

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
9 december 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2976279

Datum
24 maart 2010

Ons kenmerk
ZA/2010043825

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 10/08: nicotinezuur/laropirant (Tredaptive®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 9 december 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot nicotinezuur/laropirant (Tredaptive®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/08 dat als bijlage is toegevoegd.

Tredaptive® is in de handel als een tablet met gereguleerde afgifte (mga). Per tablet: nicotinezuur mga 1000 mg en laropirant 20 mg.

Het product is geregistreerd (in combinatie met HMG-CoA-remmer) bij een gecombineerde gemengde dislipidemie (gekenmerkt door verhoogde concentraties LDL-cholesterol en triglyceriden en een laag HDL-cholesterol) of een primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie, indien een HMG-CoA-remmer alleen onvoldoende is.

Bij de behandeling van dislipidemie en hypercholesterolemie heeft nicotinezuur mga/laropirant een therapeutische waarde vergelijkbaar met nicotinezuur mga.

Voor de combinatie met nicotinezuur is geen DDD vastgesteld. De DDD van nicotinezuur is 2000 mg. De onderhoudsdosering van nicotinezuur mga/laropirant is 2000 mg nicotinezuur mga.

Nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met nicotinezuur mga en kan worden geplaatst in groep 0C10ADAO V op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosering van 2000 mg nicotinezuur mga.

Hoogachtend,

2/ZA/2010043825

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/08

nicotinezuur/laropiprant (Tredaptive®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 22
maart 2010**

Uitgave

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

Volgnummer

29133252

Afdeling

Pakket

Auteur

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe combinatie
2	2.a.	Nicotinezuur mga/laropiprant (Tredaptive®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosis
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7.	Literatuur
5	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
d.d. 9 december 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Tredaptive®

1. Inleiding

In de brief van 9 december 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Tredaptive®.

2. Nieuwe combinatie

2.a. Nicotinezuur mga/laropirant (*Tredaptive*®)

Samenstelling

Tablet met gereguleerde afgifte. Bevat per tablet: nicotinezuur 1000 mg mga en laropirant 20 mg.

Geregistreerde indicatie

In combinatie met HMG-CoA-remmer bij een gecombineerde gemengde dislipidemie (gekenmerkt door verhoogde concentraties LDL-cholesterol en triglyceriden en een laag HDL-cholesterol) of een primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie, indien een HMG-CoA-remmer alleen onvoldoende is. Monotherapie alleen toepassen indien HMG-CoA-remmers ongeschikt worden geacht of niet worden verdragen. Dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies) moeten tijdens behandeling worden overwogen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor nicotinezuur mga/laropirant te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, omdat het tenminste gelijkwaardig is aan volgens de registertekst getitreerd nicotinezuur mga of een therapeutische meerwaarde heeft.

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.

In het GVS is er geen combinatiepreparaat van een lipideverlagend middel met een stof die de flushing vermindert (prostaglandine D2 antagonist). Nicotinezuur mga is samen met acipimox in het GVS opgenomen in cluster 0C10ADAO V. Laropirant is niet in het GVS opgenomen. Er kan daarom geen limiet voor de vaste combinatie van nicotinezuur mga en laropirant worden afgeleid uit de limiet van afzonderlijke bestanddelen.

De vaste combinatie van nicotinezuur mga en laropirant dient te worden vergeleken met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Een vergelijking met nicotinezuur mga ligt hierbij voor de hand.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Nicotinezuur mga/laropirant is net als nicotinezuur mga in het GVS opgenomen voor de behandeling van gecombineerde gemengde hyperlipidemie of een primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie, indien een HMG-CoA-remmer alleen onvoldoende is.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Bij beide betreft het een orale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.
Conclusie: Er is geen verschil in toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide zijn alleen geregistreerd voor volwassenen.
Conclusie: De middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van nicotinezuur mga/laropirant dat als bijlage is toegevoegd. De werkzaamheid van de combinatie nicotinezuur mga/laropirant is vergelijkbaar met dat van eenzelfde dosering nicotinezuur mga. Vergeleken met een snelle dosistitratie van nicotinezuur mga, geeft nicotinezuur mga/laropirant aanmerkelijk minder flushing bij de start van de behandeling. Het is de vraag of later tijdens de behandeling het effect van laropirant op de flushing nog wel van klinische betekenis is. Om het optreden van flushing te minimaliseren is dosistitratie van nicotinezuur mga belang. Daarom is onduidelijk of er wel een verschil is in flushing als nicotinezuur mga wordt getitreerd volgens het geregistreerde doseringsadvies. Aan de andere kant treden er met nicotinezuur mga/laropirant iets meer gastro-intestinale bijwerkingen op, evenals verhoogde leverenzym- en creatinewaarden. Verder brengt de combinatie met de NCE laropirant onbekende risico's met zich mee van onbekende bijwerkingen bij gebruik op de lange termijn.

Conclusie: Een klinisch relevant verschil in eigenschappen is onvoldoende aangetoond en gaat in elk geval niet op voor de gehele patiëntenpopulatie.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) onderling vervangbaar is met nicotinezuur mga en acipimox in cluster OC10ADAO V.

2.a.5. Standaarddosering

Voor de combinatie met nicotinezuur is geen DDD vastgesteld. De DDD van nicotinezuur is 2000 mg. De onderhoudsdosering van nicotinezuur mga/laropirant is 2000 mg nicotinezuur mga.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) kan worden geplaatst in groep 0C10ADAO V op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 2000 mg nicotinezuur mga worden gehanteerd.

2.a.7. Literatuur

Zie farmacotherapeutisch rapport

3. Conclusie

Nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met nicotinezuur mga en kan worden geplaatst in groep 0C10ADAO V op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosering van 2000 mg nicotinezuur mga.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) bij de indicaties gemengde dyslipidemie en primaire hypercholesterolemie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met nicotinezuur. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De combinatie nicotinezuur mga/laropirant is alleen onderzocht in gepubliceerd kortdurend onderzoek tot 24 weken. Hierin was nicotinezuur mga/laropirant statistisch significant werkzamer dan placebo gemeten op LDL-cholesterol en andere belangrijke lipiden. De werkzaamheid was vergelijkbaar met die van eenzelfde dosering nicotinezuur mga.

In tegenstelling tot nicotinezuur zijn er over de combinatie nicotinezuur mga/laropirant geen gegevens over effecten op harde uitkomstmaten als ziekte en sterfte.

Vergeleken met een snelle dosistitratie van nicotinezuur mga, geeft nicotinezuur mga/laropirant aanmerkelijk minder flushing bij de start van de behandeling. Het is de vraag of later tijdens de behandeling het effect van laropirant op de flushing nog wel van klinische betekenis is. Om het optreden van flushing te minimaliseren is dosistitratie van nicotinezuur mga van belang. Daarom is onduidelijk of er wel een verschil is in flushing als nicotinezuur mga wordt getitreerd volgens het geregistreerde doseringsadvies. Aan de andere kant treden er met nicotinezuur mga/laropirant iets meer gastro-intestinale bijwerkingen op, evenals verhoogde leverenzym- en creatinekinasewaarden. Verder brengt de combinatie met de NCE laropirant onbekende risico's met zich mee van onbekende bijwerkingen bij gebruik op de lange termijn.

De ervaring is beperkter dan met nicotinezuur mga. Er zijn in onderzoek geen grote verschillen in toepasbaarheid naar voren gekomen. Nicotinezuur mga/laropirant heeft een groter gebruiksgemak.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van dislipidemie en hypercholesterolemie heeft nicotinezuur mga/laropirant een therapeutische waarde vergelijkbaar met nicotinezuur mga.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Nicotinezuur mga/laropirant.
<i>Samenstelling</i>	Tablet met gereguleerde afgifte. Per tablet: nicotinezuur mga 1000 mg en laropirant 20 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	In combinatie met HMG-CoA-remmer bij een gecombineerde gemengde dislipidemie (gekenmerkt door verhoogde concentraties LDL-cholesterol en triglyceriden en een laag HDL-cholesterol) of een primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie, indien een HMG-CoA-remmer alleen onvoldoende is. Monotherapie alleen toepassen indien HMG-CoA-remmers ongeschikt worden geacht of niet worden verdragen. Dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies) moeten tijdens behandeling worden overwogen.
<i>Dosering</i>	Beginndosering 1 tablet per dag; na 4 weken titreren naar onderhoudsdosering van 2 tabletten 1x/dag.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Nicotinezuur (wateroplosbaar vitamine B7) verlaagt de bloedspiegels van triglyceriden, LDL (cholesterol),

	<p>totaalcholesterol, VLDL, apolipoproteïne B en lipoproteïne-A en verhoogt die van het HDL. Het veroorzaakt een verschuiving van kleine, dichte (meest atherogene) LDL partikels naar grotere LDL-partikels. Nicotinezuur verhoogt ook de HDL2-subfractie in sterkere mate dan de HDL3-subfractie, waardoor de HDL2: HDL3-ratio toeneemt, wat gepaard gaat met een verlaging van het risico op cardiovasculaire ziekten. De door nicotinezuur geïnduceerde flushing wordt gemedieerd door de afgifte van prostaglandine D2 in de huid. Laropirant is een prostaglandine D2(subtype1)-antagonist en onderdrukt deze flushing. Het heeft geen effect op het lipidenspectrum. Laropirant heeft ook affiniteit voor de tromboxaan A2-receptor maar therapeutische doses hadden geen klinisch relevant effect op de trombocytenuitstrooming.</p>
Bijzonderheden	

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

Indicatie I: gecombineerde hyperlipidemie/dislipidemie. Bij deze afwijking is zowel teveel VLDL als LDL in de circulatie aanwezig, waardoor het totaalcholesterolgehalte- en triglyceridgehalte verhoogd is en het HDL verlaagd. Hart en vaatziekten (HVZ), hypertensie, insulineresistentie en een overmaat aan visceraal vet komen frequent voor.

Indicatie II: primaire hypercholesterolemie. Het risico van HVZ is verhoogd naarmate de totale cholesterol- en LDL-cholesterolconcentratie in het serum hoger is. Een stijging van 10% in de totaal-cholesterolconcentratie gaat gepaard met een circa 20% meer kans op HVZ. Hoge concentraties HDL-cholesterol worden daarentegen als gunstig beschouwd: hoe hoger het HDL-cholesterol, hoe kleiner het risico. **Familiaire hypercholesterolemie FH**, heterozygote vorm: frequentie 1:400 is een autosomaal dominant overervende aandoening. Door een mutatie in het LDL-receptorgen is het LDL-cholesterol sterk verhoogd (totaal-cholesterolgehalte: 7-16 mmol/l). Een belangrijk kenmerk van deze aandoening is het overlijden ten gevolge van HVZ op relatief jonge leeftijd. De levensverwachting is met 10-20 jaar afgenomen. Omdat vanaf jongere leeftijd een te hoge serumcholesterolconcentratie bestaat is het cardiovasculaire risico hoger dan bij personen met een vergelijkbare hoge cholesterolwaarde zonder FH. Lichamelijke kenmerken zoals peesxanthomen, arcus corneae en xanthelasmata kunnen optreden.

Behandeling¹

Gecombineerde hyperlipidemie.

- 1^e keus: een HMG-CoA-remmer (statine).
- 2^e keus: Fibraten, als gemfibrozil en bezafibraat en ciprofibraat. Deze middelen worden voornamelijk gebruikt wanneer hypertriglyceridemie op de voorgrond staat of indien sprake is van een gecombineerde hyperlipidemie (hypercholesterolemie plus hypertriglyceridemie).
- 3^e keus: Acipimox, voornamelijk bij gecombineerde hyperlipidemie. Nicotinezuur in combinatie met een statine is een alternatief voor acipimox indien fibraten onvoldoende effectief of niet toepasbaar zijn.

Dyslipidemie bij primaire hypercholesterolemie.

Op grond van observationele studies wordt algemeen aangenomen dat behandeling van personen met een verhoogde cholesterolconcentratie dit risico sterk reduceert.

In het NHG standpunt FH² worden deze patiënten onafhankelijk van hun verdere risicoprofiel, beschouwd als hoogrisicopatiënt en in overeenstemming met de richtlijn 'Cardiovasculair risico management'³ worden dezelfde streefwaarden gehanteerd als bij andere groepen hoogrisicopatiënten: een LDL-cholesterolwaarde < 2,5 mmol/l, overeenkomend met een

totaalcholesterolwaarde < 4,5 mmol/l. Met medicamenteuze (combinatie)therapie is het mogelijk de LDL-cholesterolconcentratie met 50-60% te reduceren. Uit de grote gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie bij niet-FH-patiënten tot waarden van 1,8 mmol/l effectief is ten aanzien van klinische uitkomsten. In de praktijk zijn deze lage waarden bij FH-patiënten vaak niet haalbaar en moet genoeg worden genomen met de maximaal haalbare verlaging.

- 1e keus: een HMG-CoA-remmer (statine) in optimale dosering.
- 2e keus: combinatietherapie van een statine met een cholesterolabsorptieremmer (ezetimibe) of een galzuurbindende hars (colesevelam).
- 3e keus: combinatietherapie van een statine met nicotinezuur

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Het combinatiepreparaat nicotinezuur mga/laropiprant is geregistreerd voor dezelfde indicatie als nicotinezuur. Bij beide indicaties is nicotinezuur een middel van derde keus. Nicotinezuur wordt weinig gebruikt vanwege ongunstige bijwerkingen als flushing (warmte, roodheid, jeuk en/of tintelingen), verminderde glucosetolerantie en leverbeschadiging. Dosisafhankelijke flushing van gezicht en lichaam komt bij meer dan 90% van de patiënten voor die nicotinezuur gebruiken. Toediening als gereguleerde afgifte vermindert deze bijwerking enigszins. De toevoeging van laropiprant in het combinatiepreparaat onderdrukt de flushing. De vergelijkende behandeling voor beide indicaties is daarom in eerste instantie nicotinezuur mga.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line en Cochrane op 11 januari 2010. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ("MK-0524"[Substance Name] OR "MK-0524"[All Fields] OR "laropiprant"[All Fields]) AND (("niacin"[MeSH Terms] OR "niacin"[All Fields]) OR ("nicotinic acids"[MeSH Terms] OR ("nicotinic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "nicotinic acids"[All Fields] OR ("nicotinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "nicotinic acid"[All Fields] OR "niacin"[MeSH Terms] OR "niacin"[All Fields] OR ("nicotinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]))) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp]). Daarbij zijn 2 onderzoeken gevonden, die niet waren opgenomen in het dossier: Kush D, 2009a en Kush, 2009b.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van nicotinezuur/laropirant is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Criteria

In de pivotal onderzoeken waren de primaire eindpunten voor werkzaamheid de effecten op lipiden en/of de mate en frequentie van flushing.

A. Voor de effecten op lipiden is vermindering van de LDL-cholesterolconcentratie een geaccepteerd primair eindpunt.

B. Voor het kwantificeren van flushing is de Flushing Symptom Questionnaire (FSQ)⁴ gebruikt. Deze wordt door de patiënt als een elektronisch dagboek bijgehouden en is gevalideerd voor nicotinezuur⁵. Een onderdeel van de FSQ is de Global Flushing Severity Score (GFSS), hierop wordt de ernst van de flushing gescoord op een schaal van 0 (geen) tot 10 (extreem). In de verschillende klinische studies zijn de volgende eindpunten gebruikt:

- Acute flushing werd bepaald als de gemiddeld meest ernstige GFSS en percentage GFSS ≥ 4 gemeten in de eerste week.
- Chronische flushing werd bepaald als het aantal dagen/week met GFSS ≥ 4 , gemiddelde percentage patiënten met meer dan 1 dag met GFSS ≥ 4 en het percentage patiënten zonder GFSS ≥ 4 .

van belang is dat de verbetering van de therapietrouw op de langere termijn naar voren moet komen als een verbetering van de gemeten werkzaamheid ten aanzien van de lipiden.

Klinische studies

Tabel 1. Klinische studies met nicotinezuur/laropirant⁶

Studie, duur	Pivo-tal	Onder-zoeksoepzet	studiepopulatie	Primaire uitkomst
P020, Maccubbin, 2008⁷, 24 weken, 18-85 jaar	x	Dubbelblind RCT fase III	-Inclusie: Primaire hypercholesterolemie (67%) of gemengde hyperlipidemie (33%) - Insluitcriteria waren een TG ≤ 350 mg/dl (3,96 mmol/l) en een LDL-cholesterol ≤ 190 mg/dl (4,92 mmol/l) of lager afhankelijk van de hoogte van het risicoprofiel en comorbiditeit. -30% was 65 jaar of ouder. -67% gebruikte voor de start van de studie al statinen. -De baseline LDL was 114 mg/dl.	-lipiden % \downarrow LDL-cholesterol in week 12/14 -acute flushing, max GFSS (geen mild, matig) gedurende 1e week
P022, Gleim, 2009⁸, 12 weken, 18-85 jaar	x	Dubbelblind RCT fase III vloeibare formulering	Primaire hypercholesterolemie (73-77%) of gemengde hyperlipidemie(23-27%) -Insluitcriteria waren een TG ≤ 350 mg/dl en een LDL-cholesterol 130-190 mg/dl (3,37-4,92 mmol/l) afhankelijk van de hoogte van het risicoprofiel. -30% was 65 jaar of ouder. - De baseline LDL was gemidd 151 mg/dl.	-lipiden, % \downarrow LDL-cholesterol in week 12-24
P023, 10 weken 18-75	x	Dubbelblind RCT fase III	Primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie -Insluitcriteria waren een TG ≤ 350 mg/dl en een LDL-cholesterol 130-190 mg/dl mmol afhankelijk van de hoogte van het risicoprofiel. -15% was 65 jaar of ouder. - De baseline LDL was gemidd 118 mg/dl.	-acute flushing, max GFSS (geen, mild, matig) gedurende 1e week na een 5 -daagse drugholiday

P054, Maccubbin⁹, 2009, 16 weken, 18-80 jaar	x	Dubbelblind RCT fase III	-Primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie -Insluitcriteria waren een TG \leq 350 mg/dl en een LDL-cholesterol <130mg/dl of <160mg/dl afhankelijk van de hoogte van het risicoprofiel. -25% was 65 jaar of ouder. -Baseline LDL was 111 mg/dl.	-aantal dagen/week met GFSS \geq 4 (=matig of meer) gedurende behandelperiode
Kush¹⁰, 2009a 12 weken, Azië, 18-70 jaar		Dubbelblind RCT fase III	-Primaire hypercholesterolemie (52%) of gemengde hyperlipidemie (48%) - Insluitcriteria waren een TG \leq 350 mg/dl en een LDL-cholesterol \leq 190 mg/dl (4,92 mmol/l) of lager afhankelijk van de hoogte van het risicoprofiel, aanwezigheid van diabetes of statinegebruik.	- lipiden % \downarrow ↑ LDL-cholesterol in week 12
Kush¹¹, 2009b 1 week, Azië, 18-70 jaar		Dubbelblind RCT fase III	-Dyslipidemie -5-10% was 65 jaar of ouder. -Baseline LDL is niet gegeven.	-acute flushing, max GFSS (geen, mild, matig tot extreem) gedurende 1e week

Tabel 2. Studies met nicotinezuur mga + laropirant niet betrokken in beoordeling

			Reden verwerpen
Lai, 2007¹², 1-3 dagen		Dubbelblind RCT fase II	Proef of concept studie bij gezonde vrijwilligers
P011, P033 Paolini, 2008¹³, 10 resp 8 weken		Dubbelblind RCT fase II	Gebruik van een andere dosering laropirant, en niet in een vaste combinatie. In het eerste deel van de studie werd 150 mg/dag gedurende 9 weken cross over vergeleken met placebo. In het 2 ^e deel van de studie is het effect van diverse doses laropirant 18,75 mg, 37,5, 75 of 150 mg onderzocht als het werd toegevoegd aan 1g nicotinezuur mga; na 4 weken werden de doseringen verdubbeld. Alleen de gepoolde resultaten worden weergegeven

A. Effect op lipiden

Het effect op de lipiden is onderzocht in 3 gepubliceerde gerandomiseerde klinische studies; zie tabel 3.

Tabel 3. Resultaten op lipide parameters van RCT's met nicotinezuur mga/laropirant

Studie, duur	Geneesmiddel (g/dag)	N	% \downarrow ↑ LDL-cholesterol in week 12-24, resp 0-12	% \downarrow ↑ HDL-cholesterol	% \downarrow ↑ TG
P020, Maccubbin, 2008, 24 weken	nicotinezuur mga/laropirant (1-2)	696	-19*	19*	-22*
	nicotinezuur mga (1-2)	543	-18	20	-22
	placebo	257	-0,5	-1	4
P022, Gleim, 2009, 12 weken	nicotinezuur mga/laropirant 1-2	160	-17	23	-22
	nicotinezuur mga/laropirant 1-2 + sim	520	-48 ^{*,**}	28 ^{*,**}	-33 ^{*,**}
	Simvastatine 20, 40 mg	565	-37	6	-15
Kush,2009a, 12 weken	nicotinezuur mga/laropirant 2	322	-10*	19*	-26*
	placebo	324	4	3	-1

- geen gegevens

*p< 0.001 t.o.v. placebo ; *p<0.001 t.o.v. simvastatine monotherapie; ** p<0,05 t.o.v. nicotinezuur mga/laropirant

In studies van **Maccubbin, 2008**, **Gleim, 2009** en **Kush, 2009a** was de begin dosering nicotinezuur 1g/laropirant 20 mg en van nicotinezuur 1g; vervolgens werd de dosering van beide preparaten na 4 weken verdubbeld. In de studies werd de behandeling deels gegeven als monotherapie en deels in combinatie met een statine. De waargenomen behandel effecten op lipiden waren onafhankelijk van leeftijd of gecombineerd gebruik met statinen.

In de studie van **Gleim, 2009** werd nicotinezuur mga/laropirant in combinatie met simvastatine 10, 20, en 40 mg vergeleken met nicotinezuur mga/laropirant en monotherapie met simvastatine 10, 20 en 40 mg. In tabel 3 zijn alleen de cumulatieve resultaten met simvastatinedoses 20 en 40 mg weergegeven.

B. Effect op flushing

Zie onder bijwerkingen

Discussie:

De combinatie nicotinezuur mga/laropirant is alleen onderzocht in kortdurend onderzoek tot 24 weken. Met betrekking tot het effect op de lipiden was nicotinezuur mga/laropirant statistisch significant werkzamer dan placebo gemeten op LDL-cholesterol en andere belangrijke lipiden parameters. Combinatie van simvastatine met nicotinezuur mga/laropirant leidt tot een statistisch significante verdere daling van het LDL-cholesterol zowel ten opzichte van alleen nicotinezuur mga/laropirant als ook ten opzichte van simvastatine monotherapie. In een direct vergelijkende studie met eenzelfde dosering nicotinezuur mga (dezelfde nicotinezuurbelasting tijdens de periode van de studie), was de werkzaamheid vergelijkbaar met nicotinezuur mga.

Conclusie:

De combinatie nicotinezuur mga/laropirant is alleen onderzocht in gepubliceerd kortdurend onderzoek tot 24 weken. Hierin was nicotinezuur mga/laropirant statistisch significant werkzamer dan placebo gemeten op LDL-cholesterol en andere belangrijke lipiden. De werkzaamheid was vergelijkbaar met die van eenzelfde dosering nicotinezuur mga.

4.b. Effectiviteit

Van nicotinezuur mga/laropirant zijn er geen gegevens over effecten op harde uitkomstmaten. De SPC¹⁴ meldt dat behandeling met nicotinezuur de kans op overlijden en cardiovasculaire voorvallen verlaagt. The Coronary Drug Project, een 5-jarig onderzoek uit 1975, laat zien dat nicotinezuur het optreden vermindert van niet-fatale, recidiverende myocardinfarcten (MI) bij mannen van 30 tot 64 jaar oud met een voorgeschiedenis van MI. Hoewel de totale mortaliteit na 5 jaar in de 2 groepen ongeveer gelijk was, waren er gedurende 15 jaar cumulatieve follow-up 11 % minder sterfgevallen in de nicotinezuurgroep dan in de placebocohort.¹⁵

Conclusie:

In tegenstelling tot nicotinezuur zijn er over de combinatie nicotinezuur mga/laropirant geen gegevens over effecten op harde uitkomstmaten als ziekte en sterfte.

4.c. Bijwerkingen

In de EPAR komt uit de gepoolde studies (020, 022, 054 en de niet gepubliceerde 1 jaars extensies studies) naar voren dat het totale percentage bijwerkingen van nicotinezuur mga/laropirant en nicotinezuur mga vergelijkbaar is, nl 63% bij beiden. Combinatie met laropirant vermindert het percentage flushing, maar doet het percentage gastro-intestinale bijwerkingen toenemen, evenals verhoogde leverenzym- en creatinekinasewaarden. Wel stakten minder patiënten voortijdig het gebruik tijdens behandeling met nicotinezuur mga/laropirant dan met nicotinezuur mga, nl 25% vs 32%. Iets meer ernstige niet-fatale bijwerkingen traden op tijdens behandeling met nicotinezuur mga/laropirant nl 0,3% vergeleken met 0,1% tijdens gebruik van nicotinezuur mga. Dit betrof overgevoeligheidsreacties, cholecystitis, instabiele angina, presyncope en erge flushing.

Volgens de *registratietekst van nicotinezuur mga* is flushing gemeld door 88% van de patiënten in klinisch onderzoek, bij < 6% leidend tot staken van de behandeling. Het komt over het algemeen vroeg in de behandeling voor, gedurende de fase van titratie en wordt na verloop van een aantal weken beter verdragen. Slechts zelden betreft flushing een ernstige bijwerking. Verder kunnen soms veranderingen optreden van diverse laboratoriumwaarden, zoals stijging van de leverenzymen en creatinekinasespiegels¹⁶.

De *SPC van nicotinezuur mga/laropirant* meldt dat flushing bij 7,2% heeft geleid tot staken van de behandeling, vergeleken met 16,6% op nicotinezuur mga en 0,4% op placebo. <1% stak het gebruik vanwege andere specifieke bijwerkingen. Specifieke bijwerkingen van nicotinezuur mga/laropirant anders dan van nicotinezuur mga komen in klinisch onderzoek niet naar voren. In vitro kan laropirant de plaatjesaggregatie remmen; een invloed op stolling is in klinisch onderzoek echter niet naar voren gekomen.

Er zijn 4 RCT's waarin het effect van nicotinezuur mga/laropirant op het optreden van flushing als primair eindpunt is vergeleken met nicotinezuur mga; 3 daarvan zijn gepubliceerd, de 4^e studie wordt als pivotal studie besproken in de EPAR; zie tabel 4.

Tabel 4. Resultaten op flushing parameters van studies met nicotinezuur/laropirant vergeleken met nicotinezuur al dan niet in combinatie met statine

Studie, duur	Geneesmiddel (g/dag)	N	Acuut		onderhoudsbehandeling		
			gemidd,max dagelijkse GFSS gedurende 1e week	GFSS \geq 4 gedurende 1e week (%)	aantal dagen/week met GFSS \geq 4	Gemidd >1 dag/week een GFSS \geq 4 (%)	Percentage zonder episode met GFSS \geq 4
					in week 24	gedurende week 2-24	
P020, Maccubbin, 2008, 24 weken	nicotinezuur /laropirant (1-)2	800	2,5*	31*	0,2	14	-
	nicotinezuur mga (1-)2	543	4,3	56	0,7	36	
	placebo	270			0,2	2	
P023 10 weken	DH + nicotinez./laropirant 2	312	**	30**	-	-	-
	DH+ nicotinezuur mga 2	325		41			
	Nicotinez. mga/laropirant 2	57		18			
					Gedurende week 1-16		
P054, Maccubbin, 2009, 16 weken	nicotinezuur/laropirant 1-2	726	-	-	0,2	17	47
	nicotinezuur mga 0,5-2	729			0,7	27	22
Kush, 2009b 1 week	nicotinezuur mga/laropirant 1	132	*	24*	-	-	-
	nicotinezuur mga 1	134		50			
	placebo	66		12			

- geen gegevens DH= drugholiday van 5 dagen

*p< 0.001 t.o.v. nicotinezuur mga ; *p<0.001 t.o.v. nicotinezuur mga; ** p \leq 0,005 t.o.v. nicotinezuur mga

- In de studie van **Maccubbin, 2008** was de gemiddelde maximale dagelijkse flushing en het percentage met tenminste matige flushing (CFSS \geq 4) in de acute fase (eerste week) statistisch significant kleiner in de nicotinezuur mga/laropirant groep dan in de groep die nicotinezuur mga gebruikte. Omgekeerd had 69% geen tot milde flushing (GFSS=0-3) in de 1^e week tijdens gebruik van nicotinezuur mga/laropirant vs 44% in de groep op nicotinezuur en 94% op placebo. Staken van de behandeling door flushing trad met name op gedurende de eerste 12 weken van deze studie.
- In studie **P023** was de begin dosering van nicotinezuur mga 1g/laropirant 20 mg en van nicotinezuur mga 1g gedurende 4 weken, vervolgens werd van beide preparaten de dosering verdubbeld. Na totaal 8 weken behandeling kreeg 90% van de patiënten een drugholiday van 5 dagen. De patiënten met de drugholiday werden vervolgens dubbelblind overgezet op óf nicotinezuur mga/laropirant 2 g of nicotinezuur mga 2g gedurende 1 week. Een controlegroep had geen drugholiday gehad en bleef nicotinezuur mga/laropirant 2 g gedurende 10 weken gebruiken. De gemiddelde maximale dagelijkse flushing en het percentage met tenminste matige flushing (CFSS \geq 4) in de acute fase (eerste week) was statistisch significant geringer in de nicotinezuur mga/laropirant groep dan in de groep met nicotinezuur mga. De waarden voor de gemiddelde maximale dagelijkse flushing worden echter niet gegeven; het verschil in de gemiddelden was beperkt, nl. -0,6. Vanwege de korte follow-up konden geen betrouwbare waarden over voortijdig staken van de behandeling worden verkregen.
- In de studie van **Maccubbin, 2009** was zowel de dosering in het begin als de titratie van nicotinezuur mga in de beide actieve armen verschillend. Nicotinezuur mga/laropirant werd gedoseerd volgens de geregistreerde dosering; nicotinezuur mga werd gestart in een dosering van 500 mg /dag waarna deze elke 4 weken met 500 mg werd verhoogd totdat deze pas na 12 weken op de onderhoudsdosering van 2 g zat.
- In de studie van **Kush, 2009b** is alleen gekeken naar de acute verschillen tussen nicotinezuur mga/laropirant en nicotinezuur mga op flushing in de eerste week. De waarden voor de gemiddelde maximale dagelijkse flushing worden niet gegeven.

Tabel 5: Bijwerkingen van studies met nicotinezuur mga/laropirant vergeleken met nicotinezuur al dan niet in combinatie met statine

Studie, duur		Flushing (%)	Andere verschillen in bijw
P020, Maccubbin, 2008, 24 weken	nicotinezuur/laropirant (1-)-2	8	Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen: 31 vs 35 vs 17 T<N>pl Tussen T en N geen opvallende verschillen
	nicotinezuur mga (1-)-2	15	
	placebo	2	
P054, Maccubbin, 2009, 16 weken	nicotinezuur/laropirant 1-2	14	Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen: 34 vs 43% T<N Verslechtering van diabetes: 21 vs 10% T>N
	nicotinezuur mga 0,5-2	29	
Kush, 2009b, 1 week	nicotinezuur mga/laropirant 1	10	Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen: 27 vs 45% vs 20% T<N>pl Afwijking van lab.waarden: 8 vs 4% T>N
	nicotinezuur mga 1	25	
	placebo	-	

T=nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) N=nicotinezuur mga pl=placebo

Tabel 6: Voortijdig staken van gebruik in studies met nicotinezuur mga/laropirant vergeleken met nicotinezuur mga al dan niet in combinatie met statine

Studie, duur	Geneesmiddel (g/dag)	N	Voortijdig staken van gebruik (%)	Voortijdig cumulatief staken van gebruik door flushing (%)
P020, Maccubbin, 2008, 24 weken	nicotinezuur /laropirant (1-)-2	798	29	10*
	nicotinezuur mga (1-)-2	541	36	22
	placebo	270	12	0,7
P054, Maccubbin, 2009, 16 weken	nicotinezuur/laropirant 1-2	650	27	7#
	nicotinezuur mga 0,5-2	650	28	12
Kush, 2009b, 1 week	nicotinezuur mga/laropirant 1	132	-	1*
	nicotinezuur mga 1	134		4
	placebo	66		-

- geen gegevens

*p< 0.001 t.o.v. nicotinezuur mga ; #p=0.002 t.o.v. nicotinezuur mga; ** p≤0,05 t.o.v. placebo

T=nicotinezuur mga/laropirant (Tredaptive®) N=nicotinezuur mga pl=placebo

Discussie:

- Een probleem bij het beoordelen van het effect op het optreden van flushing ten opzichte van de vergelijkende behandeling is dat in geen van de studies nicotinezuur mga is getitreerd volgens het geregistreerde doseringsadvies. Volgens het geregistreerde dosisadvies van nicotinezuur mga¹⁷ is de startdosering 375 mg/dag en komt men op zijn vroegst na 12 weken uit op 2 g/dag. In de meeste vergelijkende studies met nicotinezuur mga/laropirant (Maccubbin, 2008; Kush, 2009b, P023) is voor nicotinezuur mga het veel snellere titratieschema van nicotinezuur mga/laropirant aangehouden met een startdosering van 1 g, die na 4 weken werd verdubbeld. Een vergelijking met de gekozen vergelijkende behandeling is daardoor niet mogelijk.
- Alleen in de studie van **Maccubbin, 2009** was zowel het doseringsverloop in het begin als de titratie van nicotinezuur mga in de beide actieve armen verschillend. Hierdoor is in deze studie de gemiddelde dosering nicotinezuur mga in de arm met nicotinezuur mga/laropirant hoger dan in de arm met nicotinezuur mga. Aan de andere kant volgde het titratieschema evenmin het in Nederland geregistreerde doseringsadvies van nicotinezuur mga. Verder was het alleen in deze studie toegestaan om een half uur vóór medicatie- inname aspirine of NSAIDs te nemen om de kans op flushing te verminderen. Doordat in de arm met nicotinezuur mga monotherapie er 2x zoveel aspirine/NSAIDs werd genomen als in de arm met nicotinezuur mga/laropirant (22 vs 11%) zijn de uitkomsten in deze studie niet meer te vergelijken met die van de andere studies. In de andere studies was het gebruik van meer dan 80 mg acetylsalicylzuur of gebruik van NSAID's een exclusiecriteria.
- In de EPAR wordt de klinische relevantie en de noodzaak tot een langdurige toevoeging van laropirant betwijfeld omdat 83% van de gebruikers van nicotinezuur mga/laropirant en 72% van de nicotinezuurgebruikers maar 1 dag/week of minder last hadden van een matige

- of ergere flushing. Bovendien stakten in de studie van **Maccubbin, 2008** na week 16 amper nog patiënten de behandeling.
- Vanuit de SPC-teksten van nicotinezuur mga/laropirant en nicotinezuur mga worden voor nicotinezuur mga verschillende waarden voor het percentage staken van de behandeling ten gevolge van flushing gemeld, nl resp. 16,6 en < 6 %. Dit kan mogelijk worden toegeschreven aan de veel snellere titratie en de hogere startdosering van nicotinezuur mga in de studies met nicotinezuur mga/laropirant.
 - In de studie van **Kush, 2009b** is de incidentie van staken door aan de behandeling toe te schrijven bijwerkingen in de groep op nicotinezuur mga/laropirant vergeleken met die op nicotinezuur mga vergelijkbaar.
 - Hoewel er gedurende de 16 weken gebruik in de studie van **Maccubbin, 2009** meer patiënten het gebruik stakten vanwege flushing, waren er in deze studie (in tegenstelling tot in de studie van Maccubbin, 2008) geen verschillen in overall voortijdig staken van gebruik; in de nicotinezuur mga/laropirant-groep stakten nl. meer patiënten het gebruik vanwege andere bijwerkingen (zowel klinisch als door laboratoriumwaarden). In de studie van **Maccubbin, 2008** was er daarentegen wel verschil in overall voortijdig staken van gebruik.
 - De studies zijn van te korte duur om verder iets over het veiligheidsprofiel van laropirant te kunnen zeggen. Rekening moet worden gehouden met onbekende bijwerkingen die op de lange termijn kunnen optreden.

Conclusie:

Vergeleken met een snelle dosistitratie van nicotinezuur mga, geeft nicotinezuur mga/laropirant aanmerkelijk minder flushing bij de start van de behandeling. Het is de vraag of later tijdens de behandeling het effect van laropirant op de flushing nog wel van klinische betekenis is. Om het optreden van flushing te minimaliseren is dosistitratie van nicotinezuur mga van belang. Daarom is onduidelijk of er wel een verschil is in flushing als nicotinezuur mga wordt getitreerd volgens het geregistreerde doseringsadvies. Aan de andere kant treden er met nicotinezuur mga/laropirant iets meer gastro-intestinale bijwerkingen op, evenals verhoogde leverenzym- en creatinekinasewaarden. Verder brengt de combinatie met de NCE laropirant onbekende risico's met zich mee van onbekende bijwerkingen bij gebruik op de lange termijn.

4.d. Kwaliteit van leven

De uitkomst op de kwaliteit van leven is niet op een daarvoor geschikte schaal gemeten.

4.e. Ervaring

Met nicotinezuur bestaat al meer dan 50 jaar ervaring bij dislipidemie. De ervaring met laropirant is beperkt tot de klinische studies. Nicotinezuur mga/laropirant werd goedgekeurd door de EMEA op 3 juli 2008; de ervaring is beperkt.

Conclusie:

De ervaring is beperkter dan met nicotinezuur mga.

4.f. Toepasbaarheid

Contra-indicaties: net als bij nicotinezuur mga: Actieve ulcus pepticum. Leverfunctiestoornis. Arteriële bloeding.

Zwangerschap/Lactatie: net als bij nicotinezuur mga: Gebruik ontraden.

Leeftijd < 18 jaar: Net als bij nicotinezuur mga: De veiligheid en de werkzaamheid is niet vastgesteld

Interacties: nicotinezuur mga/laropirant heeft vanwege laropirant enkele extra interacties: Laropirant is een lichte tot matige remmer van uridinedifosfaat-glucuronosyltransferases 2B4 en 2B7, die betrokken zijn bij glucuronideringsreacties; met geneesmiddelen die hierdoor worden gemetaboliseerd zoals zidovudine is voorzichtigheid geboden. Laropirant kan de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van midazolam verdubbelen; rekening moet worden gehouden met toename van het sederende effect van midazolam. Bij Chinese patiënten is een hogere incidentie van myopathie gevonden dan verwacht bij gelijktijdig gebruik van nicotinezuur mga/laropirant en simvastatine 40 mg. Daarom moet men voorzichtig zijn als Chinese patiënten gelijktijdig met nicotinezuur mga/laropirant en simvastatine worden behandeld (vooral als de dosis simvastatine 40 mg of hoger is). Het is niet bekend of er ook een verhoogd risico op myopathie is bij andere Aziatische patiënten die met deze combinatie worden behandeld.

Ouderen: Net als bij nicotinezuur mga: de dosering hoeft niet te worden aangepast.

Verminderde nierfunctie: Er is geen ervaring met nicotinezuur mga/laropirant. Patiënten met verminderde nierfunctie waren uitgesloten van fase II en III studies.

Andere beperkende factoren: Net als bij nicotinezuur mga: De leverfunctie vóór de behandeling controleren en daarna periodiek. Bij gecombineerd gebruik met HMG-CoA-reductaseremmers de CPK-spiegel en kaliumspiegel bepalen bij onverklaarde spierklachten en in geval van predisponerende factoren voor rabdomyolyse (nl. nierfunctiestoornis, hypothyreoïdie, overmatig alcoholgebruik, leeftijd > 70 jaar, erfelijke spieraandoeningen persoonlijk of familiair, eerder voorgekomen spiertoxiciteit bij gebruik van fibraten of HMG-CoA-reductaseremmers). Bij (potentiële) diabetespatiënten het bloedglucosegehalte controleren en bij jicht in de anamnese de serumurinezuurspiegels.

Discussie:

De toepasbaarheid is in grote lijnen vergelijkbaar met nicotinezuur. Nicotinezuur mga/laropirant kan iets meer interacties geven dan nicotinezuur mga. De regelmatige controle van de leverfunctie bij behandeling met nicotinezuur is een beperkende factor voor toepassing. Deze beperking geldt zowel voor nicotinezuur mga/laropirant als nicotinezuur mga.

Conclusie:

Er zijn in onderzoek geen grote verschillen in toepasbaarheid naar voren gekomen.

4.g. Gebruiksgemak

De titratie van nicotinezuur mga tot een dosering van 2g/dag duurt ten minste 3 maanden, terwijl met nicotinezuur mga/laropirant de onderhoudsdosering in 4 weken wordt bereikt. Beide preparaten worden eenmaal daags gedoseerd.

Discussie:

De regelmatige controle van de leverfunctie bij behandeling met nicotinezuur is een belasting voor de patiënt. Dit geldt zowel voor nicotinezuur mga/laropirant als nicotinezuur mga. Het voordeel van nicotinezuur mga/laropirant is dat men sneller en eenvoudiger kan titreren dan met nicotinezuur mga.

Conclusie:

Nicotinezuur mga/laropirant heeft een groter gebruiksgemak.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De prijs van 1 verpakking van 56 tabletten(= voor 1 maand) nicotinezuur mga/laropirant is €33,60 euro AIP. De AIP van nicotinezuur mga is € 27,73 voor een verpakking van 56 x 1000 mg; een verpakking bevat 28 DDD van 2000mg. Zie tabel 7 voor een overzicht van de verwachte kosten per patiënt per jaar.

Tabel 7: Kosten per patiënt per jaar

	AIP	vergoedings-prijs ¹	DDD per verpakking	prijs per DDD	DDD per patiënt per jaar	Kosten per patiënt per jaar
nicotinezuur	€ 27,73	€ 34,17	28	€ 1,22	122	€ 149,44
nicotinezuur / laropirant	€ 33,60	€ 39,86	28	€ 1,42	122	€ 174,34
verschil	€ 5,87	€ 5,69		€ 0,20		€ 24,89

Conclusie:

Nicotinezuur mga/laropirant is iets duurder.

¹incl-8,53% clawback; € 7,28 gemiddelde receptregelvergoeding en 6% BTW

5.b. Bijzonderheden

Op 28 april 2008 heeft de FDA de combinatie afgewezen voor registratie. De achtergrond is dat de combinatie geen grote verbetering biedt ten opzichte van nicotinezuur alleen, terwijl de invoering van een nieuwe onbekende stof wel gepaard gaat met potentiële onbekende risico's.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van nicotinezuur/laropirant

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat nicotinezuur mga/laropirant ten minste gelijkwaardig is aan nicotinezuur mga en een potentieel heeft van een therapeutische meerwaarde. De toevoeging van laropirant aan nicotinezuur mga leidt tot minder ernstige flushing in de acute fase, de chronische fase en de periode na tijdelijke onderbreking van het gebruik. Een ander voordeel is dat door de snellere titratie een sneller effect op de lipidenconcentraties mogelijk is. De fabrikant claimt verder vergeleken met nicotinezuur mga een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel en toepasbaarheid en een hoger gebruiksgemak.

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

De CFH meent dat de therapeutische waarde van nicotinezuur mga/laropirant vergelijkbaar is met die van nicotinezuur mga. De toevoeging van laropirant aan nicotinezuur mga maakt een snellere titratie van nicotinezuur mogelijk en leidt verder tot een groter gebruiksgemak. Over het nut van combinatie met laropirant ter vermindering van de flushing op de lange termijn bestaat twijfel, terwijl de NCE laropirant wel gepaard gaat met risico's van onbekende bijwerkingen die bij gebruik op de lange termijn naar voren kunnen komen en er geen gegevens over harde eindpunten zijn. De voorkeur gaat daarom uit naar langzamere titratie van nicotinezuur boven gebruik van de vaste combinatie met laropirant.

7. CFH-advies

Nicotinezuur mga in combinatie met een statine is bij gecombineerde hyperlipidemie een derde keus middel als alternatief van acipimox na onvoldoende effect van optimaal gedoseerde statinen en indien fibraten onvoldoende effectief of niet toepasbaar zijn. Bij hypercholesterolemie is het in combinatie met statine een derde keus middel na combinatie van een statine met een cholesterol absorptieremmer of een galzuur bindende hars.

Het is niet aangetoond dat de vaste combinatie nicotinezuur mga/laropirant farmacotherapeutisch even goed of beter is dan nicotinezuur mga als het langzaam wordt getitreerd volgens het geregistreerde dosisadvies. De CFH wijst er op dat er over het nut van combinatie met laropirant ter vermindering van de flushing op de lange termijn twijfel bestaat. Mede gezien de beperkte ervaring met nicotinezuur mga/laropirant en omdat er geen lange termijn gegevens beschikbaar zijn, gaat de voorkeur uit naar langzamere titratie van nicotinezuur boven gebruik van de vaste combinatie met laropirant.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 maart 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk IV van het Farmacotherapeutisch Kompas.

8. Literatuur

¹ Farmacotherapeutisch Kompas 2009.

² NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. Huisarts Wet 2006; 49: 202-4.

³ CBO. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Comm., 2006.

- ⁴ Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R. Measuring flushing symptoms with extended-release niacin using the flushing symptom questionnaire results from a randomized placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pract* 62: 896-04.
- ⁵ Norquist JM, Watson Dj, Yu Q et al. Validation of a questionnaire to assess niacin-induced cutaneous flushing.
- ⁶ EMEA. EPAR Tredaptive. H-C-889. Revision 5. Published 24/02/2010.
- ⁷ Maccubbin D, Bays HE, Olsson Af et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin-laropirant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1959-70.
- ⁸ Gleim G, Ballantyne CM, Liu N et al. Efficacy and safety profile of coadministered ER niacin/laropirant and simvastatin in dyslipidaemia. *Br J Cardiol*. 2009;16:90-7.
- ⁹ Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M et al. Flushing profile of extended-release niacin/laropirant versus gradually titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;104:74-81.
- ¹⁰ Kush D, Kim H-S, Hu DY, et al. Lipid modifying efficacy of extended-release niacin/laropirant at initiation of therapy in Asian lipid clinic patients. *J Clin Lipidol*. 2009;3:179-86.
- ¹¹ Kush D, Hu DY, Ye P, et al. Flushing profile of extended-release niacin/laropirant at initiation of therapy in Asian lipid clinic patients. *Cardiology*. 2009;114(3):192-8. Epub 2009 Jul 15.
- ¹² Lai E, De Lepeleire I, Crumley TM et al. Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:849-857.
- ¹³ Paolini JF et al. Effects of laropirant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;101:625-630.
- ¹⁴ SPC Tredaptive bij Revisie 5: 25/01/2010 Tredaptive-H-C-889-II-19.
- ¹⁵ EMEA. EPAR Tredaptive. H C 889. Revision 5 - Published 24/02/2010.
- ¹⁶ Registratietekst nicotinezuur mga (Niaspan®) 10 maart 2009.
- ¹⁷ Het geregistreerde dosis advies van nicotinezuur mga: "375 mg 1x/dag gedurende eerste week. 500 mg 1x/dag gedurende tweede week. 750 mg 1x/dag gedurende derde week. 1000 mg 1x/dag (2 tabl. van 500 mg) gedurende week 4-7. Na de titratie tot 1000 mg de dosering verhogen met maximaal 500 mg per 4 weken tot 1500 mg 1x/dag of 2000 mg 1x/dag."