



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



Principio activo:	ROSUVASTATINA
Nombre comercial y presentaciones:	▲ CRESTOR® (AstraZeneca) 5 mg 28 comprimidos (18,90 €) 10 mg 28 comprimidos (25,95 €) 20 mg 28 comprimidos (38,92 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Febrero 2010
Fecha de comercialización:	Septiembre 2009
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo (Países Bajos (7 diciembre de 2002))
Código ATC:	C10AA07 (Inhibidores de la HMG-CoA reductasa)

INDICACIONES APROBADAS¹

Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada. Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las c-LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

CONTRAINDICACIONES¹

La rosuvastatina está contraindicada:

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal.
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está además contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias.
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Alcoholismo.
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos.
- Pacientes de origen asiático.
- Uso concomitante de fibratos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol. La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad de rosuvastatina es de un 20% aproximadamente. Su administración con los alimentos no afecta el área bajo la curva. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas en un 88%. Esta unión es reversible e independiente de sus concentraciones plasmáticas. Se metaboliza aproximadamente en un 10% y su principal metabolito, N-desmetil rosuvastatina, tiene capacidad para inhibir la HMG-CoA reductasa aunque más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina. El aclaramiento es renal en un 28% y hepático en un 72%. La semivida de eliminación es unas 19 horas y se elimina principalmente en las heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente, el riesgo cardiovascular calculado y la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas. Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis.

Debido a la elevada notificación de reacciones adversas con la dosis de 40 mg (dosis máxima) en comparación con las dosis menores, solamente se recomienda utilizar esta dosis en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un estrecho seguimiento. Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista. La rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

EFICACIA CLÍNICA

Eficacia clínica de la rosuvastatina en las indicaciones aprobadas en España:

➤ Hiperlipidemia y dislipemia mixta

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego controlado frente a placebo³ y con dosis crecientes y seis semanas de duración produjo una reducción del c-LDL del 45%, 52%, 55% y 63% a dosis de 5, 10, 20 y 40 mg respectivamente.

La rosuvastatina se ha comparado con otras estatinas a diferentes dosis en la modificación de los parámetros lipídicos. En un ensayo multicéntrico aleatorizado, abierto de 2.431 pacientes con hipercolesterolemia (c-LDL > 160 mg/dl y < 250 mg/dl y TG < 400 mg/dl) y de 6 semanas de duración rosuvastatina de 10-80 mg redujo el c-LDL un 8,2% de media más que atorvastatina 10-80 mg, 26% más que pravastatina 10-40 mg y 12-18% más que simvastatina de 10-80 mg⁴. Los datos correspondientes a la presentación de 80 mg fueron excluidos del informe final de la FDA y de la EMA.

➤ Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

En un ensayo de 435 pacientes con rosuvastatina y 187 con atorvastatina con una media de c-LDL de 291 mg/dl los pacientes fueron aleatorizados a 20 mg de atorvastatina o 20 mg de rosuvastatina. La dosis se incrementaba cada 6 semanas. Tras 18 semanas los descensos de c-LDL con la dosis de 20 mg fueron respectivamente del 38% y del 47%. Con la dosis de 40 mg fueron del 47% para atorvastatina y del 55% para rosuvastatina. Estas diferencias fueron significativas⁵.

➤ Hipercolesterolemia familiar homocigota:

En un ensayo abierto de escalada de dosis³, se evaluó la respuesta de 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 y 40 mg. Los pacientes presentaban c-LDL > 500 mg/dl. En la población global del estudio, la reducción media de c-LDL fue del 22%. Los pacientes que incrementaron la dosis de 20 mg a 40 mg de rosuvastatina consiguieron un 6% adicional de descenso en la concentración de c-LDL.

➤ **Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.**

Estudio JUPITER⁶:

En este estudio 17.802 varones y mujeres aparentemente sanos, normocolesterolémicos (c-LDL <130 mg/dl), pero con niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR_{as}) de al menos 2,0 mg/l, fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo. La variable principal era una combinación de infarto de miocardio, ACV, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y muerte por causas cardiovasculares.

Variable	Rosuvastatina (N=8901)	Placebo (N=8901)	HR (IC al 95%)
Variable principal	142	251	0,56 (0,46-0,69)
Infarto de miocardio	31	68	0,46 (0,30-0,70)
ACV	33	64	0,52 (0,34-0,79)
Mortalidad total	198	247	0,80 (0,67-0,97)

El hecho de que la disminución de la variable principal obtuviera un resultado significativo, aunque de relevancia clínica cuestionable (disminución del 0,59% por cada año en riesgo absoluto), planteaba según los autores del estudio, una nueva dimensión en la prevención primaria. El NNT era de 95 pacientes tratados durante 1,9 años para evitar un episodio de los incluidos en la variable principal. Por el contrario, la incidencia de diabetes (que era una variable secundaria que esperaban mejorar) era del 3% en el grupo de la rosuvastatina y del 2,4% en el grupo placebo (p=0,01), lo que da un NNH de 165. La aparición de un incremento de diabetes en el grupo tratado con rosuvastatina ha propiciado una comunicación de la Agencia Española del Medicamento¹. Esta comunicación concluía que aunque los beneficios de rosuvastatina son superiores a sus riesgos, los pacientes prediabéticos están expuestos a un ligero incremento del riesgo de desarrollar diabetes cuando están en tratamiento con rosuvastatina. La plausibilidad de estas acciones de rosuvastatina vendría debido a su capacidad antiinflamatoria y a la teoría inflamatoria de la enfermedad vascular, de la que la PCR_{as} sería el marcador. El valor de la PCR_{as} como marcador de riesgo cardiovascular ha sido muy cuestionado, y parece que a día de hoy su medición no aporta nada respecto a los factores que hoy en día medimos⁸. Los propios autores en el diseño del estudio reconocen que este ensayo no va a responder a la pregunta de si disminuir la proteína C-reactiva disminuye la morbimortalidad cardiovascular⁹.

Por otra parte, el estudio JUPITER ha levantado una gran controversia especialmente por sus problemas metodológicos y sus inconsistencias clínicas y epidemiológicas¹⁰. La parada prematura del estudio ha sido muy criticada y recientemente se ha demostrado que los estudios parados prematuramente por sus beneficios se han asociado con mayores efectos en las variables de estudio que los que no se han parado prematuramente¹¹. Cuando se analizan los resultados a simple vista, puede parecer que los resultados son importantes (251 frente a 142 en la variable principal), pero sorprende la ausencia de datos de mortalidad cardiovascular. Se puede deducir de los datos aportados en el estudio que el número de infartos de miocardio fatales en el grupo rosuvastatina fue de 9 y en el grupo placebo de 6 y, de igual forma, el número de ACV fatales fue de 3 en el grupo rosuvastatina y de 6 en el grupo placebo. Por tanto, la mortalidad por infarto o ACV fue de 12 en el grupo rosuvastatina y 12 en el grupo placebo. El hecho de que la diferencia principal fuera en las complicaciones no mortales muestra la ausencia de razones objetivas para la interrupción prematura del estudio. Además la tasa de mortalidad por infarto es increíblemente baja (9/31 y 6/68), especialmente en el grupo placebo. Según el estudio MONICA, un 50% de los pacientes infartados mueren en las 3-4 semanas del infarto. Incluso en poblaciones de bajo riesgo como la mediterránea o japonesa la mortalidad en el primer infarto no es menor del 40%. En el estudio JUPITER la mortalidad de los infartados es del 8,8% en el grupo placebo y del 29% en el grupo rosuvastatina. Esta falta de coherencia de los datos probablemente venga condicionada por la interrupción anticipada del estudio.

Haciendo otros cálculos se observa que el número de muertes cardiovasculares en el grupo rosuvastatina fue de 31 y en el grupo placebo de 37 y evidentemente no hay diferencias significativas. Además la dosis de 20 mg (dosis elevada que equivale a 40 mg de atorvastatina y más de 80 mg de simvastatina) plantea una situación cuando menos paradójica, tratar a pacientes normocolesterolémicos de alto riesgo cardiovascular con dosis muy altas de hipolipemiantes en prevención primaria, lo que contrasta con todos los demás ensayos con estatinas en prevención primaria.

La nueva indicación de "prevención de los episodios cardiovasculares graves en pacientes en los que se ha estimado un elevado riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular" se ha basado en las observaciones obtenidas de un análisis de subgrupos *post-hoc*. En este análisis, el tratamiento con rosuvastatina se asoció a una reducción del 50% de sufrir un IAM, un ACV o una muerte de origen cardiovascular en los participantes con un riesgo basal >20% según las tablas de Framingham (HR 0,50; IC95% 0,27-0,93; p=0,02) y del 47% en las mismas variables de resultado entre los que tuvieron un riesgo, medido con las tablas SCORE, de más de un 5% (0,57; 0,43-0,78; p=0,0003). En estos subgrupos se observó una reducción substancial del c-LDL y la PCR_{as} consistente con los resultados del estudio principal¹². La decisión no se ha tomado sobre la base de las variables de resultado principales del estudio y la indicación no ha respetado los criterios de

inclusión del estudio JUPITER, que exigían que todos los participantes tuvieran un $PCR_{as} \geq 2$ mg/l. La indicación se ha dado a todas las presentaciones y no solo a la de 20 mg, que es la dosis con la que se ha hecho el estudio.

No existen ensayos que hayan valorado variables de morbimortalidad en prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos frente a otras estatinas ni frente a placebo.

➤ **Otros ensayos de morbimortalidad frente a placebo en pacientes normocolesterolémicos:**

Estudios CORONA¹³ y GISSI-HF¹⁴:

En el pasado, bajos niveles de colesterol se habían asociado con peores resultados en la insuficiencia cardiaca y, por tanto, las estatinas estaban excluidas en estos pacientes. El estudio CORONA se diseñó para aclarar estas dudas. Pretendía evaluar los posibles beneficios de la terapia con estatinas en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico, un grupo de pacientes con una carga aterosclerótica importante. Para ello se aleatorizaron 5.011 pacientes de con una media de edad de 73 años y con insuficiencia cardiaca sistólica isquémica de grado II-IV según la NYHA y con un fracción de eyección menor del 40% a recibir 10 mg de rosuvastatina o placebo. La variable principal fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal. La duración del ensayo fue de 32,8 meses. No hubo diferencias significativas en la variable principal [HR=0,92 (0,83-1,02)]. A pesar de la importante reducción de c-LDL (45% $p < 0,001$) y de PCR_{as} (37% $p < 0,001$) no hubo diferencias en la variable principal ni en ninguno de sus componentes por separado. Estos datos fueron confirmados por el estudio GISSI-HF en el que 4.574 pacientes con IC fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 10 mg o placebo. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta fallecimiento o tiempo transcurrido hasta ingreso hospitalario por causas cardiovasculares. Después de un seguimiento de 3,9 años no hubo diferencias significativas ni en mortalidad [HR= 1,00 (0,89-1,12)], ni en mortalidad o ingreso hospitalario [HR=1,01 (0,91-1,11)] respecto al placebo.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

Las reacciones adversas observadas con la rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Los acontecimientos adversos han sido clasificado en función de su frecuencia en:

- **Frecuentes (>1/100, <1/10)** diabetes (en pacientes con glucemia en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l (el tratamiento con rosuvastatina se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes), cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia, astenia.
- **Raros (>1/10.000, <1/1.000)**: pancreatitis, prurito, rash y urticaria, miopatía (incluyendo miositis) y rhabdomiolisis, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Advertencias y precauciones de uso¹

- **Efectos renales:** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado muy positivo o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con la dosis de 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde insignificante o trazas a positivo. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.
Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que están siendo tratados con dosis de 40 mg.
- **Efectos sobre el músculo esquelético:** se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rhabdomiolisis con o sin fallo renal agudo, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.
Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5 veces el límite superior normalizado), se deberá interrumpir el tratamiento.
Se han registrado casos muy raros de rhabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y se debe tener cuidado con el uso concomitante.

Uno de los temas más polémicos con rosuvastatina desde que salió al mercado ha sido su seguridad. En junio de 2004 el laboratorio Astra Zeneca Canada Inc. y Health Canada advirtieron sobre la asociación entre el uso de rosuvastatina y rabiomiolisis. En noviembre de 2004 emitieron una segunda advertencia por haberse documentado un aumento de la tasa de rabiomiolisis asociada al uso de rosuvastatina en dosis de 40 mg/día¹⁵. Asimismo, la FDA publicó una alerta sobre rosuvastatina y el riesgo de rabiomiolisis en las que parecía esta ser mayor¹⁶. Posteriormente, en marzo de 2005 la FDA equiparaba el riesgo de rosuvastatina al de otras estatinas y precisaba sus recomendaciones de seguridad especialmente en la presentación de 40 mg y en pacientes asiáticos¹⁷.

- **Efectos hepáticos:** como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten historial de enfermedad hepática. Se recomiendan la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y tres meses después del mismo. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá suspender el tratamiento o reducir la dosis.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis.
- **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajuste de dosis en pacientes con Child-Pugh de 7 o menores. Está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.
- **Ancianos:** en pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de 5 mg. No es necesario ajuste de dosis en relación a la edad.
- **Niños:** no se recomienda administrar rosuvastatina en niños menores de 10 años de edad. La experiencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes es limitada y se desconocen los efectos de la rosuvastatina a largo plazo (> 1 año) sobre la pubertad. En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina cinasa >10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.
- **Embarazo y lactancia:** la rosuvastatina está contraindicada en el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas. No existen datos en cuanto a la lactancia en humanos, pero sí se ha visto que se excreta por la leche en ratas.
- **Raza:** se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. En estos pacientes la dosis de inicio recomendada es de 5 mg y la de 40 mg está contraindicada.

Interacciones¹

Se han observado interacciones significativas con ciclosporina, antagonistas de la vitamina K (dando lugar a incrementos del INR), gemfibrozilo y otros fibratos así como la niacina, ezetimiba, inhibidores de la proteasa, antiácidos (dar al menos 2 horas después de la rosuvastatina), eritromicina, anticonceptivos orales y THS. No es un inhibidor o inductor de los enzimas de citocromo P450.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La rosuvastatina es la séptima estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina). Tiene una gran potencia para bajar el colesterol total, especialmente las fracciones c-LDL y Colesterol-noHDL. En los últimos años, algunas guías de práctica clínica han propugnado cifras objetivos que requieren tratamientos con estatinas más potentes, como es el caso y a altas dosis. Mucho se ha escrito sobre la calidad de las evidencias que respaldan estas recomendaciones y el impacto de las mismas sobre la morbimortalidad cardiovascular. Sobre este particular, no podemos pasar por alto varios datos: 7 años después de la comercialización de rosuvastatina en varios países de Europa y Estados Unidos, actualmente no hay ensayos clínicos publicados en los que se compare rosuvastatina con otras estatinas en variables de relevancia clínica. Es decir, aunque en los ensayos comparativos con otras estatinas rosuvastatina consiguió cifras algo más bajas de c-LDL, debemos tener presente que esta variable de resultado está orientada a la enfermedad y no a los pacientes, por lo que ignoramos la repercusión de este dato en términos de morbimortalidad cardiovascular. A lo anterior, hemos de añadir de que la evidencia nos dice que el mayor beneficio clínico del tratamiento hipolipemiante, en general, se produce en pacientes en prevención secundaria, con altos niveles de colesterol total o de la fracción c-LDL y bajos de c-HDL, con dosis estándar y que las estatinas no son inocuas, estando su toxicidad relacionada con su potencia y la dosis administrada. Si, además, tenemos en cuenta que la estatina más eficiente y con más evidencia es la simvastatina, no encontramos pacientes que se puedan beneficiar de este medicamento.

Las estatinas que tienen ensayos clínicos en prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos han demostrado ser equivalentes a la hora de reducir la morbi-mortalidad coronaria¹⁸, y la más eficiente es la simvastatina^{19,20}.

La indicación de prevención primaria en pacientes normocolesterolémicos de alto riesgo obtenida en base a una dosis de rosuvastatina elevada (20 mg) se ha conseguido con un análisis *post-hoc* de un ensayo que plantea muchas dudas respecto a sus datos y al sesgo de su interrupción prematura. Esta indicación no contempla además los criterios de inclusión del propio estudio en el que se basa ($PCR_{as} > 2 \text{ mg/l}$). Además la evidencia de la PCR_{as} como marcador de riesgo a medir y controlar y en base al cual poner un tratamiento como la rosuvastatina de 20 mg, es muy débil.

La ausencia de ensayos clínicos en pacientes hipercolesterolémicos tanto en prevención primaria como secundaria y su no comparación con otras estatinas, más que en variables subrogadas, lleva a concluir que la rosuvastatina no aporta nada al arsenal terapéutico. Los nuevos medicamentos en enfermedades crónicas deben poner de manifiesto frente al comparador (tratamiento de referencia) mejoras significativas en las variables de morbimortalidad y/o mejora de la calidad de vida y no es el caso. La rosuvastatina tiene por tanto un lugar muy limitado en la terapia actual teniendo en cuenta la amplia oferta y experiencia con otras estatinas.

ANALISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: estatinas.

Eficacia: NO CONCLUYENTE: no se dispone de datos morbi-mortalidad frente a otras estatinas:

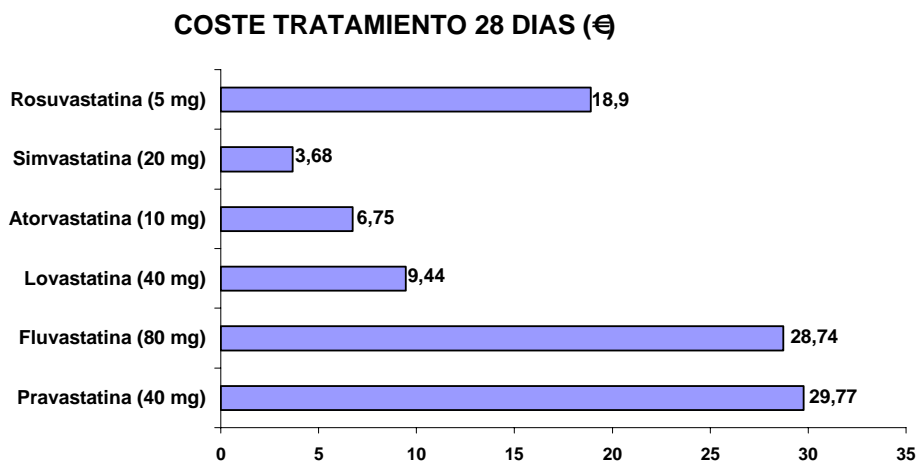
- frente a placebo y en prevención primaria, en un subgrupo parece que podría disminuir morbimortalidad. Habría que diseñar un estudio para ver si esa hipótesis se cumple.
- en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico o de otra causa no se han demostrados diferencias en morbimortalidad frente a placebo.

Los únicos datos comparativos son de disminución de cifras de colesterol especialmente c-LDL en ensayos de titulación de dosis. Estos fueron similares a dosis equipotentes (5 mg de rosuvastatina frente a 10 de atorvastatina, 10 mg frente a 20 mg de atorvastatina y 40 mg de rosuvastatina frente a 80 mg de atorvastatina).

Seguridad: SIMILAR a otras estatinas, aunque con ciertas dudas, especialmente con la dosis de 40 mg. La aparición de diabetes en los pacientes del estudio JUPITER, puede ser un hecho diferencial con respecto a otras estatinas.

Pauta: SIMILAR ya que la pauta de rosuvastatina es similar a la de otras estatinas.

Coste:



Fuente: nomenclátor diciembre 2010.

CONCLUSIÓN

La rosuvastatina es la séptima estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina). Tiene una gran potencia para bajar los niveles de colesterol. No se dispone de datos de morbimortalidad frente a otras estatinas. Frente a placebo y en prevención primaria, en un subgrupo parece que podría disminuir morbimortalidad. Sin embargo habría que diseñar un estudio para ver si esa hipótesis se cumple. En pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico o de otra causa no ha demostrado diferencias en morbimortalidad frente a placebo.

Las reacciones adversas observadas con la rosuvastatina son generalmente similares al resto de estatinas. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. El uso de rosuvastatina se asocia con un riesgo de diabetes ligeramente incrementado en pacientes pre-diabéticos (con niveles de glucosa plasmática en ayunas entre 5,6-6,9 mmol/l).

La ausencia de ensayos clínicos en pacientes hipercolesterolémicos tanto en prevención primaria como secundaria y su no comparación con otras estatinas, más que en variables subrogadas, lleva a concluir que la rosuvastatina no aporta nada al arsenal terapéutico. Los nuevos medicamentos en enfermedades crónicas deben poner de manifiesto frente al comparador (tratamiento de referencia) mejoras significativas en las variables de morbimortalidad y/o mejora de la calidad de vida.

FRASE RESUMEN: Rosuvastatina... no sabemos si disminuye la morbimortalidad en pacientes con colesterol alto.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ?

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Crestor® 5, 10 y 20 mg.
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70244&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Crestor®. Label approved on 03/27/2009.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021366s015bl.pdf
3. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Crestor®. Label approved on 03/27/2009
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-366_Crestor_Statr_P1.pdf
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-366_Crestor_Statr_P2.pdf
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (Stellar trial). Am J Cardiol 2003;92:152-60.
5. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggie PJ, Miller E; HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003; 92:1287-93.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-reactive Protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
7. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios.
http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/infor_medicamentos-mayo10.pdf
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375: 132-40.
9. Ridker PM, JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Patients With Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein Rationale and Design of the JUPITER Trial Circulation 2003;108:2292-2297
10. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol Lowering cardiovascular Diseases and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy. A Critical Reappraisal. Arch Intern Med 2010;170(12):1032-6.
11. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, et al. STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010;303(12):1180-7.
12. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk ≥ 5% or Framingham risk >20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. European Heart Journal DOI: 10.1093/eurheartj/ehq370.
13. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with Systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357:2248-61.
14. Gissi-HF investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372:1231-39.

15. Association of Crestor (rosuvastatin) with muscle related adverse events - AstraZeneca Canada Inc. 11 de marzo 2005. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/crestor2_hpc_e.html
16. FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin). Junio 2004 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166321.htm>
17. FDA Public Health Advisory for Crestor. Junio 2005 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051756.htm>
18. Zhou Z, Rahme E, Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin and atorvastatin for cardiovascular diseases prevention. Am Heart J 2006;151: 273-81
19. Nacional Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment: the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guideline 67. May 2008.
20. Lipid-modifying treatment. MeReC Bulletin.2008;19(3):1-5. http://www.npc.co.uk/ebt/merec/cardio/cdlipids/resources/merec_bulletin_vol19_nº3.pdf

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.