

# Lower is better: la lezione del trial ENHANCE

## Lower is better: ENHANCE affair

Sabino Scardi, Paolo Umari, Bianca Maria D'Agata

**ABSTRACT:** *Lower is better: ENHANCE affair. S. Scardi, P. Umari, B.M. D'Agata.*

Ezetimibe lowers the intestinal absorption of cholesterol, being complementary to the effects of statin. To check its efficacy in lowering the carotid intima-media thickness, in 2002 a multicenter international trial called ENHANCE was started, in order to assess by ultrasound the regression of atherosclerotic plaques. The protocol tested the use of simvastatin 80 mg + placebo versus simvastatin 80 mg + ezetimibe 10 mg in 720 randomized patients. Both drugs were well tolerated.

Combination therapy was associated with a larger reduction in LDL cholesterol, but there were no differences in the intima-media thickness measured at three sites in the carotid arteries, nor differences in cardiovascular events between the two groups in the trial.

These results provoked disappointment of sponsors (Merck, Schering Plough) who, although the results of the

trial were available since march 2007, delayed official communication of about 18 months. This led to speculations and rumors among media, American Government, cardiologic scientific associations, and consequences in the Ezetimibe market and at Wall Street. In particular, the American College of Cardiology didn't accept the communication of ENHANCE results to the Late Breaking Trial Session of the Chicago congress, diverting it to another secondary forum.

In conclusion, the experience of the ENHANCE trial suggests to pharmaceutical companies, researchers, clinicians, scientific companies and media a deep meditation in order to avoid in the future similar problems in the management of results of medical research.

*Keywords: ENHANCE trial, ezetimibe, simvastatin.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2008; 70: 47-50.*

---

Scuola di Specializzazione in Cardiologia - Università degli Studi di Trieste.

Corresponding author: Prof Sabino Scardi; Via Moro, 5-I-34136 Trieste, Italy; E-mail address: sabino.scardi@libero.it

---

Uno dei grandi problemi della moderna cardiologia è contrastare lo sviluppo dell'aterosclerosi. In questi ultimi anni, con numerosi trial, è stato dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) si associa ad un beneficio clinico e al miglioramento dei risultati dei vari test di imaging. Pertanto la teoria del "più basso è il tasso di C-LDL meglio è" si è fatta prepotentemente strada.

L'ezetimibe, ultimo arrivato nel "mercato" dei preparati antilipidici, inibisce selettivamente l'assorbimento del colesterolo nel piccolo intestino, legando la proteina Niemann-PickC1-like1 (NPC1L1) coinvolta nel suo assorbimento, inoltre inibisce il recettore spazzino B1 (SRB1) e l'ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) e, rispetto alle statine, riduce di un ulteriore 20% il tasso di C-LDL, e pertanto possiede una azione complementare alle statine [1]. In Italia è disponibile solo in associazione alla simvastatina, mentre da solo è fruibile nella farmacia del Vaticano. In questa review abbiamo analizzato i risultati del trial ENHANCE alla luce delle osservazioni fatte da numerosi interlocutori scientifici.

### Lo studio ENHANCE

---

Lo studio ENHANCE "Effect of combination ezetimibe and high-dose simvastatin vs simvastatin alone on the atherosclerotic process in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia"; iniziato nel 2002 con risultati attesi nel 2007, è il pri-

mo condotto su larga scala con ezetimibe per verificare i suoi effetti "clinici" valutando con ultrasuoni la regressione dell'aterosclerosi nelle carotidi [2].

Lo spessore intima-media (IMT) (considerato un marker surrogato di rischio di cardiopatia coronarica) [3] è stato valutato in condizioni di base, a 6,12,18 e 24 mesi in 3 siti delle carotidi e delle 2 femorali analizzando 40.000 immagini. Nell'ENHANCE, Kastelein e collaboratori, del Centro Medico Accademico di Amsterdam, hanno testato l'efficacia a 2 anni di una terapia d'associazione ezetimibe 10mg-simvastatina 80 versus simvastatina (80mg) e placebo nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in 19 differenti Centri. L'end point primario dello studio, condotto su 720 pazienti randomizzati, era la modificazione dell'IMT delle carotidi (come media delle carotidi comuni, dei bulbi e delle carotidi interne) partendo dal razionale che un incremento di questi spessori è associato allo sviluppo di una malattia coronarica prematura [2].

La terapia combinata non ha provocato una significativa modificazione dell'IMT studiata su un singolo frame d'immagine ultrasonora digitalizzata delle carotidi in confronto con la sola simvastatina ( $p=.29$ ), mentre riduceva significativamente il livello di C-LDL e di proteina C reattiva ( $p<.01$ ). Anche per gli end-point secondari (regressione dello spessore medio dell'intima-media delle carotidi, nuova formazione di placche e varie misure delle arterie carotidiche) non si osservavano differenze significative fra i 2 trattamenti così come per l'incidenza di eventi cli-

nici (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazioni) (Tab. 1) [2].

### Perché l'ezetimibe non modifica la malattia aterosclerotica

Com'è possibile che l'ezetimibe, pur provocando una significativa riduzione del C-LDL, non modifica la malattia aterosclerotica carotidea valutata con lo spessore intima-media? Sono state suggerite molte spiegazioni per giustificare l'insufficiente risultato dello studio quali: lo spessore iniziale dell'IMT, il pre-trattamento intensivo con statine prima dello studio con deplezione del pool lipidico della placca (sebbene il 19% dei pazienti non avesse assunto statine prima dello studio), la mancata modifica del C-HDL e dei trigliceridi [4].

Altri hanno sottolineato alcuni bias dello studio quali: la mancata esecuzione dell'ecg gating, la mancata misurazione dell'IMT carotideo durante la contrazione cardiaca per controllare la variabilità dell'immagine, l'uso di un singolo frame invece del cine-loop che migliora la qualità dell'immagine [4-5].

Nell'editoriale di accompagnamento Brown e Taylor [5] suggeriscono la possibilità che l'Ezetimibe aggiunto alla statina non provoca benefici clinici perché la riduzione del IMT non garantisce una contemporanea riduzione degli eventi clinici. Gli editorialisti concludono che, al momento attuale, i risultati dello studio ENHANCE sono "una bandiera rossa ma non una catastrofe" e l'aggiunta di Ezetimibe alla statina è "come un elefante in un negozio di porcellana".

C'è da sottolineare però che lo studio non aveva finalità cliniche né la modificazione della placca lipidica ma solo la valutazione delle variazioni di spessore dell'IMT. Il risultato negativo, secondo i ricercatori, può essere secondario anche al fatto che lo spessore dell'IMT basale era modesto, e che i benefici che si ottengono con la riduzione del C-LDL dipendono non solo da "quanto in basso si va", ma anche "in che modo si ottiene questo risultato" [2].

### Reazioni dei Media

La pubblicazione della ricerca sul New England Journal of Medicine ha scatenato una lunga serie di discussioni, di "rumors" e di allusioni per il ritardo (18 mesi fra la fine del trial e la presentazione dei risultati) con cui sono stati comunicati i risultati alla stampa. Un anonimo inoltre affermava che i risultati erano conosciuti già il 13 marzo 2007 ma non venivano resi pubblici perché il farmaco vendeva molto [6]. Infatti, le vendite dell'Ezetimibe da sola o associata a simvastatina avevano fatto incassare 5 miliardi di dollari nel 2007, perché il farmaco, che nel 2002 aveva un mercato solo dello 0.2% di tutte le prescrizioni di agenti antilipidici, raggiungeva nel 2006 la percentuale del 15.2%, con 34 milioni di prescrizioni solo negli Stati Uniti, e con costi mensili di 261.479.000 dollari (8-10). Perciò i riflessi "economici" della ricerca olandese non erano da trascurare, perché la pubblicazione dei suoi risultati avrebbe probabilmente causato negli Stati Uniti

Tabella 1. - Spessore intima-media delle carotidi, livelli di colesterolo LDL all'inizio e alla fine dello studio ed eventi cardiovascolari nel follow-up (da Ref. 2).

Misurazione spessore intima-media inizialmente e dopo 24 mesi 1)			
Spessore intima-media delle carotidi (mm)	Simvastatina 2)	Simvastatina + Ezetimibe 3)	p
Inizialmente	0,70	0,69	0,64
Dopo 24 mesi	0,70	0,71	0,29
Variazione (%)	0,0058	0,0111	0,29
Livelli LDL-colesterolo inizialmente e dopo 24 mesi			
Variazioni	Simvastatina (n=363)	Simvastatina + Ezetimibe (n=357)	p
LDL colesterolo (mg/dL) inizialmente	317,8	319	NS
LDL colesterolo (mg/dL) dopo 24 mesi	192,7	141,3	<0,01
Variazione (%)	-39,1	-55,6	<0,01
Eventi cardiovascolari			
Eventi	Simvastatina (n=363)	Simvastatina + Ezetimibe (n=357)	
Decessi	1/363	2/357	
Infarto miocardico non fatale	2/363	3/357	
Stroke non fatale	1/363	1/357	
Rivascolarizzazione	5/363	6/357	

ed in Canada una significativa caduta delle vendite di Ezetimibe. Infatti, le prescrizioni statunitensi di Vytorin (associazione ezetimibe-simvastatina) sono scese del 23% e quelle di Zetia (Ezetimibe da sola) del 25%, dopo la pubblicazione dei risultati. In particolare, erano i pazienti “sbagliati” che volevano maggiormente sospendere il farmaco. Questa situazione ha influenzato anche la borsa americana, dove il prezzo delle azioni è sceso del 34% per Schering-Plough e del 23% per Merk [7-8].

Prima della pubblicazione dei risultati del trial e prima della loro presentazione al Congresso dell'American College of Cardiology, le società che commercializzano il preparato avevano condotto un'intensa campagna pubblicitaria sui mass media, divulgando solo in seguito (14 gennaio 2008) i risultati dell'ENHANCE in una conferenza stampa.

Diversi giornali [9-15] hanno riportato la notizia con vistosi titoli anche in prima pagina. Il comportamento di Schering-Plough e Merk ha richiamato l'attenzione anche del Governo Americano (US Government House Energy and Commerce Committee) [16] che ha indagato pure sui rapporti tra American Heart Association - American College of Cardiology e le due industrie farmaceutiche. Un senatore ha parlato di “watergate-like question” chiedendosi “chi sapeva e cosa sapeva” e sollecitando “ad evitare conflitti d'interessi” [17].

Infine, nell'affair sono state coinvolte anche le grandi associazioni cardiologiche americane. In particolare, l'American College of Cardiology ha suggerito la somministrazione di Ezetimibe solo nei soggetti che non tollerano le statine o le tollerano solo a basse dosi. Non solo, ma, poiché le società farmaceutiche avevano comunicato alla stampa i risultati del trial nel gennaio 2008, la ricerca di Kastelein [2] non è più stata selezionata per la sessione “Late-Breaking Trial Session” ma dirottata in un altro forum meno importante [18-19].

## Il New England Journal of Medicine

L'ingerenza dell'industria farmaceutica nei processi di valutazione delle ricerche cliniche “sponsorizzate” è un problema grave. Le industrie farmaceutiche non possono tenere “sotto controllo” i risultati dei trials clinici. La raccolta dei dati, la loro analisi, la preparazione del manoscritto della pubblicazione devono incombere solo sui ricercatori indipendentemente dallo sponsor.

L'affair è sintomatico di un altro problema, quello della pubblicazione dei risultati. Prima di accettare una pubblicazione, gli editori devono accertare la fonte del finanziamento, i conflitti d'interesse degli Autori e i loro “engagements” finanziari. La manipolazione o la presentazione erronea dei risultati non possono verificarsi senza la partecipazione attiva o tacita degli stessi ricercatori, degli editori delle riviste, dei componenti il comitato di redazione e dei referee [20-21].

Gli editori del New England Journal of Medicine [22] hanno scritto un loro commento al lavoro di Kastelein *et al.* soffermandosi, secondo noi, in maniera errata, sul fatto che “la ricerca è stata diretta solo sulle variazioni dello spessore IMT delle carotidi e non sulle conseguenze cliniche della riduzione del

C-LDL”. In verità, il fine della ricerca era chiaramente riportato nel protocollo proposto [23]. Del resto non sempre una ricerca deve avere “finalità cliniche”.

## Raccomandazioni finali

I trial clinici sono sotto accusa nei titoli di testa dei giornali americani, tuttavia in questa diatriba qual è il ruolo dei ricercatori? e quali le responsabilità dell'industria farmaceutica?

In definitiva l'esperienza dell'ENHANCE suggerisce che società farmaceutiche, ricercatori, agenzie, società scientifiche e media devono riflettere a fondo per evitare di ripetere gli stessi errori con altri grandi trial. Un articolo pubblicato nel 2004 senza la lista degli autori su *Prescribe Int* [1] concludeva così: “*In practice, ezetimibe has discernible effects in the laboratory. But the absence of data based on clinical endpoints and trials versus other cholesterol-lowering drugs with proven clinical benefits, together with the lack of information on possible long-term adverse effects, means ezetimibe must be evaluated more thoroughly before it can be recommended for routine use.*”

Pertanto, le raccomandazioni che si possono trarre dallo studio ENHANCE possono essere così sintetizzate:

- per raggiungere il livello target di C-LDL sono necessarie le statine eventualmente in associazione ad altri farmaci quali acido nicotinico, fibrati e sequestranti gli acidi biliari;
- l'Ezetimibe invece va somministrata in coloro che non tollerano le statine e se, nonostante le usuali terapie di associazione, non si raggiungono i livelli target.

Harlan Krumholz ha definito l'Ezetimibe “un costoso placebo” [24]. Il farmaco in verità non è un placebo dal momento che riduce di un ulteriore 20% il tasso di C-LDL. Ma questa riduzione del C-LDL, senza gli altri effetti pleiotropici delle statine, ha un significato clinico? Per rispondere a questa domanda è necessario attendere i risultati dei trials attualmente in corso nei quali saranno presi in considerazione end-point clinici:

- IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), nel quale 10.000 pazienti, dopo un evento coronarico acuto, sono trattati con simvastatina 40 mg da sola versus simvastatina 40mg+10mg di ezetimibe; i risultati saranno disponibili nel 2011 [25];
- SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study) con valutazione della progressione della stenosi valvolare aortica asintomatica dopo trattamento con placebo vs simvastatina+ezetimibe in 1.873 pazienti con stenosi valvolare aortica seguiti per un minimo di 4 anni [26];
- SHARP (Study of Heart and Renal Protection), nel quale 9000 pazienti con malattie renali croniche saranno trattati con simvastatina+ezetimibe per valutare l'effetto della terapia di associazione sugli eventi cardiovascolari maggiori. L'arruolamento è stato chiuso il 30 giugno 2006 [27].

## Riassunto

L'ezetimide inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo, e pertanto possiede un effetto complementare alle statine. Per verificare la sua efficacia sullo spessore intima-media delle carotidi nel 2002 è stato condotto uno studio policentrico internazionale ENHANCE valutando con ultrasuoni la regressione dell'aterosclerosi carotidea. Il protocollo prevedeva l'utilizzo di simvastatina 80 mg + placebo versus simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg in 720 pazienti randomizzati. La terapia combinata ha ridotto significativamente il tasso di colesterolo LDL e di Proteina C reattiva senza però modificazioni significative dello spessore intima-media.

I risultati hanno provocato delusione negli sponsor (Merck, Schering Plough) che hanno ritardato di 18 mesi la comunicazione degli stessi alla stampa. Questo atteggiamento ha scatenato una serie di "rumors", discussioni con i media, il governo americano, le società scientifiche cardiologiche, e ricadute sul mercato dell'ezetimibe e la borsa di Wall Street. In particolare l'American College of Cardiology non ha selezionato la comunicazione dei risultati nella Late Breaking Trial Session del congresso di Chicago dirottandola in un altro forum secondario.

In conclusione, l'esperienza dell'ENHANCE suggerisce per le società farmaceutiche, i ricercatori, i clinici, le agenzie, le società scientifiche ed i media la necessità di una profonda riflessione per evitare il ripetersi di simili imbarazzi nella gestione dei risultati della ricerca medica.

Parole chiave: ENHANCE trial, ezetimibe, simvastatina.

## Bibliografia

- No authors listed. Ezetimibe: new preparation. A cholesterol-lowering drug with no clinical advantage. *Prescribe Int* 2004; 13: 176-179.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269.
- Greeland P, Lloyd-Jones D. Critical lesson from the Enhance Trial. *JAMA* 2008; 299: 953-955.
- Brown GB, Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in Ezetimibe? *New Engl J Med* 2008; 358: 1504-1507.
- Concerns raised on delay of Ezetimibe data HeartWire. Cardiometabolic risk. Dec 13; 2007.
- Wall Street/Journal/Health Blog. Accessed: February 13, 2008.
- Brandweek NRX, Accessed: January 30, 2008.
- Berenson A. Study reveals doubt on drug for cholesterol. *New York Times*. January 15, 2008.
- Berenson A. New questions on treating cholesterol. *New York Times*. January 17, 2008.
- Carey J. Do cholesterol drugs do any good? *Business Week*. January 28, 2008
- Baubes G. What's cholesterol got to do with it? *New York Times*. January 27, 2008.
- Saul S. Group with industry ties backs drug. *New York Times*. January 24, 2008.
- Parker-Pope T What that cholesterol trial showed and what it didn't. *New York Times*. January 22, 2008.
- Winslow R, Rubenstein S. Study deals setback to Vytorin cholesterol drug. *Wall Street Journal*. January 15, 2008.
- Varey J. Heart disease: Not about cholesterol? *BusinessWeek*. April 15, 2008.
- Goldstein J. Vytorin! Senate boards bandwagon. *Wall Street Journal Health Blog*. Accessed: January 24, 2008.
- American College of Cardiology Web site. ACC statement on ENHANCE trial [www.acc.org/enhance.htm](http://www.acc.org/enhance.htm). Accessed: January 27, 2008.
- American Heart Association Web site. Statement from the American Heart Association on Enhance study results. [www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=30530094](http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=30530094). Accessed: January 27, 2008.
- DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 2008; 299: 1833-1835.
- World Association of medical editors. Ghost writing initiated by commercial companies. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 549.
- Drazen JM, Jarcho JA, Morissey S, Curfman GD. Cholesterol lowering and Ezetimibe. *N Engl J Med* 2008; 358: 1507-1508.
- Clinical trial registration. Looking back and moving ahead. *New Engl J Med* 2007; 356: 2734-2736.
- ENHANCE published, presented, discussed, and debated: Experts mull over what the findings mean. *HeartWire/Dyslipidemia*. Mar 30, 2008.
- Kumar A, Cannon CP. Importance of intensive lipid lowering in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2007; 20: 447-457.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Alle C, et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and Ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 970-973.
- Baigent C, Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP). *Kidney Int Supp* 2003; 84: S207-S210.