

INFORME DE EVALUACIÓN COLESEVELAM

| | |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Principio activo | ▲ COLESEVELAM |
| Nombre Comercial y presentaciones | CHOLESTAGEL® (Genzyme S.L.) 625 mg, 180 comprimidos (156,95 €) |
| Condiciones de dispensación | Receta médica. Con visado de inspección |
| Fecha de evaluación | Enero 2011 |
| Fecha de comercialización | Septiembre 2011 |
| Procedimiento de autorización | Centralizado |
| Grupo terapéutico | C10AC04 (Secuestradores de ácidos biliares) |

INDICACIONES APROBADAS¹

- Colesevelam, en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en las concentraciones de c-LDL en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.
- Colesevelam en monoterapia está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total y del c-LDL elevados, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado.
- Colesevelam se puede utilizar junto con ezetimiba, con o sin estatina, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

NOTA: esta tercera indicación, junto con ezetimiba, se aprobó por la EMA en una segunda fase de evaluación del fármaco, cuando ya estaba comercializado con las dos primeras indicaciones en algunos países, como Reino Unido. Autorizar su uso junto con ezetimiba implica que su utilización sería en “pacientes que no están controlados adecuadamente con una estatina sola o en los que la estatina se considera inadecuada o no se tolera”, que son las indicaciones que tiene la ezetimiba en hipercolesterolemia primaria (ver Ficha técnica de ezetimiba).

En el documento de la EMA por el que se aprobó esta tercera indicación se expresa más claramente que se trataría de una extensión de las indicaciones ya vigentes, autorizando la adición de colesevelam como “tercera opción” de tratamiento en pacientes con formas severas de hipercolesterolemia primaria que no están adecuadamente controlados con la combinación de estatina+ezetimiba o en terapia combinada con ezetimiba en los pacientes con hipercolesterolemia primaria en los que la estatina se considera inadecuada o no se tolera.

CONTRAINDICACIONES¹

- Obstrucción intestinal o biliar.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

El colesevelam es un fármaco del grupo de las resinas o secuestradores de ácidos biliares. Es un polímero no absorbible, hipolipemiante, que se fija a los ácidos biliares en el intestino, impidiendo su reabsorción. El colesterol es el único precursor de los ácidos biliares y, a medida que se agota la reserva de éstos, se produce un aumento de la conversión del colesterol en ácidos biliares. Esto produce un aumento de las demandas de colesterol en las células hepáticas, dando lugar al doble efecto de aumento de la actividad de la enzima responsable de la biosíntesis del colesterol (HMG-CoA reductasa), y aumento del número de receptores hepáticos de LDL. Estos efectos compensatorios dan lugar a un mayor aclaramiento del c-LDL de la sangre, y a una reducción de las concentraciones de c-LDL en suero.

FARMACOCINÉTICA¹

El colesevelam no se absorbe en el tubo digestivo¹, por lo que no es esperable que haya niveles plasmáticos detectables ni excreción que no sea en heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Terapia combinada

La dosis recomendada de colesevelam en combinación con estatina, con o sin ezetimiba, es de 4-6 comprimidos/día, administrados en una o dos tomas, con las comidas. La dosis máxima recomendada es 6 comprimidos/día. Cuando se asocia colesevelam, tanto con estatinas como con ezetimiba, se pueden administrar simultáneamente o por separado.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada de colesevelam es 6 comprimidos/día (3 comprimidos dos veces al día ó 6 comprimidos una vez al día) con las comidas. La dosis máxima recomendada es de 7 comprimidos/día.

Durante el tratamiento **debe continuarse con la dieta reductora de colesterol y determinarse regularmente las concentraciones séricas de c-total, c-LDL y triglicéridos** para confirmar la respuesta inicial favorable y la respuesta adecuada a largo plazo.

EFICACIA CLÍNICA

No se han realizado ensayos que comparen la eficacia de colesevelam frente a las otras resinas disponibles: colestipol y colestiramina.

Se han publicado doce ensayos clínicos aleatorizados que comparan la eficacia de colesevelam frente a placebo en pacientes con hipercolesterolemia leve-moderada, bien en monoterapia^{3,4} o como terapia adicional a estatinas⁵⁻⁸, ezetimiba^{9,10}, estatina+ezetimiba¹¹ o fenofibrato¹². Tres de los ensayos que evalúan la terapia adicional a estatinas se han publicado de forma conjunta⁸.

Ninguno de los ensayos realizados tiene resultados de morbimortalidad, ya que la variable principal en todos ellos ha sido una variable subrogada, la reducción de c-LDL. Las variables secundarias utilizadas han sido el resto de parámetros lipídicos (c-total, c-HDL, TG, no c-HDL, apo A y apo B,...). Además, hay que destacar que todos los ensayos realizados con colesevelam, excepto uno de 24 semanas⁴, son de corta duración (4-6 semanas), no cumpliendo los criterios establecidos por la EMA para la realización de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes con variables subrogadas, en los que se exige una duración mínima de 12 semanas¹³.

En todos los estudios de terapia combinada, excepto uno¹¹, no está claro si la población incluida estaba inadecuadamente controlada con dosis máximas toleradas de estatinas o era intolerante a las mismas porque no era un criterio de inclusión.

Colesevelam en monoterapia

Se han publicado dos ECA^{3,4}, de 6 y 24 semanas de duración, que comparan colesevelam en monoterapia a dosis de 1,5 a 4,5 g/día vs placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria. En ambos estudios hubo una disminución en los niveles de c-LDL de manera dosis dependiente.

Según el informe EPAR², que incluye, además de los anteriores, otros ensayos en monoterapia no publicados, el colesevelam a dosis de 3,8 a 4,5 g/día (6-7 comprimidos de la presentación que se evalúa en este informe) disminuyó el c-LDL un 15-18%, aunque el objetivo de reducción del c-LDL a menos de 120 mg/dl no se alcanzó en la mayoría de los pacientes. Se observó también una disminución de un 10% en el c-total con la dosis máxima de colesevelam así como ligeras elevaciones en el c-HDL. Hubo un incremento en los TG en todos los grupos con un máximo de 17% respecto al valor basal.

Colesevelam en terapia adicional

Estatina+colesevelam vs estatina+placebo

Se han publicado tres ensayos clínicos en los que se ha valorado la eficacia del colesevelam como terapia añadida a las estatinas, comparándola con el colesevelam solo, la estatina sola o placebo. Las estatinas utilizadas fueron: lovastatina 10 mg⁵, atorvastatina 10 mg⁶ (en este, había además una rama de atorvastatina 80 mg en monoterapia) y simvastatina 10 y 20 mg⁷. Se trata de ensayos muy cortos (4-6 semanas) y de pequeño tamaño, con 17-39 pacientes por grupo de tratamiento. Además, hay una publicación conjunta de otros tres ECA que evalúa la eficacia de colesevelam como terapia añadida a dosis estables, que no máximas toleradas, de estatinas (dosis medias: simvastatina 26-30 mg, atorvastatina 16 mg y pravastatina 24-26 mg)⁸. Los pacientes incluidos en estos ensayos no representan realmente a la población para la que está aprobada la indicación, es decir, personas cuya hipercolesterolemia no está adecuadamente controlada con una estatina sola, o en las que la estatina se considera inadecuada o no se tolera.

En todos los ensayos, la combinación de colesevelam+estatina resultó más eficaz en reducir el c-LDL que cada uno de los componentes por separado a las mismas dosis, pero no más eficaz que la atorvastatina a dosis de 80 mg⁷. En general, el efecto aditivo del colesevelam sobre el de la estatina en la reducción del c-LDL fue de un 8-16% con dosis de colesevelam de 2,3-3,8 g/día. Las estatinas fueron más potentes que el colesevelam en la reducción del c-LDL y del c-total y en el aumento del c-HDL. Los TG no se incrementaron en los pacientes que recibieron la combinación, debido al efecto de las estatinas en la reducción de los TG².

Ezetimiba+colesevelam vs ezetimiba+placebo

Hay dos ensayos publicados^{9,10}, de 6 y 12 semanas, en los que se ha valorado la eficacia del colesevelam como terapia añadida a la ezetimiba aunque solo uno ha sido valorado por la EMA¹⁴. Transcurridas seis semanas, la adición de colesevelam 3,8 g/día a la ezetimiba 10 mg/día dio lugar a una reducción adicional de c-LDL de un 11% (p<0,0001) respecto a la ezetimiba en monoterapia. Con la terapia combinada, también se observó una reducción significativa en los valores c-total pero no hubo diferencias significativas en c-HDL y TG⁹.

El ensayo no valorado tiene un tamaño de muestra muy pequeño (20 pacientes) y otras deficiencias metodológicas¹⁰ y no encontró diferencias significativas en la reducción de c-LDL al añadir colesevelam respecto al tratamiento con ezetimiba sola.

Estatina+ezetimiba+colesevelam vs estatina+ezetimiba+placebo

Hay un ensayo¹¹ en el que se valoró durante seis semanas la adición del colesevelam a la terapia combinada de estatina a dosis máxima tolerada+ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia familiar resistentes al tratamiento. Este es, por tanto, el único ensayo en el que los pacientes incluidos se ajustan a la indicación aprobada por la EMA: la mayoría de los pacientes (79%) estaban en tratamiento con dosis máximas de estatina, o bien con la dosis máxima tolerada durante un periodo medio de 4,1 años, y el 21% restante, si bien no se encontraba en dosis máximas, recibía dosis relativamente altas (rosuvastatina: 20 mg; atorvastatina 40 mg; simvastatina 40 mg); solo 3

pacientes recibían dosis consideradas bajas¹⁴. La adición de colessevelam a la combinación de estatina a dosis máxima tolerada + ezetimiba produjo una reducción adicional del c-LDL de un 11%, aunque solo un 9% de los pacientes alcanzó el objetivo de c-LDL<100 mg/dl, sin que hubiera diferencia significativa con el grupo placebo. La combinación estatina+ezetimiba+colessevelam también redujo significativamente los niveles de c-total y no modificó el c-HDL. Los TG aumentaron pero de forma no significativa.

Otras combinaciones

En un ensayo clínico se evaluó durante seis semanas la adición de colessevelam a fenofibrato en pacientes con hiperlipidemia mixta¹² observándose que la terapia combinada disminuyó los niveles plasmáticos de c-LDL más que el fenofibrato en monoterapia aunque esta indicación no ha sido aprobada por la EMA.

SEGURIDAD

Los principales efectos adversos son gastrointestinales, ya que el colessevelam no se absorbe. En los ECA, los efectos adversos más frecuentes fueron: flatulencia (11%), estreñimiento (10%), dispepsia (6%), náusea y diarrea (3%)¹⁵. Solo el estreñimiento y la dispepsia se notificaron en mayor porcentaje respecto a placebo. También se describen como frecuentes (1-10%) el aumento de triglicéridos y la cefalea¹.

Advertencias y precauciones¹

- Antes de iniciar un tratamiento con colessevelam, si se consideran causas secundarias de hipercolesterolemia (es decir, diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva) deben ser diagnosticadas y tratadas adecuadamente.
- Colessevelam aumenta los niveles de triglicéridos. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 300 mg/dl, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos y por tanto no se ha establecido la seguridad y eficacia de colessevelam en estos pacientes.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de colessevelam en pacientes con disfagia, trastornos de la ingestión, trastornos graves de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática o cirugía mayor del tubo digestivo.
- Colessevelam puede provocar o empeorar procesos de estreñimiento. Se debe sopesar el riesgo de estreñimiento especialmente en pacientes con cardiopatía coronaria y angina de pecho.
- Precaución al tratar a pacientes sensibles a la vitamina K o con carencia de vitaminas liposolubles, tales como los pacientes que sufren malabsorción. En estos pacientes, se recomienda controlar las concentraciones de vitamina A, D y E y valorar el estado de la vitamina K mediante la obtención de parámetros de coagulación y se deben administrar suplementos vitamínicos si es necesario.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Ancianos:** no se precisa ajuste de dosis.
- **Pediatría:** no autorizado.
- **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de colessevelam en el embarazo y la lactancia.

Interacciones¹

El colessevelam podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Por tanto, cuando no se pueda excluir la interacción con otro medicamento administrado concomitantemente, para el que variaciones pequeñas en el nivel terapéutico serían importantes clínicamente, colessevelam se debe administrar al menos cuatro horas antes o cuatro horas después de dicho medicamento para reducir el riesgo de disminución de la absorción del medicamento concomitante.

- **Anticoagulantes:** los secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción de la vitamina K y, por tanto, aumentan el efecto anticoagulante de la warfarina. No se han realizado estudios específicos de la interacción clínica entre colestevlam y la vitamina K.
- **Levotiroxina:** colestevlam se debe administrar al menos cuatro horas después de la levotiroxina.
- **Anticonceptivos orales:** colestevlam se debe administrar al menos cuatro horas después de la píldora anticonceptiva oral.
- **Ciclosporina:** se aconseja controlar estrechamente las concentraciones de ciclosporina en sangre. Colestevlam debe administrarse al menos 4 horas después de la ciclosporina, y siempre a las mismas horas, puesto que el momento en que se tomen colestevlam y ciclosporina podría afectar teóricamente al grado de reducción de la biodisponibilidad de la ciclosporina.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador:

- **Monoterapia (paciente que no tolera estatinas):** otras resinas (colestiramina y colestipol).
No se dispone de ensayos clínicos comparativos frente a ninguna de ellas.
Otras alternativas en estos pacientes son los fibratos o ezetimiba. Se han realizado dos ECA combinando colestevlam con ezetimiba, pero lo que se ha comparado es el efecto de añadir el colestevlam a la ezetimiba vs placebo, y no los efectos comparados de colestevlam vs ezetimiba.
- **Terapia combinada con estatinas (paciente no adecuadamente controlado con estatina sola):**
 - la misma estatina a mayor dosis o estatina más potente (solo comparado con atorvastatina 80)
 - estatina + resina o estatina+ fibrato o estatina+ ezetimiba. No hay estudios comparativos. Hay un estudio en el que se compara la eficacia de colestevlam vs placebo en pacientes que reciben estatina+ ezetimiba.

Comparación indirecta:

Eficacia:

No existen ensayos con resultados de morbimortalidad. Los resultados de los ensayos para las indicaciones aprobadas utilizan como variable subrogada la reducción de c-LDL y la mayoría son de corta duración (4-6 semanas). Colestiramina sí dispone de ensayos con resultados de reducción de morbimortalidad¹⁶.

El colestevlam no ha sido comparado directamente con otras resinas (colestiramina y colestipol). Según afirma el informe EPAR de la EMA², su efecto hipolipemiente parece similar al de las resinas disponibles, si se compara con datos históricos de eficacia de estas últimas: colestevlam a dosis de 3,8-4.5 g/día produce reducciones medias del c-LDL de más de un 15%, mientras que las dosis máximas aprobadas de colestiramina (24 g/día) y colestipol (30 g/día), disminuyen el c-LDL una media de 15-30%.

Conclusión: similar (por comparaciones indirectas), pero sin resultados de morbimortalidad: INFERIOR

Seguridad:

Según afirma la EMA, la dosis máxima de colestevlam se ha seleccionado por su mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal, si se compara con las otras resinas; sin embargo esta baja incidencia relativa de efectos adversos puede ser atribuida a una dosis demasiado baja y pone en cuestión que su eficacia sea comparable². A diferencia de colestiramina y colestipol, el colestevlam se puede tomar simultáneamente con estatinas lo que podría ser una ventaja.

Conclusión: similar a corto plazo (por comparaciones indirectas). Desconocida a largo plazo.

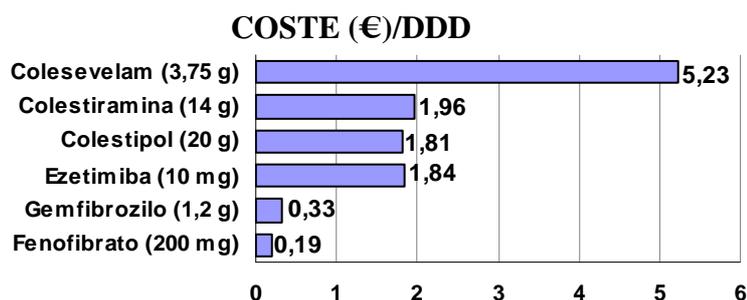
NOTA: en este caso, es imposible completar la tabla de seguridad comparada porque no hay ensayos comparativos directos con colestiramina, de la que tampoco hay ficha técnica disponible.

Pauta: 3-7 comprimidos/día, administrados en una o dos tomas, con las comidas frente a colestipol 2-3 veces/día o colestiramina 1-4 veces/día.

Una posible ventaja del colesevelam es que está formulado en comprimidos, salvando el problema de la mala palatabilidad que caracteriza a las resinas y que lleva al abandono del tratamiento en un 41% de los pacientes al año¹⁶. Por el contrario, el elevado número de comprimidos de colesevelam que hay que tomar al día puede comprometer la adherencia.

Conclusión: SIMILAR.

Coste: MUCHO MÁS CARO que el resto de los comparadores.



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia porque han demostrado disminuir el riesgo de morbilidad cardiovascular a largo plazo en prevención secundaria y morbilidad en prevención primaria. Otras opciones terapéuticas a considerar que han demostrado su eficacia en la reducción de morbilidad cardiovascular son las resinas de intercambio iónico (colestiramina) o los fibratos, y son fármacos a utilizar en aquellos pacientes en los que las estatinas no se toleran o son insuficientes. Colesevelam no se ha comparado con colestiramina ni con fibratos aunque, por comparaciones indirectas, no parece que presente ventajas respecto a ninguno de ellos en términos de reducción de c-LDL.

La relación entre los valores de c-LDL y la morbilidad cardiovascular está demostrada pero es compleja, por lo que el tratamiento en estos casos, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de la CAPV¹⁶ sobre el manejo de lípidos, debe guiarse por el riesgo coronario en prevención primaria y la presencia de enfermedad cardiovascular en prevención secundaria, y no sólo por la cifra de c-LDL. La extrapolación de cambios en los lípidos plasmáticos a resultados clínicos debe hacerse con mucha precaución. Colesevelam, hasta el momento, ha demostrado eficacia a través de una variable subrogada de predicción del riesgo cardiovascular (reducción de c-LDL); no obstante, es necesario disponer de resultados de morbilidad para decidir sobre la idoneidad de instaurar un tratamiento, especialmente cuando se trata de intervenciones preventivas, dirigidas a un amplio grupo de población, como este caso.

En cuanto a la seguridad, el colesevelam parece presentar una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales que el resto de resinas, aunque existe la duda de que este mejor perfil de tolerabilidad no sea real si se utilizaran dosis equipotentes².

Resulta difícil establecer el lugar en terapéutica del colesevelam cuando no se dispone de ensayos comparativos directos frente a ningún fármaco de su grupo; en cualquier caso, no parece que presente ventajas en eficacia y seguridad frente a ellos por lo que, en caso de necesitar una resina, sería más

adecuado seleccionar la colestiramina, que ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

CONCLUSIÓN

El colesevelam es un nuevo hipolipemiante del grupo de las resinas de intercambio iónico.

Eficacia. No ha sido comparado directamente con otras resinas (colestiramina y colestipol) y no dispone de ensayos clínicos con resultados de morbimortalidad. La mayoría de los ensayos realizados con el colesevelam son de corta duración (4-6 semanas), de pequeño tamaño y utilizan como variable principal una variable subrogada, la disminución del c-LDL. En monoterapia frente a placebo, a dosis de 3,8 a 4,5 g/día, disminuye el c-LDL un 15-18%. Como terapia añadida a otros fármacos hipolipemiantes (estatinas, ezetimiba o estatinas+ezetimiba), el colesevelam a dosis de 2,3 a 3,8 g/día tiene un efecto adicional en la reducción del c-LDL de un 8-16%.

Seguridad. En los ECA, los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales: flatulencia (11%), estreñimiento (10%), dispepsia (6%), náusea y diarrea (3%). También se describen como frecuentes (1-10%) el aumento de triglicéridos y la cefalea. Según afirma la EMA, esta baja incidencia relativa de efectos adversos respecto a otras resinas puede ser atribuida a una dosis demasiado baja y pone en cuestión que su eficacia sea comparable.

Una posible ventaja del colesevelam es que está formulado en comprimidos, salvando el problema de la mala palatabilidad que caracteriza a las resinas. Por el contrario, el elevado número de comprimidos que hay que tomar al día puede comprometer la adherencia y el coste es muy superior al resto de resinas y fibratos.

Resulta difícil establecer el lugar en terapéutica del colesevelam cuando no se dispone de ensayos comparativos directos frente a ningún fármaco de su grupo; en cualquier caso, no parece que presente ventajas en eficacia y seguridad frente a ellos por lo que, en caso de necesitar una resina, sería más adecuado seleccionar la colestiramina que ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

FRASE RESUMEN: “Otra resina más, pero sin comparación con las anteriores y sin resultados de morbimortalidad.”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

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

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

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

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.

- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- María Torrecilla Sesma. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Cholestagel®. Laboratorios Genzyme Europe B.V. Consultado: enero 2011.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Cholestagel. DCI: colesevelam. EMEA 2005. Consultado: enero 2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000512/WC500025676.pdf
3. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam Hydrochloride (Cholestagel). A New, Potent Bile Acid Sequestrant Associated With a Low Incidence of Gastrointestinal Side Effects. Arch Intern Med. 1999;159(16):1893-900.
4. Insull W Jr, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. Mayo Clin Proc. 2001 Oct;76(10):971-82.
5. Davidson MH, Toth P, Weiss S, McKenney J, Hunninghake D, Isaacsohn J, et al. Low-dose combination therapy with colesevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. Clin Cardiol. 2001;24:467-74.
6. Hunninghake D, Insull W, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatina lowers LDL cholesterol additively. Atherosclerosis. 2001;158:407-16.
7. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano M et al. Efficacy and safety of combination simvastatina and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Med. 2001;110:352-60.
8. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL. Effects of colesevelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2006;97:1198-205.
9. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai YL, Jones M. Lipid-lowering effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe. Curr Med Res Opin. 2006;22(11):2191-200.
10. Knopp RH, Tsunehara C, Retzlaff BM, Fish B, Nguyen H, Anderson S, et al. Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesevelam hydrochloride versus ezetimibe alone in hypercholesterolemic subjects: a pilot study. Metabolism. 2006;55(12):1697-703.
11. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AFH, Imholz BPM, Durrington PN, 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.
12. McKenney J, Jones M, Abby S. Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. Curr Med Res Opin. 2005;21:1403-12.
13. Guideline on Lipid Lowering agents. EMA/CPMP/3020/2003. Consultado: enero 2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf
14. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Variación del informe EPAR. Cholestagel. DCI: colesevelam. EMA/CHMP/259544/2010. Consultado: enero 2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000512/WC500090126.pdf

15. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Colesevelam (Cholestagel). January 2008. Consultado: enero 2011. Disponible en URL: www.nelm.nhs.uk.
16. San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J., Berraondo Zabalegui I., Uribe Oyarbide.F., Urraca Garcia de Madinabeitia J., et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. 2008. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Davidson et al. Clin Cardiol. 2001;24:467-74. Ref. 5. Financiado por GelTex Pharmaceuti- cals. | Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. OBJETIVO: evaluar la eficacia, potencial de interacciones y tolerabilidad de colessevelam (CSV) asociado a lovastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria moderada. | N= 135 pacientes ≥ 18 años con hipercolesterolemia primaria moderada (c-LDL 160-220 mg/dl y TG ≤ 300 mg/dl) tras periodo de lavado y control dietético. En el periodo de lavado se dio consejo dietético (dieta baja en grasas y colesterol, Step I AHA) que se mantuvo durante el estudio. Criterios de exclusión: disfagia, trastornos de deglución, trastornos de motilidad intestinal, embarazo y lactancia. No se permitió el uso de fármacos con potenciales interacciones con lovastatina. | -Placebo (n=26) -CSV 2,3 g en la cena (n=29) -LOVAS 10 mg en la cena (n=26) -CSV+LOVAS en la cena (n= 29) -CSV en la cena +LOVAS al acostarse (n=25) Duración: 4 semanas. | EFICACIA: Variable principal: media de variación en los valores de c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales. Variables secundarias: porcentaje de cambio con respecto a valores basales de c-LDL, CT, c-HDL, TG, Apo A, Apo B, lipoproteína a. SEGURIDAD Efectos adversos | EFICACIA: Análisis por intención de tratar (n=131). Variable principal (en porcentaje, variable secundaria) Placebo: 0 (1%) CSV: -13 (-7%) p<0,01 LOVAS: -39 (-22%) p<0,0001 CSV+LOVAS a la vez: -60 (-34%) p<0,0001 CSV+LOVAS separados: -53 (-32%) p<0,0001 Variables secundarias: Diferencias significativas en c-total para el grupo de LOVAS sola y para los dos grupos de asociación, pero no para CSV en monoterapia. c-HDL: sólo se observó aumento significativo en el grupo de CSV solo (+4%; p<0,01). TG: se incrementaron significativamente en el grupo de CSV (+14%; p=0,0013). SEGURIDAD - El nº de pacientes que experimentó efectos adversos no difirió entre los grupos. - 9 pacientes abandonaron el estudio (7%). - Hubo 5 abandonos por efectos adversos (1 en CSV solo, 2 en CSV+LOVAS a la vez y 2 en CSV+LOVAS separados). - El perfil de efectos adversos fue similar en los grupos. El dolor de cabeza fue el efecto adverso más frecuente, y la diarrea el efecto adverso gastrointestinal más frecuente. | Puntos:4 Aleatorio:1 Doble ciego: 1 Pérdidas y retiradas: 1 Aleatorización: 0 Enmasc.:1 |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Hunninghake et al. Atherosclerosis.2001;158:407-16. Ref. 6.</p> <p>Financiado por GelTex Pharmaceuti cal.</p> | <p>Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad de colesevelam (CSV) asociado a atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria moderada.</p> | <p>N= 94 pacientes ≥ 18 años con hipercolesterolemia moderada (c-LDL ≥160 mg/dl y TG ≤ 300 mg/dl) tras periodo de lavado y control dietético.</p> <p>En el periodo de lavado se dio consejo dietético (dieta baja en grasas y colesterol, Step I AHA) que se mantuvo durante el estudio.</p> <p>Criterios de exclusión: disfagia, trastornos de deglución, trastornos de motilidad intestinal, embarazo.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Placebo (n=19) - CSV 3,8 g/día (n=17) - ATOR 10 mg/día (n=19) - CSV 3,8+ATOR 10 (n=19) - ATOR 80 mg/día (n=20) <p>Duración: 4 semanas.</p> | <p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: media de variación en los valores de c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales.</p> <p>Variables secundarias: porcentaje de cambio con respecto a valores basales de c-LDL, CT, c-HDL, TG, Apo A, Apo B, lipoproteína a.</p> <p>SEGURIDAD: efectos adversos</p> | <p>EFICACIA: Análisis por intención de tratar (n=91).</p> <p>Variable principal (en porcentaje, variable secundaria): Placebo: 6 (3%) CSV: -21 (-12%) p<0,05 ATOR 10: -68 (-38%) p<0,0001 CSV+ ATOR: -89 (-48%) p<0,0001 ATOR 80: -96 (-53%) p<0,0001</p> <p>Variables secundarias diferencias significativas en % c-LDL y CT para todos los grupos de tratamiento activo. c-HDL: se observó aumento significativo en todos los grupos (p<0,05). TG: no hubo efecto significativo en los grupos de CSV (solo o asociado); En los grupos de ATOR monoterapia hubo descenso significativo respecto a valores basales</p> <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - el n° de pacientes que experimentó efectos adversos no difirió entre los grupos. - Hubo 5 abandonos por efectos adversos (1 en CSV solo, 2 en ATOR 10, 1 en CSV+ATOR y 1 en ATOR 80). - La infección fue el efecto adverso más frecuente, y los efectos adversos gastrointestinales en segundo lugar. | <p>Puntos:3 Aleatorio:1 Doble ciego: 1 Pérdidas y retiradas: 0 Aleatorización: 0 Enmasc.:1</p> |
| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Knapp et al. Am J Med. 2001;110:352-60. Ref. 7.</p> <p>Financiado por GelTex Pharmaceuti cal.</p> | <p>Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad de colesevelam (CSV) asociado a simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria moderada.</p> | <p>N= 258 pacientes \geq 18 años con hipercolesterolemia moderada (c-LDL\geq160 mg/dl y TG\leq300 mg/dl) tras periodo de lavado y control dietético.</p> <p>En el periodo de lavado se dio consejo dietético (dieta baja en grasas y colesterol, Step I AHA) que se mantuvo durante el estudio.</p> <p>Criterios de exclusión: disfagia, trastornos de deglución, trastornos de motilidad intestinal, enfermedad renal o hepática clínicamente importante, vasculitis, enfermedad tiroidea no tratada, diabetes o HTA mal controladas, patología cardíaca e infección VIH, embarazo y lactancia.</p> <p>No se permitió el uso de fármacos con potenciales interacciones con simvastatina.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Placebo (n=35) - CSV 3,8 g/día (n=38) - SIMVAS 10 mg/día (n=36) - CSV 3,8+SIMVAS 10 (n=35) - CSV 2,3 g/día (n=38) - SIMVAS 20 mg/día (n=39) - CSV 2,3+SIMVAS 20 (n=37) <p>Duración: 6 semanas.</p> | <p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: media de variación en los valores de c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales.</p> <p>Variables secundarias: porcentaje de cambio con respecto a valores basales de c-LDL; media y porcentaje de cambio respecto a valores basales de c-total, c-HDL, TG, Apo A, Apo B, lipoproteína a.</p> <p>SEGURIDAD: Efectos adversos</p> | <p>EFICACIA: Análisis por intención de tratar (n=251).</p> <p>Variable principal (en porcentaje, variable secundaria): Placebo: -7 (-4%) p<0,05 CSV 3,8: -31 (-16%) p<0,0001 SIMVAS 10: -48 (-26%) p<0,0001 CSV 3,8+SIMVAS 10: -80 (-42%) p<0,0001 CSV 2,3: -17 (-8%) p<0,0001 SIMVAS 20: -61 (-34%) p<0,0001 CSV 2,3+SIMVAS 20: -80 (-42%) p<0,0001</p> <p>Variables secundarias Diferencias significativas en % c-LDL y CT para todos los grupos de tratamiento activo. c-HDL: se observó aumento significativo en todos los grupos de tratamiento activo excepto CSV 3,8. TG: aumento significativo en el grupo de CSV 3,8. A la dosis de 2,3 hubo aumento, pero no significativo. En los grupos de SIMVAS (sola o asociada a CSV) hubo descenso significativo respecto a valores basales salvo con SIMVAS 10+CSV 3,8.</p> <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hubo diferencias entre grupos en el perfil de efectos adversos totales ni gastrointestinales. - 17 pacientes abandonaron el estudio (6,7%). - Hubo 13 abandonos por efectos adversos: 3 placebo; 3 CSV 2,3g ; 2 CSV 3,8g; 1 SIMVAS 10; 1 CSV 3,8g+SIMVAS 10; 3 CSV 2,3 g/SIMVAS 20 | <p>Puntos:5 Aleatorio:1 Doble ciego: 1 Pérdidas y retiradas: 1 Aleatorización: 1 Enmasc.:1</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bays et al. Am J Cardiol. 2006;97:1198-205.</p> <p>Ref. 8.</p> <p>Financiado por Sankyo Pharma Inc.</p> | <p>Publicación conjunta de 3 ECA multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad de colesevelam (CSV) asociado a dosis estables de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria.</p> | <p>N= 204 pacientes \geq 18 años con hipercolesterolemia (c-LDL \geq100 y \leq 250 mg/dl y TG \leq 300 mg/dl) en tratamiento con dosis estables de ATOR, PRAVAS o SIMVAS.</p> <p>Criterios de exclusión: disfagia, trastornos de deglución, trastornos de motilidad intestinal, creatinina > 2 mg/dl, ALT o AST > 2,5 veces por encima de valores normales, CK > 3 veces por encima de valores normales, tratamiento hipolipemiente diferente a estatinas 10 semanas antes.</p> | <p>Se añade a la pauta estable con estatinas el siguiente tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CSV 3,75 g/día (n=134) - placebo (n=70) <p>Duración: 6 semanas.</p> | <p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: media del porcentaje de variación en los valores de c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales.</p> <p>Variables secundarias: valor absoluto y porcentaje de cambio con respecto a valores basales de c-HDL, c-total, TG, Apo A, Apo B. Cambio en valores absolutos de PCR_{as}.</p> | <p>EFICACIA: Análisis por intención de tratar (n=194).</p> <p>Variable principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estatina+CSV: -15,7% - Estatina+placebo: -6,5% - Diferencia tratamientos: -9,2% (IC95%: de -14,1 a -4,3); p<0,001. <p>SEGURIDAD</p> <p>En cada rama de tratamiento como mínimo un 5% de los pacientes tuvo un efecto adverso.</p> <p>En el grupo de CSV mayoritariamente gastrointestinales.</p> | <p>Puntos:4</p> <p>Aleatorio:1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas y retiradas: 1</p> <p>Aleatorización: 0</p> <p>Enmasc.:1</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bays H et al. Curr Med Res Opin. 2006; 22, 11; 2191-200.</p> <p>Ref. 9.</p> <p>Financiado por Daiichi Sankyo Inc.</p> | <p>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.</p> <p>Objetivo: comparar el efecto de la adición de colessevelam a ezetimiba, frente a ezetimiba en monoterapia, en los niveles de c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria.</p> | <p>N= 86 pacientes, 18-80 años, hipercolesterolemia primaria, dieta baja en grasas y colesterol (<i>Step I AHA</i>), c-LDL\geq130 mg/dl, TG<400 mg/dl tras el periodo de lavado de la medicación hipolipemiente y DM excepto si la glucosa plasmática en ayunas \geq300 mg/dl.</p> <p>Criterios de exclusión: intolerancia a ezetimiba o a colessevelam, disfagia, problemas de deglución, trastornos de la motilidad intestinal, disfunción hepática, enfermedad previa de la vesícula biliar, hipotiroidismo inadecuadamente tratado e insuficiencia renal crónica.</p> | <p>Tras un periodo de lavado de 4,6 u 8 semanas, dependiendo de la medicación hipolipemiente que estuvieran tomando previamente, los pacientes fueron aleatorizados a recibir:</p> <p>Ezetimiba 10 mg/día + colessevelam 3,8 g/día (n=43) o Ezetimiba 10 mg/día + placebo (n=43)</p> <p>Duración: 6 semanas.</p> | <p>EFICACIA</p> <p>Variable principal: porcentaje de reducción de c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales con ezetimiba+ colessevelam y ezetimiba en monoterapia.</p> <p>Variables secundarias: cambio en niveles de c-LDL, TG, c-HDL, no c-HDL, c-total, apoA y apoB y PCR_{as} entre tratamientos.</p> <p>SEGURIDAD</p> <p>Seguridad: efectos adversos.</p> | <p>EFICACIA Análisis por ITT (n=85).</p> <p>Variable principal: Ezetimiba+colessevelam= -32,3% Ezetimiba+placebo= -21,4% Diferencia media entre tratamientos = -10,95%; p<0,0001</p> <p>Variables secundarias El efecto de la combinación de ezetimiba+colessevelam fue mayor que el de la monoterapia para los niveles de CT (p=0,002), no c-HDL (p=0,0024), apo-A (p=0,0036) y apo-B (p=0,0001). Ningún grupo modificó los niveles de TG de manera significativa.</p> <p>SEGURIDAD</p> <p>EA: Ezetimiba+colessevelam= 65,1% Ezetimiba+placebo= 34,9%</p> <p>Los EA más frecuentes fueron los gastrointestinales (ezetimiba+colessevelam: 25,6% y ezetimiba+placebo: 9,3%). Concretamente: <i>Dispepsia:</i> Ezetimiba+colessevelam= 11,6% Ezetimiba+placebo= 0% <i>Estreñimiento:</i> Ezetimiba+colessevelam= 7,0% Ezetimiba+placebo= 4,7% <i>Distensión abdominal:</i> Ezetimiba+colessevelam= 7,0% Ezetimiba+placebo= 0% <i>Flatulencia:</i> Ezetimiba+colessevelam= 7,0% Ezetimiba+placebo= 2,3%</p> <p>Suspensión de medicación por EA: Ezetimiba+colessevelam= 4,7% Ezetimiba+placebo= 0%</p> <p>Pérdidas: 3,5% (2 pacientes por EA en el grupo ezetimiba+colessevelam)</p> | <p>Puntuación total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmasc.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Huijgen et al. Clin Ther 2010; 32: 615- 25. Ref. 11. Financiado por Genzyme Europe Inc. | Primera parte del estudio en fase IV (<i>Triple study</i>), aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Objetivo principal: determinar la eficacia y la seguridad de la adición de colesevelam a la terapia combinada de dosis máxima tolerada de estatina + ezetimiba en la disminución de las concentraciones de c- LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar resistente al tratamiento. | N=86, >18 y <75 años, hipercolesterolemia familiar confirmada, hipercolesterolemia familiar refractaria (c- LDL> 100 mg/dl a pesar de terapia combinada con estatina+ezetimiba a dosis máximas toleradas al menos 3 meses antes de la selección). Uso estatinas y uso a dosis máxima tolerada (%): - <i>Atorvastatina</i> : • colesevelam: 49% (27% a dosis máx) • placebo: 54% (24% a dosis máx) - <i>Simvastatina</i> : • colesevelam: 7% (2% a dosis máx) • placebo: 22% (12% a dosis máx) - <i>Rosuvastatina</i> : • colesevelam: 44% (33% a dosis máx) • placebo: 22% (15% a dosis máx) - <i>Pravastatina</i> : • colesevelam: 0% (0%) • placebo: 2% (0%) Las dosis máximas fueron: atorvastatina 80 mg, simvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg y pravastatina 80 mg. Criterios de exclusión: TG en ayuno> 300 mg/dl, obstrucción intestinal o biliar, y/o hipercolesterolemia secundaria, diabetes mal controlada (HbA1c>9%). | Estatina + ezetimiba 10 mg/día + colesevelam 3,75 g/día (n=45) <i>Un paciente de este grupo recibió ezetimiba 20 mg.</i> o Estatina + ezetimiba 10 mg/día + placebo (n=41) Duración: 12 semanas. | EFICACIA Variable principal: diferencia entre colesevelam y placebo en el porcentaje de reducción de c-LDL a las 6 semanas desde el comienzo del tratamiento. Variables secundarias: variación en porcentaje de los niveles de c- LDL, TG, c-HDL, no c- HDL, c-total y apoA y apoB a las 6 y 12 semanas del comienzo del tratamiento. SEGURIDAD EA | EFICACIA Variable principal: Estatina+ezetimiba+colesev.= -11,7% Estatina+ezetimiba+placebo= 6,8% Diferencia entre grupos: -18,5% (IC95%: de - 25,3 a -11,8), p<0,001. Variables secundarias (sólo se detallan los resultados más significativos): tras 12 semanas de tratamiento, hubo diferencias significativas entre los grupos en c-LDL [- 12,0% (IC95%: de -17,8 a -6,3)] y en el cociente apoB/apoA [-12,2% (IC95: de -20,2 a -4,2)]. EA: Los más frecuentes fueron los gastrointestinales (estatina+ezetimiba+colesevelam: 27% y estatina+ezetimiba+placebo: 18%) p= no significativa. Estreñimiento: Estatina+ezetimiba+colesevelam= 9% Estatina+ezetimiba+placebo= 5%, p= no significativa. Pérdidas: 7% para CSV y 5% placebo | Puntuación total: 5 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascar: 1 |

apo-A: apolipoproteína A; **apo-B:** apolipoproteína B; **ATOR:** atorvastatina; **c-LDL:** colesterol LDL; **c-HDL:** colesterol HDL; **CT:** colesterol total; **CSV:** colesevelam; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **LOVAS:** lovastatina; **PCR_{as}:** proteína C-reactiva de alta sensibilidad; **PRAVAS:** pravastatina; **SIMVAS:** simvastatina; **TG:** triglicéridos.

Estudio (referencia): **Davidson et al.** Clin Cardiol 2001 (referencia 5).

Fecha de revisión: enero 2011.

| | SI/NO | JUSTIFICAR |
|--------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | Habría que compararlo con la adición de otra resina y no frente a placebo. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | Son variables subrogadas. |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Se desconoce si los pacientes estaban adecuadamente controlados con estatinas o no las toleraban. |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es difícil la extrapolación de resultados de tan solo 4 semanas para un fármaco que, posiblemente, se utilice de por vida. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | Estudio de corta duración (sólo 4 semanas de tratamiento). No se mide disminución de morbimortalidad. |

Estudio (referencia): Hunninghake et al. Atherosclerosis 2001 (referencia 6).

Fecha de revisión: enero 2011

| | SI/NO | JUSTIFICAR |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | Habría que compararlo con la adición de otra resina y no frente a placebo. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | Son variables subrogadas. |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Se desconoce si los pacientes estaban adecuadamente controlados con estatinas o no las toleraban. |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es difícil la extrapolación de resultados de tan solo 4 semanas para un fármaco que, posiblemente, se utilice de por vida. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | Estudio de corta duración (sólo 4 semanas de tratamiento). No se mide disminución de morbimortalidad. |

Estudio (referencia): Knapp et al. Am J Med.2001 (referencia 7).

Fecha de revisión: enero 2011

| | SI/NO | JUSTIFICAR |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | Habría que compararlo con la adición de otra resina y no frente a placebo. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | Son variables subrogadas. |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Se desconoce si los pacientes estaban adecuadamente controlados con estatinas o no las toleraban. |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es difícil la extrapolación de resultados de tan solo 6 semanas para un fármaco que, posiblemente, se utilice de por vida. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | Estudio de corta duración (sólo 6 semanas de tratamiento). No se mide disminución de morbimortalidad. |

Estudio (referencia): Bays H et al. Am J Cardiol. 2006 (referencia 8).

Fecha de revisión: enero 2011

| | SI/NO | JUSTIFICAR |
|------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | Habría que compararlo con la adición de otra resina y no frente a placebo. |
| ¿Considera adecuada la | NO | Son variables subrogadas. |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| variable de medida? | | |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Se desconoce si los pacientes estaban adecuadamente controlados con estatinas o no las toleraban. |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es difícil la extrapolación de resultados de tan solo 6 semanas para un fármaco que, posiblemente, se utilice de por vida. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | Estudio de corta duración (sólo 6 semanas de tratamiento). No se mide disminución de morbimortalidad. |

Estudio (referencia): Bays H et al. Curr Med Res Opin. 2006; 22, 11; 2191-200 (referencia 9).

Fecha de revisión: enero 2011

| | SI/NO | JUSTIFICAR |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | El comparador es placebo y no hay comparación del colesevelam frente a la ezetimiba. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | Son variables subrogadas. |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | SI | |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es difícil la extrapolación de resultados de tan solo 6 semanas para un fármaco que, posiblemente, se utilice de por vida. No hay resultados de morbimortalidad y es un periodo de evaluación muy corto para determinar el perfil de seguridad. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | NO | En una patología crónica no se entiende cómo se evalúa el resultado a las 6 semanas cuando el periodo de mínimo de seguimiento recomendado por la EMA es de 12 semanas. |

Estudio (referencia): Huijgen et al. Clin Ther 2010; 32: 615-25. (Referencia 11)

Fecha de revisión: enero 2011

| | SI/NO | JUSTIFICAR |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | Placebo. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | Son variables subrogadas. |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | SI | |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es difícil la extrapolación de resultados de tan solo 6 semanas para un fármaco que, posiblemente, se utilice de por vida. No hay resultados de morbimortalidad y es un periodo de evaluación muy corto para determinar el perfil de seguridad. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | No se entiende que la variable principal se determine a las 6 semanas y no a las doce, que es la duración del estudio (ciego) y la duración mínima recomendada por la EMA. |