

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
7 mei 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/P2768941

Datum  
30 juli 2007

Ons kenmerk  
PAK/27051105

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 07/25: colesevelam (Cholestagel®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 mei 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot colesevelam (Cholestagel®) filmomhulde tabletten 625 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/25.

Colesevelam tabletten zijn in combinatie met een statine bestemd voor ondersteunende therapie bij een dieet bij patiënten met primaire hypercholesterolemie die onvoldoende verlaging van de concentratie LDL-cholesterol verkregen met een statine alleen. Verder zijn colesevelam tabletten als monotherapie bestemd voor ondersteunende therapie bij een dieet bij patiënten met primaire hypercholesterolemie voor wie een statine ongeschikt wordt geacht of die een statine niet goed verdragen.

Volgens CFH-rapport 07/25 kan de therapeutische waarde van colesevelam gelijk aan die van ezetimibe en colestyramine worden beschouwd. Colesevelam kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met ezetimibe en colestyramine. Colesevelam kan met een standaarddosis van 3750 mg worden opgenomen op bijlage 1A in hetzelfde cluster als waarin zijn opgenomen ezetimibe en colestyramine.

Concluderend adviseert het CVZ u om colesevelam op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/25**

**colesevelam (Cholestagel®)**

vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 juli 2007

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

27037039

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	colesevelam (Cholestagel®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5.	Standaarddosering
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7.	Literatuur
4	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 mei 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Cholestagel®

## 1. Inleiding

In de brief van 7 mei 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Cholestagel®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. colesevelam (Cholestagel®)

#### Samenstelling

Colesevelam (hydrochloride). Tabletten 625 mg.

#### Geregistreeerde indicatie

Colesevelam in combinatie met een cholesterolsyntheseremmer (statine) is geïndiceerd als ondersteunende therapie bij een dieet, bij patiënten met primaire hypercholesterolemie die onvoldoende verlagings van de concentratie LDL-cholesterol verkregen met een statine alleen.

Als monotherapie is colesevelam geïndiceerd als ondersteunende therapie bij een dieet bij patiënten met primaire hypercholesterolemie voor wie een statine ongeschikt wordt geacht of die een statine niet goed verdragen.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Naar de mening van de fabrikant is ezetimibe niet onderling vervangbaar met colesevelam, omdat klinische studies hebben aangetoond dat de combinatie van ezetimibe en colesevelam bij patiënten met primaire hypercholesterolemie een significant additioneel verlagend effect heeft op het LDL-cholesterolgehalte vergeleken met ezetimibe alleen. Tevens is colesevelam niet onderling vervangbaar met colestyramine omdat er klinisch relevante verschillen zijn tussen colestyramine en colesevelam op basis van de bijwerkingen en interacties.

De fabrikant stelt voor colesevelam te plaatsen op bijlage 1b. Colesevelam heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met familiale hypercholesterolemie voor wie statinen gecontra-indiceerd zijn en/of die een statine niet goed verdragen en bij die de behandeling met ezetimibe alleen onvoldoende werkzaam is; en voor patiënten met familiale hypercholesterolemie bij wie de behandeling met een statine gecombineerd met ezetimibe onvoldoende werkzaam is.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige cholesterolverlagende middelen in aanmerking, die eveneens zijn geregistreerd voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie, indien niet

wordt uitgekomen wordt met statinen of indien statinen niet worden verdragen. In aanmerking komen colesevelam (evenals colesevelam een galzuurbindend middel) en ezetimibe (een cholesterolabsorptie remmer). Deze middelen zijn samen geplaatst in cluster OC10ACAO V op bijlage 1a. Daarnaast komt gezien de geregistreerde indicatie de vergelijking in aanmerking met nicotinezuur mga (vitamine B7).

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

*2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

Het indicatiegebied van colesevelam, colestyramine, ezetimibe en nicotinezuur mga komt grotendeels overeen. Ze kunnen allen worden toegepast in combinatie met statinen. Daarnaast kunnen ze worden toegepast als monotherapie indien niet wordt uitgekomen met statinen of deze niet worden verdragen.

Nicotinezuur mga is tevens geregistreerd voor gecombineerde hyperlipidemie (een verhoogd LDL-cholesterolgehalte in combinatie met een laag HDL-cholesterol- en/of hoge triglyceridenspiegels), indien een statine alleen niet voldoende is of niet in aanmerking komt. Nicotinezuur introduceert naast de LDL-cholesterolverlaging een krachtige verlaging van het triglyceridengehalte (tot 35%) en een toename van het HDL-cholesterolgehalte (tot 26%).

Colesevelam heeft juist een verhogend effect op het triglyceridengehalte, waardoor voorzichtigheid is geboden bij een verhoogd triglyceridengehalte.

Ezetimibe is tevens geregistreerd voor homozygote familiale sitosterolemie; colestyramine eveneens ter vermindering van jeuk die optreedt bij partiële galwegobstructie en voor diarree. De genoemde indicatiegebieden zijn echter beperkt van omvang.

*Conclusie:*

Het indicatiegebied van colesevelam, ezetimibe en colestyramine is gelijksoortig. Het indicatiegebied van colesevelam en nicotinezuur mga is niet gelijksoortig.

**Gelijke  
toedieningsweg**

Zowel colesevelam, colestyramine, ezetimibe en nicotinezuur mga worden oraal toegediend.

*Conclusie:*

De toedieningsweg is gelijk.

**Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie**

De cholesterolverlagende middelen waarmee de onderlinge vervangbaarheid wordt onderzocht, zijn in principe alle bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

*Conclusie:* Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van colesevelam dat als bijlage is toegevoegd. De belangrijkste criteria vormen werkzaamheid/effectiviteit en bijwerkingen.

*Werkzaamheid/effectiviteit*

Colesevelam verlaagt het LDL-cholesterol met 15-19% en verhoogt het HDL-cholesterol met 4-8%. Het kan tevens het triglyceridegehalte verhogen, waardoor voorzichtigheid is geboden bij hypertriglyceridemie.

Direct vergelijkend onderzoek tussen colesevelam en de standaardbehandeling, zowel in mono- als combinatietherapie ontbreekt. Aangezien de onderzoekspopulatie in de diverse onderzoeken verschilt, kan geen definitieve uitspraak worden gedaan over een mogelijk verschil in werkzaamheid.

Op basis van indirecte vergelijking lijkt de invloed op het LDL-cholesterolgehalte van colesevelam vergelijkbaar met colestyramine, ezetimibe en nicotinezuur mga. Nicotinezuur mga heeft daarnaast echter nog een sterk triglyceridenverlagend en HDL-cholesterolverhogend effect. Om deze reden wordt dit middel met name bij gecombineerde hyperlipidemie toegepast.

Toevoeging van colesevelam aan een lage dosis statine geeft een vrijwel gelijke reductie van de LDL-concentraties als toepassing van de hoogst toegepaste dosis van het statine. Op basis van indirecte vergelijking geldt dit eveneens voor toevoeging van colestyramine en ezetimibe aan een statine. Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin de werkzaamheid van colesevelam is onderzocht als toevoeging aan een maximale dosering van een statine, indien het statine alleen onvoldoende werkzaam is.

De effectiviteit op harde eindpunten is voor colesevelam niet vastgesteld. Dit geldt eveneens voor ezetimibe en nicotinezuur mga. Voor colestyramine is een daling van gebeurtenissen van coronaire hartziekte met 19% vastgesteld, de totale sterfte daalde niet.

*Bijwerkingen*

Over de bijwerkingen van colesevelam bestaat nog geen volledig beeld gezien de beperkte duur van het onderzoek. De bijwerkingen voor zover bekend zijn in het algemeen mild; dit geldt ook voor ezetimibe. De bijwerkingen van colestyramine op het maagdarmkanaal kunnen worden beperkt door de dosering geleidelijk op te bouwen. De bijwerkingen van nicotinezuur mga (flushes) worden in het algemeen als bezwaarlijk ervaren.

*Toepasbaarheid en gebruiksgemak*

Van galzuurbindende middelen is bekend dat zij de resorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen kunnen vertragen of verminderen. Mogelijk bezit colesevelam deze eigenschap in mindere mate. Er zijn echter weinig interactiestudies uitgevoerd, in de postmarketing fase zal hiernaar op verzoek van de registratie-autoriteit verder onderzoek naar worden gedaan [EPAR]. Ezetimibe is breed toepasbaar.

Colesevelam en ezetimibe hebben ten opzichte van

colestyramine het voordeel dat ze tegelijkertijd met het statine kunnen worden ingenomen. Het gebruiksgemak van colesevelam wordt beperkt door het grote aantal tabletten dat moet worden ingenomen.

*Conclusie:* Er bestaan tussen colesevelam, ezetimibe en colestyramine geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de huidige gegevens kan colesevelam als onderling vervangbaar met ezetimibe en colestyramine worden beschouwd. Het bijwerkingen- en interactieprofiel van colesevelam en ezetimibe is mogelijk gunstiger dan dat van colestyramine. Nadeel ten opzichte van colestyramine is echter dat langetermijn gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van colesevelam en ezetimibe nog ontbreken. Colesevelam is niet onderling vervangbaar met nicotinezuur mga, vanwege het niet gelijksoortige indicatiegebied.

#### *2.a.5. Standaarddos*

Er is voor colesevelam een DDD van 3750 mg vastgesteld.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Colesevelam kan vooralsnog als onderling vervangbaar met ezetimibe en colestyramine worden beschouwd. Het kan worden opgenomen op bijlage 1A in cluster OC10ACAO V, waarin opgenomen ezetimibe tabletten 10 mg en colestyramine poeder in sachet 4 g.

#### *2.a.7. Literatuur*

- [1] Farmacotherapeutisch rapport colesevelam (Cholestagel®)
- [2] CFH-rapport 03/16 ezetimibe (Ezetrol®)
- [3] CFH-rapport 04/17 nicotinezuur mga (Niaspan®)

### **3. Conclusie**

Colesevelam is onderling vervangbaar met ezetimibe en colestyramine. Cholestagel® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep OC10ACAO V met een standaarddos van 3750 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur



## Farmacotherapeutisch rapport colesevelam (Cholestagel ®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel colesevelam (Cholestagel ®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde dient te worden vergeleken met de standaardbehandeling. Colesevelam kan zowel als monotherapie als in combinatie met een statine worden toegepast bij primaire hypercholesterolemie. Als monotherapie moet het worden vergeleken met een ezetimibe, colestyramine of nicotinezuur met gereguleerde afgifte (mga), omdat de indicatie zich beperkt tot patiënten die ongeschikt worden geacht voor het gebruik van een statine of die een statine niet kunnen verdragen. Als combinatietherapie met een statine moet de vergelijking plaatsvinden met dosisverhoging van de statine of de combinatie van een statine met ezetimibe of colestyramine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Colesevelam is een galzuurbindend hars. Vergelijkend onderzoek van colesevelam met de standaardbehandeling, zowel in monotherapie als in combinatie met een statine, ontbreekt.

Colesevelam verlaagt het LDL-cholesterol met 15-19% en verhoogt het HDL-cholesterol met 4-8%. Het kan tevens het triglyceridengehalte verhogen, waardoor voorzichtigheid is geboden bij hypertriglyceridemie. Op basis van indirecte vergelijking lijkt de invloed op het LDL-cholesterolgehalte van colesevelam vergelijkbaar met colestyramine, ezetimibe en nicotinezuur mga. Overigens heeft nicotinezuur mga tevens een sterk triglyceridenverlagend effect. Om die reden wordt het met name toegepast bij gecombineerde hyperlipidemie.

Toevoeging van colesevelam aan een lage dosis statine geeft een vrijwel gelijke reductie van de LDL-concentraties als toepassing van de hoogst toegepaste dosis van het statine. Op basis van indirecte vergelijking geldt dit eveneens voor toevoeging van colestyramine en ezetimibe aan een statine. Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin de werkzaamheid van colesevelam is onderzocht als toevoeging aan een maximale dosering van een statine, indien het statine alleen onvoldoende werkzaam is.

De effectiviteit op harde eindpunten is voor colesevelam niet vastgesteld. Dit geldt eveneens voor ezetimibe en nicotinezuur mga.

Over de bijwerkingen van colesevelam bestaat nog geen volledig beeld gezien de beperkte duur van het onderzoek. De bijwerkingen voor zover bekend zijn in het algemeen mild, dit geldt ook voor ezetimibe. De bijwerkingen van colestyramine op het maagdarmkanaal kunnen worden beperkt door de dosis langzaam op te bouwen. De bijwerkingen van nicotinezuur mga (flushes) worden in het algemeen als bezwaarlijk ervaren.

Colesevelam is mogelijk breder toepasbaar dan colestyramine, omdat het minder aanleiding zou geven tot interacties. Het onderzoek hiernaar is echter beperkt, zodat geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken. Ezetimibe is breed toepasbaar. Colesevelam en ezetimibe hebben het voordeel dat ze in tegenstelling tot colestyramine tegelijkertijd met het statine kunnen worden ingenomen. Het gebruiksgemak van colesevelam wordt echter beperkt door het grote aantal tabletten dat moet worden ingenomen.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

De therapeutische waarde van colesevelam kan gelijk aan die van ezetimibe en colestyramine worden beschouwd. Op basis van indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bijwerkingenpatroon en interactieprofiel van colesevelam en ezetimibe zijn in kortdurend onderzoek gunstiger dan dat van colestyramine. Het gebruiksgemak van colesevelam wordt beperkt door het grote aantal tabletten dat moet worden ingenomen. Langetermijn gegevens over effectiviteit en veiligheid ontbreken van colesevelam en ezetimibe. Voor colestyramine zijn deze gegevens wel beschikbaar.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Cholestagel®
<b>Samenstelling</b>	colesevelam (hydrochloride) 625 mg tabletten
<b>Geregistreerde indicatie</b>	<p>Colesevelam in combinatie met een cholesterolsyntheseremmer (statine) is geïndiceerd als ondersteunende therapie bij een dieet, bij patiënten met primaire hypercholesterolemie die onvoldoende verlaging van de concentratie LDL-cholesterol verkregen met een statine alleen.</p> <p>Als monotherapie is colesevelam geïndiceerd als ondersteunende therapie bij een dieet bij patiënten met primaire hypercholesterolemie voor wie een statine ongeschikt wordt geacht of die een statine niet goed verdragen.</p>
<b>Dosering</b> <sup>[1]</sup>	zes tabletten per dag
<b>Werkingsmechanisme</b>	Galzuurbindend hars. Onderbreekt de enterohepatische kringloop van galzuren door hiermee in de darm een onoplosbaar complex te vormen dat met de faeces wordt uitgescheiden. Door de toegenomen uitscheiding van galzuren wordt in de lever de omzetting van cholesterol tot galzuren bevorderd. De synthese van cholesterol en het aantal LDL-receptoren in de lever zal toenemen om in deze extra behoefte aan cholesterol te voorzien. Dit laatste effect verlaagt het LDL-cholesterolgehalte.
<b>Bijzonderheden</b> <sup>[2]</sup>	Farmacotherapeutische groep: galzuurbindende harsen; ATC code: C10A C 04

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Toepassingsgebied

Wanneer erfelijke factoren de vetstofwisseling veroorzaken spreekt men van familiale of primaire hyperlipidemie.

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomaal dominant overerfende aandoening, waarbij door een mutatie in het *low-density lipoproteïne cholesterol* (LDL) receptorgen een verhoogde plasma-LDL-concentratie aanwezig is. De homozygote vorm is zeer ernstig, maar zeldzaam. In Nederland is de prevalentie van de heterozygote vorm van LDL-receptorgenmutatie in de populatie ongeveer 1:450.<sup>1</sup> Aan de diagnose wordt gedacht indien het onbehandelde totale cholesterolgehalte hoger is dan 8 mmol/l en/of het onbehandelde LDL-cholesterolgehalte hoger is dan 5 mmol/l. Uit cohortstudie blijkt dat patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) bij eenzelfde cholesterolwaarde gemiddeld een hoger risico hebben op hart- en vaatziekte dan patiënten zonder FH. Gemiddeld is de levensverwachting met 10 jaar afgenomen. Lichamelijke kenmerken zoals peesxanthomen, arcus cornea en xantheleasmatata kunnen optreden.

Indien een verdenking bestaat op een erfelijke hyperlipidemie is nauwkeurige diagnostiek en behandeling aangewezen. Indien sprake is van een erfelijke hyperlipidemie komt naast een gezonde leefstijl altijd medicamenteuze behandeling in aanmerking, gericht op het afwijkende lipidenprofiel. De aanbevolen streefwaarde is <2,5 mmol/l voor het LDL-cholesterolgehalte of < 4,5 mmol/l voor het totaal-cholesterolgehalte.<sup>2</sup>

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Bij de behandeling van (familiaire) hypercholesterolemie hebben cholesterolsyntheseremmers (statinen) de voorkeur als aanvulling op het dieet. Voor simvastatine, pravastatine, atorvastatine en in mindere mate fluvastatine is de effectiviteit op harde eindpunten, namelijk verlaging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, aangetoond. Voor rosuvastatine ontbreken dergelijke gegevens. Geadviseerd wordt om te starten met 40 mg simvastatine of pravastatine. Met elke verdubbeling van de dosis statine treedt een additionele daling van het LDL-cholesterolgehalte op met 6%.<sup>3</sup>

Indien de statinen in maximale dosering onvoldoende resultaat hebben kan het galzuurbindende hars colestyramine worden toegevoegd of de cholesterolabsorptieremmer ezetimibe. Een voorkeur voor één van beide combinatiebehandelingen is nog niet aan te geven, omdat vergelijkend onderzoek tussen beide combinaties ontbreekt. Ezetimibe geeft mogelijk minder aanleiding tot bijwerkingen en interacties. Daarnaast is het gemakkelijker in het gebruik dan colestyramine. Nadeel is de geringere ervaring met ezetimibe.<sup>4</sup> In de praktijk blijkt colestyramine nog weinig te worden toegepast.<sup>5</sup>

Het nicotinezuur met gereguleerde afgifte (mga) komt alleen in aanmerking als toevoeging aan een statine, indien galzuurbindende harsen onvoldoende effectief of niet toepasbaar zijn (CFH-rapport 04/17 Niaspan®). Dit betekent dat de voorkeur wordt gegeven aan de combinatie galzuurbindend hars of ezetimibe plus statine.<sup>6 7</sup>

Voor de plaatsbepaling van colesevelam binnen de therapie van hypercholesterolemie is een vergelijking met de standaardtherapie noodzakelijk. De keuze van de juiste vergelijkende behandeling is afhankelijk van de indicatie waarvoor colesevelam kan worden toegepast. Colesevelam kan zowel als monotherapie als in combinatie met een statine worden toegepast. Als monotherapie bij primaire hypercholesterolemie moet het worden vergeleken met een ezetimibe of een galzuurbindend middel of nicotinezuur mga, omdat de indicatie zich beperkt tot patiënten die ongeschikt worden geacht voor het gebruik van een statine of die een statine niet kunnen verdragen. Als combinatietherapie met een statine bij primaire hypercholesterolemie moet de vergelijking plaatsvinden met dosisverhoging van de statine of de combinatie van een statine met ezetimibe of colestyramine.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 12 juni 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: colesevelam, (randomised) clinical trial, review, humans. Dit leverde geen aanvullende referenties op.

## 4. Therapeutische waarde

### 4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid dient te worden beoordeeld op de verandering van de lipidenwaarden.

#### **Monotherapie colesevelam.**

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken gepubliceerd waarin de werkzaamheid van colesevelam (in oplopende doseringen) is onderzocht (Davidson MH et al, Insull W et al; zie tabel 1).<sup>8,9</sup>

In het onderzoek van Davidson werden 149 patiënten (waarvan 137 evalueerbaar) ingesloten met verhoogde cholesterolwaarden (LDL cholesterol > 4.14 mmol/l, gem. 5.13±0.82 mmol/l). In het onderzoek van Insull et al werden 494 patiënten ingesloten (waarvan 467 evalueerbaar) met primaire hypercholesterolemie (LDL cholesterol = 3.36 mmol/l en = 5.69 mmol/l).

**Tabel 1. Monotherapie colesevelam**

Onderzoek	Absolute verandering t.o.v. uitgangswaarde			
<i>Davidson et al</i> (studieduur 6 weken)	<u>LDL-cholesterol</u> (mmol/l ± SD)	<u>HDL-cholesterol</u> (mmol/l ± SD)	<u>Tot. Chol.</u> (mmol/l ± SD)	<u>Triglyceriden</u> (mmol/l ± SD)
Placebo (n=29)	-0.02 ± 0.59	-0.01 ± 0.21	-0.02 ± 0.58	0.06 ± 0.65
Colesevelam (g/d)				
1.5 (n=30)	-0.11 ± 0.52	0.01 ± 0.21	-0.12 ± 0.54	0.03 ± 0.71
2.25 (n=30)	-0.28 ± 0.73	0.01 ± 0.16	-0.31 ± 0.74	-0.02 ± 0.64
3 (n=31)	-0.48 ± 0.90	0.11 ± 0.19	-0.34 ± 0.85	0.02 ± 0.64
3.75 (n=29)	-1.01 ± 0.61	0.11 ± 0.24	-0.61 ± 0.80	0.16 ± 1.48
Onderzoek	Percentage wijziging t.o.v. uitgangswaarde			
<i>Insull et al</i> (studieduur 6 mndn)	<u>LDL-cholesterol</u> Gemiddeld (± SD)	<u>HDL-cholesterol</u> Mediaan (95% BI)	<u>Tot. Chol.</u> Gemiddeld (± SD)	<u>Triglyceriden</u> Mediaan (95% BI)
Placebo (n=88)	0 ± 12	-1 (-3 tot 4)	1 ± 8	5 (-3 tot 11)
Colesevelam (g/d)				
2.3 (n=99)	- 9 ± 12	3 (1 tot 6)	- 4 ± 8	9 (1 tot 14)
3.0 (n=90)	-12 ± 10	4 (1 tot 7)	- 6 ± 8	5 (-4 tot 14)
3.8 (n=95)	-15 ± 13	3 (1 tot 5)	- 7 ± 9	10 (7 tot 20)
4.5 (n=94)	-18 ± 12	3 (1 tot 5)	-10 ± 9	9 (1 tot 14)

In het onderzoek van **Davidson et al** daalde het LDL-cholesterolgehalte met 1.8%, 4.9%, 9.0% en 19.1% in de groepen die met resp. 1.5 gram colesevelam/dag, 2.25 g/d, 3.0 g/d en 3.75 g/d werden behandeld. Deze daling was statistisch significant ten opzichte van de uitgangswaarde in de twee groepen die met de hoogste doseringen colesevelam werden behandeld ( $p=0.01$  en  $p<0.001$  in de 3 g/d en 3.75 g/d groep).

Colesevelam verlaagde tevens het totale cholesterolgehalte met maximaal 8.1%. Deze dalingen waren significant in de twee groepen met de hoogste doseringen colesevelam ( $p=0.05$  en  $p<0.001$  voor de 3 g/d en de 3.75 g/d groepen resp.).

Het HDL cholesterolgehalte steeg met 11.2% ( $p=0.006$ ) en 8.1% ( $p=0.02$ ) in resp. de colesevelam 3.0 g/d en 3.75 g/d groepen.

Het triglyceridengehalte veranderde niet significant in de diverse onderzoeksgroepen.

In het onderzoek van **Insull et al** verlaagde colesevelam het LDL-cholesterolgehalte met gemiddeld 8-18% op een dosisafhankelijke wijze ( $p<0.001$  ten opzichte van placebo en de uitgangswaarde), terwijl het totale cholesterolgehalte met 4-10% daalde ( $P<0.001$ ). De mediane HDL-cholesterolwaarden stegen met 3-4% ( $p<0.001$ ), terwijl de mediane triglyceridenwaarden niet significant veranderden ten opzichte van de uitgangswaarde in zowel de placebo als de met colesevelam behandelde patiënten.

De grootste dalingen in het LDL-cholesterolgehalte worden binnen twee weken behandeling met colesevelam bereikt. Bij het merendeel van de patiënten werd de klinische streefwaarde van  $<3$  mmol/l LDL-cholesterol niet behaald met colesevelam monotherapie.

#### Indirekte vergelijking colesevelam met cholestyramine, ezetimibe en nicotinezuur mga als monotherapie.

Vergelijkend onderzoek van colesevelam met een galzuurbindend middel, ezetimibe of nicotinezuur mga ontbreekt.

*Colestyramine* verlaagt het LDL-cholesterolgehalte met 15-26%, waarbij het maximale effect binnen twee weken wordt bereikt.<sup>10 11</sup> Het effect op het HDL-cholesterolgehalte is niet voorspelbaar; de triglyceridenwaarden blijven gelijk of stijgen (registratietekst *colestyramine*).

Als monotherapie heeft *ezetimibe* een LDL-cholesterol verlagend effect van  $\pm 18\%$ , een licht triglyceriden verlagend effect en een zeer gering HDL-cholesterol verhogend effect.<sup>12</sup>

Met *nicotinezuur mga* in een dosering van 2000 mg nicotinezuur per dag worden dalingen tot 17% van LDL-cholesterol bereikt, tot 12 % van totaalcholesterol en 35% van triglyceriden. Daarnaast treedt een toename op van 26% van HDL-cholesterol in vergelijking met placebo.<sup>13</sup> Nicotinezuur mga heeft in tegenstelling tot de overige middelen een sterke triglyceridenverlagende en HDL-cholesterolverhogende werking. Het wordt om die reden met name toegepast bij patiënten met een gecombineerde hyperlipidemie.

#### *Discussie:*

Een van de geregistreerde indicaties van colesevelam is primaire hypercholesterolemie bij patiënten bij wie een statine ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen. De bovengenoemde studies zijn echter niet speciaal bij deze patiënten uitgevoerd. Hetzelfde geldt voor de overige genoemde cholesterolverlagende middelen.

#### *Conclusie:*

Colesevelam monotherapie (3.8-4.5 g/dag) verlaagt het LDL-cholesterol met 15-19%. Bij het merendeel van de patiënten werd de klinische streefwaarde van  $<3$  mmol/l LDL-cholesterol niet behaald met colesevelam monotherapie. In de verschillende studies werden toenames van 4-8% van het HDL-cholesterol waargenomen. Daarnaast kan het triglyceridengehalte stijgen, waardoor voorzichtigheid is geboden bij een verhoogd triglyceridengehalte. Op basis van indirecte vergelijking lijkt de invloed op het LDL-cholesterolgehalte van colesevelam vergelijkbaar met *colestyramine*, *ezetimibe* en *nicotinezuur mga*.

Omdat direct vergelijkend onderzoek ontbreekt, terwijl de onderzochte patiëntengroepen in de diverse onderzoeken verschillen, kan geen definitieve uitspraak worden gedaan over mogelijke verschillen in werkzaamheid.

#### Combinatietherapie van colesevelam met een statine

Er zijn twee onderzoeken gepubliceerd waarin colesevelam in combinatie met een statine is onderzocht (Knapp et al, Hunninghake et al; zie tabel 2).<sup>14 15</sup>

In het dubbelblinde onderzoek van **Knapp et al** is colesevelam in combinatie met simvastatine onderzocht bij 285 patiënten (waarvan 251 evalueerbaar) met primaire hypercholesterolemie (LDL-cholesterolgehalte = 4.14 mmol/l). Primair eindpunt was de verandering in het LDL-cholesterolgehalte in het serum.

De patiënten werden gerandomiseerd tot dagelijkse behandeling met placebo (n=33), colesevelam 3.8 g (n=37), simvastatine 10 mg (n=34), colesevelam 3.8 g + simvastatine 10 mg (n=34), colesevelam 2.3 g (n=36), simvastatine 20 mg (n=39), colesevelam 2.3 g + simvastatine 20 mg (n=37).

Na zes weken behandeling was het gemiddelde LDL-cholesterolgehalte in zowel de placebo-groep ( $p < 0.05$ ) als in alle actief behandelde groepen ( $p < 0.00001$ ) gedaald ten opzichte van de uitgangswaarde.

In de groepen die werden behandeld met de combinatie colesevelam en simvastatine was de gemiddelde daling van het LDL-cholesterol 42% (-2mmol/l;  $p < 0.0001$  t.o.v. de uitgangswaarde). Dit was hoger dan de dalingen die met simvastatine 10 mg (-26%) of 20 mg (-34%) als monotherapie werden bereikt, of met colesevelam 2.3 g (-8%) of 3.8 g (-16%) als monotherapie ( $p < 0.001$ ). Het percentage patiënten dat een reductie van het LDL-cholesterol > 40% behaalde, nam toe van 9% voor simvastatine 10 mg/dag tot 62% voor de combinatie colesevelam 3.8 g met simvastatine 10 mg.

De effecten op het HDL-cholesterol en op het triglyceridengehalte waren voor de combinatietherapie gelijk aan die van colesevelam monotherapie.

In het dubbelblinde onderzoek van **Hunninghake et al** is colesevelam in combinatie met atorvastatine onderzocht bij 94 patiënten met primaire hypercholesterolemie (LDL-cholesterolgehalte = 4.14 mmol/l).

De patiënten werden gerandomiseerd tot dagelijkse behandeling met placebo (n=9), colesevelam 3.8 g (n=16), atorvastatine 10 mg (n=18), colesevelam 3.8 g + atorvastatine 10 mg (n=18), atorvastatine 80 mg (n=20).

Na vier weken behandeling was het gemiddelde LDL-cholesterol gehalte in alle actief behandelde groepen gedaald met 12-53% ( $p < 0.01$ ). Deze daling van het LDL-cholesterolgehalte was in de groep die met combinatiebehandeling (48%) werd behandeld statistisch significant ( $p < 0.01$ ) groter dan die met monotherapie van colesevelam (12%) of lage dosering atorvastatine 38%) werd bereikt en was vergelijkbaar met die werd bereikt met atorvastatine 80 mg/dag (53%).

Het totale cholesterolgehalte daalde in alle actief behandelde groepen met 6-39% ( $p < 0.05$ ). Het HDL-cholesterolgehalte steeg met 3-11% in alle behandelingsgroepen ( $p < 0.05$ ). Het triglyceridengehalte daalde in de groep die behandeld werd met atorvastatine monotherapie (met 24-33%;  $p < 0.05$ ), terwijl deze in de colesevelam monotherapie groep of in de groep die werd behandeld met combinatietherapie niet veranderde.

**Tabel 2 Combinatietherapie van colesevelam met een statine**

Onderzoek	Percentage wijziging t.o.v. uitgangswaarde			
	LDL-cholesterol (± SD)	HDL-cholesterol Mediaan (25%BI)	Tot. Chol. (± SD)	Triglyceriden Mediaan (25%BI)
<i>Knapp et al</i> (studieduur 6 weken)				
placebo	-4 (± 9) *	-3 (-6,5)	-2 ± 7	6 (-7, 16)
colesevelam 3.8 g	-16 (± 12) **	-2 (-6, 9)	-9 ± 9 **	11 (-7, 26) *
simvastatine 10 mg	-26 (± 16) **	3 (-4, 12) *	-19 ± 12 **	-17 (-27, 6) *
colesevelam 3.8 g + simvastatine 10 mg	-42 (± 11) **	10 (3, 15) **	-28 ± 9 **	-12 (-29, 8)
colesevelam 2.3 g	-8 (± 11) **	3 (-1, 9) *	-4 ± 8 *	11 (-14, 37)
simvastatine 20 mg	-34 (± 11) **	7 (-1, 14) *	-23 ± 9 **	-12 (-24, 1) *
colesevelam 2.3 g + simvastatine 20 mg	-42 (± 13) **	4 (0, 14) *	-29 ± 10 **	-12 (-26, 5) *
<i>Hunninghake et al</i>				

(studieduur 4 weken)				
Placebo	3 ± 2	4 (-3, 13) *	4 ± 2	9 (-19, 33)
colesevelam 3.8 g	-12 ± 3 *	3 (0, 10) *	-6 ± 3 *	10 (-18, 34)
atorvastatine 10 mg	-38 ± 2 **	8 (2, 11) *	-27 ± 1 **	-24 (-38, -7) *
colesevelam 3.8 g + atorvastatine 10 mg	-48 ± 3 **	11 (3, 21) *	-31 ± 2 **	-1 (-11, 17)
atorvastatine 80 mg	-53 ± 3 **	5 (-1, 12) *	-39 ± 2 **	-33 (-48, -24) **

\* p<0.05 \*\* p<0.0001

### Indirekte vergelijking colesevelam met cholestyramine en ezetimibe als combinatietherapie met een statine.

Bij combinatie van colesevelam (2.3 – 3.8 g/dag) met een statine neemt het LDL-cholesterol gehalte met 8 tot 16% extra af.

Toevoeging van ezetimibe aan statinebehandeling resulteerde in een afname van LDL-C van 20-25% ten opzichte van statine alleen, in de subgroep van patiënten die de streefwaarde met een statine alleen niet bereikten.<sup>16</sup> De combinatie van ezetimibe met atorvastatine, simvastatine of pravastatine leidde tot een afname van LDL-C van 39-56% en triglyceriden van 21-33% en tot een toename van HDL-C van 7-9%.<sup>17</sup>

Pravastatine (10 en 20 mg tweemaal daags) plus cholestyramine (24 g/dag) deed de LDL-C-concentratie met 47-56% afnemen en de HDL-C-concentratie met 11 tot 18% toenemen.<sup>18</sup>

#### Conclusie:

Toevoeging van colesevelam aan een lage dosis statine geeft een vrijwel gelijke reductie van de LDL-concentraties als toepassing van de hoogst toegepaste dosis van het statine. Op basis van indirecte vergelijking geldt dit eveneens voor toevoeging van colestyramine en ezetimibe aan een statine. Direct vergelijkend onderzoek tussen colesevelam en de overige cholesterolverlagende middelen als aanvulling op een behandeling met een statine ontbreekt echter, waardoor geen definitieve uitspraak kan worden gedaan over mogelijke verschillen in werkzaamheid.

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin de werkzaamheid van colesevelam is onderzocht als toevoeging aan een maximale dosering van een statine, indien het statine alleen onvoldoende werkzaam is.

#### Combinatietherapie van colesevelam met ezetimibe

Er zijn een aantal onderzoeken gepubliceerd, waarin de waarde van colesevelam als toevoeging aan ezetimibe is onderzocht. Colesevelam is evenwel niet geregistreerd voor toepassing in combinatie met ezetimibe. In het EPAR worden de combinatiestudies met ezetimibe en colesevelam niet beschreven. De fabrikant verwijst naar deze studies voor de plaatsbepaling van colesevelam.

Het ging veelal om zeer kleine, open onderzoeken (Zema et al., Knopp et al., Xydakis et al.).<sup>19 20 21</sup>

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek van Bays et al werden 86 patiënten met primaire hypercholesterolemie gerandomiseerd tot behandeling met de combinatie colesevelam (3.8 g/d) + ezetimibe (10 mg/d) óf tot de combinatie placebo + ezetimibe (10 mg/d).<sup>22</sup>

Na 6 weken was de procentuele verandering van het LDL-cholesterol respectievelijk - 32.3% versus - 21.4% (p<0.0001), het totaal cholesterol - 20.3% versus - 14.4% (p=0.002), het HDL-cholesterol 3.4% versus 3.35% (NS). Er waren geen significante veranderingen van de mediane triglyceridenwaarden ten opzichte van studieaanvang.

#### **4.b. Effectiviteit**

De effectiviteit wordt beoordeeld op de vermindering van ziekte en sterfte door hart- en vaatziekte.

Het uitgevoerde klinisch onderzoek met colesevelam had een beperkte duur en is niet gericht op het meten van de effectiviteit. In tegenstelling tot hetgeen bekend is over bepaalde statines ontbreken bij colesevelam gegevens over de invloed op de morbiditeit en de mortaliteit.

Voor colestyramine is een daling van gebeurtenissen van coronaire hartziekte met 19% vastgesteld, de totale sterfte daalde niet.

Voor ezetimibe en nicotinezuur mga ontbreken eveneens gegevens over de effectiviteit.

*Conclusie:*

De effectiviteit is voor colesevelam niet vastgesteld. Dit geldt eveneens voor ezetimibe en nicotinezuur mga.

#### **4.c. Bijwerkingen**

*Colesevelam*

In gecontroleerd, klinisch onderzoek bij ca. 1400 patiënten zijn obstipatie (10%) en dyspepsie (6%) bij gebruik van colesevelam vaker gemeld dan bij gebruik van placebo. Tevens trad myalgie (0.4%) op. Daarnaast trad bij 2% een serumtriglyceridenconcentratie = 6 mmol/l op en bij 0.1% een geïsoleerde verhoging van serumtransaminase van = 3 maal de normaalwaarde. De ernst van de bijwerkingen was in het algemeen licht of matig. In combinatie met statines werden, indien vergeleken met statine monotherapie, geen veelvuldig voorkomende onverwachte bijwerkingen opgemerkt.

*Ezetimibe, colestyramine, nicotinezuur mga.*

Bij gebruik van ezetimibe treden bij gebruik als monotherapie vaak hoofdpijn, buikpijn en diarree op. De bijwerkingen zijn over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek is vergelijkbaar met placebo. De frequentie van stopzetting wegens bijwerkingen met ezetimibe was eveneens vergelijkbaar met placebo. De voornaamste bijwerkingen van galzuurbindende harsen zijn buikpijn, obstipatie en flatulentie. Door de dosis langzaam op te bouwen kunnen de bijwerkingen op het maagdarmkanaal worden beperkt.<sup>23</sup>

Bijwerkingen van nicotinezuur die vaak voorkomen en hinderlijk zijn, zijn opvliegers (bij 88% in klinisch onderzoek, bij < 6% leidend tot staken van de behandeling) en daarna klachten van het maagdarmkanaal en de huid. Voorts kunnen soms veranderingen optreden van diverse laboratoriumwaarden, zoals stijging van de leverenzymen en creatininekinasespiegels.<sup>24</sup>

Discussie:

Direkt vergelijkend onderzoek over een mogelijk verschil in therapietrouw op basis van de bijwerkingen tussen de verschillende cholesteroverlagende middelen ontbreekt.

Hoge doseringen van een statine gaat gepaard met een toename van de bijwerkingen (1.2% kans op blijvende leverfunctiestoornissen) en een toename van het aantal patiënten dat de medicatie niet verdraagt. Myopathie komt bij 0.1 – 0.5% van de patiënten voor en het risico neemt toe bij gelijktijdig gebruik van middelen die cytochroom P450 remmen en de plasmaconcentratie verhogen. Het risico is tevens verhoogd bij combinatie met fibraten en nicotinezuur. De incidentie van rhabdomyolyse bij monotherapie met een statine wordt geschat op 0.44 per 10.000 patientjaren (CBO richtlijn. Cardiovasculair risicomanagement).

In verband met een toename van de bijwerkingen en afname van de verdraagbaarheid bij gebruik van hoge doses statines kan combinatie van een statine in lagere dosering met een ander cholesterolverlagend middel van voordeel zijn.

Conclusie:

Over de bijwerkingen van colesevelam bestaat nog geen volledig beeld gezien de beperkte duur van het onderzoek. De bijwerkingen voor zover bekend zijn in de algemeen mild, dit geldt ook voor de statines en ezetimibe. De bijwerkingen van colestyramine op het maagdarmkanaal kunnen worden beperkt door de dosis langzaam op te bouwen. De bijwerkingen van nicotinezuur mga worden in het algemeen als bezwaarlijk ervaren.

#### **4.d. Ervaring**

In gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 2/3 studies werden 1350 patiënten met hyperlipidemie behandeld, waarvan 1188 patiënten de studies volledig doorliepen. In totaal werden 952 patiënten behandeld met colesevelam, waarvan 807 patiënten met alleen colesevelam en 145 patiënten met een combinatie van colesevelam en een statine.

Colesevelam is sinds 2000 op de markt in de Verenigde Staten. Vanaf dat moment tot 2005 zijn in de Verenigde Staten meer dan 154.000 patiënten behandeld met colesevelam (Genzyme data on file).



Discussie:

De ervaring met de overige cholesterolverlagende middelen is voldoende tot ruim.

Conclusie:

De ervaring met colesevelam is voldoende.

**4.e. Toepasbaarheid**

*Contra-indicaties:* Colesevelam en colestyramine zijn gecontra-indiceerd bij obstructie van darmen of galwegen. Ezetimibe mag niet worden toegepast bij actieve leverziekte en onverklaarde persisterende verhoging van serumtransaminasen. Nicotinezuur is gecontra-indiceerd bij actieve ulcus pepticum, leverfunctiestoornissen en arteriële bloeding.

*Zwangerschap/lactatie:* Over statines en colestyramine wordt aangeraden ze niet te gebruiken tijdens de zwangerschap. Of colesevelam, ezetimibe en nicotinezuur wel veilig gebruikt kunnen worden is nog onvoldoende bekend.

*Interacties:* Van galzuurbindende middelen is bekend dat zij de resorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen kunnen vertragen of verminderen. Mogelijk bezit colesevelam deze eigenschap in mindere mate. Er zijn echter weinig interactiestudies uitgevoerd, in de postmarketing fase zal hiernaar op verzoek van de registratie-autoriteit verder onderzoek naar worden gedaan [EPAR].

*Waarschuwingen/voorzorgen:* Galzuurbindende harsen kunnen de resorptie van vetoplosbare vitamines verminderen. In één onderzoek veranderde de vitamine A en E spiegels overigens niet bij gebruik van colesevelam. Gebruik van ezetimibe wordt niet aangeraden bij kinderen < 10 jaar, colestyramine niet bij kinderen < 6 jaar. Voor de overige middelen, waaronder colesevelam, wordt geadviseerd deze alleen bij volwassenen toe te pasen omdat gegevens over werkzaamheid en veiligheid bij kinderen/adolescenten ontbreken.

Conclusie:

Colesevelam is mogelijk breder toepasbaar dan colestyramine, omdat het minder aanleiding zou geven tot interacties. Het onderzoek hiernaar is echter beperkt, zodat geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken.

**4.f. Gebruiksgemak**

Colesevelam kan worden ingenomen in 1 dosis (6 tabletten) óf in 2 doses (2 x 3 tabletten) bij de maaltijd. Colestyramine is een poeder waarvan 12-16 gram (=3-4 sachets) opgelost in water in 1 tot 2 doses per dag dienen te worden opgenomen, maximaal 24 gram (=6 sachets) per dag. De smaak van het opgeloste poeder wordt als een nadeel gezien. Ezetimibe (1 tablet) en nicotinezuur mga (2 tabletten) dienen oraal in 1 dosis per dag te worden ingenomen.

Uit klinisch onderzoek blijkt dat colesevelam tegelijk met atorvastatine, lovastatine of simvastatine kan worden gegeven. Ezetimibe kan eveneens tegelijk met een statine worden ingenomen. Bij combinatie van colestyramine met een statine dient de statine te worden gebruikt ten minste 1 uur vóór of 4 uur na het gebruik van het galzuurbindend middel.

Conclusie: Het gebruiksgemak van colesevelam wordt beperkt door het grote aantal tabletten dat moet worden ingenomen. Ten opzichte van colestyramine heeft colesevelam, evenals ezetimibe, het voordeel dat het tegelijkertijd met het statine kan worden ingenomen.

**5. Overige overwegingen**

**5.a. Kosten**

Tabel 4. Kosten cholesterolverlagende middelen

Geneesmiddel	DDD	Kosten (€) per 30 dagen
Colesevelam	3750 mg	129.01 euro
Colestyramine	14 g	36.54 euro
Ezetimibe 10 mg (Ezetrol®)	10 mg	40.19 euro

Nicotinezuur mga (Niaspan®)	2 g	42.90 euro
-----------------------------	-----	------------

*Conclusie:* Colesevelam is ruim driemaal duurder dan de standaardbehandeling.

### **5.b. Bijzonderheden**

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van colesevelam**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant is van mening dat colesevelam een medische behoefte vervult bij twee subgroepen patiënten. Ten eerste bij patiënten voor wie statines gecontraïndiceerd zijn en of voor wie behandeling met statine onverdraagzaam is en die behandeld worden met ezetimibe monotherapie. Het is waarschijnlijk dat het effect van ezetimibe monotherapie bij de meeste patiënten onvoldoende zal zijn door de zeer hoge LDL-cholesterolgehalten. Colesevelam kan om deze reden toegepast worden als aanvullende therapie met ezetimibe.

Ten tweede bij patiënten voor wie het LDL-cholesterol verlagend effect van statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is. Colesevelam kan gebruikt worden als aanvullende therapie bij statine in combinatie met ezetimibe.

Volgens de fabrikant hebben deze twee ernstig aangedane patiëntengroepen geen andere behandelopties, aangezien colestyramine vanwege zijn bijwerkingen, geneesmiddelen- en voedselinteracties en gecompliceerde doseringsschema nauwelijks gebruikt wordt in de praktijk en de biologische beschikbaarheid van ezetimibe sterk vermindert.

### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De plaats die de fabrikant claimt voor colesevelam, als aanvulling op behandeling met ezetimibe of als aanvulling op behandeling met ezetimibe + statine, sluit niet aan bij de geregistreerde indicatie van colesevelam. Colesevelam is immers geregistreerd als monotherapie voor patiënten met primaire hypercholesterolemie voor wie een statine ongeschikt wordt geacht of die een statine niet goed verdragen. Tevens is het geregistreerd in combinatie met een statine om een extra verlaging van het LDL-cholesterolgehalte te verkrijgen bij patiënten met primaire hypercholesterolemie die niet voldoende onder controle zijn met een statine alleen.

Er zijn een aantal kortdurende onderzoeken met kleine aantallen patiënten gepubliceerd, waarin colesevelam is toegevoegd aan ezetimibe. In deze onderzoeken leidde gecombineerde behandeling van colesevelam met ezetimibe tot een versterkte afname van het LDL-cholesterol. In het EPAR wordt de toepassing van de combinatie van colesevelam met ezetimibe echter niet beschreven en colesevelam is niet geregistreerd voor combinatietherapie met ezetimibe. Overigens is ook colestyramine in combinatie met ezetimibe onderzocht bij een beperkt aantal patiënten, waarbij eveneens een additionele verlaging van het LDL-cholesterolgehalte werd verkregen.<sup>25</sup>

Bij familiale hypercholesterolemie liggen de LDL-cholesterolspiegels gewoonlijk tussen de 4.9 – 10.3 mmol/l. Om de streefwaarde van het LDL-cholesterol van <2.6 mmol/l te behalen zijn reducties van het cholesterolgehalte van 50-75% noodzakelijk. Wanneer dalingen van meer dan 50% nodig zijn of hogere doses statines niet worden verdragen wordt veelal de voorkeur gegeven aan combinatie van statines met ezetimibe of colestyramine. Indien met deze combinatie het behandeldoel niet wordt behaald bij ernstige familiale hypercholesterolemie zou behoefte kunnen bestaan aan combinatie van drie middelen. De werkzaamheid en veiligheid van toevoeging van colesevelam aan een optimale dosering van ezetimibe in combinatie met een statine is echter niet vastgesteld.

## **7. CFH-advies**

Colesevelam kan evenals ezetimibe of colestyramine worden toegevoegd aan een behandeling met een cholesterolsyntheseremmer, indien hiermee in maximale dosering onvoldoende resultaat wordt behaald. Een voorkeur voor één van deze combinatiebehandelingen is nog niet aan te geven. Het bijwerkingen- en het interactieprofiel van colesevelam is, evenals ezetimibe, mogelijk gunstiger dan dat van colestyramine; [langetermijn gegevens over effectiviteit en veiligheid ontbreken](#), de ervaring is echter nog beperkt. Monotherapie met colesevelam komt alleen in

aanmerking indien een behandeling met een statine niet geschikt wordt geacht of niet wordt verdragen. Het is echter niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht.

## 8. Literatuur

•

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum].*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk [Klik hier en typ Nummer] van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

---

<sup>1</sup> Walma EP, Wiersma TJ. NHG-standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. Huisarts Wet 2006;49(4):202-4.

<sup>2</sup> Walma EP, Visseren FLJ, Jukema JW et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie' van het College voor zorgverzekeringen. Ned Tijdschr Geneesk 2006;150:18-23.

<sup>3</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-3421.

<sup>4</sup> Farmacotherapeutisch Kompas 2007.

<sup>5</sup> [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)

<sup>6</sup> NHG-standpunt 'Diagnostiek en behandeling van Familiaire Hypercholesterolemie' (2006)

<sup>7</sup> CBO-richtlijn 'Cardiovasculair risico management' (2006)

<sup>8</sup> Davidson MH, Dillon MA, Gordon B et al. Colesevelam hydrochloride (Cholestagel). A new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. Arch Intern Med 1999;159:1893-1900.

<sup>9</sup> Insull W, Toth P, Mullican W et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 2001;76:971-82.

<sup>10</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-3421.

<sup>11</sup> Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.

<sup>12</sup> CFH-rapport 03/16 ezetimibe (Etrozol®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>13</sup> CFH-rapport 04/17 nicotinezuur mga (Niaspan®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>14</sup> Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano M, Donovan J, Burke SK, Davidson MH. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. The Am J of Medicine 110, 2001

<sup>15</sup> Hunninghake D, Insull W, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burh SK. Co administration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. Atherosclerosis 158, 2001, 407-16.

<sup>16</sup> Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002, 90,1084-91.

<sup>17</sup> CFH-rapport 03/16 ezetimibe (Etrozol®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>18</sup> Pan HY, DeVault AR, Swites BJ, Whigan D, Ivashkiv E, Willard DA, Brescia D. Related Articles, Links Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with cholestyramine in hypercholesterolemia. Clin Pharmacol Ther. 1990, 48, 201-7.

<sup>19</sup> Zema MJ. Colesevelam HCL and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to-treat patients with hypercholesterolemia. Am J of Therapeutcs 12, 2005, 306-10.

<sup>20</sup> Knopp RH, Tsunehara C, Retzlaff BM, Fish B, Nguyen H, Anderson S, Nguyen T. Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesevelam hydrochloride versus ezetimibe alone in hypercholesterolemic subjects: a pilot study. Metabolism Clin. And Experimental 55, 2006,1697-703.

<sup>21</sup> Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin based regimen for hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004, 94; 795-7.

<sup>22</sup> Bays H, Rhyne J, Abby S, Lay YL, Jones. Lipid-lowering effects of colesevelam HCL in combination with ezetimibe. Current Med Research and Opinions 22, 2006, 2191-200.

<sup>23</sup> Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.

<sup>24</sup> Registratieteksten statines (atorvastatine [Lipitor®], fluvastatine [Lescol®], pravastatine [Selektine®, tabletten], rosuvastatine [Crestor®], simvastatine [Zocor®, tabletten]; ezetimibe [Ezetrol®]; colestyramine tabletten; nicotinezuur mga [Niaspan®].

<sup>25</sup> Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;94:795-7.