- Com a alternativa en pacients tractats amb simvastatina o atorvastatina que no tolerin o presentin contraindicació a les dosis necessàries.

De tota l'evidència disponible, es conclou que:

- En la reducció de cLDL i modificació de paràmetres lipídics d'interès en el pacient amb hipercolesterolèmia i dislipidèmia mixta, rosuvastatina assoleix el mateix efecte hipolipemiant que altres estatines amb dosis inferiors.
- No es disposa d'estudis d'efectivitat de rosuvastatina en prevenció primària o secundària de morbi-mortalitat CV, motiu pel qual no es poden establir comparacions directes amb altres estatines que sí tenen aquestes indicacions.
- Donades les diferències en la farmacocinètica entre estatines, rosuvastatina podria ser d'elecció en pacients en tractament amb fàrmacs que alterin el metabolisme de l'isoenzim CYP3A4.
- Rosuvastatina pot ser una alternativa en aquells pacients que no responen al tractament amb les estatines habituals, i que un augment de dosi pot comportar major risc d'interaccions o d'efectes adversos. En aquest sentit, també es beneficiarien pacients en els que es necessités afegir altres fàrmacs hipolipemiants, fet suposaria major cost, i risc d'interaccions i efectes adversos.
- Respecte als efectes en la placa d'ateroma, calen estudis que demostrin la relació de la disminució de la placa amb rosuvastatina i la disminució de morbi-mortalitat.
- Rosuvastatina (10mg/dia) tampoc ha demostrat reduir la morbi-mortalitat en pacients normolipèmics amb factors de risc cardiovascular com insuficiència cardíaca o malaltia renal terminal, en comparació amb placebo.
- Amb les dades econòmiques de les diferents estatines, rosuvastatina suposa un increment dels costs respecte a les estatines incloses a la GFT.

Considerant que rosuvastatina és un medicament principalment d'us domiciliari, caldria conèixer la utilització que es fa d'aquesta estatina a nivell d'atenció primària.
Amb el perfil d'eficàcia i seguretat, hi ha dubtes de la seva inclusió a la GFT de l'Hospital..

Si es considera la seva inclusió s'hauria d'establir el protocol de ús amb condicions molt estrictes d'inici i finalització de tractament.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa tècnica de Crestor®. Disponible a www.agemed.es. Accés 19 de septembre de 2010.
2. Guia de pràctica clínica del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence.). Disponible a www.nice.org.uk. Accés 29 de septembre de 2010.
3. Ara R, Pandor A, Stevens J, Rees A, Rafia R. Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009;13(34).
4. Informe tècnic de la Agència Europea del Medicament. Disponible a http://www.ema.europa.eu. Accés 19 de septembre de 2010.10.08
5. Fitxa tècnica de Crestor®. Disponible a www.fda.gov. Accés 19 de septembre de 2010
6. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
7. Law M.R, Wald N.J, Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003 June 28; 326 (7404): 1423.
8. Rosuvastatina. Hoja de evaluación de nuevos medicamentos. Servicio Extermeño de Salud. Nº 1. Año 2010.
9. Ridker P in behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C Reactive Protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207
10. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al.; METEOR Study Group. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. JAMA 2007;297:1344–53
11. Kjekshus J et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007;357:2248-61.
12. GISSI-HF investigators*Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial Lancet 2008; 372: 1231-39
13. 8-Fellstrom B et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in. Patients Undergoing Hemodialysis.EC AURORA N Engl J Med 2009;360:1395-407.
14. Schuster H et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. Am Heart J. 2004 Apr;147(4):705-13
15. Christie M Ballantyne et al. Achieving LDL cholesterol, non HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk managing the risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using, Rosuvastatin therapY (MERCURY) II. Am Heart J 2006;151:975.e12975.e9
16. Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008;178(5):576-84
17. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556–65
18. Wlodarczyk J, Sullivan D, Smith M. Comparison of Benefits and Risks of Rosuvastatin Versus Atorvastatin from a Meta-Analysis of Head-to-Head Randomized Controlled Trials. Am J Cardiol 2008;102:1654 –1662
19. Y.BL Tran, T. Frial, P.SJ Miller. Statin's cost-effectiveness: a canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins. Can J Clin Pharmacol Vol 14. Summer 2007:e205-e214; June 5, 2007
20. Strandberg T.E., Feely J., Sigurdsson E.L. Twelve-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label Comparison of the Effects of Rosuvastatin I 0 mg/d and Atorvastatin I 0 mg/d in High-Risk Adults: A DISCOVERY Study*. Clinical Therapeutics VoL. 26, 11, 2004
21. Betteridge DJ et al. Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. Diabet Med. 2007 May;24(5):541-9
22. Milionis HJ et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). Curr Med Res Opin. 2006 Jun;22(6):1123-31.