|  |  |
| --- | --- |
| Ézétimibe/ simvastatine | **PHARMACODYNAMIE** [(début page)](#pub) |

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association à d'autres agents hypolipémiants (code ATC : C10BA02).

Ézétimibe/ simvastatine (ézétimibe/simvastatine) est un agent hypolipidémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène du cholestérol.

**Mécanisme d'action :**

*Ézétimibe/ simvastatine  :*

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Ézétimibe/ simvastatine contient de l'ézétimibe et de la simvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. Ézétimibe/ simvastatine réduit le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le non HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de basse densité) et augmente le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

*Ézétimibe :*

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent avec des mécanismes distincts une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [14C]-cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

*Simvastatine :*

Après absorption orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl-CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

**Essais cliniques :**

Des études cliniques contrôlées ont montré que, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, Ézétimibe/ simvastatine diminue significativement le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le non HDL-cholestérol et augmente le HDL-cholestérol.

***Hypercholestérolémie primaire :***

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 8 semaines, 240 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par la simvastatine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-C du NCEP (National Cholesterol Education Program - soit 2,6 à 4,1 mmol/l [1,0 à 1,6 g/l] selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la simvastatine en cours.

Chez les patients traités par simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~ 80 %) :

* l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés traités par ézétimibe contre 21,5 % des patients sous placebo ;
* en association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol était également significative entre l'ézétimibe et le placebo (27 % et 3 %, respectivement) ;
* de plus, en association avec la simvastatine, l'ézétimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo B et les triglycérides par rapport au placebo.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, 214 patients diabétiques de type 2, traités par des thiazolidinediones (rosiglitazone ou pioglitazone) depuis au moins 3 mois et par la simvastatine 20 mg depuis au moins 6 semaines avec une moyenne de LDL-cholestérol de 2,4 mmol/l (0,93 g/l), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou les substances actives associées équivalentes à Ézétimibe/ simvastatine 10 mg/20 mg. Ézétimibe/ simvastatine 10 mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg en réduisant davantage le LDL-C (- 21 % et 0 %, respectivement), le cholestérol total (- 14 % et - 1 %, respectivement), les Apo-B (- 14 % et - 2 %, respectivement), et le non HDL-cholestérol (- 20 % et - 2 %, respectivement), en plus des réductions observées avec la simvastatine 20 mg. Les résultats pour le HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents. Les résultats n'ont pas été modifiés selon le type de traitement par thiazolidinediones.

L'efficacité des différentes posologies d'Ézétimibe/ simvastatine (10/10 à 10/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, versus placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles d'Ézétimibe/ simvastatine et les doses équivalentes de simvastatine. La comparaison des patients ayant reçu toutes les doses d'Ézétimibe/ simvastatine par rapport à ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine a montré qu'Ézétimibe/ simvastatine a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG (voir tableau 1) ainsi que les Apo-B (- 42 % et - 29 %, respectivement), le non-HDL-cholestérol (- 49 % et - 34 %, respectivement) et la protéine C-réactive (- 33 % et - 9 %, respectivement). Les effets d'Ézétimibe/ simvastatine sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré qu'Ézétimibe/ simvastatine a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tableau 1 : réponse à Ézétimibe/ simvastatine chez des patients ayant une Hypercholestérolémie primaire (moyenne des différences [en %] par rapport aux valeurs de base sans traitement(1)). | | | | | |
| Traitement (dose journalière) | N | C-Total | C-LDL | C-HDL | TG(2) |
| Répartition (toutes doses d'Ézétimibe/ simvastatine )(3) | 353 | - 38 | - 53 | + 8 | - 28 |
| Répartition (toutes doses de simvastatine)(3) | 349 | - 26 | - 38 | + 8 | - 15 |
| Ézétimibe 10 mg | 92 | - 14 | - 20 | + 7 | - 13 |
| Placebo | 93 | + 2 | + 3 | + 2 | - 2 |
| Ézétimibe/ simvastatine par dose : |  | | | | |
| 10/10 mg | 87 | - 32 | - 46 | + 9 | - 21 |
| 10/20 mg | 86 | - 37 | - 51 | + 8 | - 31 |
| 10/40 mg | 89 | - 39 | - 55 | + 9 | - 32 |
| 10/80 mg | 91 | - 43 | - 61 | + 6 | - 28 |
| Simvastatine par dose : |  | | | | |
| 10 mg | 81 | - 21 | - 31 | + 5 | - 4 |
| 20 mg | 90 | - 24 | - 35 | + 6 | - 14 |
| 40 mg | 91 | - 29 | - 42 | + 8 | - 19 |
| 80 mg | 87 | - 32 | - 46 | + 11 | - 26 |

(1)  Valeurs de base - sans traitement hypolipémiant.

(2)  Pour les triglycérides, médiane des différences (en %) par rapport aux valeurs de base.

(3)  Ézétimibe/ simvastatine en doses regroupées (10/10 mg-10/80 mg) a réduit de façon significative le C-total, LDL-C et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

Dans une étude réalisée suivant le même schéma, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont été généralement cohérents. Dans une analyse combinée de ces deux études, la réponse lipidique à l'administration d'Ézétimibe/ simvastatine a été similaire chez les patients ayant des taux de TG supérieurs ou inférieurs à 2 g/l.

Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'ézétimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant 2 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intimamédia (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbimortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des 6 segments de l'artère carotide (critère principal), n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les 2 groupes de traitement. Avec l'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement).

L'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg a abaissé le LDL-cholestérol, le cholestérol total, l'Apo-B et les triglycérides de façon significativement plus importante que la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire entre les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg ont été cohérents avec son profil connu de sécurité d'emploi.

Ézétimibe/ simvastatine contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées versus placebo, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study ; 20-40 mg, n = 4444 patients) et HPS (Heart Protection Study ; 40 mg, n = 20 536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non coronarienne.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par 80 mg de simvastatine comparé à un traitement par 20 mg de simvastatine (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement ; simvastatine 20 mg (n = 1553 ; 25,7 %) vs simvastatine 80 mg (n = 1477 ; 24,5 %) RR 0,94 IC à 95 % : 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 mmol/l ± 0,01. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des atteintes musculaires qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par 80 mg de simvastatine et de 0,02 % pour les patients traités par 20 mg de simvastatine. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la 1re année de traitement. L'incidence des atteintes musculaires observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %.

Ézétimibe/ simvastatine a démontré une diminution des effets cardiovasculaires majeurs chez des patients insuffisants rénaux chroniques ; cependant, le bénéfice additionnel d'Ézétimibe/ simvastatine sur la morbimortalité cardiovasculaire, inférieur ou supérieur à celui observé avec la simvastatine, n'a pas été définitivement établi.

*Études cliniques dans la population pédiatrique (10 à 17 ans) :*

Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 142 garçons (stade II et plus de l'échelle de Tanner) et 106 filles (1 an au moins après l'apparition des premières règles) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec des taux initiaux de LDLcholestérol de 4,1 à 10,4 mmol/l ont été randomisés pour recevoir de l'ézétimibe (10 mg) en association avec de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) ou de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg) pendant 6 semaines, puis de l'ézétimibe en association à 40 mg de simvastatine ou 40 mg de simvastatine seule pendant les 27 semaines suivantes. Cet essai s'est poursuivi en ouvert avec de l'ézétimibe associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) pendant 20 semaines.

A la semaine 6, l'ézétimibe en association à la simvastatine (toutes doses confondues) a significativement réduit le cholestérol total (38 % vs 26 %), le LDL-cholestérol (49 % vs 34 %), les Apo-B (39 % vs 27 %), et le non HDL-cholestérol (47 % vs 33 %) en comparaison à la simvastatine (toutes doses) seule. Les résultats pour les deux groupes de traitement étaient similaires pour les triglycérides et le HDL-cholestérol (-17 % vs - 12 % et + 7 % vs + 6 %, respectivement). Les résultats de la semaine 33 étaient adhérents avec ceux de la semaine 6, et significativement plus de patients ont atteint l'objectif idéal du NCEP/AAP (National Cholesterol Education Program/American Academy of Paediatrics ; < 2,8 mmol/l [110 mg/dl] pour le LDL-cholestérol en comparaison à ceux recevant 40 mg de simvastatine (25 %). A la fin de la prolongation de l'essai en ouvert (semaine 53), les effets sur les paramètres lipidiques ont été maintenus.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe coadministré à des doses supérieures à 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans. L'efficacité à long-terme du traitement par l'ézétimibe chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbimortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

*Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :*

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, a été réalisée chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n = 14) recevant 40 mg de simvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 à 80 mg (n = 5) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 13 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. L'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à Ézétimibe/ simvastatine (10/40 mg et 10/80 mg, combinés, n = 9) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 23 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à Ézétimibe/ simvastatine (10/80 mg, n = 5), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 29 % par rapport à la valeur initiale avec la simvastatine 40 mg.

***Prévention des accidents vasculaires majeurs dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) :***

L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez 9438 patients insuffisants rénaux chroniques, un tiers d'entre eux étaient dialysés à l'inclusion. Un total de 4650 patients ont été mis sous Ézétimibe/ simvastatine 10 mg/20 mg, et 4620 sous placebo et ont été suivis pendant 4,9 années (médiane). Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était 26,5 ml/min/1,73 m2. Il n'y avait pas de critère d'inclusion sur les lipides. Le taux moyen initial de LDL-cholestérol était de 108 mg/dl. Après 1 an, en incluant les patients ne prenant plus de médicament dans l'étude, le LDL-cholestérol était réduit par rapport au placebo de 26 % dans le groupe simvastatine seule et de 38 % dans le groupe Ézétimibe/ simvastatine 10/20 mg.

Le critère principal du protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des évènements vasculaires majeurs (tels que infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), uniquement chez les patients randomisés dans le groupe Ézétimibe/ simvastatine (n = 4193) ou le groupe placebo (n = 4 191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la population entière (à l'inclusion ou à 1 an) randomisée dans le groupe Ézétimibe/ simvastatine (n = 4650) ou le groupe placebo (n = 4620), ainsi que les composants de ces critères.

L'analyse du critère principal montrait qu'Ézétimibe/ simvastatine réduisait significativement le risque d'événements vasculaires majeurs (749 patients avec des événements dans le groupe placebo contre 639 dans le groupe Ézétimibe/ simvastatine ) avec une réduction du risque relatif de 16 % (p = 0,001).

Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézétimibe pour réduire significativement le risque d'accidents vasculaires majeurs chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez les patients randomisés sont présentés dans le tableau 2. Ézétimibe/ simvastatine a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation, avec des différences numériques non significatives en faveur d'Ézétimibe/ simvastatine pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tableau 2 : Événements vasculaires majeurs, par groupes de traitement, chez tous les patients inclus dans SHARP(a) | | | | |
| Résultats | Ézétimibe/ simvastatine 10/20 mg (n = 4650) | Placebo (n = 4620) | Rapport risques (IC 95 %) | Valeur P |
| *Événements vasculaires majeurs* | 701 (15,1 %) | 814 (17,6 %) | 0,85 (0,77-0,94) | 0,001 |
| Infarctus du myocarde non fatals | 134 (2,9 %) | 159 (3,4 %) | 0,84 (0,66 - 1,05 ) | 0,12 |
| Décès d'origine cardiaque | 253 (5,4 %) | 272 (5,9 %) | 0,93 (0,78 - 1,10) | 0,38 |
| Accident vasculaire cérébral | 171 (3,7 %) | 210 (4,5 %) | 0,81 (0,66 - 0,99) | 0,038 |
| - AVC non hémorragique | 131 (2,8 %) | 174 (3,8 %) | 0,75 (0,60 - 0,94) | 0,011 |
| - AVC hémorragique | 45 (1,0 %) | 37 (0,8 %) | 1,21 (0,78 - 1,86) | 0,40 |
| Toute revascularisation | 284 (6,1 %) | 352 (7,6 %) | 0,79 (0,68 - 0,93) | 0,004 |
| *Événements athérosclérotiques majeurs(b)* | 526 (11,3 %) | 619 (13,4 %) | 0,83 (0,74 - 0,94) | 0,002 |

(a)  Analyse en intention de traiter sur la totalité des patients randomisés au début de l'étude SHARP ou à 1 an, dans le groupe Ézétimibe/ simvastatine ou le groupe placebo.

(b)  Événements athérosclérotiques majeurs tels qu'infarctus du myocarde non fatals, décès d'origine coronaire, accident vasculaire non hémorragique, toute revascularisation.

La réduction absolue du LDL-cholestérol atteinte avec ÉZÉTIMIBE/ SIMVASTATINE , était inférieure chez les patients dialysés et ceux ayant un taux de LDL-cholestérol plus bas (< 2,5 mmol/l), à l'inclusion, que chez les autres patients, et les réductions de risque correspondant dans ces deux groupes étaient atténuées.

***Sténose aortique :***

L'étude SEAS (simvastatine et ézétimibe dans le traitement de la sténose aortique) était une étude multicentrique, en double aveugle, versus placebo, d'une durée de 4,4 ans (médiane), réalisée chez 1873 patients avec une sténose aortique asymptomatique documentée par mesure écho-doppler du pic de vélocité du flux aortique situé dans l'intervalle 2,5 - 4,0 m/s. Seuls ont été inclus dans l'étude les patients ne nécessitant pas un traitement par une statine pour réduire le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose. Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs associant le décès d'origine cardiovasculaire, le remplacement chirurgical de la valve aortique, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) consécutive à l'évolution de la sténose aortique, l'infarctus du myocarde non fatal, le pontage coronarien (CABG), l'intervention coronarienne percutanée (ICP), l'hospitalisation pour angor instable et l'AVC non hémorragique. Les critères secondaires principaux étaient des composites de sous-groupes du critère principal.

L'ézétimibe/simvastatine 10/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison au placebo. Les événements du critère principal ont été observés chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (risque relatif dans le groupe ézétimibe/simvastatine : 0,96 ; invervalle de confiance à 95 % : 0,83 à 1,12 ; p = 0,59). La valve aortique a été remplacée chez 267 patients (28,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,84 à 1,18 ; p = 0,97). Moins de patients ont eu des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 148) que dans le groupe placebo (n = 187) [risque relatif : 0,78 ; IC 95 % : 0,63 à 0,97 ; p = 0,02], principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien.

La survenue de cancer était plus fréquente dans le groupe ézétimibe/simvastatine (105 versus 70, p = 0,01). La signification clinique de cette observation est incertaine, d'autant que dans l'étude SHARP plus importante en terme de patients, le nombre de cancers (438 dans le groupe ézétimibe/simvastatine contre 439 pour le groupe placebo) n'était pas différent, et donc les résultats de l'étude SEAS n'ont pu être confirmés par ceux de l'étude SHARP.