



## Cancro ed ezetimibe

**Data** 18 febbraio 2009  
**Categoria** cardiovascolare

Il dato sull'aumento della mortalità in correlazione all'impiego di ezetimibe evidenziatosi nello studio SEAS non è stato confermato dall'analisi combinata dei 3 maggiori studi clinici ad oggi disponibili.

Al fine di verificare l'ipotesi originata dal trial SEAS su riportato, secondo la quale l'associazione di ezetimibe alla simvastatina potrebbe causare un aumento del rischio di cancro, è stata eseguita un'analisi che ha confrontato i dati di incidenza di cancro generati da questo studio rispetto a quelli di altri due trial clinici in corso su ezetimibe+simvastatina, denominati SHARP (Study of Heart and Renal Protection) e IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial).

Il trial SEAS è stato eseguito su 1873 pazienti, di 68 anni di età in media e prevalentemente di sesso maschile (61%), affetti da stenosi aortica e randomizzati al trattamento con l'associazione ezetimibe 10 mg+simvastatina 40 mg/die oppure con placebo. I primi 196 soggetti reclutati, che inizialmente erano stati trattati con simvastatina da sola o con placebo, sono stati presi in considerazione solo a partire dallo switch all'associazione ezetimibe+simvastatina. Il periodo di reclutamento è avvenuto dal 2001 al 2004 ed il follow-up è stato completato nel marzo 2008 (follow-up mediano 4,1 anni).

Lo studio SHARP è stato condotto su 9264 soggetti, con età media di 61 anni e per il 63% di sesso maschile, con insufficienza renale cronica e randomizzati al trattamento con ezetimibe 10 mg+simvastatina 20 mg/die vs placebo nel periodo 2003-2007, con un follow-up mediano pari a 2,7 anni.

Lo studio IMPROVE-IT, infine, ha coinvolto un totale di 11.353 soggetti, di età media pari a 62 anni e per il 77% di sesso maschile, affetti da sindrome coronarica acuta, randomizzati a ezetimibe 10 mg+simvastatina 40 mg/die oppure a simvastatina 40 mg/die. Il periodo di reclutamento è iniziato nel 2005 e con un follow-up mediano di 1 anno.

L'analisi dei tre studi ha incluso tutti i soggetti con nuova insorgenza di cancro dopo l'inizio del trattamento farmacologico. Sono stati esclusi tutti i casi di ricadute di carcinomi preesistenti e 9 dei 169 pazienti con cancro dell'analisi preliminare del SEAS per i quali è stata dimostrata la mancanza di correlazione tra l'associazione dei due farmaci e l'evento avverso. Nell'analisi sono stati inclusi altri 6 pazienti con insorgenza di cancro dopo la terapia. Sono state raccolte informazioni sul sito primario di ciascun carcinoma e sulla relazione temporale tra la prima diagnosi e la randomizzazione alla terapia.

Nel trial SEAS, tra i pazienti randomizzati ad ezetimibe+simvastatina è stato osservato un aumento dell'incidenza di nuovi casi di cancro (101 pazienti trattati vs 65 del gruppo placebo). Non sono stati riscontrati aumenti significativi di particolari tipi di neoplasie, ma è stato evidenziato un incremento del numero assoluto dei casi di cancro della pelle e prostatico.

I risultati combinati degli studi SHARP e IMPROVE-IT (n=20.617) non hanno mostrato un aumento dell'incidenza totale di cancro (313 casi tra i trattati vs 326 con il controllo; RR 0,96; 95% CI 0,82-1,12, p=0,61) né di particolari tipi di neoplasie.

Anche dai dati aggregati dei 3 trial, non sono state evidenziate differenze significative nell'incidenza di cancro tra il gruppo dei trattati e quello di controllo (414 casi vs 391; RR 1,06; 95% CI 0,92-1,22, p=0,46).

Tra i pazienti in terapia con ezetimibe negli studi SHARP e IMPROVE-IT, è stata osservata un'incidenza maggiore, anche se non significativa, di decessi per cancro (97 vs 72 con il controllo, p=0,07), ma anche un livello inferiore, seppur non significativo, di nuovi casi di cancro (216 vs 254 con il controllo, p=0,08). Non è stato evidenziato alcun trend nell'incidenza di cancro o nella mortalità da cancro all'aumentare della durata del follow-up. Quando sono stati considerati i dati aggregati dei 3 studi, i decessi per cancro sono risultati significativamente aumentati nel gruppo dei trattati con ezetimibe rispetto a quello di controllo (134 vs 92; RR 1,45; 99% CI 1,02-2,05, p non corretta=0,007).

Il dato sull'aumento della mortalità in correlazione all'impiego di ezetimibe non è stato confermato, sulla base dell'evidenza di una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di cancro nei pazienti trattati (280 vs 299 controlli) e dell'assenza di un trend nel rischio relativo dei decessi nei dati aggregati dei tre studi e dei trial SHARP e IMPROVE-IT.

I risultati dell'analisi dei dati aggregati dei 3 studi forniscono evidenze contrastanti in merito alla correlazione tra ezetimibe e cancro. A fronte di una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di neoplasie, si osserva, infatti, un incremento della mortalità per cancro nei pazienti trattati con ezetimibe+simvastatina. Sono necessari dei follow-up di maggiore durata per definire meglio il rapporto beneficio/rischio del farmaco.

### Conflittid'interesse

Gli autori che hanno collaborato ai trial SHARP e IMPROVE-IT finanziati dalla Merck e dalla Schering-Plough, dichiarano che la presente analisi è stata eseguita in maniera indipendente da qualsiasi finanziamento proveniente da



aziende farmaceutiche.

## Commento

Nell'editoriale di accompagnamento all'analisi, vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti. Le evidenze relative all'esistenza di una possibile correlazione tra l'uso dell'associazione statine-ezetimibe e il rischio di cancro sono controverse.

Lo studio SEAS ha mostrato un aumento dell'incidenza di tumore con l'associazione di ezetimibe alla terapia con simvastatina. I ricercatori dell'Oxford University e della Duke University, confrontando i risultati dello studio SEAS con quelli dei trial SHARP e IMPROVE-IT, smentiscono la plausibilità di tale correlazione. Tuttavia dallo studio SEAS, si osserva un lieve incremento non significativo della mortalità per neoplasie nel gruppo dei trattati con ezetimibe rispetto al placebo; tale aumento diventa significativo quando i dati dei 3 RCT vengono aggregati. Gli autori dell'analisi attribuiscono il risultato al caso, in quanto incongruente con l'evidenza di una riduzione dell'incidenza di carcinoma nella popolazione in terapia farmacologica. È opportuno porre particolare cautela nell'interpretazione di questo dato, in quanto l'ezetimibe interferisce con l'assorbimento gastrointestinale, non solo del colesterolo, ma anche di altre molecole che potrebbero influenzare la crescita delle cellule tumorali. Sarebbe inoltre appropriato prendere in considerazione il follow-up completo dei 2 studi ancora in corso ed analizzare altri data-set già esistenti sui pazienti trattati con ezetimibe su end point relativi al cancro.

È importante sottolineare che nessuno dei tre trial è stato disegnato con l'obiettivo primario di definire il rischio di cancro e quindi l'FDA ha dichiarato che è in corso una revisione sul potenziale cancerogeno di ezetimibe e di ezetimibe/simvastatina(\*).

(\*)[www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/ezetimibe\\_simvastatin\\_SEAS.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin_SEAS.htm).

**Dottoressa Paola Cutroneo**

## Riferimenti bibliografici

Peto R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-66.

Drazen JM et al. Ezetimibe and Cancer--An Uncertain Association. N Engl J Med. 2008; 359: 1398-99.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]