

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
9 november 2010

Uw kenmerk  
Farma-3033504

Datum  
8 maart 2011

Ons kenmerk  
ZA/2011024689

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 11/27: colesevelam (Cholestagel®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 november 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een herbeoordeling uit te voeren, omdat de indicatie van colesevelam (Cholestagel®) inmiddels is uitgebreid. De fabrikant stelt op basis van deze toegevoegde indicatie opname op bijlage 1B voor. U verzoekt het CVZ u hierover te adviseren.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 11/27 dat als bijlage is toegevoegd.

Colesevelam is beschikbaar als tablet, omhuld 625 mg. In maart 2010 is de indicatie als volgt uitgebreid: "primaire hypercholesterolemie (inclusief patiënten met familiale hypercholesterolemie) als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer".

Colesevelam heeft een therapeutische meerwaarde in drievoudige combinatietherapie bij patiënten met familiale hypercholesterolemie die niet de gewenste verlaging van het LDL-cholesterol bereiken met de maximaal tolereerbare dosis van een cholesterolsyntheseremmer en ezetimibe. Door toevoeging van colesevelam kan een additionele daling van het LDL cholesterolgehalte worden behaald met gemiddeld 0,6 mmol/l. Colesevelam is als enige middel in deze drievoudige combinatietherapie onderzocht.

In tweevoudige combinatietherapie met ezetimibe heeft colesevelam een therapeutische minderwaarde, aangezien de gegevens ontbreken over het effect van deze tweevoudige combinatietherapie bij patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe.

Colesevelam is op basis van de eerder beoordeelde indicaties (als monotherapie en in tweevoudige therapie met een cholesterolsyntheseremmer) als onderling vervangbaar beschouwd met colestyramine en ezetimibe (CFH-rapport (07/25).

De toepassing van colesevelam in drievoudige combinatietherapie is geïndiceerd voor een relatief kleine groep patiënten met familiale hypercholesterolemie, die niet uitkomen met een cholesterolsyntheseremmer plus ezetimibe. Op basis van het belangrijkste indicatiegebied (tweevoudige combinatietherapie met een cholesterolsyntheseremmer) is nog steeds sprake van onderlinge vervangbaarheid.

Colesevelam is op grond van bovenstaande overwegingen nog steeds onderling vervangbaar met colestyramine en ezetimibe. Het CVZ adviseert u de bestaande plaatsing van colesevelam op bijlage 1A te handhaven.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

*Rapport*

**CFH-rapport 11/27  
colesevelam (Cholestagel®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 februari 2011

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

2010140416

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 7978892

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe indicatie
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
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.6. Literatuur
3	3. Conclusie

## 1. Inleiding

In de brief van 9 november 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over Cholestagel®.

## 2. Nieuwe indicatie

### 2.a. colesevelam (Cholestagel®)

#### *Samenstelling*

Colesevelam (hydrochloride). Tabletten 625 mg.

#### *Geregistreerde indicatie*

Colesevelam is in 2007 reeds beoordeeld door de CFH voor de volgende geregistreerde indicaties:

- in combinatie met een cholesterolsyntheseremmer (statine) als ondersteunende therapie bij een dieet bij patiënten met primaire hypercholesterolemie die onvoldoende verlaging van de concentratie LDL-cholesterol verkregen met een cholesterolsyntheseremmer alleen
- als monotherapie als ondersteunende therapie bij een dieet bij patiënten met primaire hypercholesterolemie voor wie een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet goed wordt verdragen (zie CFH rapport 07/25 Cholestagel®<sup>1</sup>).

De fabrikant vraagt nu een beoordeling over de nieuwe geregistreerde indicatie:

- in combinatie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (inclusief patiënten met familiale hypercholesterolemie)

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

De fabrikant acht colesevelam niet langer onderling vervangbaar met ezetimibe en colestyramine, en stelt voor colesevelam te plaatsen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.

#### *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. Colesevelam is momenteel in het GVS opgenomen op bijlage 1A in cluster OC10ACAO tesamen met colestyramine en ezetimibe.

Voor de nieuwe indicatie dient beoordeeld te worden of colesevelam nog steeds onderling vervangbaar is met colestyramine en ezetimibe.

<b>Gelijksoortig indicatiegebied</b>	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Voor de al eerder beoordeelde indicaties is vastgesteld dat het indicatiegebied van colesevelam, colestyramine en ezetimibe gelijksoortig is (zie CFH rapport 07/25 Cholestagel®<sup>1</sup>). Colesevelam is nu geregistreerd voor een nieuwe indicatie, namelijk in combinatie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer bij patiënten met primaire hypercholesterolemie. In praktijk heeft de patiëntengroep die voor deze combinatie in aanmerking komt een relatief beperkte omvang. Op basis van het belangrijkste toepassingsgebied (tweevoudige combinatietherapie met een statine) is nog steeds sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.</p> <p><i>Conclusie:</i> Het indicatiegebied is gelijksoortig.</p>
<b>Gelijke toedieningsweg</b>	<p>Zowel colesevelam als colestyramine en ezetimibe worden oraal toegediend.</p> <p><i>Conclusie:</i> De toedieningsweg is gelijksoortig.</p>
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	<p>Colesevelam, colestyramine en ezetimibe zijn in principe bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.</p> <p><i>Conclusie:</i> De middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.</p>
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	<p>Al eerder is vastgesteld dat de invloed van colesevelam, zowel in monotherapie als in combinatie met een cholesterolsyntheseremmer, op het LDL cholesterolgehalte op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar is met colestyramine en ezetimibe. 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 (CFH rapport 07/25 Cholestagel®<sup>1</sup>).</p> <p>De toevoeging van colesevelam aan combinatietherapie van ezetimibe en een cholesterolsyntheseremmer zou alleen in aanmerking kunnen komen voor een subgroep van patiënten met familiale hypercholesterolemie die niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging behalen met combinatietherapie met ezetimibe en een cholesterolsyntheseremmer in maximaal tolereerbare dosis. Bij deze patiëntengroep geeft de toevoeging van colesevelam een extra verlaging van het LDL-cholesterolgehalte met gemiddeld 0,6 mmol/l (12%). Over het algemeen waren de bijwerkingen in deze patiëntengroep mild tot matig in intensiteit. Door het klein aantal patiënten dat de interventie kreeg, is het echter niet mogelijk om conclusies te trekken over ernstige bijwerkingen die kunnen optreden na toevoeging van colesevelam aan ezetimibe met of zonder een</p>

statine.

In 2007 heeft de CFH geconcludeerd dat m.b.t. het belangrijkste indicatiegebied (tweevoudige combinatietherapie met een statine) er geen sprake is van klinische relevante verschillen tussen colesevelam, ezetimibe en colestyramine. De uitbreiding met de nieuw geregistreerde indicatie van colesevelam verandert deze conclusie niet, omdat het de toepassing bij een subgroep van patiënten met familiale hypercholesterolemie betreft.

*Conclusie:* Er is geen sprake van klinische relevante verschillen in eigenschappen.

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

Voor de hoofdindicatie zijn colesevelam, ezetimibe en colestyramine nog steeds onderling vervangbaar (zie CFH rapport 07/25 Cholestagel®<sup>1</sup>).

#### *2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Op grond van onderlinge vervangbaarheid bij het grootste indicatiegebied, bij primaire hypercholesterolemie, in combinatie met een statine, kan colesevelam vooralsnog als onderling vervangbaar met ezetimibe en colestyramine worden beschouwd. Het kan dus opgenomen blijven op bijlage 1A in cluster OC10ACAO.

#### *2.a.6. Literatuur*

<sup>1</sup> College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport colesevelam (Cholestagel®). Diemen, 2007. Rapportnr.: 27027547. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

### **3. Conclusie**

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

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 colesevelam (Cholestagel®) bij de indicatie 'primaire hypercholesterolemie'

**Geneesmiddel.** Colesevelam (hydrochloride). Tablet, omhuld 625 mg.

**Geregistreerde indicatie.** "primaire hypercholesterolemie (inclusief patiënten met familiale hypercholesterolemie) als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer"

**Dosering.** 2500 mg tot maximaal 3750 mg per dag in 1 óf 2 doses.

**Werkingsmechanisme.** Colesevelam onderbreekt de enterohepatische kringloop van galzuren door hiermee in de darm een onoplosbaar complex te vormen. Door de toegenomen uitscheiding van galzuren wordt in de lever de omzetting van cholesterol tot galzuren bevorderd. Door de verlaging van het cholesterol wordt de aanmaak van het aantal LDL-receptoren in de lever gestimuleerd. De extra extractie van cholesterol uit het bloed door de lever verlaagt de LDL-cholesterolwaarde van het bloed.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Bij patiënten met primaire hypercholesterolemie gaf de combinatie van colesevelam met ezetimibe een extra gemiddelde verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie van 0,5 mmol/l (11%) in vergelijking met monotherapie met ezetimibe. De totale gemiddelde daling van de LDL-cholesterolwaarde van 32% die wordt behaald met ezetimibe en colesevelam komt overeen met de verwachte daling die gerealiseerd zou kunnen worden met monotherapie met een cholesterolsyntheseremmer (statine). De combinatie van ezetimibe en colesevelam komt alleen in aanmerking voor patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe. Deze groep is echter niet onderzocht.

Bij patiënten met familiale hypercholesterolemie die de LDL-cholesterol streefwaarde van < 2,5 mmol/l niet bereikten met combinatietherapie met ezetimibe en een statine (79% kreeg de maximaal tolereerbare dosis van een statine) gaf de toevoeging van colesevelam aan deze combinatietherapie een extra gemiddelde verlaging van het LDL-cholesterolgehalte van 0,6 mmol/l (12%) in vergelijking met combinatietherapie met ezetimibe en een statine.

Er is geen vergelijking mogelijk met de standaardbehandeling aangezien die er niet is voor combinatietherapie met ezetimibe. Ook voor de vergelijking met colestyramine, eveneens een galzuurbindend hars zoals colesevelam, zijn geen gegevens beschikbaar.

**Ongunstige effecten.** Toevoeging van colesevelam aan ezetimibe (al dan niet met een statine) kan het aantal gastro-intestinale bijwerkingen t.o.v. placebo verhogen. Er traden echter geen onverwachte bijwerkingen op die niet zouden kunnen voorkomen bij monotherapie. Over het algemeen waren de bijwerkingen mild tot matig in intensiteit. Door het klein aantal patiënten dat de interventie kreeg, is het echter niet mogelijk om conclusies te trekken over ernstige



bijwerkingen die kunnen optreden na toevoeging van colesevelam aan ezetimibe met of zonder een statine.

**Ervaring.** Er is voldoende ervaring met het gebruik van colesevelam en ruime ervaring met colestyramine als monotherapie en combinatietherapie. Het is echter onbekend hoeveel ervaring er is met colesevelam als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine en met colestyramine als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine.

**Toepasbaarheid.** De contra-indicaties en interacties komen grotendeels overeen tussen colesevelam en colestyramine. Mogelijk heeft colesevelam minder interacties met andere geneesmiddelen dan colestyramine. Colesevelam als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine is mogelijk breder toepasbaar dan colestyramine als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine. Het onderzoek hierna is echter beperkt, zodat geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken.

**Gebruiksgemak.** Colesevelam heeft het voordeel dat het in tegenstelling tot colestyramine tegelijkertijd met ezetimibe met of zonder een statine kan worden ingenomen. Het gebruiksgemak van colesevelam wordt echter beperkt door het grote aantal tabletten dat moet worden ingenomen.

**Eindconclusie.** Bij primaire hypercholesterolemie heeft de toevoeging van colesevelam aan ezetimibe een therapeutische minderwaarde, aangezien de gegevens ontbreken over het effect van deze tweevoudige combinatietherapie bij patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe. De toevoeging van colesevelam aan combinatietherapie met ezetimibe en een cholesterolsyntheseremmer heeft een therapeutische meerwaarde, aangezien colesevelam als enige als drievoudige combinatietherapie is onderzocht bij patiënten met familiale hypercholesterolemie waarbij niet de gewenste verlaging van het LDL-cholesterol wordt bereikt met de maximale tolereerbare dosis van een cholesterolsyntheseremmer en ezetimibe.

**Bijzonderheden.** Colesevelam is in 2007 reeds beoordeeld door de CFH voor de indicaties: primaire hypercholesterolemie als aanvulling op dieet en als combinatietherapie met een cholesterolsyntheseremmer. Indien een cholesterolsyntheseremmer alleen onvoldoende is, óf als monotherapie indien een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet goed wordt verdragen (zie CFH rapport 07/25 Cholestagel®). Het effect van monotherapie met deze middelen is echter niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht.

De fabrikant vraagt nu een beoordeling over de nieuwe geregistreerde indicatie: primaire hypercholesterolemie (inclusief patiënten met familiale hypercholesterolemie) als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Primaire hypercholesterolemie is een vetstofwisselingsstoornis. Het bestaat uit een cluster van verschillende erfelijke vormen, namelijk polygenetische hypercholesterolemie, familiale hypercholesterolemie en abnormaal apo-B100.<sup>1</sup>

**Symptomen.** Een verhoogd totale cholesterolgehalte. Bij polygenetische hypercholesterolemie is dit een onbehandelde totale cholesterolwaarde van > 6,5 mmol/l. Bij familiale hypercholesterolemie is dit meestal een onbehandelde totale cholesterolwaarde van > 8,0 mmol/l en/of LDL-cholesterolwaarde van > 5,0 mmol/l (~ tweemaal de normale waarde). Patiënten met familiale hypercholesterolemie kunnen kenmerkende cholesterolafzettingen (knobbelige verdikkingen) op sommige pezen hebben. Deze verdikkingen (xanthomen) zitten meestal op de achillespees op de hiel en op de pezen op de handrug. Zeldzaam zijn xanthomen onder de knie, op de elleboog of op de voet.

**Prevalentie/incidentie.** De prevalentie van polygenetische hypercholesterolemie is frequent, namelijk 1:20.<sup>1,2</sup> Het geschatte aantal mensen met familiale hypercholesterolemie in Nederland is 40.000<sup>3</sup> (prevalentie 1:400-500<sup>1</sup>). De andere vormen van primaire hypercholesterolemie zijn zeldzaam (≤1:1.000.000).<sup>1</sup>

**Ernst.** Bij polygenetische hypercholesterolemie is er sprake van een verhoogd en bij familiale hypercholesterolemie een veelal sterk verhoogd risico op hart en vaatziekten. Bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het risico op hart en vaatziekten verhoogd met 50% bij mannen van 50 jaar en ouder en met tenminste 30% bij vrouwen van 60 jaar en ouder.<sup>4</sup> Verder is bij patiënten met familiale hypercholesterolemie het risico hoger om te overlijden op relatief jonge leeftijd.

**Behandeling.** Bij patiënten met primaire hypercholesterolemie hebben cholesterol syntheseremmers (statinen) de voorkeur als aanvulling op het dieet.<sup>5,6</sup> Klinische onderzoeken met cholesterol syntheseremmers hebben aangetoond dat een verlaging van de LDL-cholesterolwaarde met 1 mmol/l het risico op niet-fatale myocardinfarct en coronaire dood met 21% en totale sterfte met 12% verlaagd.<sup>7</sup> Indien de maximaal tolereerbare dosis van een cholesterol syntheseremmer onvoldoende effect heeft, kan ezetimibe, colesevelam of colestyramine worden toegevoegd (CFH rapport 07/25 Cholestagel®).<sup>8,9</sup> Alleen als een cholesterol syntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet goed wordt verdragen, kan gestart worden met monotherapie met ezetimibe, colesevelam of colestyramine.<sup>8</sup> Colesevelam en ezetimibe zijn echter niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht.<sup>8</sup> Toevoeging van een fibraat komt voornamelijk in aanmerking indien er tevens sprake is van hypertriglyceridemie (gecombineerde hypercholesterolemie).<sup>8</sup> Het nicotinezuur komt alleen in aanmerking als toevoeging van een statine, indien galzuurbindende harsen onvoldoende effectief of niet toepasbaar zijn (CFH rapport 04/17 Niaspan®). Bij de behandeling van primaire hypercholesterolemie wordt er gestreefd naar een LDL-cholesterolwaarde < 2,5 mmol/l of een daling van tenminste 1,0 mmol/l.<sup>6</sup>

### *Familiaire hypercholesterolemie.*

De behandeling van patiënten met familiale hypercholesterolemie verschilt niet essentieel met die van patiënten met primaire hypercholesterolemie. Ook bij patiënten met familiale hypercholesterolemie wordt er gestreefd naar een LDL-cholesterolwaarde < 2,5 mmol/l.<sup>3</sup> Met medicamenteuze (combinatie)therapie is het over het algemeen mogelijk de LDL-cholesterolwaarde met 50-60% te verlagen, al is het in praktijk niet altijd haalbaar om de streefwaarde van een LDL-cholesterolwaarde < 2,5 mmol/l te bereiken.<sup>3</sup> Wanneer het niet lukt om voldoende cholesterol daling te bereiken kunnen krachtiger cholesterol syntheseremmers (atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine) worden voorgeschreven en/of aanvullende cholesterol verlagende therapie gegeven worden.<sup>3</sup> Volgens de 2008 European Society of Cardiology (ESC) richtlijn is bij familiale hypercholesterolemie de combinatie van een cholesterol syntheseremmer en galzuurbindende harsen een goede optie, maar is de combinatie van een cholesterol syntheseremmer en ezetimibe een effectievere en beter tolereerbare behandeling.<sup>10</sup> Bij patiënten met familiale hypercholesterolemie gaf de toevoeging van ezetimibe aan simvastatine een extra daling van het LDL-cholesterolgehalte van 17% t.o.v. monotherapie met simvastatine.<sup>11</sup> Al blijft het de vraag of deze daling van het LDL-cholesterol ook het risico op harde uitpunten verlaagt.<sup>12</sup> De combinatie van een statine en nicotinezuur kan bij patiënten met gecombineerde hypercholesterolemie worden voorgeschreven.<sup>10,12</sup> De combinatie van fibraten en statinen kan een optie zijn bij patiënten met gecombineerde hypercholesterolemie.<sup>10</sup> Een nadeel van deze combinatie is dat er een verhoogd risico is op myopathie en rhabdomyolyse in vergelijking met monotherapie een cholesterol syntheseremmer. Echter aangezien deze bijwerken zeldzaam is, geeft de ESC aan dat er geen reden is om deze combinatie niet voor te schrijven als het nodig is.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

Deze herbeoordeling gaat over een nieuwe indicatie, namelijk het gebruik van colesevelam in combinatie met ezetimibe met of zonder een statine voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie.

Voor de plaatsbepaling van toevoeging van colesevelam aan ezetimibe (tweevoudige combinatietherapie) is geen standaardtherapie beschikbaar voor de vergelijking, aangezien tweevoudige combinatietherapie met ezetimibe zonder een statine niet beschreven staat in de richtlijnen.<sup>5,6</sup> Ezetimibe monotherapie komt alleen in aanmerking als een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet goed wordt verdragen.<sup>8</sup> Ezetimibe is echter niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht.

Voor de plaatsbepaling van de toevoeging van colesevelam aan de combinatie statine met ezetimibe (drievoudige combinatietherapie) is eveneens geen standaardbehandeling beschikbaar. Drievoudige combinatietherapie wordt niet beschreven in de richtlijnen.<sup>5,6</sup>

Vergeleken zou kunnen worden met de toevoeging van colestyramine aan ezetimibe al dan niet in combinatie met een statine. Reden hiervoor is dat de galzuurbindende harsen colesevelam en colestyramine een vergelijkbare werking hebben, terwijl eerder een gelijke therapeutische waarde is vastgesteld (CFH rapport 07/25 Cholestagel<sup>®9</sup>).

### 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 10 november 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: colesevelam, colestyramine, hypercholesterolemia, humans.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig of in het Farmacotherapeutisch rapport colesevelam (CFH rapport 07/25 Cholestagel<sup>®9</sup>) besproken waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënt en Aantal</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>Kans op bias</i>
Bays, 2006 <sup>13</sup>	Gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2)	86	colesevelam + ezetimibe placebo + ezetimibe	6 weken	<i>Primair:</i> Δ % LDL-C <i>Secundair:</i> o.a. Δ gemiddelde and % HDL-C, TC, Tg, ApoB, ApoA-I	Fabrikant verleende steun bij schrijven artikel
Knopp, 2006 <sup>14</sup>	Gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2)	20	colesevelam + ezetimibe placebo + ezetimibe	12 weken	<i>Primair:</i> Δ gemiddelde and % LDL-C <i>Secundair:</i> o.a. Δ % LDL-C, HDL-C, TC, Tg, apoB	Pilot studie
Huijgen, 2010 <sup>15</sup>	Gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2)	86 <sup>a</sup>	colesevelam + ezetimibe + statine placebo + ezetimibe + statine	6 weken	<i>Primair:</i> Δ % LDL-C <i>Secundair:</i> o.a. Δ % HDL-C, TC, Tg, ApoB, ApoA-I	Meer mannen in placeboarm, fabrikant was o.a. betrokken bij analyse en publicatie artikel

<sup>a</sup> Patiënten met familiale hypercholesterolemie

Twee van de studies<sup>13,14</sup> staan al in het kort beschreven in het farmacotherapeutisch rapport colesevelam (CFH rapport 07/25 Cholestagel<sup>®9</sup>). Aangezien colesevelam toen nog niet geregistreerd was voor de toepassing met ezetimibe zijn deze studies in meer detail in dit rapport beschreven.

Twee van de studies die beschreven zijn in het CFH rapport 07/25 Cholestagel<sup>®9</sup> zijn niet in deze beoordeling meegenomen. De studie van *Xydakis et al.*<sup>16</sup> is niet meegenomen, omdat de interventie groep bestond uit een cluster van galzuurbindende harsen (colesevelam [n=33],

colestipol [n=5], en colestyramine [n=2]) en het effect van de individuele middelen niet beschreven is. De studie van *Zema et al.*<sup>17</sup> is niet meegenomen omdat 25% (n=4) van de geïncludeerde patiënten gecombineerde hypercholesterolemie hadden.

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling (gepubliceerd in 2007 en later)**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Jialal, 2009 <sup>18</sup>	Geen combinatietherapie met ezetimibe; populatie = patiënten met secundaire hypercholesterolemie
Stein, 2010 <sup>19</sup>	Geen combinatietherapie met ezetimibe; populatie = kinderen
Davidson, 2010 <sup>20</sup>	Geen combinatietherapie met ezetimibe

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report for Cholestagel <sup>21</sup>	EMA, Londen
Cardiovasculair risicomanagement 2006 <sup>5</sup>	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Cardiovasculair risicomanagement <sup>4</sup>	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice <sup>10</sup>	European Society of Cardiology, Londen

Er zijn geen gepubliceerde klinische onderzoeken beschikbaar waarin colestyramine is toegevoegd aan de combinatie ezetimibe en een statine.

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van combinatietherapie met colesevelam is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 1.a. 3a Gunstige effecten

**Uitkomstmaten.** In de EMA richtlijn voor de behandeling van hypercholesterolemie worden de volgende klinisch relevante uitkomstmaten genoemd voor lipidenverlagende middelen: vermindering van sterfte en/of sterfte door hart en vaatziekte.<sup>22</sup>

De primaire surrogaat uitkomstmaat is: verlaging van de LDL-cholesterol (LDL-C).<sup>22</sup> Secundaire surrogaat uitkomstmaten zijn: veranderingen in triglyceriden (TG), totaal-cholesterol (TC), en HDL-cholesterol (HDL-C). Andere maten, zoals apolipoproteïn-B en apolipoproteïn-A1, hoeven alleen als secundaire uitkomstmaten meegenomen worden als ze van belang zijn voor de primaire uitkomstmaat.

*Primaire hypercholesterolemie, tweevoudig combinatietherapie: colesevelam + ezetimibe*

**Tabel 4. Gunstige effecten van combinatietherapie met colesevelam in placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met primaire hypercholesterolemie, na 6<sup>13</sup> en 12<sup>14</sup> weken behandeling**

	<i>studie Bays<sup>13</sup></i>			<i>studie Knopp<sup>14</sup></i>		
	<i>colesevelam + ezetimibe<sup>a</sup> (n = 42)</i>	<i>placebo + ezetimibe<sup>b</sup> (n = 43)</i>	<i>P</i>	<i>colesevelam + ezetimibe<sup>a</sup> (n = 10)</i>	<i>placebo + ezetimibe<sup>b</sup> (n = 10)</i>	<i>P</i>
	<i>LS gemiddelde ± SE</i>	<i>LS gemiddelde ± SE</i>		<i>gemiddelde ± SD</i>	<i>gemiddelde ± SD</i>	
<b>primaire uitkomstmaat<sup>c</sup></b>						
LDL-C (mmol/l)	-1,50 ± 0,08	-0,98 ± 0,08	Geen data	-1,15 ± 0,38	-1,05 ± 0,62	0,413
LDL-C (%)	-32,3 ± 1,8	-21,4 ± 1,8	< 0,0001	-30 ± 11	-24 ± 12	0,102
<b>secundaire uitkomstmaten<sup>c</sup></b>						
LDL-C < 2,5 mmol/l (%)	19	2	0,015	Geen data	Geen data	Geen data
TG (%)	4,9 ± 30,8	-2,8 ± 21,8	0,248	36 ± 85	-19 ± 34	0,054
TC (%)	-20,3 ± 1,3	-14,4 ± 1,3	0,002	-15 ± 8	-19 ± 9	0,501
HDL-C (%)	3,4 ± 2,2	3,3 ± 2,2	0,967	5,0 ± 10	0,9 ± 12	0,413

LS = least squares; SD = standaard deviatie; SE = standaard error

<sup>a</sup> 3,8 g/dag colesevelam en 10 mg/dag ezetimibe

<sup>b</sup> 10 mg/dag ezetimibe

<sup>c</sup> De uitkomsten zijn berekend t.o.v. van de uitgangswaarden

**Evidentie.** In de studie van *Bays et al.* werden 42 patiënten (onbehandelde LDL-cholesterolwaarde  $4,5 \pm 0,1$  mmol/l) gerandomiseerd tot behandeling met colesevelam en ezetimibe en 43 patiënten (onbehandelde LDL-cholesterolwaarde  $4,5 \pm 0,1$  mmol/l) tot behandeling met placebo en ezetimibe (voor de uitkomsten zie tabel 4). Aangezien er bij één van de patiënten (interventiearm) geen lipidenwaarden gemeten waren, is deze persoon geëxcludeerd van de ITT analyse. De additie van colesevelam gaf een extra daling van het LDL-cholesterolgehalte met 11% ( $\pm 2,6\%$ ) in vergelijking met monotherapie met ezetimibe. De totale daling van 32% in de interventiearm is gelijk aan het verwachte daling op basis van monotherapie met colesevelam (-15%) en monotherapie met ezetimibe (-18%).<sup>21</sup> Van de secundaire uitkomsten was het totaal-cholesterolgehalte statistisch significant verlaagd (interventiearm vs. placeboarm  $-5,9\% \pm 1,85$ ). Er waren geen statistisch significant veranderingen m.b.t. HDL-cholesterol en triglyceriden.

In de studie van *Knopp et al.* werden 10 patiënten (onbehandelde LDL-cholesterolwaarde  $4,1 \pm 0,7$  mmol/l) gerandomiseerd tot behandeling met colesevelam en ezetimibe en 10 patiënten (onbehandelde LDL-cholesterolwaarde  $4,3 \pm 0,7$  mmol/l) tot placebo en ezetimibe. Er waren geen statistisch significant uitkomsten (zie tabel 4).

**Discussie.** In beide studies waren patiënten therapietrouw (>90% van de voorgeschreven pillen werden ingenomen). De additionele gemiddelde reductie van het LDL-cholesterolgehalte met 11% is iets minder dan de gemiddelde daling die behaald kan worden met monotherapie met ezetimibe (18%) of colesevelam (15%).<sup>21</sup>

In de studie van *Bays et al.* waren o.a. patiënten ingesloten die voor de start van de studie onbehandeld waren of met statinen behandeld werden. De gemiddelde daling van het LDL-cholesterolgehalte van 32% bij patiënten die behandeld werden met colesevelam en ezetimibe is vergelijkbaar met de verwachte daling van het LDL-cholesterolgehalte bij behandeling met een statine.<sup>13</sup> De combinatie van ezetimibe en colesevelam komt eventueel pas in aanmerking voor patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe. Deze groep is echter niet onderzocht.

In een cross-sectionele studie van *Pijlman et al.*<sup>23</sup> werd 2% van de patiënten met familiale hypercholesterolemie behandeld met ezetimibe monotherapie. Het gaat dus om een hele kleine subgroep van patiënten die de tweevoudige combinatietherapie met ezetimibe en colesevelam nodig zou kunnen hebben.

In de studie van *Knopp et al.* werden 20 patiënten ingesloten. Door het kleine aantal patiënten dat geïnccludeerd was, kunnen er verschillen in de uitgangskennmerken zijn ontstaan tussen de twee behandelgroepen. Deze verschillen zouden de resultaten beïnvloed kunnen hebben. Doordat de resultaten van de studie van *Knopp et al.* minder betrouwbaar lijken, wordt alleen de klinische relevantie van de resultaten van de studie van *Bays et al.* besproken.

Er is slechts beperkt klinisch onderzoek beschikbaar waarin colestyramine is toegevoegd aan ezetimibe. De studie van *Xydakis et al.*<sup>16</sup> was de enige studie waarin patiënten geïnccludeerd waren die met colestyramine en ezetimibe behandeld waren en het effect op de LDL-cholesterolconcentratie was bestudeerd. Omdat het effect van de individuele combinatietherapieën niet beschreven was en maar 5% van de geïnccludeerd patiënten deze combinatietherapie gebruikten, kan deze studie niet gebruikt worden voor een indirecte vergelijking.

**Extrapolatie.** De additionele gemiddelde reductie van de LDL-cholesterolwaarde van 0,5 mmol/l in de studie van *Bays et al.* zou mogelijk kunnen leiden tot een verlaging van het risico op niet-fatale myocardinfarct en coronaire dood met ~10% en totale sterfte met ~6%.<sup>7</sup> Echter deze data zijn gebaseerd op studies met statinen, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over klinische uitkomsten met monotherapie met ezetimibe en colesevelam.

In vitro studies hebben aangetoond dat toevoeging van colestyramine aan ezetimibe de absorptie van ezetimibe kan verminderen. Mogelijk kan in vivo de toevoeging van colestyramine aan ezetimibe de effectiviteit van ezetimibe verminderen. Daarom wordt aangeraden ezetimibe 1 uur voor of 4 uur na de inname van colestyramine in te nemen. Er is echter geen gepubliceerd onderzoek waarin geëvalueerd is of dit doseringsschema resulteert in de verwachte LDL-cholesterol verlaging op basis van monotherapie met ezetimibe en colestyramine.

**Conclusie.** Bij patiënten met primaire hypercholesterolemie gaf de combinatie van colesevelam met ezetimibe een extra gemiddelde verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie van 0,5 mmol/l

(11%) in vergelijking met monotherapie met ezetimibe. De totale gemiddelde daling van de LDL-cholesterolwaarde van 32% die wordt behaald met ezetimibe en colessevelam komt overeen met de verwachte daling die gerealiseerd zou kunnen worden met monotherapie met een cholesterolsyntheseremmer (statine). De combinatie van ezetimibe en colessevelam komt alleen in aanmerking voor patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlagings wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe. Deze groep is echter niet onderzocht.

*Familiaire hypercholesterolemie, drievoudige combinatietherapie: colessevelam + ezetimibe + statine*

**Tabel 5. Gunstige effecten van combinatietherapie met colessevelam in placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met familiale hypercholesterolemie, na 6 en 12 weken behandeling<sup>15</sup>**

	studie Huijgen <sup>15</sup>			studie Huijgen <sup>15</sup>		
	colessevelam + ezetimibe + statine <sup>a</sup> (n = 45) LS gemiddelde	placebo + ezetimibe + statine <sup>b</sup> (n = 41) LS gemiddelde	P	colessevelam + ezetimibe + statine <sup>a</sup> (n = 45) LS gemiddelde	placebo + ezetimibe + statine <sup>b</sup> (n = 41) LS gemiddelde	P
<b>primaire uitkomstmaat<sup>c</sup></b>						
LDL-C (%)	-11,7	6,8	< 0,001	-11,4	0,6	< 0,001
<b>secundaire uitkomstmaten<sup>c</sup></b>						
LDL-C < 2.5 mmol/l (%)	9	3	0,361	9	3	0,361
LDL-C verlagings ≥15%	33	0	< 0,001	30	8	0,012
TG (%)	16,3	4,3	0,053	14,4	11,7	0,68
TC (%)	-6,3	4,9	< 0,001	-6,6	0,7	< 0,001
HDL-C (%)	0,5	1,3	0,77	-0,2	-3,5	0,25

LS = least squares

<sup>a</sup> 3,8 g/dag colessevelam en de maximale verdraagbare dosis van ezetimibe (10 mg/dag) en een statine

<sup>b</sup> 10 mg/dag ezetimibe

<sup>c</sup> De uitkomsten zijn berekend t.o.v. van de uitgangswaarden

Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van de toevoeging van colestyramine aan de combinatie ezetimibe en statine bij patiënten met familiale hypercholesterolemie hebben onderzocht.

**Evidentie.** In de studie van Huijgen *et al.* werden patiënten met familiale hypercholesterolemie geïncludeerd die tijdens de behandeling met ezetimibe en een statine een onvoldoende cholesterolverlagings (LDL-cholesterolwaarde > 2,5 mmol/l) hadden. Bij deze groep patiënten werd het effect van toevoeging van colessevelam t.o.v. placebo aan combinatietherapie met ezetimibe en een statine onderzocht. De patiënten waren voorafgaand aan de studie gemiddeld 2,8 jaar met ezetimibe en 4,1 jaar met een statine behandeld. Achtenzestig patiënten (79%) hadden voorafgaand aan de studie de maximale verdraagbare dosis een statine gekregen (gedefinieerd op basis van de opinie van de behandelend arts).<sup>21</sup> Bij de 18 patiënten (21%) die niet maximale verdraagbare dosis van een statine kregen was de gemiddelde dosering van een statine hoger dan de gemiddelde dosering die wordt voorgeschreven aan patiënten met primaire hypercholesterolemie.<sup>21</sup> In deze studie was er geen washout periode voor de start van de behandeling met colessevelam of placebo. In totaal, werden 45 patiënten (behandelde uitgangswaarden LDL-cholesterolwaarde 3,9 ± 0,98 mmol/l) gerandomiseerd tot behandeling met colessevelam, ezetimibe en een statine en 41 patiënten (behandelde uitgangswaarden LDL-cholesterolwaarde 3,8 ± 1,05 mmol/l) tot placebo, ezetimibe en een statine (voor de uitkomsten zie tabel 5). De additie van colessevelam gaf na 12 weken een extra daling van het LDL-cholesterolgehalte met 12,0% (95% BI: 6,3-17,8%) in vergelijking met placebo. De gemiddelde absolute verlagings was 0,6 mmol/l in de interventiearm en 0,0 mmol/l in de placeboarm. Er waren wel meer patiënten in de interventiearm (n=13) dan in de placeboarm (n=3) die een LDL-cholesterol verlagings van > 15% bereikten. Van de secundaire uitkomsten was het totaal-cholesterolgehalte statistisch significant verlaagd met 7,3% (95% BI: 2,6-12,0%). Er waren geen significant veranderingen m.b.t. de HDL-cholesterolwaarde en triglyceridegehalte na 12 weken behandeling.

**Discussie.** Patiënten waren therapietrouw (> 95% van de voorgeschreven pillen werden ingenomen).

In een cross-sectionele studie van *Pijlman et al.*<sup>23</sup> hadden 79% van de Nederlandse patiënten met familiale hypercholesterolemie een LDL-cholesterolwaarde  $\geq 2,5$  mmol/l. Van deze subgroep werd 27% met de maximale dosis van een statine en ezetimibe behandeld. Er is dus een subgroep van patiënten met familiale hypercholesterolemie die ondanks maximale behandeling met een statine en ezetimibe onvoldoende verlaging van het LDL-cholesterol bereikt. Toevoeging van colesevelam als derde middel zou een extra verlaging van het LDL-cholesterol kunnen geven bij deze specifieke subgroep van patiënten.

Aangezien er geen studies gevonden zijn die de effectiviteit van de behandeling met colestyramine als toevoeging aan de combinatie van ezetimibe met statine hebben onderzocht bij patiënten met familiale hypercholesterolemie kan er geen indirecte vergelijking worden gemaakt.

**Extrapolatie.** De daling van het LDL-cholesterolgehalte met 0,6 mmol/l door toevoeging van colesevelam aan de combinatietherapie met ezetimibe en een statine zou mogelijk kunnen leiden tot een verlaging van het risico op niet-fatale myocardinfarct en coronaire dood met ~10% en totale sterfte met ~6%.<sup>7</sup> Echter deze data zijn gebaseerd op studies met statinen, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over klinische uitkomsten met monotherapie met ezetimibe en colesevelam.

**Conclusie.** Bij patiënten met familiale hypercholesterolemie die de LDL-cholesterol streefwaarde van < 2,5 mmol/l niet bereikten met combinatietherapie met ezetimibe en een statine (79% kreeg de maximaal tolereerbare dosis van een statine) gaf de toevoeging van colesevelam aan deze combinatietherapie een extra gemiddelde verlaging van het LDL-cholesterolgehalte van 0,6 mmol/l (12%) in vergelijking met combinatietherapie met ezetimibe en een statine.

### 1.b. 3b Ongunstige effecten

*Primaire hypercholesterolemie, tweevoudig combinatietherapie: colesevelam + ezetimibe*

**Tabel 6. Bijwerkingen bij tweevoudige combinatietherapie met colesevelam**<sup>13</sup>

	<i>colesevelam + ezetimibe bij patiënten met primaire hypercholesterolemie</i>	<i>placebo + ezetimibe bij patiënten met primaire hypercholesterolemie</i>
meest frequent	Gastro-intestinaal (26%) Constipatie (7%) Dyspepsie (12%)	Gastro-intestinaal (9%) Constipatie (5%) Dyspepsie (0%)
ernstig	Geen	Geen

**Evidentie.** In de studie van *Bays et al.* hadden 14 patiënten (33%) in de interventiearm en 7 patiënten (16%) in de controlearm  $\geq 1$  bijwerking die gerelateerd was aan de behandeling.<sup>13</sup> Gastro-intestinale bijwerkingen waren de meest voorkomende bijwerkingen (26% in de interventiearm en 9% in de placeboarm; P = niet vermeld). In totaal stopten 2 patiënten in de interventiearm en 0 patiënten in de placeboarm met de behandeling.

In de studie van *Knopp et al.* stopte 1 patiënt in de interventiearm (misselijkheid en uitslag) en 1 patiënt in de placeboarm (niet therapietrouw).

**Discussie.** De verwachte bijwerkingen die kunnen optreden bij monotherapie met een statine, ezetimibe of colesevelam traden ook op bij de drievoudige combinatietherapie. Er traden geen onverwachte bijwerkingen op. Echter door het klein aantal patiënten dat de interventie kreeg, kunnen er geen conclusies getrokken worden over ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij behandeling met colesevelam en ezetimibe.

De studie van *Bays et al.* is verlengd met 9 maanden (deze fase was echter nog niet afgerond toen de EMA colesevelam beoordeelde). Op basis van de toen aanwezige gepoolde veiligheidsdata concludeerde de EMA dat de geobserveerde bijwerkingen verwacht waren op basis van monotherapie met ezetimibe of colesevelam. De EMA concludeerde echter ook dat de gepoolde data geen totaal beeld gaf van de mogelijke bijwerkingen. De EMA heeft daarom gevraagd meer gegevens over de volgende bijwerkingen aan te leveren: cataract, distensie maag, tandinfectie, infecties van de urinewegen, hypertensie, hoest en positieve Romberg test.

Aangezien er geen studies gevonden zijn die de effectiviteit van de behandeling met colestyramine als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder statine hebben onderzocht bij patiënten met primaire hypercholesterolemie kan er geen indirecte vergelijking worden gemaakt.

**Conclusie.** De additie van colesevelam aan de behandeling met ezetimibe verhoogde het aantal gastro-intestinale bijwerkingen t.o.v. monotherapie met ezetimibe. Er traden echter geen onverwachte bijwerkingen op die niet zouden kunnen voorkomen bij monotherapie met ezetimibe of colesevelam. De bijwerkingen die optraden waren over het algemeen mild tot moderaat in intensiteit. Het is echter niet mogelijk om conclusies te trekken over ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij behandeling met colesevelam en ezetimibe door het kleine aantal patiënten dat de interventie kreeg.

*Familiaire hypercholesterolemie, drievoudige combinatietherapie: colesevelam + ezetimibe + statine*

**Tabel 7. Bijwerkingen bij drievoudige combinatietherapie met colesevelam<sup>15</sup>**

	<i>colesevelam + ezetimibe + statine bij patiënten met familiale hypercholesterolemie</i>	<i>placebo + ezetimibe + statine bij patiënten met familiale hypercholesterolemie</i>
meest frequent	Gastro-intestinaal (27%) Constipatie (9%)	Gastro-intestinaal (18%) Constipatie (5%)
ernstig	Geen	Geen

**Evidentie.** In de studie van *Huijgen et al.* hadden 13 patiënten (29%) in de interventiearm en 9 patiënten (23%) in de controlearm  $\geq 1$  bijwerking die gerelateerd was aan de behandeling (P = niet significant).<sup>15</sup> Gastro-intestinale bijwerkingen waren de meest voorkomende bijwerkingen (27% in de interventiearm en 18% in de placeboarm; P = niet significant). In totaal stopten drie patiënten (7%) in de interventiearm (hyperchlorhydrie [waarschijnlijk gerelateerd] en misselijkheid + duizeligheid [mogelijk gerelateerd]) en twee patiënten (5%) in de interventiearm (dyspepsie [definitief gerelateerd] en misselijkheid + myalgia [waarschijnlijk en mogelijk gerelateerd]) met de behandeling.<sup>21</sup> Één patiënt in de interventiearm stopte door een ongunstig effect die volgens de onderzoeker niet gerelateerd was aan de interventie.<sup>21</sup>

**Discussie.** De verwachte bijwerkingen die kunnen optreden bij monotherapie met een statine, ezetimibe of colesevelam traden ook op bij de drievoudige combinatietherapie. Er traden geen onverwachte bijwerkingen op. Echter door het klein aantal patiënten dat de interventie kreeg, is het niet mogelijk om conclusies te trekken over ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij behandeling met colesevelam, ezetimibe en een statine.

Aangezien er geen studies gevonden zijn die de effectiviteit van de behandeling met colestyramine als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder statine hebben onderzocht bij patiënten met familiale hypercholesterolemie kan er geen indirecte vergelijking worden gemaakt.

**Conclusie.** De geobserveerde bijwerkingen waren verwacht op basis van monotherapie met een statine, ezetimibe of colesevelam. Er was een trend dat de toevoeging van colesevelam aan ezetimibe en statine meer gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakte t.o.v. combinatietherapie met ezetimibe en een statine. Over het algemeen waren de bijwerkingen mild tot moderaat in intensiteit. Door het klein aantal patiënten dat de interventie kreeg, is het niet mogelijk om conclusies te trekken over ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij de drievoudige combinatietherapie.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 7. Ervaring met colesevelam en vergeleken behandelingen\***

	<i>Colesevelam</i>	<i>Colestyramine</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: <math>\geq 3</math> jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X <sup>a</sup>	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X <sup>a</sup>

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

<sup>a</sup>Deze data is gebaseerd op monotherapie en combinatietherapie

**Conclusie.** Er is voldoende ervaring met het gebruik van colesevelam en ruime ervaring met colestyramine als monotherapie en combinatietherapie. Het is echter onbekend hoeveel ervaring er



is met colesevelam als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine en met colestyramine als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* De contra-indicaties voor colesevelam komen grotendeels overeen met de contra-indicaties voor colestyramine, namelijk: bij obstructie van galwegen of darmen.

*Specifieke groepen:* Colesevelam wordt niet aanbevolen bij kinderen. Voor colestyramine zijn er doseringsaanbeveling gedaan voor kinderen.

Van colesevelam zijn nog geen gegevens beschikbaar of het veilig gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap. Een zeer beperkt aantal gegevens over het gebruik van colestyramine tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op een toegenomen risico van aangeboren afwijkingen.

Colestyramine kan op indicatie worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

*Interacties:* Er dient rekening mee te worden gehouden dat colesevelam, evenals de overige galzuurbindende harsen, de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen, zoals verapamil, anticoagulantia, fenytoïne, glibenclamide, ethinylestradiol of preparaten die levothyroxine bevatten, vertraagt of vermindert. Mogelijk bevat colesevelam deze eigenschappen in mindere mate t.o.v. colestyramine. Als ezetimibe en colesevelam tegelijkertijd worden ingenomen, treedt er geen interactie op. Bij combinatietherapie met ezetimibe en colestyramine wordt aanbevolen ezetimibe 1 uur voor of 4-6 uur na colestyramine in te nemen om beïnvloeding van de absorptie van ezetimibe te voorkomen.<sup>24,25</sup>

**Conclusie.** De contra-indicaties en interacties komen grotendeels overeen tussen colesevelam en colestyramine. Mogelijk heeft colesevelam minder interacties met andere geneesmiddelen dan colestyramine. Colesevelam als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine is mogelijk breder toepasbaar dan colestyramine als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een statine. Het onderzoek hierna is echter beperkt, zodat geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 8. Gebruiksgemak van [nieuwe middel] en vergeleken behandelingen**

	<i>colesevelam</i>	<i>colestyramine</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	geen verschil
toedieningsfrequentie	4 tot 6 tabletten per dag (eenmaal of tweemaal daags)	3 tot 4 sachets per dag; max. 6 (eenmaal of tweemaal daags)	mogelijk meer colesevelam tabletten per dag

Colesevelam kan worden ingenomen in 1 dosis of in 2 doses 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 ingenomen, maximaal 24 gram (=6 sachets) per dag. De smaak van het opgeloste poeder wordt als een nadeel gezien, maar de kleur een voordeel t.o.v. colesevelam.<sup>26</sup>

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat colesevelam, ezetimibe, en statine tegelijk gegeven kunnen worden. Bij combinatie van colestyramine met een statine dient de statine te worden gebruikt ten minste 1 uur voor of 4-6 uur na het gebruik van colestyramine.

**Conclusie.** Colesevelam heeft het voordeel dat het in tegenstelling tot colestyramine tegelijkertijd met ezetimibe met of zonder een statine kan worden ingenomen. Het gebruiksgemak van colesevelam wordt echter beperkt door het grote aantal tabletten dat moet worden ingenomen.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Aangezien er geen studies die het effect van de combinatie colestyramine en ezetimibe met of zonder een statine beschreven hebben, worden de gunstige en ongunstige effecten vergeleken met placebo.

#### *Primaire hypercholesterolemie:*

Bij primaire hypercholesterolemie heeft de toevoeging van colesevelam aan ezetimibe een therapeutische minderwaarde, aangezien de gegevens ontbreken over het effect van deze tweevoudige combinatietherapie bij patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe.

#### *Familiaire hypercholesterolemie:*

De toevoeging van colesevelam aan combinatietherapie met ezetimibe en een cholesterolsyntheseremmer heeft een therapeutische meerwaarde, aangezien colesevelam als enige als drievoudige combinatietherapie is onderzocht bij patiënten met familiale hypercholesterolemie waarbij niet de gewenste verlaging van het LDL-cholesterol wordt bereikt met de maximale tolereerbare dosis van een cholesterolsyntheseremmer en ezetimibe.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

“Het toevoegen van colesevelam aan een maximaal verdraagbare dosis statine plus ezetimibe bij familiale hypercholesterolemie met een LDL-cholesterolwaarde > 2,5 mmol/l heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met een maximaal verdraagbare dosis statine plus ezetimibe alleen omdat:

- Toevoegen van colesevelam zorgt voor een additionele klinische relevante verlaging van de LDL-cholesterolwaarde.
- Iedere reductie in LDL-cholesterolwaarde zorgt voor een reductie in CHZ gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.
- Toevoegen van colesevelam is de enige behandeloptie voor een substantiële groep van primaire hypercholesterolemie patiënten die met tweevoudige combinatie nog onvoldoende verlaging van de LDL-cholesterolwaarde bereiken. ”

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Bij patiënten met familiale hypercholesterolemie die de LDL-cholesterol streefwaarde van < 2,5 mmol/l niet bereikten met combinatietherapie met ezetimibe en een statine gaf de toevoeging van colesevelam aan deze combinatietherapie een extra gemiddelde verlaging van het LDL-cholesterolgehalte van 0,6 mmol/l (12%) in vergelijking met combinatietherapie met ezetimibe en een statine. Er werden geen bijwerkingen gevonden met de drievoudige combinatietherapie, die niet verwacht waren op basis van monotherapie met ezetimibe, colesevelam en een statine. Daarom heeft bij de behandeling van een subgroep van patiënten met familiale hypercholesterolemie, waarbij niet de gewenste verlaging van het LDL-cholesterol wordt bereikt met de maximale tolereerbare dosis van een statine en ezetimibe de additie van colesevelam een therapeutische meerwaarde.

## **5. Literatuur**

Zie pagina 13.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 februari 2011.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4B van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

##### Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>Colesevelam (625 mg)</i>	<i>Colestyramine (4 gr)</i>
prijs*	€131,16 (180 tabletten; 30 DDD)	€18,68 (50 sachets; 14,3 DDD)
kosten per 30 dagen	€131,16	€39,23

\*Bron: Z-index. [december, 2010.]

#### CFH-advies

##### *Oude 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; langetermijngegevens over effectiviteit en veiligheid ontbreken echter nog. Monotherapie met colesevelam komt alleen in aanmerking indien een behandeling met een statine niet geschikt wordt geacht of niet wordt verdragen. De toevoeging van colesevelam aan ezetimibe is niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht.

##### *Nieuwe 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 tweevoudige combinatiebehandelingen is nog niet aan te geven. Indien met tweevoudige combinatietherapie van een cholesterolsyntheseremmer en ezetimibe in maximaal tolereerbare dosis onvoldoende resultaat wordt behaald, kan toevoeging van colesevelam een additionele daling van het LDL cholesterolgehalte worden behaald met gemiddeld 0,6 mmol/l. Het bijwerkingen- en het interactieprofiel van colesevelam is, evenals ezetimibe, mogelijk gunstiger dan dat van colestyramine; langetermijngegevens over effectiviteit en veiligheid ontbreken echter nog. Monotherapie met colesevelam komt alleen in aanmerking indien een behandeling met een statine niet geschikt wordt geacht of niet wordt verdragen.

## 5. Literatuur

---

- <sup>1</sup> Radar DJ, Hobbs HH. Disorder of lipoprotein metabolism. In Kasper DL, Braunwald A, Fauci AS, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Ch 335. New York: McCraw-Hill, 2005.
- <sup>2</sup> Vasculaire Geneeskunde van het AMC. Richtlijn diagnostiek en behandeling hoog LDL-c. 2007. Beschikbaar via [vasculairegeneeskunde-amc.nl/sanne/Richtlijnen/LDL-protocol%201\\_1.pdf](http://vasculairegeneeskunde-amc.nl/sanne/Richtlijnen/LDL-protocol%201_1.pdf)
- <sup>3</sup> Walma EP, Visseren FLJ, Jukema JW, et al. The practice guideline 'Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia' of the Dutch Health Care Insurance Board. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150:18-23.
- <sup>4</sup> Nationale Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolemia. 2008. Beschikbaar via [www.nice.org.uk/nicemedia/Live/12048/41698/41698.doc](http://www.nice.org.uk/nicemedia/Live/12048/41698/41698.doc)
- <sup>5</sup> Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomanagement 2006. Utrecht, 2006. Beschikbaar via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).
- <sup>6</sup> Nederlandse Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomanagement. 2006 Beschikbaar via [nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/k\\_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M84\\_svk.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M84_svk.htm)
- <sup>7</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
- <sup>8</sup> College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2010. Diemen, 2009. Beschikbaar via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
- <sup>9</sup> College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport colesevelam (Cholestagel®). Diemen, 2007. Rapportnr.: 27027547. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>10</sup> Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; Suppl 2:S1-113.
- <sup>11</sup> Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358: 1431-43.
- <sup>12</sup> Dujovne CA, Williams CD, Ito MK. What Combination Therapy with a Statin, If Any, Would You Recommend? *Curr Atheroscler Rep*. 2010; in press.
- <sup>13</sup> Bays H, Rhyne J, Abby S, et al. Lipid-lowering effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2190-200.
- <sup>14</sup> Knopp RH, Tsunehara C, Retzlaff BM, et al. Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesevelam hydrochloride versus ezetimibe alone in hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Metabolism* 2006; 55: 1697-703.
- <sup>15</sup> Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010; 32: 615-25.
- <sup>16</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; 15;94:795-7.
- <sup>17</sup> Zema MJ. Colesevelam HCl and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to-treat patients with hypercholesterolemia. *Am J Ther* 2005;12:306-10.
- <sup>18</sup> Jialal I, Abby SL, Misir S, et al. Concomitant reduction in low-density lipoprotein cholesterol and glycated hemoglobin with colesevelam hydrochloride in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 255-8.
- <sup>19</sup> Stein EA, Marais AD, Szamosi T, et al. Colesevelam hydrochloride : efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010; 156: 231-6.
- <sup>20</sup> Davidson MH, Donovan JM, Misir S, et al. A 50-week extension study on the safety and efficacy of colesevelam in adults with primary hypercholesterolemia. *Am. J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 305-14.
- <sup>21</sup> European Medicine Agency. Assessment report for Cholestagel. Londen, 2010. Rapportnr.: EMEA/H/C/000512/II/0014. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>22</sup> European Medicine Agency. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders. 2004 Geraadpleegd Nov 2010 via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003235.pdf).
- <sup>23</sup> Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.
- <sup>24</sup> College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst ezetimibe (Ezetrol®). Den Haag, 2010. Beschikbaar via [db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h28626.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h28626.pdf).
- <sup>25</sup> College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst colestyramine (Questran®). Den Haag, 2005. Beschikbaar via [db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h14276.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h14276.pdf).
- <sup>26</sup> Bays HE, Maki KC, Schmitz K. Colesevelam HCl Powder for Oral Suspension versus Cholestyramine Powder for Oral Suspension: Comparison of Acceptability and Tolerability. *Endocr Pract* 2010; in press.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: **colesevelam hydrochloride (Cholestagel®)**

Aanvraag: BDG

Besproken op: 20 december 2010 en 28 februari 2011

### 20 December 2010

#### Agendapunt 13

*Colesevelam hydrochloride (Cholestagel®; 1B; enkelvoudig kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie) CFH 165/11*

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Colesevelam is in 2007 reeds beoordeeld door de CFH voor de indicaties: primaire hypercholesterolemie als aanvulling op dieet en als combinatietherapie met een cholesterolsyntheseremmer (statine), indien een cholesterolsyntheseremmer alleen onvoldoende is, of als monotherapie indien een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet goed wordt verdragen. De CFH heeft toen geconcludeerd dat indien de maximaal tolereerbare dosis van een cholesterolsyntheseremmer onvoldoende effect heeft, ezetimibe, colesevelam of colestyramine kan worden toegevoegd. Alleen als een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt of niet goed wordt verdragen, kan gestart worden met monotherapie met ezetimibe, colesevelam of colestyramine. Deze middelen zijn echter niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht. De fabrikant vraagt nu een beoordeling over de nieuwe geregistreerde indicatie: primaire hypercholesterolemie (inclusief patiënten met familiale hypercholesterolemie) als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer. De fabrikant claimt een meerwaarde bij primaire hypercholesterolemie als combinatietherapie met ezetimibe met of zonder een cholesterolsyntheseremmer. Op grond hiervan is de fabrikant van mening dat colesevelam niet onderling vervangbaar is met colestyramine en ezetimibe opgenomen dient te worden op bijlage 1B.

#### Discussie

De claim van de fabrikant beschrijft alleen de drievoudige therapie en niet de tweevoudige therapie.

Bij de keuze vergelijkende behandeling staat "aangezien tweevoudige combinatietherapie met ezetimibe monotherapie niet beschreven staat in de richtlijn". Hiermee wordt bedoeld dat ezetimibe plus een ander middel (geen statine) kan worden voorgeschreven. Dit wordt op een andere wijze verwoord.

Het secretariaat zoekt uit of het klopt dat de aanmaak van cholesterol het aantal LDL-receptoren in de lever doet toenemen of dat dit de bloedspiegel in plaats van de cholesterol moet zijn. Het halen van de streefwaarde vindt de Commissie bij patiënten met een familiale hypercholesterolemie irrelevant en dit komt meerdere keren in het rapport voor; dit wordt uit het rapport gehaald. De zin "Een hoger percentage haalde wel een reductie van het LDL-cholesterolgehalte van 15% of meer tijdens drievoudige combinatietherapie (30%) ten opzichte van combinatietherapie met ezetimibe en een statine (80%)" vindt de Commissie vaag. Deze zin wordt verduidelijkt of verwijderd. Bij de ontstaanswijze van de aandoening staat dat polygenetische hypercholesterolemie ontstaat door een combinatie van erfelijke en levensstijl factoren. De Commissie geeft aan dat dit ook geldt voor de familiale hypercholesterolemie en stelt voor dat de levensstijl als factor wordt weggelaten.

Bij symptomen staat dat familiale hypercholesterolemie een cholesterolwaarde van > 8,0 mmol/l heeft. Dit is meestal zo, maar er wordt uitgegaan van een scorelijst om de diagnose familiale hypercholesterolemie te stellen. Daardoor klopt de zin "Bij polygenetische hypercholesterolemie is er sprake van een verhoogd en bij familiale hypercholesterolemie een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten" niet. De Commissie stelt voor om dit te wijzigen in "veelal een sterk verhoogd risico".

De samenvoeging van drie eiwitten bij de gunstige effecten klopt niet, hier moet staan apolipoproteïne (apo)-B en apolipoproteïne-A1.

In tabel 4 bij de studie Bays staat bij de TG (%) 4,9 volgens de Commissie moet dit -4,9 zijn. Het secretariaat kijkt dit na.

In het hoofdstuk bij de discussie over de therapeutische waarde staat "In een cross-sectionele studie van Pijlman et al. werd 2% van de patiënten met familiäre hypercholesterolemie behandeld met ezetimibe monotherapie". Dit is wel correct, maar de Commissie twijfelt of deze data relevant zijn. Het secretariaat legt uit dat deze informatie was toegevoegd om aan te geven dat het aantal patiënten dat een statine niet verdraagt klein is.

Naar aanleiding van de zinnen "De combinatie van ezetimibe en colesvelam komt eventueel pas in aanmerking voor patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe. Deze groep is echter niet onderzocht" vraagt De Commissie zich af of deze zin is toegevoegd, omdat verwacht wordt dat het LDL-verlagende effect niet gevonden zal worden bij patiënten die een statine niet verdragen. Het secretariaat licht toe dat dit waarschijnlijk niet het geval is, maar dat de data ontbreken om aan te tonen dat dit bij de hoofdindicatie en deze nieuwe indicatie het geval is.

In tabel 5 staat bij de studie van Huijgen et-al bij de LDL-C -11,7 en 6,8 in de placebogroep. Het secretariaat zoekt uit of dit klopt.

De Commissie geeft aan dat bij totale obstructie van de darmen orale middelen worden gegeven. Het secretariaat zoekt uit of de paragraaf over de toepasbaarheid en de contra-indicatie waarin dit staat klopt met de 1B tekst.

In het nieuwe CFH-advies wordt de zin "Colesevelam is niet specifiek bij deze patiëntengroep onderzocht" uit het advies weggelaten omdat dit niet relevant is en geen advies betreft.

#### CFH-rapport

Er waren geen opmerkingen of wijzigingen.

#### Besluit

De Commissie onderschrijft de conclusie dat bij primaire hypercholesterolemie de toevoeging van colesvelam aan ezetimibe een therapeutisch meerwaarde heeft, aangezien de gegevens ontbreken over het effect van deze tweevoudige combinatietherapie bij patiënten waarbij een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet wordt verdragen en niet de gewenste LDL-cholesterol verlaging wordt gehaald met monotherapie met ezetimibe. Bij de behandeling van patiënten met familiäre hypercholesterolemie bij wie niet de gewenste verlaging van het LDL-cholesterol wordt bereikt met de maximale tolereerbare dosis van cholesterolsyntheseremmer en ezetimibe heeft de additie van colesvelam een therapeutische meerwaarde. De omvang van de patiëntengroep die voor deze drievoudige combinatietherapie in aanmerking komt is beperkt. Opname op bijlage 1A kan gehandhaafd blijven.

## **28 Februari 2011**

### **Agendapunt 5**

*Colesevelam hydrochloride (Cholestagel®; 1B; enkelvoudig kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie) CFH 167/3*

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking na een klokstop op verzoek van de fabrikant. Colesevelam is in 2007 reeds beoordeeld door de CFH voor de indicaties als aanvulling op dieet bij primaire hypercholesterolemie als combinatietherapie, indien een cholesterolsyntheseremmer (statine) alleen onvoldoende is of als monotherapie indien een cholesterolsyntheseremmer ongeschikt wordt geacht of niet goed wordt verdragen. De CFH heeft toen geconcludeerd dat indien de maximaal tolereerbare dosis van een cholesterolsyntheseremmer onvoldoende effect heeft, ezetimibe, colesvelam of colestyramine kan worden toegevoegd.

De beoordeling betreft nu de nieuwe geregistreerde indicatie: primaire hypercholesterolemie (inclusief patiënten met familiäre hypercholesterolemie) als combinatietherapie met ezetimibe, met of zonder een cholesterolsyntheseremmer. De

fabrikant heeft een reactie gegeven op de conceptbeoordeling en kan zich niet vinden in de clustering.

Bij deze beoordeling is een vastgesteld gunstig effect van colesevelam in drievoudige combinatietherapie bij een relatief beperkte groep patiënten met familiale hypercholesterolemie, geen reden om te spreken van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Er zijn geen nieuwe gegevens naar voren gebracht die duiden op een klinisch relevant verschil in gunstige dan wel ongunstige effecten bij het belangrijkste toepassingsgebied (tweevoudige combinatietherapie met een statine) tussen colesevelam enerzijds en ezetimibe en colestyramine anderzijds. Er is dus geen aanleiding om de bestaande clusterindeling aan te passen op basis van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Het advies is om de opname op bijlage 1A te handhaven.

#### Discussie

De Commissie heeft moeite met het oordeel om, ondanks het feit dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft, de opname op bijlage 1A gehandhaafd blijft. De nieuwe studies tonen aan dat bij een patiëntengroep van 7% de drievoudige combinatie met colesevelam een meerwaarde heeft. Het secretariaat licht toe dat de tweevoudige combinatietherapie de hoofdindicatie is en dat de onderlinge vervangbaarheid wordt getoetst aan de hand van de hoofdindicatie. De nieuwe studies tonen niet aan dat colesevelam beter is dan colestyramine en ezetimibe bij de hoofdindicatie. De Commissie vindt dit een beperking in de geldende regelgeving waar zij, gezien de klinische praktijk, moeite mee heeft. In de concept antwoordbrieven aan de veldpartijen wordt duidelijk verwoord dat ondanks het feit dat colesevelam een meerwaarde heeft bij een relatief kleine groep patiënten dat op basis van de geldende regelgeving nog steeds sprake is van onderlinge vervangbaarheid tussen colesevelam, ezetimibe en colestyramine waardoor de plaatsing van colesevelam op bijlage 1A gehandhaafd blijft. In de brief aan de fabrikant dient eveneens te worden opgenomen dat de commissie is gebonden aan de regelgeving. Er waren geen op- of aanmerkingen op het FT- of CFH-rapport.

#### Besluit

De concept brief aan de fabrikant wordt conform de discussie aangepast. Het advies van de CFH is handhaving opname op bijlage 1A.