

## Perguntas e Respostas

### P. Por que a Merck/Schering- Plough (M/SP) está divulgando esses dados agora?

R. Submetemos um *abstract* ao ACC (*American College of Cardiology*) onde esperamos apresentar os resultados do estudo ENHANCE. Tomamos a decisão de divulgar os resultados do nosso desfecho primário em razão do nível crescente de interesse científico em relação aos resultados. O processo de “abertura do estudo” (*unblinding*) apenas recentemente foi concluído. Decidimos que era melhor seguir adiante e comunicar esses resultados agora para cessar especulações sobre os resultados do estudo.

Esse *release* trata do desfecho primário e de outros resultados. Merck/Schering-Plough submeteu um *abstract* do estudo ENHANCE para ser apresentado no congresso do ACC (*American College of Cardiology*) em março e está aguardando a confirmação da aceitação

Esperamos apresentar mais dados no ACC em março e aguardamos ansiosamente a discussão nesse fórum científico.

### P. A empresa planeja submeter o estudo ENHANCE à publicação?

R. Estamos trabalhando em conjunto com o pesquisador principal, Professor John Kastelein, que submeterá os resultados do estudo ENHANCE à publicação.

### P. Considerando-se a demora do estudo ENHANCE para chegar até esse ponto, como a empresa foi capaz de “abrir” o estudo e fazer esta comunicação tão rapidamente?

R. Quando o estudo estava “cego”, o processo de revisão da validação dos dados estava em andamento. Uma vez que os dados foram congelados e o estudo foi “aberto”, os resultados foram designados à cada braço de comparação. A análise estatística foi realizada e agora estamos divulgando o desfecho primário e outros resultados. Tomamos a decisão de divulgar os resultados do nosso desfecho primário em razão do nível crescente de interesse científico em relação aos resultados do estudo ENHANCE.

### P. Quando o estudo foi aberto pela primeira vez?

R. O estudo foi “aberto” pela primeira vez para os estatísticos do Instituto de Pesquisa Schering Plough (*Schering Plough Research Institute -SPRI*) aproximadamente duas semanas atrás e, a seguir, para outras pessoas na Merck, SP e M/SP.

### P. Quais foram os resultados do ENHANCE?

R. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento em relação ao desfecho primário. A alteração na IMT média da carótida a partir do período

basal foi de 0.0111 mm no grupo que recebeu 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina versus 0.0058 mm no grupo que recebeu 80 mg de sinvastatina ( $p = 0.29$ ). No período basal, a média da IMT da carótida no grupo que recebeu ezetimiba/sinvastatina foi 0.68 mm e, no grupo que recebeu 80 mg de sinvastatina, foi 0.69 mm. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento em relação a cada um dos componentes do desfecho primário individualmente, incluindo a artéria carótida comum. Os principais desfechos secundários de imagem não apresentaram diferença estatística entre os grupos de tratamento.

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

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

**P. Como a empresa explica os resultados frente aos níveis dramáticos de redução de LDL observados nesse estudo?**

**R.** Esse estudo representou uma difícil corrida de obstáculos para essa população de pacientes e não temos uma explicação para os resultados. Quando os dados forem apresentados, a comunidade científica pode oferecer suas observações sobre isso.

Entretanto, é importante lembrar que o estudo comparou dois medicamentos ativos, 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina e 80 mg de sinvastatina, as doses mais altas aprovadas das duas medicações. Esse foi um estudo de desfecho substituto, conduzido em pacientes com HFHe e níveis muito elevados de LDL-colesterol no período basal; aproximadamente 80% dos pacientes haviam recebido estatinas anteriormente.

**P. Os resultados do estudo ENHANCE colocam em cheque o benefício de reduzir o LDL por meio da inibição da absorção do colesterol?**

**R.** Numerosos estudo clínicos conduzidos ao longo dos anos demonstraram forte relação entre a redução do LDL (mau) colesterol e o risco reduzido de morbidade e mortalidade cardiovascular. Esses achados importantes se refletem nas diretrizes do Painel Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP - *National Cholesterol Education Panel*) dos EUA, que continuam a identificar o LDL-colesterol como o principal alvo da terapia modificadora de lípides e vem recomendando metas de LDL

cada vez mais baixas. As diretrizes revisadas do ATP III (2004) recomendam a meta de LDL abaixo de 100 mg/dL em pacientes de alto risco e uma meta opcional de 70 mg/dL ou menos para o LDL-colesterol, em pacientes de risco muito alto. Muitos pacientes não atingem as metas de LDL com as estatinas disponíveis atualmente, incluindo a simvastatina.

É importante lembrar que esse estudo de desfecho substituto não foi delineado com poder estatístico para avaliar ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares. Os laboratórios Merck/Schering-Plough estão conduzindo atualmente três grandes estudos de resultados clínicos com ezetimibe/simvastatina, que envolvem mais de 20.000 pacientes de alto risco, incluindo os mais de 10.000 pacientes do estudo IMPROVE-IT.

#### **P. A empresa está satisfeita com os resultados?**

**R.** Obviamente se o desfecho primário, que era muito desafiador tivesse sido atingido, estaríamos mais satisfeitos. Esse foi um estudo muito complexo, considerando-se os difíceis obstáculos estabelecidos, a população de pacientes com HFHe e seus níveis muito elevados de LDL no período basal.

Considerando-se a duração de dois anos e as altas doses utilizadas no estudo, estamos satisfeitos de ver que, globalmente, os perfis de segurança da ezetimibe/simvastatina e da simvastatina isoladamente, foram semelhantes e, em geral, consistentes com as respectivas Circulares aos Médicos (bulas) dos produtos . As taxas globais de incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios ou eventos adversos que levaram à descontinuação, foram em geral semelhantes entre os grupos de tratamento.

É importante lembrar que esse estudo de desfecho substituto não foi delineado com poder estatístico para avaliar ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares. Os laboratórios Merck/Schering-Plough estão conduzindo atualmente três grandes estudos de resultados clínicos com ezetimibe/simvastatina, que envolvem mais de 20.000 pacientes de alto risco, incluindo os mais de 10.000 pacientes do estudo IMPROVE-IT.

#### **P. Por que o estudo foi elaborado com um delineamento tão desafiador?**

**R.** Estávamos tentando responder uma importante questão científica nessa população de pacientes: se haveria diferença na média da IMT da carótida com a utilização de ezetimibe/simvastatina e a simvastatina .

#### **P. Por que esses dados não foram apresentados mais cedo?**

**R.** O estudo foi “aberto” recentemente e sua análise acabou de ser finalizada. Não é possível apresentar os resultados antes da “abertura” e análise do estudo.

**Se necessário:**

O estudo envolveu 720 pacientes com HFHe e mais de 30.000 imagens da artéria carótida. Foram analisadas imagens das artérias carótidas direita e esquerda em três locais (carótida comum, bifurcação - bulbo carotídeo - e carótida interna), em numerosos pontos de tempo (período basal, 6, 12, 18 e 24 meses). Além disso, cerca de 10.000 imagens das artérias femorais comuns direita e esquerda foram analisadas da mesma maneira. O delineamento rigoroso do estudo e o processo analítico que requer exame meticoloso de detalhes intrincados da espessura íntima-média das artérias carótida e femoral demandou tempo e foi mais longo do que originalmente previsto.

**P. Quais são os resultados do ENHANCE a partir de uma perspectiva de segurança?**

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

Globalmente, os perfis de segurança da ezetimiba/sinvastatina e da sinvastatina isoladamente foram semelhantes e, em geral, consistentes com as respectivas Circulares aos Médicos (bulas) dos produtos,

**P. A empresa mudou o desfecho primário para analisar apenas a artéria carótida comum?**

R. Pensamos em fazer isso. Consideramos útil a orientação emitida pelo painel de especialistas de focar o desfecho primário na artéria carótida comum, uma vez que esta é considerada por muitos clínicos e especialistas em procedimentos relacionados à IMT como o segmento mais confiável e reproduzível da artéria carótida e menos sujeito a artefatos e variabilidade.

Em consideração a essas recomendações emitidas pelo painel de especialistas independentes e à evolução do conhecimento científico, Merck/Schering-Plough e o pesquisador principal tiveram outras discussões sobre o estudo, inclusive agregando opiniões de outros cientistas respeitados. As companhias respeitam e apreciam o conselho do painel de especialistas, assim como a dos outros especialistas que foram consultados. No final, decidimos apresentar os dados dos desfechos pré-especificados, de acordo com o protocolo e o plano de análise do estudo.

**P. Qual é o *status* do estudo IMPROVE IT?**

R. O estudo IMPROVE IT (*Improved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial*) avaliará a redução de risco propiciada por VYTORIN 10/40 mg em comparação com 40 mg de ZOCOR (simvastatina) na redução de morte e eventos coronarianos maiores em mais de 10.000 pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCAs). O estudo teve início em 10/05 .

**P. Como está se desenrolando a admissão de pacientes no IMPROVE-IT?**

R. Está se desenrolando conforme planejado. A apresentação dos resultados é esperada para 2011.

**P. Qual é o *status* do estudo SEAS? A empresa prevê que os resultados serão apresentados quando/onde?**

R. O estudo SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) está em andamento. Esperamos apresentar os resultados no final deste ano (2008) em um congresso científico importante.

**P. Qual é o *status* do estudo SHARP?**

R. O estudo SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*) está em andamento . Esperamos submetê-lo para apresentação em um congresso científico importante em meados de 2011.

**P. Onde os médicos poderão encontrar mais informações sobre o ENHANCE?**

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

Informações sobre os resultados preliminares divulgados podem ser obtidas nos seguintes sites (entre outros):

[www.merck.com](http://www.merck.com)

[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

<http://www.cardiosource.com/clinicaltrials/trial.asp?trialID=1640>.